

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФУЗИОННЫХ
ФУМАРАТСОДЕРЖАЩИХ РАСТВОРОВ
В ТЕРАПИИ ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

Чечеткин А.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Старицына Н.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России), 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, тел./факс (812) 717-25-50, e-mail: RNIIGT@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В работе представлен анализ использования фумаратсодержащих растворов в качестве инфузионных антигипоксантов при циркуляторной гипоксии и эндотоксикозе. Показаны перспективы применения фумаратсодержащих растворов для коррекции состояния пострадавших в результате воздействия опасных химических факторов.

Ключевые слова: гипоксия, эндотоксикоз, фумаратсодержащие растворы, мафусол, полиоксифумарин, конфумин.

**PERSPECTIVES OF APPLICATION OF
FUMARAT-CONTAINING SOLUTIONS FOR TREATMENT OF VICTIMS
OF DANGEROUS CHEMICAL FACTORS**

Chechetkin A.V., Alexeeva N.N., Khmylova G.A., Staritsyna N.N.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

SUMMARY

The paper presents analysis of application of fumarat-containing solutions as anti-hypoxic means for treatment of circulatory hypoxia and endotoxycosis. The outlooks for usage of fumarat-containing solutions for treatment of victims of dangerous chemical factors.

Keywords: hypoxia, endotoxycosis, fumarat-containing solutions, mafusol, polyoxyfumarin, confumin.

Введение

Гипоксическим нарушениям метаболизма клетки отводится ведущая роль в развитии завершающих фаз патогенеза критических состояний. Формирование

необратимости патологических процессов связывают с крайними проявлениями расстройства клеточного метаболизма. Адекватное энергообеспечение клетки является основным условием сохранения жизнеспособности организма [1].

Тяжелые формы острых отравлений сопровождаются выраженными проявлениями кислородного голодания. Особое место занимает тканевая гипоксия, вызванная отравлением химическими веществами, которые подавляют деятельность дыхательных ферментов клеток и тканей, которые утрачивают способность полноценно утилизировать кислород. Данный механизм является ведущим при отравлениях синильной кислотой и ее производными, в той или иной степени он возможен при отравлениях спиртами, ацетоном, окисью углерода. При острых отравлениях веществами нейротропного действия тяжелая токсическая энцефалопатия с нарушением центральной регуляции дыхания и поражением респираторного компонента транспорта кислорода приводит к нарушениям доставки кислорода к тканям организма, что является пусковым звеном в развитии гипоксического состояния [2, 3].

Гипоксия вызывает развитие патохимических реакций, действие которых осуществляется по каскадному принципу. Дефицит кислорода блокирует образование энергии в метаболических путях, сопровождается ацидозом и внутриклеточным отеком, вызывает образование свободных радикалов, эксайтотоксический эффект в нейронах и других клетках, стимулирует эндогенную интоксикацию [4]. В связи с вышесказанным, лечение тяжелых отравлений должно включать наряду со средствами и методами специфического воздействия патогенетически обоснованные компоненты коррекции гипоксии и свободнорадикальных нарушений.

Результаты и обсуждение

С учетом имеющихся сведений о механизмах развития гипоксии представляется возможным улучшить результаты лечения пострадавших в результате воздействия опасных химических факторов за счет использования современных программ интенсивной терапии патогенетического действия с применением антигипоксантов.

Фундаментальные исследования процессов повреждения клетки показали, что при недостатке кислорода одна из наиболее вероятных возможностей поддержания ее биопотенциала может быть реализована путем стимулирования адаптационных механизмов к гипоксии, работающих на конечных этапах цикла трикарбоновых кислот [5, 6, 7]. Субстраты окисления из числа дикарбоновых интермедиатов цикла Кребса (сукцинат, малат, фумарат, оксалоацетат) представляют большой интерес как

антигипоксические средства биоэнергетической направленности. Ди- и трикарбоновые кислоты постоянно отвлекаются из цикла Кребса при острых и хронических эндогенных интоксикациях. Установлено, что пополнение пула кислот нарушается при алкоголизме и накоплении ингибиторов пиридоксальфосфатзависимых ферментов. Исходя из этого, следует считать целесообразным восполнение фонда субстратов окисления этого цикла экзогенным путем. Одним из эффективных стимуляторов синтеза восстановительных факторов в клетке является фумарат натрия [7, 8]. В условиях недостатка кислорода и даже кратковременной аноксии клетки запускается реакция восстановления фумарата в сукцинат, которая сопровождается выработкой АТФ. По мере поступления кислорода в клетку в реакциях энергообразования расходуется накопленный фонд сукцината. Таким образом, экзогенное пополнение фумарата в условиях гипоксии позволяет снизить энергодифицит не только путем активации процессов сукцинатзависимого аэробного окисления, но и за счет реакций анаэробной выработки АТФ [5, 6].

К настоящему времени в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России созданы несколько фумаратсодержащих растворов, обладающих антигипоксическим действием (Мафусол, Полиоксифумарин, Конфумин). Все препараты внесены в Реестр лекарственных средств и разрешены к широкому медицинскому применению, как средства борьбы с гипоксией при гиповолемических состояниях различного генеза.

Экспериментальными исследованиями доказано антигипоксическое и антиоксидантное действие фумаратсодержащих растворов. Доклиническая оценка лечебных свойств препаратов проведена на модели геморрагического шока у кроликов и собак, а также на модели острого разлитого перитонита у крыс. Геморрагический шок у животных вызывали массивной кровопотерей с гипотензией (40–50 мм рт.ст.) в течение 50–70 мин. Опыты показали, что выраженные нарушения гемодинамики у животных вызывали снижение транспорта кислорода до 25% от исходного с падением общего потребления кислорода на 40–50%. Глубокая гипоксия приводила к нарушениям процессов тканевого дыхания. Синтез АТФ митохондриями печени кроликов уменьшался на 60–70%. Развивался декомпенсированный метаболический ацидоз со снижением рН артериальной крови до $7,17 \pm 0,04$ усл. ед. и дефицитом буферных оснований – $18,3 \pm 1,01$ ммоль/л. Восполнение кровопотери полиоксифумарином (из расчета 220 мг фумарата натрия на кг массы животного) приводило к выраженной активации процессов клеточного дыхания с восстановлением энергетической функции митохондрий. В контрольных

опытах (инфузионная терапия без использования антигипоксантов) функциональная активность митохондрий сохранялась на уровне, близком к зарегистрированному в период до лечения животных. В этих экспериментах выявлено достоверно меньшее улучшение показателей КОС (рН крови возрос с $7,21 \pm 0,01$ до $7,27 \pm 0,02$ при незначительном уменьшении сдвига ВЕ с $-17,3 \pm 1,2$ до $-16,1 \pm 2,0$ мм/л). Использование фумаратсодержащего раствора позволяло восстановить рН крови с $7,21 \pm 0,01$ до $7,34 \pm 0,03$ при уменьшении дефицита ВЕ с $-16,7 \pm 2,0$ до $-9,0 \pm 1,7$ ммоль/л). При экспериментальном изучении лечебной эффективности препаратов мафусол и конфумин на моделях геморрагического и ожогового шока, также было зарегистрировано достоверное улучшение показателей окислительного метаболизма и КОС по сравнению с действием контрольных инфузионных растворов, не содержащих фумарат натрия.

В опытах на модели острого разлитого перитонита у крыс изучали показатели перекисного окисления липидов. При введении полиоксифумарина крысам (из расчета 150 мг фумарата натрия на кг массы животного) установлено возрастание скорости фосфорилирующего дыхания митохондрий. Инфузии фумаратсодержащего раствора приводили к увеличению уровня митохондриальных субстратов окисления и способности митохондрий к утилизации АДФ. Фосфорилирование 200 мкМ АДФ при окислении эндогенных субстратов у животных с нелеченным перитонитом происходило лишь на 22%, в то время как через час после инфузий полиоксифумарина митохондрии обеспечивали фосфорилирование такого же количества АДФ на 57%, что было близко к нормальным показателям. При этом содержание диеновых конъюгатов сыворотки крови (ДК) снижалось с $2,65 \pm 0,31$ до $0,2 \pm 0,06$; концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови падала с $5,35 \pm 0,39$ до $3,83 \pm 0,38$; коэффициент антиокислительной активности сыворотки крови возрастал в 1,5 раза и практически достигал исходной величины. Представленные результаты доказывают антигипоксические и антиоксидантные свойства фумаратсодержащих растворов.

К настоящему времени накоплен клинический опыт успешного использования фумаратсодержащих растворов при лечении патологических состояний, сопровождающихся развитием эндогенной интоксикации (ожоговая болезнь, перитонит, кишечная непроходимость, сочетанная травма). Во всех перечисленных случаях выраженная эндогенная интоксикация является одним из основных факторов, определяющих тяжесть и прогноз заболевания [9–14]. Использование антигипоксантов

при эндогенной интоксикации следует рассматривать патофизиологически обоснованным методом повышения эффективности лечения.

Наряду с общеклиническими данными об эффективности детоксикационной терапии позволяют судить показатели скорости и степени снижения метаболического ацидоза, реакций ПОЛ и маркеров токсемии (содержание молекул средней массы - МСМ). По данным клинических наблюдений включение 800 – 1200 мл мафусола в программу инфузионной терапии больных в токсической фазе распространенного перитонита позволяло купировать ацидоз, уменьшить уровень токсемии, нормализовать функцию печени и почек в более ранние сроки по сравнению со стандартной инфузионной терапией. Использование мафусола при разлитом перитоните приводило к снижению летальности при этой тяжелой патологии с 25% до 17% [15]. Включение полиоксифумарина в схемы лечения больных распространенным перитонитом способствовало повышению эффективности инфузионно-детоксикационной терапии [9].

Аналогичные задачи стоят перед клиницистами при лечении эндотоксикозов, вызванных воздействием опасных химических факторов, и детоксикационная терапия является основным звеном и в лечении выраженных проявлений острых отравлений [16]. При изучении возможности фармакологической коррекции нарушений кислородтранспортных систем и метаболических процессов у больных в критическом состоянии вследствие острых отравлений ядами выяснилось, что гипоксия и метаболические изменения ведут к развитию эндотоксикоза. Усугубление явлений эндотоксикоза, в свою очередь, усиливает гипоксические повреждения. Общим конечным результатом действия ядов является развитие гипоксии тканей с активацией свободнорадикального окисления и нарушениями функции системы антиоксидантной защиты. Основной задачей интенсивной терапии в данных условиях является восстановление доставки кислорода, снижение нарушений метаболизма и степени эндотоксикоза [17, 18].

Опыт применения фумаратсодержащих растворов при эндотоксикозах, вызванных острой кишечной непроходимостью [11], разлитым перитонитом [9, 15], ожоговой болезнью [12, 13] свидетельствует о способности этих растворов существенно повысить качество лечения больных. Препараты восстанавливают гемодинамику, улучшают кислородный режим организма, нормализуют биохимические показатели крови, устраняют расстройства кислотно-основного состояния, снижают интенсивность процессов перекисного окисления липидов, уменьшают концентрацию токсических

веществ в сыворотке крови, активируют диуретическую функцию почек, и тем самым снижают проявления эндогенной интоксикации. Оказание медицинской помощи раненым с комбинированными ожоговыми поражениями существенно улучшилось за счет использования фумаратсодержащих растворов, что снизило летальность среди пострадавших более чем в два раза по сравнению с лечением пациентов без применения антигипоксантов [13]. Более чем в 1,5 раза снижалась летальность пострадавших с сочетанной травмой при использовании мафусола в детоксикационной терапии этой категории больных [14].

Приведенные результаты позволяют считать перспективным использование фумаратсодержащих растворов в программах инфузионной и детоксикационной терапии пострадавших в результате воздействия опасных химических факторов.

Список литературы

1. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний – М.: Медицина, 1988. – 145 с.
2. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Глушков С. И., и др. Пути коррекции гипоксии и ее последствий у больных при тяжелых формах острых отравлений // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 90-92.
3. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Лодягин А. Н. и др. Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами // Клиническая медицина. – 2010. – № 5. – С. 1-4.
4. Афанасьев В.В. // Клиническая фармакология реамберины (очерк). Пособие для врачей. - СПб., 2005. – 48 с.
5. Penney D.G., Cascarano I. Anaerobic rat heart effects of glucose and tricarboxylic acid-cycle metabolites on metabolism and physiological performance // Biochem. J. – 1970. – Vol. 118, № 2. – P. 221-227.
6. Виноградов В.М. Поддержание жизни в экстремальных условиях // Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. – Кишинев: Штиинца, 1973. – С. 105-127.
7. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами // Трансфузиология. – 2013. – № 2. – С. 49 - 65.
8. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов // ФАРМиндекс ПРАКТИК. – 2002. – № 3. – С. 102-122.

9. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Староконь П.М. Инфузионно-трансфузионная и детоксикационная терапия. – М.: МедЭкспертПресс, 2004. – 205 с.
10. Ханевич М.Д., Соболев В.А., Тиканадзе А.Д. и др. Инфузионные препараты антигипоксантами направленности в комплексной интенсивной терапии критических состояний // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: матер. Рос. науч.-практ. конф.– СПб, 2002. – С. 322.
11. Мизиев И.А., Абдулаев З.М., Жигунов А.К. Применение антигипоксантами в комплексном лечении больных с острой кишечной непроходимостью // Фармакотерапия гипоксии и ее последствий при критических состояниях: матер. Всерос. науч. конф. - СПб, 2004. – С. 144-146.
12. Зиновьев Е.В., Мовчан К.Н., Ветошкин С.А. и др. Проспективное многоцентровое исследование эффективности противошоковой терапии с использованием препаратов-антигипоксантами у тяжелообожженных // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 37-48.
13. Иванцов В.А., Сидельников В.О., Погодин Ю.И. и др. Комбинированные и многофакторные поражения в вооруженных конфликтах: тактические подходы к диагностике и лечению // Воен.-мед.журн. – 2005. – № 11. – С. 4-8.
14. Розанов В.Е., Болотников А.И., Хайкин И.В. и др. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии у пострадавших с сочетанной травмой // Эфферентная терапия. – 2009. – Т. 15, № 1-2. – С. 165-167.
15. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Герасимова М.Л. и др. Эффективность применения фумаратсодержащих препаратов полифункционального действия в инфузионной терапии неотложных состояний // Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова. – 2006. – Т.7, № 2. – С. 150-153.
16. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Бадалян А.В. Детоксикационная терапия острых отравлений // Токсикологический вестник. – 2014. – № 3. – С. 9-17.
17. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ильяшенко К.К. Эндотоксикоз как содержание постреанимационной болезни при острых отравлениях // Общая реаниматология. – 2007. – № 5-6. – С. 48-54.
18. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н. и др. Коррекция транспорта кислорода и метаболических нарушений при острых отравлениях веществами нейротропного действия // Общая реаниматология. – 2007. – № 5-6. – С. 55-60.