

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Тимур Рауфович АЛИМОВ,
Лариса Ивановна ШЕВЧЕНКО,
Хамид Якубович КАРИМОВ,

Отдел молекулярной медицины и клеточных технологий,
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра гематологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ И ЕЁ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

For citation: T.R. Alimov, L.I. Shevchenko, H.Y. Karimov INFUSION THERAPY AT THE PRESENT STAGE OF DEVELOPMENT AND ITS ROLE AND IMPORTANCE IN RESTORING HOMEOSTASIS PARAMETERS IN CRITICAL CONDITIONS Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 2, pp. 156-168

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-2-26>

АННОТАЦИЯ

В представленном обзоре литературы освещены проблемы инфузионной терапии на современном этапе развития. Дается краткая классификация и история развития инфузионной терапии. Освещаются преимущества и недостатки различных групп инфузионных препаратов. Отдельное внимание уделяется инфузионным препаратам обладающих способностью устранять повреждения липидного компонента биомембран, из которых наиболее ценными представляются обладающие антиоксидантными мембраностабилизирующими и антигипоксантами свойствами. Описаны препараты, разработанные в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии (РСНПМЦГ) МЗ РУз. В заключение приводятся перспективы дальнейшего развития в разработке инфузионных препаратов нового поколения.

Ключевые слова: инфузионной терапии, инфузионные препараты, антиоксидантные, мембраностабилизирующие, антигипоксантами.

Timur Raufovich ALIMOV,
Larisa Ivanovna SHEVCHENKO,
Hamid Yakubovich KARIMOV

Republican specialized scientific-practical medical
center of hematology (RSSPMCH) MoH RUz

INFUSION THERAPY AT THE PRESENT STAGE OF DEVELOPMENT AND ITS ROLE AND IMPORTANCE IN RESTORING HOMEOSTASIS PARAMETERS IN CRITICAL CONDITIONS

ANNOTATION

The presented literature review highlights the problems of fluid therapy at the present stage of development. A brief classification and history of the development of infusion therapy are given. The advantages and disadvantages of various groups of infusion drugs are highlighted. Special attention is paid to infusion preparations with the ability to eliminate damage to the lipid component of biomembranes, of which the most valuable are those with antioxidant membrane stabilizing and antihypoxant properties. The drugs developed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology (RSNPMCH) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan are described. In conclusion, the prospects for further development in the development of new generation infusion preparations are given.

Key words: infusion therapy, infusion preparations, antioxidant, membrane stabilizing, antihypoxic.

Тимур Рауфович АЛИМОВ,
Лариса Ивановна ШЕВЧЕНКО,
Хамид Якубович КАРИМОВ
ЎзССВ Республика ихтисослаштирилган
гематология илмий-амалий тиббиёт маркази

**ҲОЗИРГИ РИВОЖЛАНИШ БОСҚИЧИДА ИНФУЗИОН ТЕРАПИЯ ВА УНИНГ
ГОМЕОСТАЗ ПАРАМЕТРЛАРИНИ ЎТА ОҒИР ШАРОИТЛАРДА ТИКЛАШДАГИ
ЎРНИ ВА АҲАМИЯТИ**

АННОТАЦИЯ

Тақдим этилган адабиётлар шарҳи ривожланишнинг ҳозирги босқичида суюқлик терапиясининг муаммоларини ёритиб беради. Қисқача тасниф ва инфузион терапиянинг ривожланиш тарихи берилган. Инфузион дориларнинг турли гуруҳларининг афзалликлари ва камчиликлари таъкидланган. Биёмембранларнинг липид таркибий қисмига этказилган зарарни бартараф этиш қобилиятига эга инфузион препаратларга алоҳида эътибор қаратилади, улардан энг қиммати антиоксидант мембранани стабиллаштирувчи ва антигипоксик хусусиятларига эга бўлганлардир. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида (РСНПМСГ) ишлаб чиқарилган дорилар тавсифланган. Хулоса қилиб айтганда, янги авлод инфузион препаратларини ишлаб чиқишда кейинги ривожланиш истиқболлари берилган.

Калит сўзлар: инфузион терапия, инфузион препаратлар, антиоксидант, мембранани стабиллашадиган, антигипоксик.

Проблема эффективной экстренной медицинской помощи при критических состояниях не теряет своей актуальности, что связано как с неуклонным ростом числа различных транспортных и производственных происшествий, приводящих к шокам различной этиологии, травмам, термическим повреждениям [14, с. 1-10]. Также наблюдается неуклонный рост числа интоксикаций, вызванных бытовыми и производственными факторами [1, с. 59-74]. Еще одной группой критических состояний, требующих рациональной инфузионной терапии являются кровопотери и состояния, сопровождающиеся гиповолемией, требующей использования наиболее эффективных и безопасных инфузионных кристаллоидных и коллоидных растворов [1, с. 68-84; 4, с. 73-77; 7, с. 1-16].

Целью данного обзора явилось освещение отдельных аспектов истории возникновения, развития и применения инфузионной терапии на современном этапе развития при различных критических состояниях.

Инфузионную терапию по праву можно считать основой лечения подобных состояний. Впервые идея о возможности введения различных жидкостей в кровеносное русло была высказана Уильямом Гарвеем в 1616 году, а первые эксперименты по их инфузии подопытным животным были проведены К. Рап в 1656 году. Однако первый успешный опыт инфузионной

терапии был проведен только 180 лет спустя, в 1832 году английским врачом Т. Latta, во время эпидемии холеры, в целях борьбы с обезвоживанием организма [9, с. 81-82].

Применение солевых растворов путем введения их в кровеносное русло для предотвращения смерти вследствие кровопотери было обосновано в 1869 году русским физиологом Тархановым И.Р., который обосновал их применение в экспериментах и на практике. Первое же применение всем известного физиологического (0.9%) раствора натрия хлорида относят к 10 июля 1881 года Н. Landerer. В 1918 году Blackfan и Махсу, была описана инфузионная терапия выполненная методом интраперитонеальной инфузии, выполненная с целью регидратации у детей при обезвоживании [5, с. 44-51].

В 1931 году Karelitz и Schick описали выполненный ими метод лечения детоксикации детей с обезвоживанием путем внутривенной инфузии 5% раствора декстрозы в сочетании с физиологическим раствором натрия хлорида или раствором Рингера [5, с. 44-51]. Использование данного метода доказало свою эффективность, позволив снизить детскую смертность с 63% до 23%. Обоснованию эффективности применения инфузионных работ во многом способствовали работы Gamble, Darrow, Crawford, Wallace и других авторов, позволившие определить природу внеклеточной жидкости.

В 30-е годы XX века проводились одни из первых разработок коллоидных инфузионных препаратов под руководством Филатова А.Н. Развитие реаниматологии в середине XX века ускоренными темпами, способствовало разработке новых инфузионных препаратов. К этому времени относят создание кровезаменителей различных типов, в том числе и способных к переносу кислорода. Благодаря этим явлениям в настоящее время мы обладаем широким арсеналом инфузионных препаратов [9, с. 81-82].

Именно в первой половине XX века были определены патофизиологические основы инфузионной терапии. Основной задачей терапии критических состояний является преодоление гипоксии, а также нормализация или сохранение водно-электролитного баланса [ВЭБ]. Именно нарушение дисбаланс в поступлении и выведении электролитов является основой для различных патологических состояний, в том числе и являющихся осложнениями инфузионной терапии.

Основными препаратами инфузионной терапии являются инфузионные препараты или так называемые кровезамещающие растворы (кровезаменители) согласно классификации предложенной Гаврилюком О.К. и Васильевым П.С. в модификации Хлябича К.Г., Мерзлова В.П. и Черненко Г. Т. (2001) представляющие собой водные растворы неорганических и органических веществ.

Развитие инфузионной терапии, совершенствование применяемых препаратов и программ является предметом исследования специалистов различных областей медицины и фармацевтики [4, с. 73-77]. Основной целью инфузионной терапии является не только восстановление водно-электролитного баланса, но внутриорганизменного гомеостаза, которое требует своевременной коррекции системных изменений [1, с. 68-84].

Под инфузионной терапией понимают внутрисосудистое введение различных по составу, специально предназначенных для данной цели, растворов. При этом объемы вводимых растворов должен быть сопоставимы с объемом циркулирующей плазмы,

Использование инфузионной терапии решает целый ряд задач:

- ✓ Восполнение объема циркулирующей крови и ликвидация гиповолемии
- ✓ Восстановление водно-электролитного баланса
- ✓ Восстановление кислотно-основного состояния
- ✓ Устранение интоксикации организма (детоксикация)
- ✓ Ликвидация нарушений реологии крови
- ✓ Устранение дисбаланса свертывающей системы крови
- ✓ Улучшение микроциркуляции и перфузии тканей
- ✓ Парентеральное питание

К системным изменениям, на устранение которых направлена инфузионная терапия также можно отнести дисбаланс в энергетическом обмене, а также, как было упомянуто выше,

нарушения в кислотно-основном равновесии, накопление в тканях, в крови и других биологических жидкостях эндогенных токсинов, изменения интенсивности процессов липопероксидации и состояния антиоксидантной системы. При этом все данные состояния, как правило, сопровождаются гипоксией и нарушениями микроциркуляции.

По составу, принципу по механизму действия все инфузионные растворы можно разделить на несколько групп.

Базисные инфузионные растворы глюкозы и электролитов – инфузионные препараты, применяемые для поддержания водно-электролитного баланса и отчасти для восполнения энергетических запасов организма и поддержания нормального уровня глюкозы.

Корректирующие растворы – растворы электролитов и гидрокарбоната натрия предназначенные для коррекции гидроионного и кислотно-щелочного баланса.

Растворы диуретиков, основная цель применения которых предупреждение почечной недостаточности, восстановление диуреза и детоксикация.

К препаратам гемодинамического действия можно отнести растворы, содержащие декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), гидроксиполукрахмалы – ГЭК (волювен, венофундин, волекам, гемохес, НАЕС-стерил, рефортан, рефортан-плюс, стабизол) и производные желатина (желатиноль, гелофузин) [17, с. 39-46; 27, с. 22-29].

Также можно выделить инфузионные препараты гемодинамического действия для малообъемной реанимации: гипертонический (7,2-7,5%) раствор натрия хлорида, гипер НАЕС, Венофундин плюс и др.

Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния.

Инфузионные растворы содержащие антигипоксантами – мафусол, полиоксифумарин, реамберин.

Переносчики кислорода (ПК), которым относят препараты перфторуглеродов (перфторан) и препараты содержащие гемоглобин (геленпол). ПК вводят с целью повысить кислородную емкость крови при больших (массивных) кровопотерях, тяжелой гипоксии при критических состояниях.

Препараты для парентерального питания (ППП) – поддерживающие энергетический и пластический баланс организма. В частности, можно выделить препараты содержащие пептиды (белковые гидролизаты), смеси аминокислот (инфезол-40, инфезол-100, аминоклазма, аминостерил, аминостерил гепа, валин)

Из существующих к сегодняшнему дню классификаций кровезамещающих инфузионных препаратов наиболее оптимальной можно считать классификацию Гаврилова О.К. (1973 г.). Согласно данной классификации выделяют гемодинамические кровезаменители, регуляторы водно-электролитного баланса, препараты для парентерального питания, инфузионные антигипоксантами/антиоксидантами, кровезаменители-«переносчики» кислорода, обладающие дезинтоксикационным и комплексным действием. Как правило, в отдельную группу выделяют препараты крови, например альбумин.

В целом все инфузионные растворы можно поделить на две основные группы: кристаллоидные и коллоидные кровезаменители. Кристаллоидные растворы занимают первое место по использованию.

Кристаллоидные растворы выполняют одну из основных функций – инфузионной терапии, адекватную гидратацию тканей. Другая важная задача нормализация электролитного состава. Как правило, в качестве основного электролита выступают ионы натрия – основной компонент внеклеточной жидкости [26, с. 66–69]. При этом, большая часть натрия в организме локализуется за пределами сосудистого русла, с чем связан достаточно быстрое покидание сосудистого русла большей части данного электролита и введенной жидкости, что можно наблюдать при применении кристаллоидных растворов [34, с. 375-390].

При этом натрия хлорид и рингер-лактат и схожие по составу препараты остаются наиболее используемыми врачами реаниматологами и медицинскими специалистами различного профиля инфузионными препаратами [19, с. 39-44].

Несмотря на распространённость 0,9% раствор хлорида натрия не является физиологичным, особенно по сравнению с другими кристаллоидными инфузионными растворами и, особенно, при сравнении с «Физиологическим» (0,9%) раствором, который содержит только два иона – натрия и хлорида, содержание которых в нем значительно превосходит физиологические значения в организме. Осложнениями избыточного применения такой несбалансированной среды может стать развитие гиперхлорэмического метаболического ацидоза, вероятность развития которого прямо пропорционально объёму введенного раствора [29, с. 43-53].

Один из важных вопросов инфузионной терапии – адекватное по объёму их назначение. Нужно учитывать, что введение 1 литра раствора «Рингер-лактат» или схожего по составу инфузионного препарата способствует увеличению объёма циркулирующей крови на 60 мл на 0,5 м² и приводит к соответствующему распределению ионов в организме. Дисбаланс электролитного состава крови, который может быть вызван введением инфузионных препаратов, может приводить к сдвигу кислотно-основного состояния. Только знание особенностей составов наиболее используемых инфузионных препаратов и механизма их действия сможет помочь в правильности назначения инфузионной терапии.

Раствор «Рингер-Лактат» - традиционно применяемый, изотонический, кристаллоидный раствор. Относительно физиологического (0,9%) раствора натрия хлорида более физиологичен. В его состав, помимо натрия хлорида, включены соли кальция, калия, а в качестве буфера – молочная кислота (лактат), обладающая способностью к соединению с водородными ионами, влияя т.о. на pH крови. Однако, нельзя считать данный препарат достаточно сбалансированным по электролитному составу. Ионы калия способны оказывать негативное воздействие на функцию почек, а также на восстановление кровотока при критических состояниях сопровождающихся нарушениями кровообращения, что вынуждает с осторожностью назначать данный препарат при патологии почек и надпочечников, а также у пациентов с геморрагическим шоком. К еще одному недостатку можно причислить несовместимость с препаратами, активность которых может быть ингибирована при взаимодействии с ионами кальция. Также, несмотря на большую сбалансированность, по сравнению с «физиологическим» раствором Лактат, входящий в состав препарата «Рингер-лактат» подвергается метаболизму в печени, где может быть конвертирован до глюкозы или бикарбоната, обладающего буферными свойствами [19, с. 39-44]. При этом его буферную емкость нельзя считать достаточной при шоковых состояниях [30, с. 1-183].

Не менее известным и широко применяемым препаратом можно считать «Нормосоль», обладающий более выраженными буферными свойствами, с чем связана более выраженная, чем у рингер-лактатат способность к нормализации pH среды. К еще одному преимуществу можно отнести наличие ионов магния, вместо кальция. Это обстоятельство предупреждает развитие нарушений и осложнений со стороны кровообращения, в частности помогает избежать развития индуцированной ионами кальция вазоконстрикции. В то же время, наличие у ионов магния вазодилаторных свойств, может препятствовать компенсаторной вазоконстрикции и иметь негативные последствия для нормализации кровообращения при гиповолемии [30, с. 1-183].

Также в прошлом широкое распространение имело применение растворов глюкозы. Однако в последнее время, в связи с накапливающимися знаниями о последствиях и осложнениях связанных с использованием инфузионных растворов глюкозы, можно наблюдать тенденцию к сокращению показаний для их применения. В частности это связано с усугублением ишемических повреждений мозга при назначении растворов глюкозы, которая при введении в условиях церебральной ишемии способствует активации анаэробного гликолиза и накоплению лактата. Накопление молочной кислоты, в свою очередь, усугубляет ишемию центральной нервной системы (ЦНС) и может способствовать увеличению уровня летальности. Об этом свидетельствуют данные по смертности при сердечно-легочной реанимации, при которых вводили растворы глюкозы. Также по данным литературы у детей младше 4-х-5-ти лет рекомендовано избегать назначения 5% раствора глюкозы и следует

назначать 1% растворы глюкозы, а в более старшем возрасте у детей рекомендовано применение кристаллоидных инфузионных растворов, не содержащих глюкозу. У детей рекомендация применять глюкозу в составе инфузионной терапии, связана с опасностью возникновения гипогликемии, вследствие более активного метаболизма, и как следствие, риском повреждения ЦНС [5, с. 44-51].

В то же время по данным литературы известно о том, что критические состояния нередко сопровождаются повышением концентрации глюкозы, даже если она не была введена в ходе инфузионной терапии, что обусловлено активацией процессов гликолиза и замедлением её утилизации.

Еще одним из осложнений инфузионной терапии, в частности при введении гипотонических инфузионных растворов, можно считать гипонатриемию, которая может явиться причиной отека мозга и как следствие необратимых неврологических нарушений и даже летального исхода [36, с. 1225–1238]. Так, согласно рекомендациям Национального агентства по безопасности Объединенного королевства (UK) (Великобритании) не рекомендуется применение рутинное применение гипотонических инфузионных растворов [35, с. 813–817]. При этом, не следует забывать о том, что возможны случаи непреднамеренной гипонатриемии, которые могут возникать даже на фоне изначально нормальных значений натрия в крови, при использовании гипотонических инфузионных растворов [36, с. 1225–1238]. Другим осложнением инфузионной терапии может стать гипернатриемия. Так, чтобы избежать данного осложнения, согласно рекомендациям Zunini G.S. et al. (2011), в педиатрической практике рекомендуется вместо 0,9%-ного раствора натрия хлорида рекомендуют вводить «Рингер-лактат», а по рекомендациям других авторов с этой же целью рекомендуют – введение 5%-ного раствора раствора декстрозы, в сочетании с 0,3% раствором натрия хлорида [37, с. 1370–1374].

Еще одним фактором можно назвать нарушение микроциркуляции. Дегидратация, сопровождающая многие критические состояния может приводить к нарушению реологических свойств крови, т.е. нарушению её способности к ламинарному течению в микроциркуляторном русле или её текучести, которая обусловлена совокупностью свойств клеточных и плазменных факторов. На реологические свойства влияют и подвижность, способность к деформации и агрегационная активность эритроцитов в сочетании с вязкостью и осмолярностью жидкой части крови.

Как известно, именно на уровне микроциркуляторного русла в процессе воспалительной реакции, сопровождающей самые различные патологические состояния, происходит наибольшее сопротивление кровотоку. От функциональных свойств эритроцитов, их способности к деформации, зависят реологические параметры на уровне микроциркуляторного русла. В то же время эластичность эритроцитарной мембраны и состояния эритроцитов в целом, напрямую зависит от энергетических ресурсов клеток. Именно состояние энергетических ресурсов может обеспечить протективный эффект всех слоев мембраны эритроцитов от окисления, а также восстановления протеинов и аминокислот в общей структуре цитоскелета мембраны [13, с. 69-70].

В то же время большинство инфузионных препаратов позволяет лишь восполнить объем жидкости и уменьшить степень вязкости жидкой части крови, восстанавливая функционирование микроциркуляторного русла, однако это не способно существенно повлиять на функциональные свойства поврежденных при критических состояниях, сопровождаемых гипоксией и ацидозом, эритроцитов и не в состоянии улучшить газообмен. Повреждение мембран эритроцитов увеличивает вероятность гемолиза, при котором наблюдается выход ионов железа кровеносное русло, что стимулирует интенсивность процессов свободнорадикального окисления [20].

У каждой группы инфузионных препаратов имеется свой спектр показаний для применения. Если, переливание кристаллоидных препаратов лучше компенсирует потерю интерстициальной жидкости, то для относительно длительного восполнения потерянного объема циркулирующей крови более эффективны коллоидные препараты [23, 25, 45, 67].

Восполнение потери объема циркулирующей жидкости эффективнее при применении коллоидов, а коррекция потери интерстициальной жидкости посредством переливания кристаллоидов.

К наиболее известным к настоящему времени широко используемым коллоидным инфузионным препаратам относят 6% гидроксипропилькрахмалы [27, с. 22-29]. Основным принципом действия такого рода инфузионных препаратов является восстановление гемодинамики.

Основная причина патологических процессов в человеческом организме, вызывающих преждевременное старение и развитие многих болезней – избыточное накопление в организме кислородных свободных радикалов, то есть оксидантный стресс. За счет вредного воздействия свободных радикалов повреждаются стенки сосудов, мембраны, окисляются липиды. Концентрация свободных радикалов возрастает за счет снижения естественной антиоксидантной системы человека, вызванной воздействием радиации, УФ-облучения, курения, алкоголизма, некоторых лекарств, постоянных стрессов, некачественной загрязненной пищи [21].

В остром периоде травмы, вызванной различными этиологическими факторами, на фоне повышенной сосудистой проницаемости и секвестрации плазмы в интерстициальное пространство формируется относительная и абсолютная гиповолемия и как следствие централизация кровообращения [1], что приводит к существенным нарушениям регионарного и периферического кровотока. Нарастающие нарушения микроциркуляции сопровождаются тканевой гипоксией, активацией анаэробного гликолиза, образованием активных форм кислорода (АФК), которые одновременно запускают процессы свободнорадикального окисления (СРО) с последующим повреждением клеточных мембран и гибелью клетки [2].

Основным процессом в таких случаях является эндогенная интоксикация, которая сопровождает практически любой патологический процесс. Ведущим фактором при этом является эндогенная интоксикация и гипоксия. Эндогенную интоксикацию описывают как патологическое состояние, вызванное токсическими веществами эндогенного происхождения [1]. Среди процессов, приводящих к эндотоксикозу, существенную роль играют приводящие в дестабилизации клеточных мембран, вызванные активацией процессов липопероксидации.

Подавляющее большинство существующих на фармацевтическом рынке инфузионных препаратов неспособны эффективно уменьшать активность процессов липопероксидации и восстанавливать энергетический обмен в клетках. Применение при критических состояниях несбалансированных растворов может приводить к увеличению осмолярности за счет повышения содержания натрия в сыворотке крови или же способствовать повышению концентрации ионов хлора в крови и снижению рН-крови.

Основной целью применения инфузионных растворов можно считать критические состояния, сопровождаются гипоксией, вызванной превышением энергопотребности клетки её обеспеченности энергией, связанной с энергопродукцией.

К препаратам, которые могут быть наиболее эффективны в поддержании энергетического баланса, устранения гипоксии и окислительного стресса можно отнести инфузионные антигипоксанта/антиоксиданты – растворы фумарата, и растворы сукцината [18, с. 85-94; 21, с. 87-91; 23, с. 836-842].

Из представленного на современном фармацевтическом рынке широкого спектра лекарственных инфузионных препаратов обладающих способностью устранять повреждения липидного компонента биомембран, из которых наиболее ценными представляются обладающие антиоксидантными мембраностабилизирующими и антигипоксантами свойствами [3, с. 294-294].

Как правило, это зарубежные препараты, из которых далеко не все из которых зарегистрированы и разрешены к применению на территории республики Узбекистан. К инфузионным препаратам, содержащим антиоксиданты можно отнести реамберин, ремаксол [11, с. 24-29; 12, с. 64-69]. Так, «Реамберин», содержит N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-

метил-аммония, натрия сукцинат (1,5%), препарат. Как известно Реамберин обладает антигипоксическим, антиоксидантным действием, оказывает положительный эффект.

Из отечественных инфузионных препаратов аналогичного действия необходимо упомянуть, разработанный в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови (НИИГиПК) МЗ РУз (ныне Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (РСНПМЦГ) МЗ РУз), «Сукцинасол», обладающий антиоксидантным и антигипоксическим действием. Основным действующим веществом препарата «Сукцинасол» является янтарная кислота – энергетический субстрат, обладающий антиоксидантным и антигипоксическим действием.

Янтарная кислота позволяет уменьшить вредное воздействие свободных радикалов и эффективно восстанавливает активность ферментов антиоксидантной системы и антиоксидантный статус в целом, а также обладает антигипоксическими свойствами [10, с. 375-381; 22, с. 67-71]. Янтарная кислота – универсальный промежуточный продукт обмена, образующихся в цикле трикарбоновых кислот, куда попадают двууглеродные молекулы ацетила из обменных реакций углеводов, белков и липидов. В физиологических условиях они диссоциированы в виде аниона – сукцината. [10, с. 375-381].

Также препарата «Сукцинасол» обладает сбалансированным электролитным составом, способным восстанавливать водно-электролитный обмен.

Эффективность препарата «Сукцинасол» была доказана при различных критических патологических состояниях и он успешно применяется в практическом здравоохранении.

Методы инфузионной терапии продолжают развиваться. В последние годы в РСНПМЦГ МЗ РУз были разработаны новые кровезаменители «Реоманнисол» и «Реоамбрасол».

Как уже было упомянуто выше значительный интерес для практического здравоохранения представляют коллоидные инфузионные препараты. Однако, несмотря на огромное количество гетерогенных коллоидных плазмозамещающих растворов, без которых инфузионная терапия не может обойтись, направленных на восстановление объема циркулирующей крови, увеличения коллоидно-осмотического давления, нормализацию центральной гемодинамики микроциркуляции и метаболизма, ни один из них не способен восстанавливать функции клеток и сохранять их жизнедеятельность.

В связи с этим перспективным является создание кровезаменителей с широкими функциональными возможностями, восстанавливающими жизнеспособность клетки, которые позволят снизить число летальных исходов в критических состояниях.

Растительные полисахариды являются важным классом биополимеров, входят в состав практически всех растений и выполняют разные специфические функции, обладают широким спектром биологического действия, могут быть ценным сырьём для фармацевтической, промышленности, и новыми источниками лекарственных средств, обладающих антибиотической, противовирусной, противоопухолевой, антидотной активностью. Кроме того, они способствуют выведению из организма токсичных веществ, холестерина, тяжёлых металлов, радионуклидов и препятствует образованию свободных радикалов, восстанавливают повреждённые клетки, а также являются антирадиационным средством, активизируют иммунную систему. Используя свойства новых комплексных полисахаридов и естественных метаболитов, будут созданы кровезаменители нового класса, обладающие мембранопротекторным, биостимулирующим, гемодинамическим, антиоксидантным и дезинтоксикационным действиями и изучены их свойства сохранять клетки в изолированном виде для создания консервантов.

В связи с этим, в РСНПМЦГ МЗ РУз был разработан еще один препарат «Реоамбрасол», содержащий полисахаридный комплекс, разработанный в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова (ИХРВ) Академии Наук Республики Узбекистан. На препарат был получен патент [32, с. 59-59].

Еще один кровезаменитель, разработанный в РСНПМЦГ - «Реоманнисол», представляет собой комбинированный инфузионный препарат, в состав которого в качестве основных

фармакологически активных веществ включены сукцинат натрия и маннитол. Сукцинат натрия, который образуется вследствие взаимодействия янтарной кислоты и натрия гидрокарбоната является естественным метаболитом цикла Кребса, способен окисляться в тканях при снижении парциального давления кислорода, когда окисление НАД-зависимых субстратов прекращается. Принимая во внимание тот факт, что скорость фосфорилирования янтарной кислоты значительно выше, чем НАД — зависимых субстратов, в единицу времени за счет янтарной кислоты синтезируется больше АТФ, что объясняет эффективность применения препаратов содержащих янтарную кислоту и сукцинат натрия при критических состояниях сопровождающихся гипоксией.

Также в препарате «Реоманнисол» содержится Маннитол известный осмотический диуретик и антиоксидант. Сочетание антиоксидантов сукцината натрия и маннитола, является полифункциональным ингибитором свободнорадикального перекисного окисления липидов, взаимодействует с липопротеидами низкой плотности, повышая их резистентность к свободнорадикальному окислению.

При введении в сосудистое русло препарат «Реоманнисол» снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, увеличивает внутриклеточное накопление макроэргических соединений – АТФ, креатинфосфата, активизирует антиоксидантную систему ферментов и является полифункциональным ингибитором свободнорадикального перекисного окисления липидов, взаимодействует с липопротеидами низкой плотности, повышая их резистентность к свободнорадикальному окислению, а также ингибирует перекисидацию липидов крови, ингибирует процесс ПОЛ в ишемизированных органах, оказывает стабилизирующее действие на мембраны клеток головного мозга, миокарда, печени, почек; стимулирует репаративные процессы в миокарде и печени. Препарат оказывает регулирующее действие на водно-солевой обмен и активизирует энергетический обмен, нормализует кислотно-основное состояние не только за счет пассивной нейтрализации недоокисленных продуктов в крови, но и нормализации метаболических процессов в клетках. Улучшает микроциркуляцию, восстанавливает гемодинамические показатели и функцию сердечной мышцы при различных видах кровопотери, шоках, физических нагрузках.

Препарат рекомендуют применять в составе комплексного лечения гипоксических состояний различного генеза обусловленных искусственным наркозом, ранним послеоперационным периодом, массивной кровопотерей и другими нарушениями кровообращения органов и тканей.

Высокая степень антиоксидантных свойств, препарата «Реоманнисол», обусловлена синергизмом свойств маннитола и сукцинасола, входящих в состав реоманнисола, антиоксидантный эффект от применения которых по отдельности менее выражен.

Таким образом, препарат «Реоманнисол» обладает антигипоксическим, антиоксидантным, реологическим, противошоковым, дезинтоксикационным, диуретическим действием [8, с. 37-37].

Однако несмотря на эффективность вышеуказанных препаратов, при ряде патологических состояний коррекция возможна лишь при применении препаратов парентерального питания (ППП). Современные достижения в этой области позволяют широко использовать этот метод не только для коррекции питательной недостаточности при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кахексии, но и для длительной поддержки питательного статуса у больных с поражениями головного мозга (кома, кровоизлияния), соматическими, онкологическими, психическими или инфекционными заболеваниями, а также у получающих агрессивные методы лечения (химиолучевая терапия и т. д.) [45, с.11-14; 16, с. 1-25; 28, с. 987-1001].

Лучшими средствами питания таких больных являются смеси чистых аминокислот, составленные по определённым рецептурам, так как синтез белка может происходить только из свободных аминокислот. Азотистые препараты, применяемые для парентерального питания, должны содержать в сбалансированном составе все незаменимые аминокислоты и в достаточном количестве так называемый заменимый азот (глицин и др.) [28, с. 987-1001].

Одним из критериев адекватности парентерального питания больных и пострадавших в критических состояниях является восстановление гомеостаза, поддержание белкового обмена на должном уровне с целью снижения гиперкатаболической реакции организма и обеспечения пластических процессов. В настоящее время существует ряд, широко применяемых в медицине, препаратов, сбалансированных по содержанию незаменимых и заменимых аминокислот – Инфезол 40, Инфезол 100 («Берлин-Хеми», Германия), Аминоплазмаль Е 5 %, 10 % («Б. Браун», Германия), Аминосол – 600, 800, КЕ («Хемофарм», Югославия).

Зарубежные препараты отвечают основным требованиям, предъявляемым к современным аминокислотным растворам. Вместе с тем в их составах отсутствуют антиоксиданты необходимые для жизнедеятельности клетки в интенсивной терапии критических состояний. Очевидно, что в широкой клинической практике предпочтение будут иметь растворы аминокислот, содержащие антиоксиданты, обладающие наилучшими фармакологическими характеристиками. Существующие на сегодняшний день зарубежные препараты подобного состава и действия весьма дороги, что ограничивает их широкое применение в медицине. Также зарубежные препараты парентерального питания (ППП) могут обладать рядом побочных действий: вызывать нарушения метаболизма: глюкозы – гипергликемия, гипогликемия, гиперкапния; жиров – синдром недостаточности незаменимых жирных кислот, синдром жировой перегрузки; белков – гипераммониемия; нарушения функции печени; электролитные нарушения; дефицитные состояния (по витаминам и микроэлементам); отсутствие энтеральной стимуляции; эндотоксикоз.

В связи с этим в РСНПМЦГ МЗ РУз был разработан новый. Был создан кровезаменитель, содержащий аминокислоты и комплекс антиоксидантного действия с широким спектром действия, способный к синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления при тяжелых заболеваниях различной этиологии, связанных с нарушениями белково-энергетического обмена [6]. Были проведены исследования эффективности нового аминокислотного кровезаменителя при белково-энергетической недостаточности и гелиотриновой интоксикации [25, с. 49-52]. Планируется проведение дальнейших доклинических и клинических исследований данного препарата, для последующего получения разрешения на клиническое применение и дальнейшего его внедрения в клиническую практику.

Новым этапом в разработке инфузионных препаратов нового поколения может стать разработка и внедрение в медицинскую практику антигипоксантов, способных корректировать нарушения энергетического обмена и их последствия и повышать тем самым устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию. Однако, существующий на сегодняшний день арсенал лекарственных препаратов с антигипоксическим действием не отвечает в полной мере современным требованиям доказательной медицины, а большинство применяемых препаратов относятся к категории «с недоказанной терапевтической эффективностью».

Именно разработка новых препаратов антигипоксического действия и исследование эффективности их действия на молекулярном уровне может стать новой страницей в истории развития инфузионной терапии.

Заключение.

В заключение необходимо отметить, что в РСНПМЦГ МЗ РУз создаются кровезаменители – препараты для инфузионной терапии различного спектра действия, не только не уступающие зарубежным аналогам, но и имеющие преимущества перед ними.

Список литературы:

1. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребенников В.А., Диордиев А.В., Жиркова Ю.В., Кочкин В.С., Лазарев В.В., Лекманов А.У., Матинян Н.В., Пшениснов К.В.,

- Степаненко С.М., Цыпин Л.Е., Щукин В.В., Хамин И.Г. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. №2. – С. 68-84. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-po-provedeniyu-infuzionno-transfuzionnoy-terapii-u-detey-vo-vremya-hirurgicheskikh-operatsiy>
2. Александрович Ю.С., Пшениснов К. В. Инфузионные антигипоксантаы при критических состояниях у детей // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10. – №. 3. – С. 59-74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infuzionnye-antigipoksanty-pri-kriticheskikh-sostoyaniyah-u-detey>
 3. Власов А. П. и др. Антиоксиданты в повышении детоксикационной способности организма //Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 2. – С. 294-294. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2014/2/156.pdf>
 4. Гирш А. О. и др. Современная методология инфузионной терапии у больных с шоком //Современные технологии в медицине. – 2012. – №. 3. – С. 73-77. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-metodologiya-infuzionnoy-terapii-u-bolnyh-s-shokom>
 5. Ермолаева К.Р., Лазарев В.В. Применение кристаллоидных препаратов в инфузионной терапии у детей (обзор литературы) // Детская больница 2013 . – № 3 . – С. 44-51.
 6. Заявка на патент «Полифункциональный аминокислотный кровезаменитель» № IAP 2020 0473 от 30.10.2020.
 7. Ильинский А.А., Молчанов И.В., Петрова М.В. Интраоперационная инфузионная терапия в периоперационном периоде //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 2. – №. 12. – с. 1-16.
 8. Каримов Хамид Якубович, Шевченко Лариса Ивановна, Стафорова Елена Юрьевна, Кузьмичева Екатерина Львовна Состав кровезаменителя / Патент № IAP 05053 от 17.09.2012. (дата регистрации 17.06.2015) // Расмий ахборотнома, - №7(171). – 31.07.2015. – С.37-37. URL: [http://baza.ima.uz/upload/Bulletin/2015/08%20\(194\)%2031-12-2015/bul7-2015.pdf](http://baza.ima.uz/upload/Bulletin/2015/08%20(194)%2031-12-2015/bul7-2015.pdf)
 9. Куркина И.А., Маевская М.В., Тихонов И.Н., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. Инфузионная терапия при хронических заболеваниях печени // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3) – С. 81-82.
 10. Никитина Е. В., Романова Н. К. Янтарная кислота и её соли как индивидуальные антиоксиданты и генопротекторы // Вестник Казанского технологического университета. 2010. №10. – С. 375-381. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/yantarnaya-kislota-i-eyo-soli-kak-individualnye-antioksidanty-i-genoprotektory>.
 11. Орлов Ю.П. и др. Место ремаксола как гепатопротектора и антиоксиданта в интенсивной терапии распространенного перитонита //Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60. – №. 6. – С. 24-29. <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-remaksola-kak-gepatoprotektora-i-antioksidanta-v-intensivnoy-terapii-rasprostranennogo-peritonita>
 12. Орлов Ю. П. и др. Эффективность и безопасность сбалансированного раствора с антиоксидантной направленностью реамберин в интенсивной терапии перитонита и острой кишечной непроходимости //Хирургия. – 2012. – Т. 2. – С. 64-9. URL: <http://www.as-ma.com.ua/Library/Rmb/RmbEfBezPeritonitNeproh/rmb.pdf>
 13. Орлов Юрий Петрович, Лукач Валерий Николаевич, Чекмарев Г. В., Глущенко Андрей Викторович, Житенев Сергей Борисович Возможности коррекции реологических свойств крови в интенсивной терапии у пациентов с перитонитом и острой кишечной непроходимостью // Вестн. хир.. 2013. №4. С. 17-22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-korreksii-reologicheskikh-svoystv-krovi-v-intensivnoy-terapii-u-patsientov-s-peritonitom-i-ostroy-kishechnoy-neprokhodimostyu>
 14. Очеретнюк А. А., Яковлева О. А., Паламарчук О. В. Коррекция морфологических изменений в легких крыс инфузионными растворами при экспериментальной ожоговой

- болезни //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – №. 2. – С. 1-10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-morfologicheskikh-izmeneniy-v-legkih-krysinfuzionnymi-rastvorami-pri-eksperimentalnoy-ozhogovoy-bolezni>
15. Поляковская О.В., Далингер А.Е., Инфузионная терапия: некоторые аспекты в современных условиях // Травма, 2014. – №5 – Т.15 – С.11-14.
16. Почепень О.Н. Нутритивная поддержка у тяжелообожженных // Учебно-методическое пособие,- Минск БелМАПО. – 2009. – С. 1-25.
17. Прасмыцкий, О.Т., Грачев С.С. К вопросу о переливании коллоидных растворов при инфузионной терапии // Медицинский журнал. – 2015. - № 1. - С. 39-46.
18. Селиванов Е. А. и др. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи //Медицина экстремальных ситуаций. – 2012. – №. 1 (39). – С. 85-94.
19. Соколов А.С., Никонов В.В., Курсов С.В., Феськов А.Э. Место сбалансированных инфузионных растворов на основе лактата натрия в современной инфузионной терапии // МНС. 2017. №1 (80). – С. 39-44. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-sbalansirovannyhinfuzionnyh-rastvorov-na-osnovelaktata-natriyav-sovremennoy-infuzionnoy-terapii>
20. Сорокина Е.Ю. Рациональная инфузионная терапия как компонент периоперационной интенсивной терапии у больных хирургического профиля // Медицина неотложных состояний¹ 5 (52) • 2013 С. 69-70. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-infuzionnaya-terapiya-kak-komponent-perioperatsionnoy-intensivnoy-terapii-u-bolnyh-hirurgicheskogo-profilya>
21. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Фадеев Р.В., Гипарович М.А., Юсифов С.А., Столяров И.К., Пшенкина Н.Н. Использование антигипоксантных инфузионных растворов в хирургии //Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6. – №. 1. – С. 87-91. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-antigipoksantnyh-infuzionnyh-rastvorov-v-hirurgii>
22. Стельмах В. В., Радченко В. Г., Козлов В. К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах //Терапевтический архив. – 2011. – Т. 2. – С. 67-71. <http://www.asma.com.ua/Library/Rmb/RmbMetabolKorrVirGep/Rmb.pdf>
23. Стельмах Виктория Валерьевна, Некрасова А.С., Козлов В.К., Котив М.Я., Карпенко М.Н. Эффективность комбинированной терапии сукцинат содержащими лекарственными препаратами неалкогольной жировой болезни печени // Клиническая медицина. 2016. – №11. – С. 836-842. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kombinirovannoy-terapii-suksinat-soderzhaschimi-lekarstvennymi-preparatami-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni> (дата обращения: 21.06.2020).
24. Стуканов М.М., Лукач В.Н., Гирш А.О., Юдакова Т.Н., Мамонтов В.В., Максимишин С.В. Оценка параметров гомеостаза электромагнитного и кислотно-щелочного баланса у больных в состоянии геморрагического шока при использовании различных вариантов инфузионной терапии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; (5): 51-55. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2011/5/030023-12072011510>
25. Толипова З.Б., Шевченко Л.И., Сайфутдинова З.А. Влияние нового кровезаменителя на состояние показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при белковом голодании в экспериментальных условиях // MATERIALY XVI MEZINARODN VEDECKO – PRAKTICKA KONFERENCE “M O D E R N VYM OZENOSTI VEDY” 22 - 30 ledna 2020 r. Volume 11. – С. 49-52.
26. Уинтер В., Заболотский А. Периоперационная инфузионная терапия у детей // Анестезиология и реаниматология, 2010, №1, с. 66–69.

27. Халикова Е. Ю. Безопасность и эффективность использования препаратов гидроксиэтилкрахмала в программах инфузионной терапии //Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – №. 5. – С. 22-29.
28. Ханевич М.Д., Гипарович М.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Селиванов Е.А. Опыт применения конфумина в лечении взрослых пациентов с онкопатологией // Medline.ru. 2012 – С. 987-1001; <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art82.html>
29. Черний В.И. Актуальные аспекты инфузионной терапии // Медицина неотложных состояний 2015 №3 (66) – С. 43-53. www.mif-ua.com
30. Черний В.И., Колесников А.Н., Олейников К.Н., Егоров А.А., Билошапка В.И. Рациональная инфузионная терапия. – Донецьк.: Друк ТОВ «Каштан» - 2012 – С. 1-183.
31. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Рахманбердиева Р.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Полифункциональный кровезаменитель гемодинамического действия / Патент IAP 06029 от 28.10.2015 // Расмий ахборотнома, 2019. – № 11(223) – С. 59-59. URL: [http://baza.ima.uz/upload/Bulletin/2019/11\(223\)%2030-11-2019/bul-11.pdf](http://baza.ima.uz/upload/Bulletin/2019/11(223)%2030-11-2019/bul-11.pdf)
32. Шилов Виктор Васильевич, Шикалова Ирина Анатольевна, Васильев Сергей Анатольевич, Батоцыренов Баир Васильевич, Андрианов Андрей Юрьевич Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем // Клиническая медицина. 2013. №2. – С. 45-48. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korreksiya-metabolicheskikh-rasstroystv-v-lechenii-alkogolnyh-porazheniy-pecheni-u-bolnyh-s-ostryimi-otravleniyami-alkogolem> (дата обращения: 21.06.2020).
33. Bailey A.G., McNaul P.P., Jooste E., Tuchman J.B. Perioperative Crystalloid and Colloid Fluid Management in Children: Where Are We and How Did We Get Here? // Anesthesia & Analgesia: February 2010 - Volume 110 - Issue 2 - p 375-390.
34. Drysdale, S.B., Coulson, T., Cronin, N. et al. The impact of the National Patient Safety Agency intravenous fluid alert on iatrogenic hyponatraemia in children. Eur J Pediatr 169, 813–817 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00431-009-1117-7>
35. Moritz M.L., Ayus J.C. New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. Pediatr Nephrol. 2010; 25 (7): 1225–1238.
36. Zunini G.S., Rando K.A.E., Cox R.G. Fluid Replacement in Craniofacial Pediatric Surgery: Normal Saline or Ringer's Lactate? J craniofacial surgery Jul, 2011; 1370–1374.