

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИФУМАРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГИПОВОЛЕМИИ У ДЕТЕЙ.
EXPERIENCE IN THE USE OF POLYOXIFUMARIN FOR TREATMENT
HYPOVOLEMIA OF CHILDREN.**

Член-корреспондент РАМН Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова
Г.А., Баиндурашвили А.Г.*, Юркевич О.И.*, Ульрих Г.Э.**
Selivanov E.A., Slepneva L.V., Alekseeva N.N., Khmylova G.A., Baindurachvili A.G.*,
Jurkevich O.I.*, Ulrikh G.E.**

*ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии», Санкт-Петербург, 191024, 2-я Советская ул., д. 16, тел. (812) 274-56-
50, E.mail: RNIHT@mail.ru*

** ГУ научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И.Турнера,
Санкт-Петербург*

*** ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская
академия, кафедра анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии, Санкт-
Петербург, 194100, ул. Литовская д. 2, тел. 591-79-11, E.mail: ostrovgl@rambler.ru*

*“Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology”, St.-Petersburg, 191024,
2nd Sovietskaya str., 16;*

**Research Institute of pediatric ortopedia, St.-Petersburg;*

*** Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy*

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты клинического изучения коллоидного кровезаменителя «Полиоксифумарин» в педиатрии. Препарат использовали для лечения кровопотери у детей с различной хирургической патологией. Установлено, что полиоксифумарин, введенный в дозе 10-20 мл/кг массы тела, обеспечивает нормализацию электролитного баланса и кислотно-основного состояния организма, эффективно устраняет гиповолемию. Препарат не вызывает анафилактических и аллергических реакций. Полиоксифумарин разрешен к медицинскому применению у детей.

The article presents the results of the blood substitute “POLYOXIFUMARIN” clinical study. This plasma expander was used for blood loss treatment of children with various surgical pathologies. It was found out that POLYOXIFUMARIN infused in the dose of 10-20 ml/kg normalizes electrolytic balance and acid-base condition of an organism. The medication eliminates hypovolemia effectively. It doesn't cause anaphylactic or allergic reactions. POLYOXIFUMARIN is approved in pediatrics.

Ключевые слова: антигипоксантаы, гипоксия, гиповолемия, педиатрия, полиоксифумарин.

Key words: antihypoxants, hypoxia, hypovolemia, pediatric, polyoxifumarin.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из частых осложнений тяжелых хирургических заболеваний является уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванное кровотечением. Развившуюся гиповолемию сопровождают выраженные расстройства центрального и периферического кровообращения с последующим снижением транспорта кислорода в организме. При недостатке O_2 нарушаются процессы окислительного метаболизма в тканях, происходит накопление недоокисленных продуктов обмена и развивается метаболический ацидоз. Своевременно не устраненная циркуляторно-тканевая гипоксия может привести к необратимым изменениям в организме и гибели больного.

Одним из главных факторов развития необратимости являются постгипоксические повреждения в клеточной системе энергообразования и последующие расстройства многочисленных энергозависимых функций организма. Как показывает клиническая практика, при массивных кровопотерях и тяжелом шоке проведение инфузионной терапии, несмотря на улучшение кровообращения и кислородного режима организма, не всегда обеспечивает нормализацию метаболических расстройств и, в конечном итоге, успех проводимого лечения. Установлено, что применение антигипоксантов из числа субстратов цикла Кребса (малат, фумарат, сукцинат), приводит к значимой коррекции метаболических сдвигов, инициированных дефицитом O_2 .

В ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» разработан коллоидный кровезаменитель полиоксифумарин (рег. уд. №99/398/8), в состав которого включен антигипоксанта - фумарат натрия. Кроме фумарата натрия полиоксифумарин содержит

ионы калия и магния. Коллоидную основу составляет 1,5% полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20000 дальтон. Клинические наблюдения показали, что использование фумаратсодержащего кровезаменителя при выполнении оперативных вмешательств по поводу различной хирургической патологии, включая и операции на открытом сердце, обеспечивало адекватность метаболических процессов в условиях гипоксии. Даже при тотальной ишемии, возникающей в период выполнения внутрисердечного этапа кардиохирургической операции, кровезаменитель с фумаратом натрия оказывал более выраженный кардиопротекторный эффект по сравнению с инфузионными растворами, не содержащими антигипоксанта [1]. Лечебный эффект полиоксифумарина проявлялся быстрой и стойкой нормализацией показателей кислотно-основного состояния организма, а также ослаблением реакции перекисного окисления липидов [2].

В детской хирургической практике, как и у взрослых, весьма часто выполняются оперативные вмешательства с риском развития гиповолемии, обусловленной кровопотерей. Дефицит кислорода и нарушение окислительного метаболизма у детей, особенно раннего возраста, могут давать более тяжелые, чем у взрослых последствия, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после лечения основного заболевания. Поэтому одной из актуальных задач инфузионной терапии у детей является эффективная коррекция постгипоксических метаболических нарушений. В этих целях может быть рекомендован коллоидный кровезаменитель полиоксифумарин, содержащий в своем составе антигипоксанта.

В настоящей работе приводятся обобщенные результаты клинического изучения препарата «Полиоксифумарин» в детской хирургической практике. Кровезаменитель использовали для лечения гиповолемических состояний, развившихся вследствие кровопотери.

Целью исследования являлось уточнение доз и схем введения препарата как средства коррекции гиповолемии, водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, а также выявление противопоказаний и побочных реакций полиоксифумарина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Полиоксифумарин был использован в качестве компонента инфузионно-трансфузионной программы у 40 детей с различной хирургической патологией, сопровождающейся гиповолемией и требующей использования коллоидных

кровезаменителей. В исследуемую группу вошли пациенты в возрасте от 1,5 до 16 лет, большинству из которых (36 из 40) были проведены плановые хирургические операции. Эти дети перенесли операционную кровопотерю, которую оценивали гравиметрическим методом и компенсировали по принципу «капля за каплю». У 4 детей была дооперационная гиповолемия, обусловленная острой кровопотерей в результате тяжелой травмы конечностей. Средний объем кровопотери больных, получавших полиоксифумарин, составил $12 \pm 1,5$ мл/кг массы тела. Как правило, препарат применяли однократно, внутривенно, капельно, в период выполнения операции. Средний объем инфузии составил $11 \pm 0,9$ мл/кг массы тела и колебался в пределах от 4 мл/кг до 20 мл/кг. Скорость введения была стандартной и составляла 3-4 мл в мин. Однако в 4 случаях из 20 в зависимости от состояния гемодинамики детям через 1,5-2,0 часа после окончания инфузии повторно вводили полиоксифумарин в тех же дозах.

Лечебные свойства полиоксифумарина оценивали в сравнении с действием коллоидных растворов, применяемых в клиниках в качестве базовой инфузионной терапии. Такими растворами оказались препараты зарубежного производства гелофузин (12 больных) и инфукол (8 больных). Таким образом, контрольную группу составили 20 детей, из которых 18 пациентам выполнены плановые хирургические операции, а 2 ребенка имели тяжелую травму, и им потребовалась экстренная хирургическая помощь. Средний объем кровопотери у детей этой группы составил $13 \pm 1,2$ мл/кг массы тела.

Объем и характер инфузионной терапии у больных основной и контрольной групп был однотипным и включал восполнение кровопотери коллоидными растворами в соотношении 1:1. Компенсацию почасовой физиологической потребности в жидкости (расчет по номограммам) и испарения из раны из расчета от 2 до 6 мл/кг в зависимости от размера операционного поля осуществляли глюкозо-солевыми растворами. При кровопотере $23,3 \pm 5,9$ мл/кг массы тела применяли препараты крови (в основной группе 14 детей, в контрольной - 6 детей). Скорость, объемы и продолжительность введения сравниваемых инфузионных сред в обеих группах были сопоставимы.

В исследование не включались дети с аллергическими реакциями, а также пациенты с черепно-мозговой травмой.

Эффективность применения полиоксифумарина оценивали по клиническим и лабораторным данным на следующих этапах: исходно (перед началом операции), через 1-1,5 часа после инфузии и через сутки после операции. О характере изменений центральной гемодинамики судили по частоте сердечных сокращений (ЧСС), артериальному давлению (АД), центральному венозному давлению (ЦВД). В качестве

базового метода исследования параметров системной гемодинамики в режиме реального времени применяли реографический монитор «Диамант-М», соединенный с IBM-совместимым компьютером. Производился также расчет сердечного индекса (СИ), ударного индекса (УИ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). У всех пациентов контролировали уровень гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), показатели газового состава крови (pO_2 , pCO_2).

Антигипоксические свойства полиоксифумарина косвенно оценивали по показателям кислотно-основного состояния организма - pH капиллярной крови, сдвигу буферных оснований (BE). При анализе регистрируемых показателей учитывали степень и скорость их восстановления, а также стойкость стабилизации по сравнению с показателями, полученными у больных контрольной группы. Измеряли также осмолярность и концентрации электролитов в плазме пациента.

Систему гемостаза контролировали по изменениям в тромбоцитарном (число тромбоцитов, длительность кровотечения) и плазменном звеньях (АПТВ, протромбиновый тест, концентрация фибриногена) свертывающей системы крови.

Функциональное состояние печени и почек, а также основные гематологические и биохимические показатели периферической крови определяли по общепринятым лабораторным методикам. Учитывали также почасовой диурез.

Для оценки безопасности инфузии полиоксифумарина проводили наблюдение за состоянием больного и возникновением нежелательных явлений таких, как лихорадка, кожные реакции, озноб, рвота, тахикардия, аллергические или анафилактические реакции и пр.

Статистическую обработку данных проводили с использованием общепринятых критериев с помощью программы Statistica 5.5 и программы MS Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали исследования, при адекватном восполнении потерь жидкости и крови во время плановых хирургических вмешательствах у детей инфузиями полиоксифумарина удается стабилизировать все основные показатели системной гемодинамики (табл. 1).

Таблица 1

Показатели системной гемодинамики до и после инфузии кровезаменителей
у детей с кровопотерей различной этиологии

Показ	Основная группа (полиоксифумарин)			Контрольная группа		
	Исходные	После инфузии		Исходные	После инфузии	
		1 час	24 часа		1 час	24 часа

атели						
АД	81,5±4,4	80,8±4,8	82,9±4,0	77,2±3,4	77,4±2,6	79,9±2,9
ЧСС	92,6±9,0	93,2±8,6	99,2±5,0	88,9±8,8	89,1±9,5	93,1±5,1
УИ	36,4±2,5	37,1±2,6	37,0±1,6	38,5±1,2	38,9±1,0	39,5±1,1
СИ	3,73±0,44	3,73±0,40	3,78±0,43	3,99±0,12	4,12±0,14	4,16±0,12

Значения ЧСС, АД, ЦВД, а также величины сердечного индекса (СИ) до и через 1 час после инфузий препарата достоверно не различались. Исследуемые показатели в течение суток оставались в пределах достигнутых величин и не отмечено тенденции к их снижению. Все гемодинамические параметры поддерживались не менее эффективно, чем при введении контрольных коллоидных растворов. В период проведения инфузий степень гемодилюции, судя по показателям Hb и Ht, у детей основной и контрольной групп была одинаковой (табл. 2). Введение полиоксифумарина создавало умеренную гемодилюцию, не вызывая значимых изменений газотранспортной функции крови.

Таблица 2

Состояние кислородного режима до и после инфузии кровезаменителей
у детей с кровопотерей различной этиологии

Пока- затели	Основная группа (полиоксифумарин)			Контрольная группа		
	Исходные	После инфузии		Исходные	После инфузии	
		1 час	24 часа		1 час	24 часа
Ht	0,36±0,06	0,31±0,05	-	0,38±0,04	0,31±0,06	-
Hb г/л	119,0±4,4	106,0±2,0	-	120,0±1,7	104,0±3,8	-
раО ₂	96±13	92±14	95±11	100±15	100±12	95±13
раСО ₂	35,3±8,5	34,5±6,8	35,3±7,3	36,4±7,0	36,8±8,1	35,0±6,9

Оксигенация крови кислородом, а также парциальное давление О₂ и СО₂ в ней не отличались от уровня нормы на протяжении всего срока наблюдения за больными. Состояние гемодинамики, поддерживаемое кровезаменителями, по-видимому, позволяло обеспечить транспорт О₂, достаточный для нормального протекания процессов биологического окисления в клетках как в контроле, так и в основной группе больных. Об этом свидетельствовали показатели КОС, зарегистрированные до и через 1 час после проведения инфузий (табл. 3).

Таблица 3

Кислотно-основное состояние организма до и после инфузии кровезаменителей у детей с кровопотерей различной этиологии

Пока-	Основная группа (полиоксифумарин)			Контрольная группа		
	Исходные	После инфузии		Исходные	После инфузии	
		1 час	24 часа		1 час	24 часа

затели						
pH	7,36±0,01	7,39±0,02*	7,38±0,02	7,37±0,03	7,36±0,02	7,38±0,03
BE	-1,76±0,3	-1,05±0,4	-1,37±0,6*	-1,73±0,6	-1,40±0,5	-2,8±0,8

Примечание: * - достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Следует отметить, что у больных обеих групп до введения кровезаменителей величина pH и BE были в пределах нормы. Однако через 1 час после инфузии полиоксифумарина зарегистрированы достоверно более высокие показатели pH, при достоверно более низком сдвиге буферных оснований крови. Через сутки средние значения pH у больных обеих групп были одинаковыми, однако, у детей контрольной группы pH $7,38 \pm 0,03$ поддерживалось за счет большего дефицита буферных оснований. Положительное влияние полиоксифумарина на кислотно-основное состояние организма можно рассматривать как косвенный показатель метаболического вклада фумарата натрия в коррекцию окислительных процессов в тканях при падении кислородной емкости крови, вызванным кровопотерей и последующей гемодилюцией. Вместе с тем следует отметить, что в рамках проведенного исследования антигипоксическое действие полиоксифумарина оценить было достаточно трудно, так как эффективность препарата у детей, перенесших кровопотерю, осложненную шоком с развитием тяжелого метаболического ацидоза, не изучалась. Однако для лечения взрослых пациентов препарат «Полиоксифумарин» используется уже более 10 лет. Клинический опыт показал, что применение кровезаменителя для восполнения тяжелой и крайне тяжелой кровопотери, отягощенной развитием ацидемии (pH $7,24 \pm 0,04$; BE $-8,4 \pm 1,2$), позволяет нормализовать показатели КОС (pH $7,36 \pm 0,02$; BE $-3,6 \pm 0,8$) в ближайшие часы после инфузии. При этом снижается и уровень молочной кислоты в плазме крови [3]. Аналогичные результаты исследования состояния КОС были получены и другими авторами при использовании полиоксифумарина для лечения кровотечений и острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [4, 5, 6]. Следует ожидать, что применение полиоксифумарина в инфузионной терапии тяжелых форм гиповолемической гипоксии у детей позволит выявить не только лечебную эффективность препарата, но и его преимущества по сравнению с кровезаменителями, не содержащими антигипоксиканты.

Учитывая, что полиоксифумарин относится к числу гиперосмолярных растворов (осмолярность 390-400 мосм/л), важно было оценить влияние раствора на электролитный баланс и осмолярность крови. Значения этих показателей до и через 1 час после инфузий препарата представлены в таблице 4. Концентрации ионов K^+ и Na^+ в плазме больных основной и контрольной групп не имели существенных различий и не отличались от уровня нормы. Такими же были и показатели осмолярности крови. Поддержание

электролитного баланса организма при введении гиперосмолярных растворов осуществляется, как известно, путем активации выделительной функции почек. Действительно, после инфузий полиоксифумарина диурез у детей оказался более высоким, чем у пациентов контрольной группы (табл. 4). Следует подчеркнуть, что мочегонное действие препарата сочеталось с достаточным волемическим эффектом. Так, в основной группе введение повторных доз полиоксифумарина потребовалось в 20% случаях (4 ребенка из 20).

Таблица 4

Показатели водно-солевого обмена до и после инфузии кровезаменителей
у детей с кровопотерей различной этиологии

Показатели	Основная группа (полиоксифумарин)		Контрольная группа	
	Исходные	Через 1 час после инфузии	Исходные	Через 1 час после инфузии
K ⁺ (ммоль/л)	4,2±0,07	4,1±0,06	4,2±0,11	4,2±0,09
Na ⁺ (ммоль/л)	135,3±1,4	134,1±1,8	139,5±1,7	136,0±0,9
Осмолярность (мосм/л)	300,0±2,2	303,0±2,8	301,0±2,9	296,0±3,1
Диурез (мл)	1,71±0,2	2,3±0,2* °	1,70±0,3	1,82±0,1

Примечание: * - достоверные различия (p<0,05) по сравнению с контролем;

° - достоверные различия (p<0,05) по сравнению с исходными значениями.

Между тем, в контрольной группе из 10 детей, получавших гелофузин, для поддержания гемодинамики повторные инфузии кровезаменителя получили 4 ребенка (40%).

Расчеты показали, что для адекватного поддержания показателей гемодинамики в контрольной группе объем введенного кровезаменителя к объему кровопотери составил 1,30:1,0, в то время как в основной группе оказалось достаточно ввести объем полиоксифумарина практически равный объему кровопотери (1,05:1,0). При оценке количества эритроцитов, лейкоцитов крови и величины СОЭ не отмечены достоверные различия в величинах этих показателей в течение всего постинфузионного и послеоперационного периода (табл.5).

При среднем объеме инфузии равном 11 мл/кг массы тела полиоксифумарин не влиял на состояние гемостаза. Такие же результаты были получены в контрольной группе. Вместе с тем известно, что кровезаменители на основе гидроксиэтилкрахмала (инфукол) могут влиять на первичный и вторичный гемостаз, снижая коагуляционный потенциал

крови [7]. Клинических проявлений отрицательного действия полиоксифумарина на гемостаз в литературе не описано.

Таблица 5

Гематологические показатели до и после инфузии кровезаменителей
у детей с кровопотерей различной этиологии

Показатели	Основная группа (полиоксифумарин)		Контрольная группа	
	Исходные	Через 1 час после инфузии	Исходные	Через 1 час после инфузии
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	$4,2 \pm 0,06$	$3,6 \pm 0,05$	$4,1 \pm 0,05$	$3,5 \pm 0,07$
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$6,6 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,5$
СОЭ (мм/час)	$4,4 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,8$	$4,8 \pm 1,0$	$6,0 \pm 0,9$

На фоне инфузий как в контрольной, так и в основной группах биохимический состав крови в пределах исследуемых показателей был стабилен (табл.6).

Таблица 6

Биохимические показатели до и после инфузии кровезаменителей
у детей с кровопотерей различной этиологии

Показатели	Основная группа (полиоксифумарин)		Контрольная группа	
	Исходные	Через 1 час после инфузии	Исходные	Через 1 час после инфузии
АЛТ (Ед/л)	$15,8 \pm 1,5$	$15,5 \pm 1,9$	$13,0 \pm 1,5$	$17,0 \pm 1,8$
Общий белок (г/л)	$69,2 \pm 0,7$	$60,2 \pm 1,0$	$70,5 \pm 0,9$	$62,6 \pm 0,9$
Глюкоза (г/л)	$4,06 \pm 0,07$	$4,86 \pm 0,09$	$4,10 \pm 0,09$	$4,87 \pm 0,08$
Мочевина (ммоль/л)	$4,5 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,4$
Билирубин (мкмоль/л)	$11,3 \pm 0,45$	$11,8 \pm 0,62$	$11,4 \pm 1,3$	$12,0 \pm 1,8$

Таким образом, исследования показали, что полиоксифумарин может вполне успешно применяться в составе инфузионно-трансфузионной терапии у детей разного возраста для

компенсации гиповолемии, обусловленной кровопотерей. Его использование положительно влияет на гемодинамику, кислотно-основное состояние крови, ее электролитный состав и осмолярность, что обеспечивает стабильность метаболических процессов. Установлено что, полиоксифумарин в дозе 10-20 мл/кг не обладает токсическими свойствами и хорошо переносится больными. Побочных явлений и аллергических реакций при введении препарата не отмечено.

В настоящее время, результаты клинических испытаний одобрены НЦ «Экспертизы средств медицинского применения», и препарат «Полиоксифумарин» разрешен для применения в педиатрии.

ВЫВОДЫ

1. Отечественный коллоидный кровезаменитель на основе полиэтиленгликоля с М.М. 20000 дальтон и фумарата натрия – полиоксифумарин, введенный в дозе 10-20 мл/кг для восполнения умеренной кровопотери обладает гемодинамическим действием, вполне сопоставимым с действием таких зарубежных аналогов, как гелофузин и инфукол.
2. Полиоксифумарин оказывает корректирующее действие на кислотно-основное состояние организма, препятствуя развитию метаболического ацидоза.
3. Препарат поддерживает в стабильном состоянии электролитный состав и осмолярность крови пациентов.
4. Побочных явлений и аллергических реакций не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. и др. Первый опыт применения полиоксифумарина при операциях на открытом сердце. // Мат. Всеросс. научн. конф. «От Materia Medica к современным медицинским технологиям», СПб., 1998. С. 152-153.
2. Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Староконь П.М. и др. Опыт клинического применения фумаратсодержащих инфузионных растворов в экстренной хирургии. // Тез. научн. конф. «Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи», Саратов, 1998. С. 115-116.
3. Новожилов И.А. Применение полиоксифумарина при лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. // Автореф. дисс. канд. мед. наук, СПб., 1999. 21 с.
4. Токарев С.С. Эффективность применения фумаратсодержащих плазмозамещающих растворов в комплексной предоперационной подготовке больных с разлитым перитонитом. // Автореф. дисс. канд. мед. наук, СПб., 2002. 26 с.
5. Харлашкина А.В. Применение полиоксифумарина в комплексном лечении острого деструктивного холецистита у больных пожилого и старческого возраста. // Автореф. дисс. канд. мед. наук, СПб., 2003. 21 с.
6. Староконь П.М. Повышение эффективности инфузионно-детоксикационной терапии разлитого перитонита. // Автореф. дисс. докт. мед. наук, Саратов. 2003. 45 с.
7. Яицкий Н.А., Афанасьев Б.В., Барышев Б.А. и др. Достижения трансфузиологии в коррекции нарушений гомеостаза. // Ж. «Эфферентная терапия». 2004. Т. 10. С. 19-25.

Контактный телефон: 717-10-80, E.mail: labprep@mail.ru

Алексеева Наталия Николаевна