

УДК 616.717.001.17- 031.61- 089

© Г. П. КОЗИНЕЦЬ¹, О. І. ОСАДЧА², Г. М. БОЯРСЬКА², Н. П. ІСАЄНКО³, Ю. А. СОЛОДКИЙ³,
О. О. ШМАТОВА³Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика¹
ДУ "Інститут гематології та трансфузіології НАМН України"²
Центр термічної травми та пластичної хірургії КМКП № 2³

Клінічна ефективність застосування препаратів гідроксиетилкрохмалю нового покоління у хворих з поширеними опіками при розвитку септичних ускладнень

H. P. KOZYNETS¹, O. I. OSADCHA², H. M. BOIARSKA², N. P. ISAIENKO³, Yu. A. SOLODKYI³, O. O. SHMATOVA³National Medical Academy of Postgraduate Education by P. L. Shupyk¹
SI "Institute of Hematology and Blood Transfusion NAMS of Ukraine"²
Centre of Thermal Trauma and Plastic Surgery KCCH № 2³

CLINICAL EFFICIENCY OF HIDROKSYETYLSTARCH NEW GENERATION IN THE PATIENTS WITH GENERALIZED BURNS AT THE DEVELOPMENT OF SEPTIC COMPLICATIONS

Визначено клінічну ефективність застосування трансфузійної терапії з використанням препаратів гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) нового покоління у дорослих з опіками при розвитку септичних ускладнень. У результаті проведених досліджень встановлено, що при розвитку септичних ускладнень застосування в трансфузійній терапії ГЕК зменшує прояви ендогенної інтоксикації, сприяє покращенню реологічних показників периферичної крові та збереженню функціональних можливостей фагоцитуючих клітин на оптимальному рівні.

The clinical efficiency of transfusion therapy using drugs hidroksyetylstarch (HES) of new generation in adults with burns in the development of septic complications was determined. As a result of the studies were found that the use of HES in transfusion therapy of septic complications reduces symptoms of endogenic intoxication, improves the rheological parameters of peripheral blood and saves the functional capacity of phagocytic cells at an optimal level.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. До одних з найбільш небезпечних станів, що несуть безпосередню загрозу життю, відносять тяжкі травматичні пошкодження, а також опіки та пов'язані з ними септичні ускладнення. При опіковому сепсисі швидке відшкодування інтравазальних втрат рідини є найважливішим, патогенетично зумовленим завданням інтенсивної терапії. При цьому своєчасність і повноцінність трансфузійної терапії, що проводиться при септичних ускладненнях у хворих з тяжкими опіками, є основним чинником, що визначає розвиток ранніх, відстрочених і пізніх ускладнень у даного контингенту хворих.

Традиційне застосовування в практиці лікування поширених опіків препаратів декстрану в даний час поступається своїми позиціями препаратам гідроксиетилкрохмалю (ГЕК), що зумовлено більшою клінічною безпекою останніх при оцінці "ефект/безпека" та відшкодуванням внутрішньосудинного дефіциту і стабілізацією гемодинаміки [4–6].

Численні публікації відзначають значно нижчу частоту розвитку алергічних реакцій і менший вплив на згортальну функцію крові при використанні препаратів ГЕК порівняно з препаратами декстрану [7–11].

Одним з препаратів подібної дії є препарат нового покоління "Гековен" виробництва ЗАТ "Інфузія" (Україна), що містить гідроксиетилкрохмаль (середня молекулярна маса 130 000, ступінь молярного заміщення 0,4).

Гідроксиетилловий крохмаль структурно подібний до глікогену, що пояснює його високу толерантність і низький ризик анафілактичних реакцій. Гековен відрізняється високою стабільністю розчину.

Мета роботи: визначити клінічну ефективність препарату нового покоління "Гековен" виробництва ЗАТ "Інфузія" (Україна) при проведенні трансфузійної терапії в лікуванні постраждалих з поширеними опіками при розвитку септичних ускладнень.

Матеріали і методи. Проведено дослідження ефективності трансфузійної терапії з використанням

препарату “Гековен” виробництва ЗАТ “Інфузія” (Україна) в лікуванні 25 постраждалих з опіками II–III ступенів площею 20–60 % поверхні тіла, віком від 22 до 60 років (перша клінічна група) при септичних ускладненнях, які перебували на стаціонарному лікуванні в Центрі термічної травми та пластичної хірургії.

Препарат застосовували в схемі трансфузійної терапії в дозі 400–800 мл протягом 3–5 діб при розвитку тяжкого сепсису з тенденцією до артеріальної гіпотезії.

При дослідженнях ефективності препарату “Гековен” виробництва ЗАТ “Інфузія” (Україна) використовували такі методи дослідження: особливості змін гомеостазу та деяких показників гемостазу, вивчення цитолітичної дії сироватки крові на аутологічні лейкоцити, показники кількості мікроагрегатів лейкоцитів в аутологічній сироватці крові на 100 клітин-лейкоцитів (антиагрегантна дія), показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові в НСТ-тесті (спонтанному та індукованому ліпополісахаридом *E. coli*) [2]. Дослідження проводили в стадії опікової септикотоксемії на 21–25 добу після травми.

Групу порівняння склали хворі (n=20) аналогічного віку та ступеня тяжкості ураження, яким у комплексному лікуванні не застосовували препарати ГЕК.

Результати досліджень та їх обговорення. Для оцінки ефективності досліджуваного препарату були проведені біохімічні дослідження периферичної крові в хворих основної та групи порівняння (табл. 1).

Застосування досліджуваного препарату сприяє оптимізації біохімічних показників у хворих основної групи, яка полягає у стабільному вмісті загального білка крові, оптимізації значень білірубину, АсАТ та АлАТ, креатиніну.

Для об’єктивізації досліджень ми використали розрахунковий коефіцієнт де Рітіса.

Даний коефіцієнт використовують для диференційної діагностики захворювань органів гепатобіліарної системи і підшлункової залози, захворювань печінки і серця.

При визначенні коефіцієнта де Рітіса ми встановили, що його значення відповідали показникам здорових осіб – 1,33 у. о.

Визначено підвищення вмісту креатиніну відносно значень здорових осіб на 12,44 % (p<0,05) до проведеного лікування.

При цьому коефіцієнт співвідношення креатиніну та сечовини визначали як 14:1, що перевищувало значення здорових осіб (12:1). Даний розрахунковий коефіцієнт характерний для надниркової азотемії, високого споживання білків, інтенсивного і масивного руйнування тканин, крововтрати, зниження гломерулярної фільтрації, пошкодження міокарда.

Після проведеного лікування ми встановили зниження показників вмісту креатиніну та наближення цих показників до значення здорових осіб. При цьому К/С визначали як 12:1 при референтних значеннях здорових осіб 12:1.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив дослідного препарату на функції нирок та підшлункової залози при його застосуванні.

Водночас у хворих групи порівняння при дослідженні основних біохімічних показників периферичної крові на 21-шу добу ми встановили підвищення вмісту креатиніну відносно значень здорових осіб в 1,14 раза (p<0,05).

При дослідженні розрахункових коефіцієнтів, а саме – коефіцієнта де Рітіса та співвідношення креатиніну й сечовини ми встановили, що дані показники визначались в межах 0,93 та 15:1 (табл. 2).

З огляду на вміст у препараті електролітів, ми провели дослідження Na^+ , K^+ та рН периферичної крові. При дослідженні вмісту іонів K^+ та Na^+ в сироватці крові у хворих основної групи встановлено, що дослідний препарат не призводить до змін цих

Таблиця 1. Біохімічні показники периферичної крові у хворих основної групи (M±m) (n=25)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Терміни дослідження		Показники здорових осіб (n=20)
		до застосування препарату	після застосування препарату	
Загальний білок	г/л	52,45±1,22*	56,71±1,89*	70,00±1,90
Сечовина	ммоль/л	5,51±0,67	5,56±0,62	5,52±0,30
Креатинін	ммоль/л	78,89±1,22*	70,34±1,67	69,54±2,02
Білірубін	мкмоль/л	14,03±0,27	12,04±0,29	12,00±0,87
АсАТ	ммоль/л	0,31±0,12	0,40±0,45	0,40±0,05
АлАТ	ммоль/л	0,35±0,10	0,30±0,23	0,30±0,07
Коефіцієнт де Рітіса	у. о.	0,88	1,33	1,33
Коефіцієнт креатинін/сечовина	у. о.	14:1	12:1	12:1
Глюкоза	ммоль/л	4,51±0,17	4,75±0,21	5,25±0,37

Примітка. * – p<0,05, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

Таблиця 2. Біохімічні показники периферичної крові у хворих групи порівняння ($M \pm m$) (n=20)

Досліджувані показники	Од. виміру	21–25-та доба з моменту травми	Показники здорових осіб (n=20)
Загальний білок	г/л	52,55±1,21*	70,00±1,90
Сечовина	ммоль/л	5,22±0,69	5,52±0,30
Креатинін	ммоль/л	79,75±3,17*	69,54±2,02
Білірубін	мкмоль/л	19,03±0,45	12,00±0,87
АсАТ	ммоль/л	0,30±0,11	0,40±0,05
АлАТ	ммоль/л	0,32±0,10	0,30±0,07
Коефіцієнт де Рітиса	у. о.	0,93	1,33
Коефіцієнт креатинін/ сечовина	у. о.	15:1	12:1
Глюкоза	ммоль/л	6,51±0,17	5,25±0,37

Примітка. * – $p < 0,05$, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

показників після його застосування, а також не змінює значення рН периферичної крові (табл. 3).

При дослідженні показників кислотно-лужного складу периферичної крові у хворих групи порівняння достовірних відмінностей ми не встановили (табл. 4).

Оскільки досліджуваний препарат має певний вплив на систему гемостазу та антиагрегантні властивості, ми провели дослідження деяких показників системи згортання крові та вмісту мікроагрегатів лейкоцитів в аутологічній сироватці крові на 100 клітин-лейкоцитів.

При визначенні часу кровотечі та згортання крові ми встановили, що дослідний препарат не має

негативного впливу на деякі показники гемостазу у хворих основної групи.

При визначенні кількості мікроагрегатів лейкоцитів при інкубації їх в аутологічній сироватці крові встановлено тенденцію до зменшення цих показників після застосування дослідженого препарату, що вказує на його антиагрегантні властивості (табл. 5).

При дослідженні кількості мікроагрегатів лейкоцитів при інкубації їх в аутологічній сироватці крові у хворих групи порівняння встановлено тенденцію підвищення цих показників відносно значень основної групи.

Таблиця 3. Показники кислотно-лужного балансу периферичної крові у хворих основної групи ($M \pm m$) (n=25)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	До введення препарату	Після проведеного лікування	Показники здорових осіб (n=20)
K ⁺	ммоль/л	4,67±0,34	4,60±0,58	4,77±0,42
Na ⁺	ммоль/л	139,67±4,22	140,45±4,57	140,57±5,22
pH	у. о.	7,39±0,67	7,40±0,10	7,40±0,13

Таблиця 4. Показники кислотно-лужного балансу периферичної крові у хворих групи порівняння ($M \pm m$) (n=20)

Досліджувані показники	Од. виміру	21-ша доба з моменту травми	Показники здорових осіб (n=20)
K ⁺	ммоль/л	4,22±0,45	4,77±0,42
Na ⁺	ммоль/л	141,63±4,34	140,57±5,22
pH	у. о.	7,37±0,44	7,40±0,13

Таблиця 5. Зміни деяких показників гемостазу та вмісту мікроагрегатів у периферичній крові хворих з опіками основної групи ($M \pm m$) (n=25)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Дані до введення препарату	Після проведеного лікування	Показники здорових осіб (n=20)
Кількість мікроагрегатів	1:100 клітин	6,70±0,23 *	5,00±0,25	4,70±0,31

Примітка. * – $p < 0,05$, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

Таблиця 6. Зміни деяких показників гемостазу та вмісту мікроагрегатів у периферичній крові хворих з опіками групи порівняння ($M \pm m$) (n=20)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	21-ша доба з моменту травми	Показники здорових осіб (n=20)
Кількість мікроагрегатів	1:100 клітин	6,47±0,34*	4,70±0,31

Примітка. * – $p < 0,05$, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

Відомо, що розвиток сепсису при тяжкій опіковій травмі супроводжується розвитком ендотоксикозу тяжкого та вкрай тяжкого ступенів. Основною причиною розвитку ендогенної інтоксикації є накопичення в організмі постраждалого продуктів тканинної деструкції, токсинів мікробного походження, аутоагресивних речовин прямої ушкоджувальної дії.

Зважаючи на певні детоксикаційні властивості досліджуваного препарату, нами було проведено вивчення змін показників цитолітичної активності аутологічної сироватки та її токсиннесучих фракцій як інтегрального показника ступеня виразності ендотоксикозу (табл. 7).

У результаті проведених досліджень ми встановили, що в гострому періоді опікової хвороби у хворих із поширеними опіками визначаються високі показники цитолітичної активності аутологічної сироватки та її фракцій.

При цьому встановлено, що основною дією, яка ушкоджує, володіє альбумінова фракція сироватки крові ($p < 0,05$). Дані тенденції свідчать про значну декомпенсацію систем природної детоксикації організму при тяжкій опіковій травмі, зниження токсинзв'язувальної здатності альбуміну. Застосування досліджуваного препарату визначало збереження детоксикаційної функції альбуміну у хворих основної групи, що, у свою чергу, свідчить про компенсований рівень біосинтетичної функції печінки. Встановлено тенденцію до зниження цитолітичної активності фракції сполук середніх розмірів (10–200 нм) більшою мірою у хворих основної групи.

Разом з тим, у хворих контрольної групи дані тенденції не визначалися (табл. 8).

Накопичення в периферичній крові токсинів середнього та малого розмірів має значний вплив на функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів (НГ) і моноцитів (М).

Це сприяє розвитку декомпенсації функції НГ і М та неспроможності даних фагоцитуючих клітин сформувати адекватну функціональну відповідь на мікробні антигени. Внаслідок пригнічення активності внутрішньоклітинних мікробіцидних систем НГ і М та порушення процесів фагоцитозу, дані клітинні структури згодом самі стають джерелом вторинної інтоксикації в більш пізній термін опікової хвороби.

При вивченні фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів в спонтанному НСТ-тесті, який свідчить про рівень функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів *in vivo*, встановлено значне підвищення цих показників відносно значень здорових осіб ($p < 0,05$) при зниженні показників активності нейтрофільних гранулоцитів в індукованому НСТ-тесті, що характеризує потенційну активність фагоцитуючих клітин і розглядається як біохімічний критерій їхньої здатності до завершення фагоцитозу (табл. 9).

Застосування досліджуваного препарату сприяє збереженню функції фагоцитуючих клітин на субкомпенсованому рівні, що виявляється в підвищенні показників індукованого НСТ-тесту у хворих основної групи стосовно вихідних показників.

При цьому у хворих групи порівняння дані тенденції не спостерігалися, що свідчить про значну функціональну декомпенсацію фагоцитуючих клітин (табл. 10).

У результаті проведених досліджень ми встановили високу клінічну ефективність досліджуваного

Таблиця 7. Показники цитолітичної активності сироватки периферичної крові у хворих основної групи ($M \pm m$) (n=25)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Терміни дослідження		Показники здорових осіб (n=20)
		до застосування препарату	після застосування препарату	
Цитолітична активність	%	47,50±3,02*	44,95±2,74*	20,50±0,90
Альбумінова фракція	%	66,57±1,92*	62,74±1,45*	17,47±0,84
Глобулінова фракція	%	32,89±1,74*	32,85±1,22*	12,67±0,47
Фракція сполук середніх розмірів (10–200 нм)	%	55,36±1,45*	50,47±2,11*	15,34±0,67

Примітка. * – $p < 0,05$, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

Таблиця 8. Показники цитолітичної активності сироватки периферичної крові у хворих групи порівняння ($M \pm m$) (n=20)

Досліджувані показники	Од. виміру	21-ша доба з моменту травми	Показники здорових осіб (n=20)
Цитолітична активність	%	57,30±3,07*	20,50±0,90
Альбумінова фракція	%	68,44±1,77*	17,47±0,84
Глобулінова фракція	%	32,17±1,02*	12,67±0,47
Фракція сполук середніх розмірів (10–200 нм)	%	59,34±2,07*	15,34±0,67

Примітка. * – $p < 0,05$, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

Таблиця 9. Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у НСТ-тесті у хворих основної групи (M±m) (n=25)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Терміни дослідження		Показники здорових осіб (n=20)
		до застосування препарату	після застосування препарату	
Спонтанний НСТ-тест	%	25,41±0,41*	15,71±0,49*	9,50±0,69
Індукований НСТ-тест	%	5,77±0,29*	8,40±0,37*	10,71±0,35

Примітка. * – p<0,05, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

Таблиця 10. Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів в НСТ-тесті у хворих групи порівняння (M±m) (n=20)

Досліджувані показники	Од. виміру	21-ша доба з моменту травми	Показники здорових осіб (n=20)
Спонтанний НСТ-тест	%	22,31±0,62	9,50±0,69
Індукований НСТ-тест	%	5,50±0,32*	10,71±0,35

Примітка. * – p<0,05, вірогідність розходжень стосовно показників здорових осіб; n – кількість хворих.

ного препарату в лікуванні хворих з опіками в стадії септикотоксемії при розвитку тяжкого сепсису, особливо при супутній артеріальній гіпотензії.

Висновки. 1. Трансфузійна терапія з використанням препарату “Гековен” виробництва ЗАТ “Інфузія” (Україна) є ефективним засобом у лікуванні опікових хворих в стадії септикотоксемії при розвитку септичних ускладнень з тенденцією до артеріальної гіпотензії.

2. Досліджуваний препарат забезпечує ефективну гемодилуцію та покращує умови для мікроциркуляції. Трансфузії досліджуваного препарату забезпечують ефективні параметри гемодинаміки у хворих з опіками при розвитку септичних станів.

3. Застосування трансфузійної терапії з використанням препарату “Гековен” забезпечує оптимі-

зацію показників кислотно-лужного балансу периферичної крові, зумовлює ефективність функціонування системи гемостазу у хворих з опіками при розвитку септичних ускладнень.

4. Застосування трансфузійної терапії з використанням препарату “Гековен” сприяє зменшенню проявів ендотоксикозу, а саме зниженню ушкоджувальної дії токсинів мікробного походження, що при розвитку септичних ускладнень зумовлює збереження функціональних можливостей фагоцитуючих клітин на субкомпенсованому рівні.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення клінічної ефективності застосування препаратів ГЕК нового покоління в корекції порушень гомеостазу у хворих з тяжкими опіками в різних стадіях опікової хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М., 1987.
- Буланов А. Ю. Влияние различных типов коллоидных объемозамещающих растворов на измененную систему гемостаза / А. Ю. Буланов // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 2. – С. 25–30.
- Леонова Н. М. Травматический шок : учеб.-метод. пособ. / Н. М. Леонова. – М., 2004.
- Марусанов В. Е. Тактика инфузионной поддержки плазмозамещающими растворами при травматическом шоке на догоспитальном этапе / В. Е. Марусанов // Современные направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации. – М., 2006. – С. 248–249.
- Ярмагомедов А. А. Перспективы применения препаратов гидроксэтилкрахмалов на догоспитальном этапе / А. А. Ярмагомедов // Скорая медицинская помощь. – 2005. – № 3. – С. 47–50.
- Ярмагомедов А. А. Выбор растворов гидроксэтилкрахмалов на догоспитальном этапе / А. А. Ярмагомедов // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 4. – С. 32–38.
- Asskali F. Thrombelastographic coagulation analysis following in vitro and in vivo haemodilution with hydroxyethyl starch (HES) / F. Asskali // Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2002. – Vol. 37. – P. 258–266.
- Entholzner E. K. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight / E. K. Entholzner // Acta Anaesth. Scand. – 2000. – Vol. 44(9). – P. 1116–1121.
- Jungheinrich C. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6 %, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment / C. Jungheinrich // Anesth. Analg. – 2002. – Vol. 95(3). – P. 544–551.
- Kasper S. M. Evaluation of a new hydroxyethyl starch solution (HES 130/0.4) in patients undergoing pre-operative autologous blood donation / S. M. Kasper // J. Clin. Anesth. – 2001. – Vol. 13. – P. 486–490.
- Soreide E. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient—a clinical update. // Injury. – 2005. – Vol. 36(9). – P. 1001.

Отримано 08.07.14