

ФАРМАКОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕКСАМЕТАЗОНА, ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О. А. Куликов¹, Н. А. Пятаев¹, В. И. Инчина¹, К. Г. Гуревич²,
А. В. Заборовский², О. В. Минаева¹, А. В. Кокорев¹

Исследовано влияние гипертонического раствора хлорида натрия и препарата ГиперХАЕС на показатели летальности, оксигенирующую функцию легких и кислотно-основное состояние у крыс при синдроме острого повреждения лёгких / остром респираторном дистресс-синдроме (СОПЛ/ОРДС). СОПЛ/ОРДС моделировали путем интратрахеального введения 0,1 мл/кг ацетона. Животные были разделены на 4 группы по 16 особей в каждой. Животные 1-й группы (контроль) препаратов не получали. Животным опытных групп проводили специфическую терапию, которая заключалась в однократном внутривенном введении исследуемых препаратов через 1 ч после интратрахеального введения ацетона. Крысам 1-й опытной группы вводили дексаметазон в дозе 6 мг/кг, 2-й – 7,5 % раствор хлорида натрия в объёме 4 мл/кг, 3-й – 6 % раствор гидроксиэтилкрахмала в сочетании с 7,2 % раствором хлорида натрия (ГиперХАЕС) в дозе 4 мл/кг. Для оценки эффективности изучаемых методов терапии определяли частоту дыхания, показатели кислородного статуса и кислотно-основного состояния, а также фиксировали летальность на протяжении 6 сут от момента моделирования СОПЛ/ОРДС. Установлено, что все применяемые схемы улучшают результаты лечения СОПЛ/ОРДС, снижают общую смертность и смертность на ранних этапах лечения. В первые часы после аспирации ацетона они предотвращают развитие токсического отека легких и уменьшают выраженность гиповентиляции, на более поздних этапах – уменьшают выраженность диффузионных нарушений. Достоверных различий по влиянию на летальность и показатели оксигенации между применяемыми схемами терапии не выявлено.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром; гипертонический раствор хлорида натрия; гидроксиэтилкрахмал; дексаметазон; оксигенация; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром острого повреждения лёгких (СОПЛ) и его наиболее тяжелая форма – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – являются неспецифической реакцией на системное воспаление или тяжелое травматическое повреждение и сопровождаются высокой летальностью. Несмотря на интенсивные исследования патогенеза и разработку методов терапии СОПЛ/ОРДС, за последние 20 лет не отмечено заметного клинического успеха [5, 13]. В настоящее время можно выделить 2 основных направления развития интенсивной терапии СОПЛ/ОРДС: во-первых, разработку методов вспомогательной и искусственной вентиляции легких и, во-вторых, – поиск путей фармакологической коррекции патологических изменений в

легочной ткани. И если на первом направлении имеются определенные успехи и достигнут консенсус в выборе стратегии и тактики респираторной поддержки [1, 14], то фармакотерапия ОРДС остается предметом дискуссий [5, 10, 13]. Так, экзогенный сурфактант, оксид азота, простагландин E₁, кетоконазол, N-ацетилцистеин и активированный протеин С не показали эффективности в лечении СОПЛ/ОРДС, и их исследования были досрочно прекращены [5, 10]. Сегодня для лечения СОПЛ/ОРДС наиболее широко используются глюкокортикостероиды [1, 8, 11]. Кроме того, обязательным компонентом интенсивной терапии являются инфузионные среды. Роль и место каждого из этих классов препаратов в терапии СОПЛ/ОРДС различны. Несмотря на теоретическую обоснованность применения глюкокортикостероидов (снижение выработки провоспалительных цитокинов) и сообщения о положительном клиническом эффекте этого класса препаратов [8, 11], в некоторых исследованиях был продемонстрирован повышенный риск развития инфекции

¹ ГБОУ ВПО “Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва”, Саранск.

² ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва.

онных осложнений и даже повышение летальности при их назначении [12].

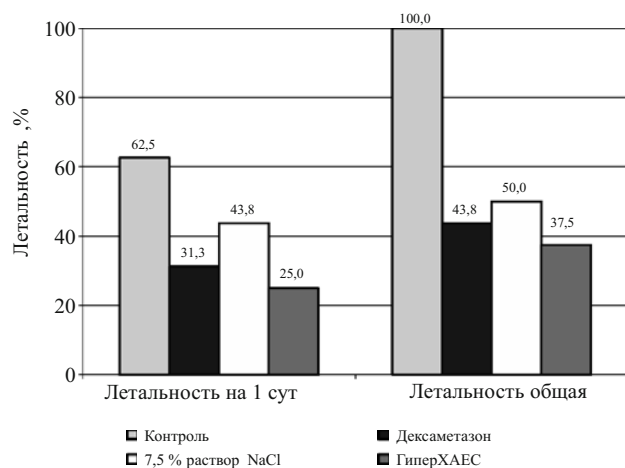
Противоречивостью отличаются и взгляды на инфузионную терапию при ОРДС. Большинство авторов склоняются к мнению, что инфузионная нагрузка должна быть минимизирована до уровня, необходимого для обеспечения потребности в жидкости [7, 10]. Коллоидные растворы рекомендуется использовать только на ранних этапах терапии шоковых состояний для восполнения объема циркулирующей крови [2, 4, 6]. Одним из интенсивно изучаемых направлений инфузионной терапии является применение гипертонических солевых растворов (как изолированно, так и в сочетании с коллоидами). В экспериментах на животных установлено, что внутривенное введение гипертонических солевых растворов изменяет проницаемость капилляров и стабилизирует капиллярный барьер лёгких [6]. Имеются данные о положительном влиянии на капиллярный барьер легких гипертонических растворов, которые получали добавлением к раствору Рингера сахарозы или мочевины при осмолярности 350 мОсм/л, содержащих 4 % альбумина [9].

Сочетание солевых гипертонических растворов и коллоидов получило название “низкообъемного замещения”. Свидетельством успешного развития данной концепции явилось создание препарата ГиперХАЕС, который представляет собой комбинированный раствор – 7,2 % NaCl/6 % гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) 200/0,5. Он предназначен для первоначального замещения объема циркулирующей крови при лечении острой гиповолемии и шока. Однако данный раствор показал свою эффективность не только как плазмозамещающий. Было показано, что комбинация гипертонического раствора натрия хлорида с растворами ГЭК предотвращает нарушение оксигенирующей функции легких и улучшает доставку кислорода в позднем периоде шока [6, 15]. Механизм протекторного действия гипертонических растворов при шоке связан с тем, что эти препараты предохраняют легочную ткань от повреждения пероксидом водорода, тромбином, фактором некроза опухолей и другими химическими и биологическими агентами, усиливая их отток из легочного интерстиция. [15]. Учитывая роль данных факторов в патогенезе ОРДС, можно предположить, что комби-

Показатели оксигенации и кислотно-основного состояния крови крыс на фоне исследованных схем терапии ($M \pm m$)

Группа	Показатель	Значения показателей на этапах исследования				
		исходный этап	1 ч после аспирации ацетона	1 ч после начала лечения	24 ч после начала лечения	6 сут после начала лечения
Контроль	ЧД, дых/мин ¹	85,7 ± 6,1	54,4 ± 7,55 *	56,4 ± 7,0*	88,2 ± 7,5	–
	pO ₂ , мм рт. ст. ²	77,3 ± 0,9	43,7 ± 3,2***	45,9 ± 2,8***	55,8 ± 0,8**	–
	pCO ₂ , мм рт. ст. ³	33,1 ± 2,3	55,8 ± 8,9	54,7 ± 11,2	29,5 ± 5,9	–
	pH, ед. ⁴	7,371 ± 0,006	7,224 ± 0,009***	7,223 ± 0,001***	7,289 ± 0,002***	–
	SpO ₂ , % ⁵	95,7 ± 0,63	73,4 ± 1,2 ***	78,4 ± 1,67***	86 ± 2,16**	–
	BE, ммоль/л ⁶	– 5,5 ± 0,36	– 4,0 ± 0,56	– 4,7 ± 1,0	– 11,3 ± 1,8	–
Дексаметазон 6 мг/кг	ЧД, дых/мин	82,7 ± 5,2	60,8 ± 2,3	106,1 ± 6,8* xxx	106,1 ± 9,5*	101,0 ± 6,48
	pO ₂ , мм рт. ст.	80,1 ± 3,4	48,7 ± 3,0 ***	57,2 ± 2,8*** xx	72,4 ± 2,2	55,5 ± 1,0***
	pCO ₂ , мм рт. ст.	31,5 ± 8,1	49,0 ± 9,1	21,5 ± 8,5	24,7 ± 4,3	27,4 ± 4,0
	pH, ед.	7,364 ± 0,003	7,229 ± 0,008 *	7,468 ± 0,007	7,398 ± 0,009	7,356 ± 0,009
	SpO ₂ , %	97,2 ± 1,1	72,3 ± 2,2	86,8 ± 2,16*** xx	94 ± 1,34	85,8 ± 1,32***
	BE, ммоль/л	– 6,7 ± 0,25	– 6,5 ± 0,89	– 7,5 ± 0,56	– 8,8 ± 1,8	– 9,3 ± 1,6
Раствор натрия хлорида 7,5 % 4 мл/кг	ЧД, дых/мин	83,1 ± 2,1	56,5 ± 2,5 ***	80,6 ± 7,4 x	73,2 ± 6,7	90,7 ± 16,6
	pO ₂ , мм рт. ст.	79,3 ± 2,9	49,1 ± 3,8***	58,5 ± 2,5*** xx	71,6 ± 1,7	61,1 ± 1,3**
	pCO ₂ , мм рт. ст.	32,9 ± 9,13	51,8 ± 8,4	40,5 ± 8,5	36,4 ± 3,9	27,3 ± 6,0
	pH, ед.	7,361 ± 0,009	7,192 ± 0,0059*	7,301 ± 0,005	7,289 ± 0,002 *	7,286 ± 0,006*
	SpO ₂ , %	96,1 ± 3,6	74,3 ± 10,1***	87,6 ± 1,29*** xx	93,7 ± 3,16	89 ± 0,2**
	BE, ммоль/л	– 6,2 ± 1,1	– 7,3 ± 1,2	– 5,7 ± 2,1	– 8,2 ± 3,0	– 12,4 ± 3,1**
Раствор гидроксиэтилкрахмала 6 % + раствор натрия хлорида 7,2 % (ГиперХАЕС) 4 мл/кг	ЧД, дых/мин	73,1 ± 2,0	51,7 ± 11,2	89 ± 6,3 xx	80 ± 2,85	71,8 ± 13,03
	pO ₂ , мм рт. ст.	77,3 ± 2,1	50,9 ± 2,0**	55,4 ± 1,6**	64,5 ± 0,5**	55,8 ± 2,5**
	pCO ₂ , мм рт. ст.	39,5 ± 9,0	46,8 ± 5,8	37,9 ± 5,7	29,7 ± 5,7	38,8 ± 5,8
	pH, ед.	7,359 ± 0,001	7,246 ± 0,005*	7,334 ± 0,009	7,329 ± 0,008	7,220 ± 0,004*
	SpO ₂ , %	95,4 ± 5,0	77,0 ± 6,6**	85,75 ± 1,98**	90,7 ± 2,33**	86 ± 5,3**
	BE, ммоль/л	– 5,4 ± 0,65	– 6,2 ± 0,8	– 5,1 ± 0,54	– 9,4 ± 0,9	– 10,5 ± 1,6*

Примечание: ¹ ЧД – частота дыхания; ² pO₂ – парциальное давление кислорода; ³ pCO₂ – парциальное давление углекислого газа; ⁴ pH – водородный показатель; ⁵ SpO₂ – сатурация гемоглобина; ⁶ BE (base excess) – избыток (дефицит) оснований; * p₀ < 0,05; ** p₀ < 0,01; *** p₀ < 0,001; x p_k < 0,05; xx p_k < 0,01; xxx p_k < 0,001.



Летальность животных на фоне исследованных схем терапии

нированные гиперосмолярные растворы могут оказаться эффективными на ранних стадиях развития СОПЛ/ОРДС, связанного с непосредственным воздействием повреждающего агента на легочную ткань.

Цель работы – исследование влияния гипертонического раствора хлорида натрия и препарата ГиперХАЕС на показатели летальности, оксигенирующую функцию легких и кислотно-основное состояние у крыс при остром повреждении лёгких.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 220–300 г (питомник “Столбовая”, ФГБУ “Научный центр биомедицинских технологий” РАМН). Все исследования выполнялись с соблюдением норм и правил проведения экспериментов с участием животных (решение ЛЭК ФГБОУ ВПО “МГУ им. Н. П. Огарева” от 12.07.2013 г., протокол № 72). Всего в эксперимент было включено 64 крысы (40 самцов и 24 самки). Животных разделили на 4 группы по 16 особей (10 самцов и 6 самок) в каждой. Всем крысам под уретановым внутрибрюшинным наркозом (400 мг/кг) производили моделирование острого повреждения легких путем интратрахеального введения 0,1 мл/кг ацетона. Всем животным после моделирования СОПЛ/ОРДС с целью профилактики инфекционных осложнений вводили цефтриаксон в дозе 100 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки. Животные 1-й группы (контроль) другого лечения не получали. Животным опытных групп проводили терапию, которая заключалась в однократном внутривенном введении исследуемых препаратов через 1 ч после интратрахеального введения ацетона. Крысам 1-й опытной группы вводили дексаметазон (раствор для инъекций 0,4 %, KRKA, Словения) в дозе 6 мг/кг, во 2-й группе – 7,5 % раствор хлорида натрия в объеме 4 мл/кг (получали разбавлением 10 % раствора натрия хлорида, ООО “БиоХимФарм”, Россия), в 3-й группе – препарат ГиперХАЕС (раствор гидроксиэтилкрахмала для ин-

фузий 6 %, Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия) в дозе 4 мл/кг. Животных забивали на 7 сут после начала эксперимента под уретановым наркозом. Для оценки эффективности изучаемых методов терапии фиксировали летальность на протяжении 6 сут от момента моделирования СОПЛ/ОРДС, а также определяли частоту дыхания (ЧД), показатели кислородного статуса и кислотно-основного состояния. Показатели кислотно-основного состояния определяли в капиллярной крови на анализаторе Easy blood gas (Израиль), сатурацию гемоглобина (SpO_2) оценивали с помощью пульсоксиметра для экспериментальных исследований животных ViopacSystems MP 150 (США). Регистрировали парциальное давление кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), водородный показатель (pH), а также избыток (дефицит) оснований (base excess – BE). Показатели регистрировали до интратрахеального введения ацетона, через 1, 24 ч и 6 сут после моделирования СОПЛ/ОРДС.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия Хи-квадрат. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. По ходу изложения статистические показатели обозначены следующими символами: M – среднее значение; m – ошибка среднего, p_0 – отличие от аналогичного показателя на исходном этапе; p_k – отличие от аналогичного показателя контрольной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Летальность. Данные по летальности в группах экспериментальных животных представлены на рисунке. Целесообразность отдельной оценки летальности на ранних сроках наблюдения связана с тем, что при выбранной методике эксперимента на 1 сут, как правило, смерть животных наступает на фоне токсического отека легких, профилактика и купирование которого во многом определяют эффективность последующей терапии.

В контрольной группе в первые сутки после аспирации ацетона погибли 62,5 % животных. Летальность у животных, которым вводили дексаметазон, составила 31,3 %, в группах с введением 7,5 % раствора NaCl и ГиперХАЕС – 43,8 и 25 % соответственно ($p_k < 0,001$ во всех группах). Меньшая частота летальных исходов на 1 сут в опытных группах позволяет предположить, что все использованные схемы в той или иной степени предупреждают развитие токсического отека легких, индуцированного аспирацией ацетона.

На момент окончания эксперимента в контрольной группе погибли все животные. Летальность в группе животных, которым вводили дексаметазон, составила 43,8 %, при введении 7,5 % раствора NaCl и раствора ГиперХАЕС – 50 и 37,5 % соответственно ($p_k < 0,001$ для всех групп). Во всех опытных группах уровень летальности на 6 сут достоверно отличался от такового в контроле, а межгрупповые различия по летальности были статистически незначимыми.

Результаты исследования оксигенирующей функции легких представлены в таблице. Интратрахеальное введение ацетона приводило к развитию тяжелой гипоксемии у всех животных. Уровень pO_2 уменьшался до $(43,7 \pm 3,2) - (50,9 \pm 2,0)$ мм рт. ст., а SpO_2 — до $(72,3 \pm 2,2) - (77,0 \pm 6,6)$ % (во всех группах изменения статистически достоверны, $p_0 < 0,01 - 0,05$). Гипоксемия, развивавшаяся непосредственно после аспирации ацетона, носила вентиляционный характер, поскольку сопровождалась гиперкапнией и дыхательным ацидозом. Уровень pCO_2 составлял $(46,8 \pm 5,8) - (55,8 \pm 8,0)$ мм рт. ст. (для всех групп $p_0 < 0,01 - 0,05$). Наиболее вероятными причинами гиповентиляции являлись бронхообструкция и токсическое угнетение дыхательного центра.

Динамика параметров оксигенации на фоне исследуемых схем терапии различалась. В контрольной группе нарушения оксигенации были наиболее выраженными. Через 1 сут после моделирования СОПЛ/ОРДС гиповентиляция купировалась, уровень pCO_2 снижался до $(29,5 \pm 5,9)$ мм рт. ст., однако при этом отмечалась выраженная гипоксемия и связанный с ней метаболический ацидоз, $pO_2 = (55,8 \pm 0,8)$ мм рт. ст., $pH = (7,289 \pm 0,002)$, $BE = -(11,3 \pm 1,8)$ ммоль/л. До 6 сут наблюдения в данной группе не дожило ни одно животное.

Для группы животных, получавших дексаметазон, на всех этапах наблюдения характерным было значимое увеличение частоты дыхания, сопровождавшееся гипокапнией. Уже через 1 ч после введения дексаметазона регистрировалось тахипноэ до $(106 \pm 6,8)$ в мин, что приводило к снижению pCO_2 до $(21,5 \pm 8,5)$ мм рт. ст. и трансформации респираторного ацидоза в респираторный алкалоз, $pH = (7,468 \pm 0,007)$. Уровень pO_2 при этом оставался низким $(57,2 \pm 2,8)$ мм рт. ст. ($p_0 < 0,05$). Через 1 сут тахипноэ и гипокапния сохранялись, содержание кислорода увеличивалось до $(72,4 \pm 2,2)$ мм рт. ст. ($p_0 < 0,05$). На 6 сут на фоне гипервентиляции регистрировалось уменьшение pO_2 до $(55,5 \pm 1,0)$ мм рт. ст., а также снижение pH до $(7,356 \pm 0,9)$ и BE до $-(9,3 \pm 1,6)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

В группах, получавших инфузионные растворы, изменения кислородного статуса были сходными. Через 1 ч после введения препаратов ЧД и значения показателей КОС восстанавливались до нормы, однако гипоксемия сохранялась: уровень pO_2 составил $(58,5 \pm 2,5)$ и $(55,4 \pm 1,6)$ мм рт. ст. в группах натрия хлорида 7,5 % и ГиперХАЕСа соответственно. В данных группах не регистрировалось выраженного тахипноэ, уровень pCO_2 оставался в рамках нормальных значений на всех этапах наблюдения. На 6 сут наибольшим уровнем pO_2 был у животных, получавших хлорид натрия $(61,1 \pm 1,3)$ мм рт. ст., в группе ГиперХАЕСа pO_2 составило $(55,8 \pm 2,5)$ мм рт. ст.

Также у большинства животных, получавших гипертонические растворы, регистрировался метаболический ацидоз $pH = (7,286 \pm 1,6)$ на фоне введения хлорида натрия 7,5 % и $(7,220 \pm 1,0)$ на фоне ГиперХАЕСа; $BE = -(12,4 \pm 3,1)$ и $-(10,5 \pm 1,6)$ ммоль/л соответственно. Причиной развития метаболического ацидоза к моменту окончания эксперимента во всех исследованных группах, вероятно, является накопление недоокисленных продуктов на фоне длительной системной гипоксии. Отметим, что в отличие от групп, получавших гипертонические растворы (хлорид натрия и ГиперХАЕС), в группе, получавшей дексаметазон, ацидоз был компенсированным за счет гипервентиляции, и сдвиг pH в кислую сторону был не столь выраженным.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что все применяемые схемы улучшают результаты лечения СОПЛ/ОРДС, снижают общую смертность и смертность на ранних этапах лечения. Они предотвращают развитие токсического отека легких и уменьшают выраженность гиповентиляции в первые часы после аспирации ацетона. На более поздних этапах они уменьшают выраженность интерстициальной легочной гидратации и связанных с ней диффузионных нарушений. Механизмы эффектов исследованных схем могут быть различными.

Что касается дексаметазона, то механизм его действия достаточно хорошо изучен: он уменьшает продукцию и эффекты провоспалительных цитокинов, пирогенов, коллагеназы, эластазы и активаторов плазминогена. Кроме того, он угнетает взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, тормозит выделение гистамина из тучных клеток.

Механизм терапевтического действия хлорида натрия 7,5 % и ГиперХАЕСа не столь очевиден. В настоящее время имеется несколько точек зрения, объясняющих легочно-протективный эффект этих препаратов. При геморрагическом шоке он обусловлен более ранним восстановлением системного кровообращения и, соответственно, меньшим гипоксическим повреждением органов-мишеней, в том числе и легких [4, 6, 15]. Также было показано уменьшение активации нейтрофилов под влиянием гипертонических растворов [3]. При первичном легочном повреждении, которое имело место в использованной модели, одним из возможных путей реализации протекторного эффекта может быть увеличение скорости циркуляции внеклеточной воды в легких, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективной концентрации в тканевой жидкости легких различных агентов, индуцирующих повреждение альвеоло-капиллярной мембраны [6, 15]. Учитывая, что повреждающий агент действует относительно кратковременно, можно предположить, что купирование токсического повреждения в момент максимальной активности повреждающих факторов предупреждает дальнейшее прогрессирование патологических изменений в легких. Очевидно, механизмы те-

рапевтического эффекта гипертонических растворов требуют дальнейшего изучения, однако результаты экспериментов свидетельствуют о перспективности применения растворов натрия хлорида 7,5 % и ГиперХАЕСа для профилактики ОРДС на ранних стадиях воздействия провоцирующего фактора.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном остром респираторном дистресс-синдроме у крыс дексаметазон, 7,5 % раствор хлорида натрия и ГиперХАЕС достоверно снижают общую смертность на 56, 50 и 63 % ($p_k < 0,001$), а также смертность в первые сутки после моделирования патологии на 50, 30 и 60 %, соответственно ($p_k < 0,001$).

2. У крыс с экспериментальным острым респираторным дистресс-синдромом применение 7,5 % раствора хлорида натрия и ГиперХАЕС сопровождается улучшением оксигенации крови через 1 ч после начала терапии в виде достоверного увеличения pO_2 на 21 – 27 % ($p_k < 0,05$) и сатурации гемоглобина на 9 – 12 % ($p_k < 0,05$).

Работа выполнена в рамках госзадания ГБОУ ВПО “МГУ им. Н. П. Огарёва”, проект № 2952.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. В. Марченков, А. В. Власенко, В. В. Мороз, В. Н. Яковлев, *Общая реаниматол.*, **8**(4), 22 – 30 (2012).
2. X. Balkamou, T. Xanthos, K. Stroumpoulis, et al., *Anesthesiology*, **113**(5), 1092 – 1098 (2010).
3. E.A. Deitch, H. P. Shi, E. Feketeova, et al., *Shock*, **19**(4), 328 – 333 (2003).
4. A. Di Filippo, M. Ciapetti, D. Prencipe, et al., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **36**(3), 345 – 352 (2006).
5. E. R. Johnson, M. A. Matthay, *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.*, **23**(4), 243 – 252 (2010).
6. J. Gao, W. X. Zhao, F. S. Xue, et al., *J. Trauma*, **67**(6), 1213 – 1219 (2009).
7. L. Gattinoni, M. Cressoni, L. Brazzi, *Cur. Opin. Crit. Care*, **20**(4), 373 – 377 (2014).
8. J. H. Leite-Junior, C. S. Garcia, A. B. Souza-Fernandes, et al., *Crit Care Med.*, **36**(9), 2621 – 2628 (2008).
9. Z. Safdar, P. Wang, H. Ichimura, et al., *J. Clin. Invest.*, **112**(10), 1541 – 1549 (2003).
10. H. Shafeeq, I. Lat, *Pharmacotherapy*, **32**(10), 943 – 957 (2012).
11. C. N. Sessler, P. C. Gay, *Respir Care*, **55**(1), 43 – 55 (2010).
12. K. P. Steinberg, L. D. Hudson, R. B. Goodman, et al., *N. Engl. J. Med.*, **354**(16), 1671 – 1684 (2006).
13. A. R. Tonelli, J. Zein, J. Adams, J. P. A. Ioannidis, *Int. Care Med.*, **40**(6), 769 – 787 (2014).
14. J. Villar, J. Blanco, J. M. Anon, et al., *Intensive Care Med.*, **37**(12), 1932 – 1941 (2011).
15. G. Yu, X. Chi, Z. Hei, et al., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **25**(1), 27 – 32 (2012).

Поступила 20.07.15

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF DEXAMETHASONE, HYDROXYETHYL STARCH, AND HYPERTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION IN EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

O. A. Kulikov¹, N. A. Pyataev¹, V. I. Inchina¹, K. G. Gurevich², A. V. Zaborovskii², O. V. Minaeva¹, and A. V. Kokorev¹

¹ N. P. Ogarev Mordovia State University, ul. Ul'yanova 26a, Saransk, Mordovia, 430032 Russian Federation;

² A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473 Russia

We have studied the influence of hypertonic sodium chloride solution and HyperHAES preparation on the mortality, lung oxygenation function, and acid-base status in rats with acute respiratory distress syndrome (ARDS). ARDS was modeled by intratracheal injection of acetone in a dose of 0.1 mL/kg. The test animals were divided into 4 groups of 16 animals each. Animals in group 1 (control) received no treatment, while the experimental animals were treated with specific therapy that consisted of a single intravenous injection of investigated drugs 1 h after acetone injection. Animals in the 1st experimental group were treated with dexamethasone in a dose of 6 mg/kg, in the 2nd group with 7.5% sodium chloride solution in a dose of 4 mL/kg, and in the 3rd group with HyperHAES solution in a dose of 4 mL/kg. Respiratory rate, oxygenation parameters, and acid-base status indices were investigated to evaluate the effectiveness of therapies. In addition, mortality for 6 days from the onset of ARDS simulation was determined. It was found that all the treatment schemes decrease overall mortality and that at the early stages of treatment. During first hours, these treatments prevented the progress of toxic pulmonary edema after aspiration of acetone and reduced the severity of hypoventilation. Moreover, they prevented diffusion disorders at a later stage of ARDS. There were no significant differences in the effects on mortality and oxygenation indices between the different therapeutic schemes studied.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; hypertonic sodium chloride solution; hydroxyethyl starch; dexamethasone; oxygenation; rats.