Эфферентная терапия

ТОМ 15
2009
3-4

Журнал «Эфферентная терапия»
рекомендован ВАК министерства образования РФ
для публикаций результатов диссертационных работ
на соискание ученой степени

Эфферентная Терапия

ТОМ 15 2009 3-4

Международная ассоциация специалистов
по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования
Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга

Главный редактор
А. М. Зайчик
(Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора

К. М. Лебединский
(Санкт-Петербург)

Редколлегия журнала

Ю. С. Александрович (Санкт-Петербург)
В. А. Глущенко (Санкт-Петербург)
В. И. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. В. Григорьев (Кемерово)
А. Ю. Земченков (Санкт-Петербург)
В. А. Корячкин (Санкт-Петербург)
М. Ю. Киров (Архангельск)
В. Е. Марусанов (Санкт-Петербург)
Б. И. Мирошников (Санкт-Петербург)
А. Г. Мирошниченко (Санкт-Петербург)
А. А. Соколов (Санкт-Петербург)
А. В. Смирнов (Санкт-Петербург)
В. В. Шилов (Санкт-Петербург)
А. П. Щербо (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь
А. Е. Карелов (Санкт-Петербург)

Директор журнала
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)

СОДЕРЖАНИЕ

ПЛАЗМАФЕРЕЗ И ПЛАЗМОЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ 3
Л.З.Гринишин, С.Д.Волкова, Е.И.Кайтанджан, В.И.Гордеев

PLASMAPHERESIS AND PLASMALEUCOCYTAPHERESIS WITH TREATMENT OF SEVERAL FORMS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
L.Z.Grinishin, S.D.Volkova, E.I.Kaitanghan, V.I.Gordeev

ВЛИЯНИЕ ФУЛЛЕРЕНА НА АДСОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА СИЛИКАГЕЛЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫМ ПЕПТИДАМ 8
Л.Н.Галль, Н.Г.Подосенова, Е.Ю.Меленевская, С.М.Романенко, Л.В.Шаронова, Е.Г.Крюкова

THE INFLUENCE OF FULLERENE ON ADSORPTION PROPERTIES OF SILICA GEL WITH RESPECT TO MEDIUM-MOLECULAR-MASS PEPTIDIES
L.N.Gall, N.G.Podosenova, E.Yu.Melenevskaya, S.M.Romanenko, L.V.Sharonova, E.G.Krukova

ВЛИЯНИЕ ВОДЫ НА АДСОРБЦИЮ КОМПОНЕНТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ СИЛИКАГЕЛЕМ 14
Л.Н.Галль, М.Я.Малахова, Е.Ю.Меленевская, Н.Г.Подосенова, Л.В.Шаронова

EFFECT OF WATER ON SILICA GEL ADSORPTION WITH RESPECT TO HUMAN BLOOD PLASMA COMPONENTS
L.N.Gal, M.Y.Malachova, E.Y.Melenevskaya, N.G.Podosenova, L.V.Sharonova

ПЛАЗМАФЕРЕЗ И ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 19
С.Ф.Багненко, М.И.Громов

THE USE OF PLASMA THERAPY AND HEMOFILTRATION FOR TREATMENT OF MULTIPLE ORGAN FAILURE
S.F.Bagnenko, M.I.Gromov

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ГЕМОСОРБЕНТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 28
Б.А.Саидханов, А.Р.Гутникова, М.А.Абдуллаева, Н.А.Зиямуддинов

INFLUENCE OF OXIDATIVE MODIFICATION OF A HEMOSORBENT ON EFFICIENCY OF CLEARIFICATION OF BLOOD AT PATIENTS WITH POLYORGAN INSUFFICIENCY
B.A.Saidhanov, A.R.Gutnikova, M.A.Abdullaeva, H.A.Zijamuddinov

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ АЗАЛЕПТИНОМ 32
В.В.Шилов, М.В.Александров, М.И.Громов, А.В.Фёдоров, А.Ю.Андрианов, О.А.Кузнецов

RESOURCES OF EXTRACORPORAL DETOXIC METHODS IN TREATMENT OF ACUTE SEVERE AZALEPTIN POISONINGS
V.Shilov, M.Alexandrov, M.Gromov, A.Fyodorov, A.Andrianov, O.Kuznetsov

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ТЯЖЕЛЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ УГАРНЫМ ГАЗОМ, ОСЛОЖНЕНЫМ ТЕРМОХИМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ 35
Е.В.Полозова, В.В.Шилов, О.А.Кузнецов

MAIN CLINIC MANIFISTATION OF RESPIRATORY SYSTEM DAMAGE DURING ACUTE SEVERE CARBON MONOXID POISONING, COMLICATED WITH AN INHALATION TRAUMA
E.Polozova, V.Shilov, O.Kuznetsov

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ 40
В.А.Глущенко

INFLUENCE OF ANESTHESIA ONTO LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE METABOLISM40
V.A.Glushenko

О НЕКОТОРЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ ТРЕБОВАНИЯХ К ПЕРСПЕКТИВНОЙ НАРКОЗНО-ДЫХАТЕЛЬНОЙ АППАРАТУРЕ 45
К.М.Лебединский, А.Е.Карелов, В.А.Мазурок, С.Г.Парванян

TO TECHNICAL REQIEREMENTS OF PERSPECTIVE DEVICES FOR ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE
K.M.Lebedinsky, A.E.Karelov, V.A.Mazurok, S.G.Parvanyan

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 52
Т.В.Антонова

ACUTE LIVER CELL FAILURE
T.V.Antonova

«МАЛЫЕ» ОСЛОЖНЕНИЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ 61
Ю.М.Боробов, В.В.Ляшко, А.Е.Карелов

MINOR COMPLICATIONS OF GENERAL ANAESTHESIA AFTER AMBULATORY SURGERY
Y.M.Borobov, V.V.Lyashko, A.E.Karelov

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИОГЛОБИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ПРОЦЕССЕ ИНЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ 66
А.В.Лянгузов, Л.В.Колотилов, Т.П.Загоскина

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MYOGLOBINEMIA IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES PATIENTS' CHEMOTHERAPY
A.V.Lyanguzov, L.V.Kolotilov, T.P.Zagoskina

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ АОРТОБЕДРЕННОГО БИФУРКАЦИОННОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 71
С.В.Ковалев

ANESTHESIA IN OPERATIONS AORTO-FEMORAL ARTERY BYPASS IN PATIENTS WITH LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION
S.V.Kovalev

ВЫБОР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ ТОРАКОПЛАСТИКИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ: ВНУТРИМЫШЕЧНЫЕ ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ ИЛИ ЭПИДУРАЛЬНЫЙ БЛОК МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ 76
Т.П.Мишина, П.А.Исалабдулаева, С.М.Махачев, А.Д.Магомедов

POSTOPERATIVE ANALGESIA CHOICE AFTER THORACOPLASTY IN CHILDREN WITH CONGENITAL THORAX DEFORMATION: OPIOIDS I.M. OR EPIDURAL LOCAL ANAESTHETICS
T.P.Mishina, P.A.Isalabdulaeva, S.M.Makhachev, A.D.Magomedov

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У ВРАЧЕЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ 83
А.Ю.Ловчев, В.А.Корячкин, Д.Н.Уваров

THE INFLUENCE OF SOCIAL-PSYCHOLOGICAL FACTORS IN PROFESSIONAL DISADAPTATION SYNDROME AMONG ANESTHESIOLOGISTS
A.Y.Lovchev, V.A.Koryachkin, D.N.Uvaruv

ВЫБОР МЕТОДА МОНИТОРИНГА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ НЕБОЛЬШОГО ОБЪЕМА У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ 87
Ю.Б.Михалёва, И.С.Курапеев, А.Н.Ванюшкин, В.П.Земляной, К.М.Лебединский

THE CHOICE OF THE METHOD OF HEMODYNAMIC MONITORING DURING NON-CARDIAC OPERATION IN PATIENT WITH SERIOUS CARDIAL PATHOLOGY
J.B.Mikhaleva, I.S.Kurapeev, A.N.Banushkin, V.P.Zemlyanoy, K.M.Lebedinskiy

АВТОМАТНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ АППАРАТУРЕ 91
А.Л.Красс, Е.А.Морозов

AUTOMATA-BASED PROGRAMMING IN MEDICAL DEVICES
A.L.Krass, E.A.Morozov

ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГО-РЕАНИМАЦИОННОГО ПОСОБИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ 97
А.А.Касаткин, В.А.Руднов, А.Л.Ураков, Н.А.Уракова, Т.С.Козлова

IMPROVEMENT OF ANESTHESIA AND RESUSCITATION SECURITY UNDER LONG ARTIFICIAL VENTILATION
A.A.Kasatkin, V.A.Rudnov, A.L.Urakov, N.A.Urakova, T.S.Kozlova

ГЛУБИНА АНЕСТЕЗИИ И ЕЕ СТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 101
О.Н.Пантеева, Н.Ю.Александров, К.М.Лебединский

ANESTHESIA DEPTH AND ITS STABILITY DURING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS
O.N.Panteeva, N.U.Alexandrov, K.M.Lebedinskiy

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ САТУРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА КИСЛОРОДОМ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАНИИ НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ АГОНИСТАМИ ПУРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ 107
Д.А.Семенов, А.Е.Карелов

ANALYSIS OF HEMOGLOBIN SATURATION CHANGES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY WITH ANALGESIA BY NON SELECTIVE PURINE RECEPTORS AGONISTS
D.A.Semenov, A.E.Karelov

ISSN 2073-1434

Адрес редакции: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41
Тел./факс: (812) 275-19-42, **факс**: (812) 273-00-39. **e-mail**: et-journal@mail.ru
Подписной индекс: 18030 (по каталогу «Роспечать»), **78582** (по каталогу «Пресс-Информ»).

НЕФРОЛОГИЯ И ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

УДК 612.1:533.9.036616.24-002

ПЛАЗМАФЕРЕЗ И ПЛАЗМОЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Л.З.Гринишин, С.Д.Волкова, Е.И.Кайтанджан, В.И.Гордеев
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии,
Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

PLASMAPHERESIS AND PLASMALEUCOCYTAPHERESIS WITH TREATMENT OF SEVERAL FORMS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

L.Z.Grinishin, S.D.Volkova, E.I.Kaitanghan, V.I.Gordeev
Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Обследовано в динамике 107 больных тяжелыми формами ВБ с ССВО. По характеру терапии больные разделены на 3 группы. В 1 группе 32 пациентам на фоне стандартной ИТ был выполнен малообъемный дискретный ПЛАФ, во 2 группе – 30 пациентам на фоне стандартной ИТ был выполнен малообъемный дискретный ПФ, 3 группа – 45 больных, получавших курс стандартной ИТ. Определяли общие клинические и лабораторные показатели, интегральную оценку тяжести состояния пациентов, иммунограмму, функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, титры сывороточных антивирусных антител.
Установлено, что на 7 сутки клинически и лабораторно у больных 2 группы отмечалась эффективная детоксикация, а у больных 1 группы – помимо детоксикации также и выраженная иммунокоррекция, в отличие от контрольной группы. Обсуждается возможный механизм реализации аутоиммунокоррекции при ПЛАФ.
Ключевые слова: плазмолейкоцитаферез, плазмаферез, внебольничная пневмония.

Standard intensive therapy and intensive therapy with discrete plasmapheresis does not provide necessary clinical and radiographic effects at patients with several forms of community-acquired pneumonia. In contrast the discrete plasmaleucocytapheresis with withdrawal of 700 ml autoplasma and $6–8\times10^9$ leucocytes lead to immunocorrection and detoxication and the decreasing of mortality from 33% to 2%.
Key words: plasmapheresis, plasmaleucocytapheresis, community-acquired pneumonia, intensive therapy.

Лечение тяжелых форм внебольничных пневмоний (ВП) с признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сопровождающихся эндогенной интоксикацией, вторичным иммунодефицитом и полиорганной недостаточностью, остается одной из актуальных проблем пульмонологии, реаниматологии и эфферентной терапии. Актуальность проблемы обусловлена стабильно высокой заболеваемостью, низкой эффективностью стандартной интенсивной терапии (ИТ), высокой летальностью и значительными экономическими затратами на лечение. Задачей исследования являлось сравнение эффективности различных схем эфферентной терапии, включающих сочетанный плазмолейкоцитаферез (ПЛАФ) и плазмаферез (ПФ), в комплексном лечении больных с тяжелыми формами ВП с признаками ССВО в условиях реанимационного отделения городской больницы.

Объекты и методы исследования. Клинические данные получены при обследовании в динамике 107 больных тяжелыми формами ВП в возрасте от 17 до 65 лет, поступивших в реанимационные отделения больницы № 32 Санкт-Петербурга и Токсовской районной больницы. Давность заболевания к моменту госпитализации составляла в среднем 11,4 суток. Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале APACHE II на 30±2 балла [33], по шкале оценки тяжести пневмонии PORT на 204±10 баллов, что соответствует – V

классу тяжести и имеют высокий риск летальности (до 30%) [32]. Диагноз ВП подтвержден рентгенологически у всех больных. При этом в 58 случаях процесс был полисегметарным, а в 49 и двухсторонним. У всех пациентов отмечались клинико-лабораторные признаки ССВО, тяжелой интоксикации (ЛИИ-14,3), и по системе SOFA [35] больные оценивались 9,8±2 балла, в 73-х наблюдениях бактериологическим методом был подтвержден сепсис.

По характеру проводимой терапии больные были разделены на 3 группы: 1 группа (ИТ+ПЛАФ) – 32 пациента, которым на фоне стандартной ИТ была выполнена операция ПЛАФ. 2 группа (ИТ+ПФ) – 30 пациентов, которым на фоне стандартной ИТ была выполнена операция малообъемного (30–40% ОЦП) дискретного ПФ. 3 группа (контрольная) – 45 больных, получавших курс стандартной ИТ (антибактериальная терапия, инфузионно-дезинтоксикационная терапия, респираторная терапия, бронхо-муколитики, противовоспалительная терапия, антикоагулянты).

Интегральную оценку тяжести состояния пациентов производили по шкалам APACHE II [33] и PORT [32]. Констатацию факта развития органно-системной дисфункции и оценку ее тяжести выполняли по шкале SOFA [35]. Все лабораторные исследования выполнялись во всех группах больных в одни и те же сроки: до начала курса лечения, на 2-е сутки и на 7 сутки. Отдаленные результаты (средний койко-день, исход заболевания, осложнения и пр.) оценивали по историям болезни после перевода в пульмонологическое отделение, а в случае летального исхода – по патологоанатомическим эпикризам. Помимо рутинных клинических и лабораторных показателей, у пациентов исследовали состояние неспецифической резистентности организма и основные показатели клеточного и гуморального иммунитета. Активность окислительного метаболизма в нейтрофильных гранулоцитах оценивали НСТ-тестом [34], содержание лизосомальных катионных белков внутриклеточно определяли ЛК-тестом [23] с расчетом среднего цитохимического коэффициента (СЦК) [31]. Для выявления степени морфологических повреждений нейтрофилов использовали показатель повреждения нейтрофилов (ППН) [27] и индекс сегментации (ИС) клеточного ядра [18]. Определение содержания Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляционного состава в периферической крови проводилось при помощи моноклональных антител необходимых специфичностей (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD38+). Специфические антибактериальные (АБА) и антивирусные (АВА) антитела определяли серологическим методом в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА). Для оценки выраженности эндогенной интоксикации использовали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [11] и уровень лактоферрина (ЛФ) и миелопероксидазы (МПО) сыворотки крови иммуноферментным методом [8, 20]. Методика проведения операции лечебного ПЛАФ соответствовала стандартной технике операции двойного дискретного ПЛАФ в модификации РосНИИГТ для получения помимо плазмы взвеси лейкоцитов с максимальным содержанием гранулоцитов [6]. Все подготовительные этапы операций ПФ и ПЛАФ осуществляли с учетом требований «Инструкции по проведению донорского прерывистого плазмафереза» № 363 от 25.11.2002 г. Использовались полимерные контейнеры типа «Гемакон 500/300» и «Компопласт 300/300». Подготовка больных включала инфузию кристаллоидных растворов из расчета 5–6 мл/кг массы тела с однократным введением гепарина внутривенно в дозе до 500 ЕД/кг массы тела. Продолжительность одинарной операции ПЛАФ в среднем составила 1,5 часа. При этом за одну процедуру удалялось порядка 350–370 мл плазмы с лейкоцитарной пленкой и 1,5 см слоем подлежащих эритроцитов, при двойном ПЛАФ – до 700 мл. Количество удаляемых лейкоцитов составляло $8–10\times10^9$. Плазмозамещение проводилось кристаллоидными растворами в объеме от 1 до 1,5 л.

Результаты исследования. При поступлении в ОРИТ 70% больных находилось в тяжелом и 30% в крайне тяжелом состоянии с выраженной эндогенной интоксикацией, симптомами ССВО, отчетливыми признаками вторичного Т- и В-клеточного иммунодефицита и низким уровнем специфической антибактериальной и антивирусной защиты. В частности титры АБА к клебсиелле, протею, синегнойной палочке не превышали 1:40, при условном диагностическом титре (УДТ) 1:160 и выше, а к золотистому стафилококку в среднем составляли 1:160–1:320 и существенно отличались от УДТ для данного микроорганизма (1:1280 и выше). Большинство (51,6%) больных имели низкие (1:8–1:32) титры сывороточных АВА. Иммунодефицит выявлен преимущественно (в 68%) по отношению к вирусам гриппа и аденовирусам, чье участие в этиопатогенезе пневмоний наиболее вероятно. Включение ПЛАФ и ПФ в комплекс ИТ позволило в короткий срок (на 7 сутки) значительно улучшить состояние больных: купировать дыхательную недостаточность, симптомы интоксикационного синдрома и ССВО. Тяжесть состояния пациентов 1 группы по шкале APACHE II снизилась до 9,5 балла и до 10,3 баллов во второй группе. По шкале оценки тяжести пневмонии (PSI) пациенты 1 группы оценивались на 56 баллов, во 2 группе на 69 баллов, что соответствует II

классу тяжести. Пациенты были переведены из ОРИТ (на 4-е сутки в 1 группе, на 5-е сутки во 2 группе) и продолжили лечение на пульмонологическом отделении. В 90,9% наблюдений у пациентов 1 группы к 7 суткам отмечена положительная рентгенологическая динамика, против 66,7% у пациентов 2 группы. В то время как в контрольной группе больных в эти же сроки сохранялась первоначальная рентгенологическая картина или (в 44% случаев) возникали новые пневмонические очаги. Состояние больных контрольной группы оставалось тяжелым, оценивалось по шкале APACHE II – 14 баллов, по шкале оценки тяжести пневмонии PORT – 83 балла, сохранялись симптомы интоксикации и ССВО, что потребовало продолжения лечения пациентов в условиях ОРИТ (табл. 1). Отмечено также, что в 1 и 2 группах значительно снизилась летальность пациентов по сравнению с контрольной группой (соответственно 2% и 5% против 33% в контрольной группе). Об эффективности противовоспалительного и детоксикационного действия операций ПЛАФ и ПФ у больных 1 и 2 групп свидетельствуют: уменьшение лейкоцитоза и незрелых форм нейтрофилов в периферической крови, уменьшение значений НСТ – теста, снижение ППН, уменьшение ИС ядра, увеличение СЦК в ЛК-тесте и уменьшение ЛИИ (табл. 2). В то же время в контрольной группе на 7 сутки у больных нарастал лейкоцитоз, отмечался выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, не изменились показатели ППН – теста и ИС ядра, а показатели НСТ – теста даже увеличились, что указывает на сохранение выраженного интоксикационного синдрома и синдрома ССВО у пациентов, которым проводилась стандартная ИТ.

Учитывая особенности строения легочной ткани, массивность капиллярного кровотока и выраженность лейкоцитарной инфильтрации в пневмонических очагах, можно объяснить длительно сохраняющийся высокий уровень лизосомальных ферментов (ЛФ и МПО) в сыворотке крови и возрастающий после ПЛАФ, в отличие от особенностей их динамики во 2-й и в контрольной группах (табл. 2). Очевидно, именно возрастающая концентрация ЛФ (с 4219 до 7651 нг/мл) и МПО (с 177 до 1048 нг/мл) в ближайшие сутки после ПЛАФ и обеспечивает столь эффективное разрешение очагов пневмонии и положительную рентгенологическую динамику в 90,9% клинических наблюдений в 1 группе, при отсутствии таковой во 2-й и в контрольной группах. Подтверждением более выраженного иммунокорригирующего действия ПЛАФ (в отличие от ПФ) служат данные иммунограмм из которых следует, что после гемоэксфузии и удаления части лейкоцитов из циркулирующего пула клеток происходит активная дифференцировка с преобладанием Т-хелперной субпопуляции. (CD4+) с 19% до 41%, в отличие от групп сравнения (с 20% до 34% во 2 группе и снижение CD4+ с 21% до 20% в контрольной). Положительная динамика прироста АБА (в 65%) и АВА (в 42%) к 7 суткам после проведения ПЛАФ более выражена в 1 группе больных, по сравнению со 2 группой (32%-АБА, 30%-АВА) и с контрольной группой (33% и 34%, соответственно). Существенный прирост титров антител в столь короткие сроки может быть обусловлен только ускорением процесса созревания В-клеток и синтеза специфических иммуноглобулинов вследствие детоксикации и аутоиммунокоррекции.

Таблица 1

Основные клинические результаты лечения больных с тяжелыми формами внебольничной пневмонии с ССВО

Показатели	Группа 1 ИТ + ПЛАФ (n=32)	Группа 2 ИТ + ПФ (n=30)	Группа 3 Стандартная ИТ (контрольная) (n=45)
Средний койко-день	10,8	11,2	20,2
Койко-день в ОРИТ	4,2	5,8	9,4
Рентгенологическая динамика (на 7 сутки):			
– Положительная	90,9%	66,7%	40%
– Отрицательная	2%	3,3%	44%
– Без динамики	7,1%	30%	16%
Гнойные осложнения, требующие хирургического лечения	0	3%	20%
Летальность больных	2%	4%	33%

Выводы. 1. Тяжелые внебольничные пневмонии имеют смешанную вирусно-бактериальную этиологию и протекают на фоне вторичного иммунодефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета (снижение CD3+, CD4+, CD8+, титров АБА и АВА).

2. Проведение курса стандартной интенсивной терапии к 7 суткам не обеспечивает выраженной положительной клинической, лабора-

Таблица 2

Средние значения наиболее информативных клинико-биохимических показателей крови, интегральных показателей тяжести состояния и показатели морфофункциональных изменений нейтрофилов крови больных с тяжелыми формами внебольничной пневмонии с ССВО в динамике

Показатели	Средние величины (M±m) у больных					
	Группа 1 ИТ + ПЛАФ (n=32)		Группа 2 ИТ + ПФ (n=30)		Группа 3 Стандартная ИТ (контрольная) (n=45)	
	исходно	7 сутки	исходно	7 сутки	исходно	7 сутки
Лейкоциты 109	17,2±2,4	9,1±1,5	15,7±2,5	11,6±1,9	15,5±3,0	16,8±2,2
П/ядерные формы, %	17,4±2,1	8,2±0,3*	14,8±1,2	10±0,8	14,9±1,6	12,6±0,8
Лимфоциты, %	4,4±0,7*	20,1±2,6	5,5±0,9	13,6±3,1	5,6±1,2*	10,8±2,8*
Фибриноген, г/л	7,0±2,0	4,7±0,7*	10,1±1,4	2,9±0,6*	8,1±1,5	5,5±1,0
Мочевина, ммоль/л	13,4±1,8	6,2±2,0*	12,6±2,4	7,1±1,6	15,7±1,2*	13,1±0,9
ЛФ, нг/мл	4219±180	7651±300	4513±160	5869±125	4354±350	1089±160*
МПО, нг/мл	177±61	1048±70	241±52	894±88	212±52*	91,4±21
ЛИИ, у/е	15,3±2,0	2,0±0,5*	15,3±2,4	4,7±0,8	15,0±3,0	6,0±1,0*
APACHE II, у/е	30±2,1	9,5±0,5*	31±2,4	10,3±1,2	29±3,0	14±0,9
PORT, у/е	206±10	56±4,0	210±12*	69±3,5	198±9,0	83±5,0
SOFA, у/е	10±2,0	3,0±0,9	9,8±2,5	9,8±1,6*	9,6±1,5	6,8±1,2
ИС (2,4–3,5), у/е	5,1±0,2	4,6±0,5*	5,0±0,3	4,4±0,4	5,8±0,8	5,8±0,1
ППН, % (<20)	51,3±3,8	24,0±4,0*	54±2,5*	33,3±3,2	49,1±0,64*	47,4±3,9
НСТ-тест, %, (5–15)	57,1±6,4	45,8±9,5	46,3±7,2	46±6,2	38±15,4	56,4±10,1
ЛК-тест, у/е, (1,56)	1,63±0,2	1,86±0,1	1,65±0,1	1,64±0,2	1,84±0,06	1,63±0,08

* $p < 0,05$.

торной и рентгенологической динамики и оказывает слабовыраженный иммунокорригирующий эффект.

3. Применение малообъемного ПФ (до 30% ОЦК) в комплексе ИТ тяжелых внебольничных пневмоний за счет эффективной детоксикации улучшает течение болезни: сокращает летальность (с 33% до 4%) обеспечивает положительную рентгенологическую динамику у 66% пациентов, с 20,2 дней до 11,2 дней сокращает средний койко-день и время пребывания в ОРИТ.

4. Включение в комплекс ИТ больных с тяжелыми внебольничными пневмониями с ССВО двойной операции дискретного ПЛАФ с изъятием до 700 мл плазмы и $8–10\times10^9$ лейкоцитов к 7 суткам обеспечивает помимо эффективной детоксикации также и выраженную аутоиммунокоррекцию. Это значительно улучшает общие клинические и лабораторные показатели пациентов, обеспечивает быструю положительную рентгенологическую динамику в 90,9% случаев, нормализует иммунограмму, вызывает прирост титров АВА (в 42%) и АБА (в 65%), вследствие чего сокращается летальность больных (с 33% до 2%), снижается количество гнойных осложнений, требующих хирургического лечения (с 20% до 0), вдвое снижается период пребывания в ОРИТ и общий койко-день.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Волкова С.Д.* Интенсивный плазмолейкоцитаферез у доноров крови и иммунной плазмы // Автореф. Дисс. д.м.н., СПб.– 1989.– 40 с.
2. *Жебрун А.Б., Янковский О.Ю., Кокряков В.Н. и др.* Оценка количественного содержания МПО в биологических жидкостях методом ИФА // Тез.докладов. Съезд иммунологии России.– Новосибирск.– 1992.– С. 162.
3. *Кальф-Калиф Я.Я.* О ЛИИ и его практическое значение. // Врачебное дело 1941.– № 1.– С. 31–33.
4. *Лецкий В.Б.* (ред). Цитохимические исследования лейкоцитов. // Л., 1973.– 32 с.
5. *Меркулов А.Г., Шевченко О.П.* Количественное иммуноферментное определение лактоферрина в сыворотке и плазме крови // Вопр.медиц.химии.– 1989.– № 6.– С. 125–128.
6. *Пигаревский В.Е.* Лизосомально-катионный тест // Пат.физиол. и экспер.тер.– 1975.– № 3.– С. 86–88.
7. *Фрадкин В.А.* Диагностика аллергии реакциями нейтрофилов крови, М., 1985.– 132 с.
8. *Astaldi G., Verga L.* //Acta Haemal.– 1957.– Vol. 17.– № 3.– P. 129.

9. *Fine M.J. et al*. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia // N. Engl. J. Med.– 1997.– Vol. 150.– P. 570–578.
10. *Knaus W.A. et al*. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit. Care Med. 1985.– Vol. 13.– P. 818–829.
11. *Park B.H*. Infection and nitrobluetetrasolium reduction by neutrophils // Lancet.– 1968. Vol. 11.– P. 532–534.
12. *Vincent J.L. et al*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. // Intensive Care Med.– 1996.– Vol. 22.– P. 707–710.

УДК 581.132:661.183.7

ВЛИЯНИЕ ФУЛЛЕРЕНА НА АДСОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА СИЛИКАГЕЛЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫМ ПЕПТИДАМ

[1]*Н.Г.Подосенова,* [1]*Л.Н.Галль,* [2]*Е.Ю.Меленевская,* [3]*С.М.Романенко,* [4] *Л.В.Шаронова,* [4]*Е.Г.Крюкова*

[1]Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург, Россия,
[2]Институт Высокомолекулярных соединений РАН
[3]Институт онкологии им. Н.Н.Петрова РАМН
[4]Физико-Технический институт им. А.Ф.Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия,

THE INFLUENCE OF FULLERENE ON ADSORPTION PROPERTIES OF SILICA GEL WITH RESPECT TO MEDIUM-MOLECULAR-MASS PEPTIDIES

[1]*N.G.Podosenova,* [1]*L.N.Gall,* [2]*E.Yu.Melenevskaya,* [3]*S.M.Romanenko,* [4]*L.V.Sharonova,* [4]*E.G.Krukova*

[1]Institute of Analytic Instrument Industry RAS
[2]Institute of Macromolecular Compounds RAS
[3]N.N.Petrov Institute of Oncology RAMS
[4]Ioffe Physico-Technical Institute RAS

© Коллектив авторов, 2009 г.

В работе приводятся экспериментальные данные по исследованию адсорбционных свойств силикагелей, модифицированных молекулами фуллерена C_{60}, по отношению к среднемолекулярным пептидам. Показано, что модифицирование силикагелей молекулами фуллерена позволяет получать материалы, адсорбционные свойства которых по отношению к среднемолекулярным пептидам могут быть широко варьируемы. Более того, в результате модифицирования физическая адсорбция среднемолекулярных пептидов силикагелем сосуществует с химической, что приводит к увеличению и емкости адсорбента, и его селективности. Одновременно хемосорбционные свойства адсорбента обеспечивают образование прочных связей молекул адсорбата и адсорбента, сопровождающееся изменением их структуры.
Ключевые слова: адсорбция, десорбция, силикагель, холестерол, компоненты плазмы

The adsorption properties of silica gels modified with fullerene were studied. It was shown that our techniques of silica gel modification allow us to obtain materials with varied adsorption properties and adsorption mechanism with respect to molecules of medium-molecular-mass peptidies. After modification, along with physical adsorption, chemoadsorption takes place, leading to increase in adsorbent capacity and selectivity with respect to components of meduim-molecular-mass peptidies. At the same time, chemoadsorption properties of adsorbent provide the formation of strong bonds between adsorbate and adsorbent and further changes in their structure.
Key words: adsorption, desorption, silica gel, hydration, medium-molecular-mass peptidies.

Введение

На протяжении последних 10 лет предметом наших исследований являлось создание специфических адсорбентов, узко направленных на адсорбцию атерогенного компонента плазмы крови — липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Проведенные работы позволили разработать специфический адсорбент, обладающий комплексом свойств, необходимых для применения их в эфферентной терапии атеросклероза [1–3]. Было выявлено, что в присутствии молекул C_{60} происходит модифицирование адсорбционных свойств силикагеля и изменение механизма адсорбции по отношению к компонентам плазмы крови. Имеет место сосуществование физического и химического механизмов адсорбции, что обеспечивает не только высокую адсорбционную емкость модифицированного силикагеля, но и его высокую селективность по отношению к атерогенным ЛПНП плазмы крови.

Принцип эфферентной терапии является весьма перспективным и при лечении других видов патологий, в которых выражен интоксикационный компонент. Известно, что при многих патологических состояниях в плазме крови появляются в значительном количестве веще-

ства низкой и средней молекулярной массы, 300–5000 ДА, основную часть которых составляют так называемые среднемолекулярные пептиды (СМП) [4, 5]. Являясь продуктами распада белков, они действуют как вторичные эндотоксины, вызывая угнетение и расстройство различных физиологических процессов. Наряду с медикаментозными способами нивелирования их воздействия на организм, в последние годы интенсивно применяются методы эфферентной терапии для избирательного удаления из крови на сорбционных колонках этих специфических субстанций, имеющих непосредственное отношение к развитию патологического процесса [6, 7].

Данная работа направлена на исследование возможности применения в эфферентной терапии при острых ишемических состояниях миокарда, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации, силикагелей, модифицированных фуллереном.

Материалы и методы исследования

Выделение СМП из плазмы крови осуществляли осаждением крупномолекулярных белков плазмы крови метанолом при объемном соотношении метанола и нативной плазмы крови 3:1. СМП растворяли в стандартном изотоническом растворе натрия хлорида pH 7,4.

Исследования состава пула СМП в приготовленных растворах до и после адсорбции на образцах силикагеля выполнены методом оптической спектроскопии. Регистрация спектров поглощения растворов СМП в области длин волн 200–700 нм проводилась на спектрофотометре СФ2000 с разрешением 4 нм в идентичных условиях с использованием кюветы одинаковой геометрии.

В работе использован аморфный силикагель МСА, диаметр пор 100 нм, удельная поверхность 150 $м^2$/г, общий объем пор 0,89 $см^3$/г. Использовался фуллерен фирмы «Фуллереновые технологии», классификация C_{60} 99,5% по массе. Режимы и условия модифицирования образцов силикагеля приведены в таблице.

Было использовано 2 метода введения фуллерена в силикагель. Твердофазный способ введения фуллерена в пористую структуру силикагеля включает процедуру растирания силикагеля в присутствии молекул C_{60} на магнитной мешалке в цельнопаянной колбе при вакуумировании до остаточного давления 10–6 мм рт. ст. с одновременным прогревом образца при температуре 150–2000° С в течение 5–7 ч. Такой режим позволяет максимально удалить поверхностный слой воды и активизировать поверхность силикагеля, согласно работе [8]. После отпаивания от вакуумной системы колба помещалась на магнитную мешалку, и процесс твердофазного введения C_{60} продолжался еще 120 ч.

Жидкофазный способ введения фуллерена в пористую структуру силикагеля разработан и описан в [1]. Он включает пропитку зерен силикагеля раствором фуллерена в ароматическом растворителе, испарение растворителя в вакуумной камере при 500° С, последующее длительное промывание водой и этиловым спиртом, сушку в термостате при 1500° С. Концентрацию молекул фуллерена, осажденных на поверхности силикагеля, определяли весовым методом по разности исходной и результирующей масс силикагеля. Относительная погрешность определения массы фуллерена составляла величину ≈ 1%.

Определение адсорбционных свойств силикагелей проводили в статических условиях с использованием стеклянных пробирок вместимостью 10 $см^3$, в которые к 500 мг сухого силикагеля добавляли 2 $см^3$ раствора СМП. Содержимое в пробирках (адсорбент и раствор СМП) перемешивали в течение 30 мин. После этого растворы центрифугировали, отбирали растворы СМП над адсорбентом для определения концентраций СМП в растворе после его контакта с адсорбентом. Затем адсорбент в пробирке дважды промывали изотоническим раствором (10 $см^3$), далее заливали щелочным раствором 0,3 г×экв/л (5 $см^3$) и перемешивали. Следующий отбор проб над адсорбентом для определения концентрации СМП проводили через 30 мин.

Таблица

Характеристики адсорбции СМП исследованных образцов силикагеля

Эксперимент	Метод введения C_{60} в силикагель	Раствор СМП после контакта с силикагелем			Смыв СМП с силикагеля
		$K_{эл}$	$K_{эл}$ (полоса 209 нм)	$K_{эл}$ (полоса 283–284 нм)	Интегральная площадь спектра
Адсорбция на силикагеле 103	Жидкофазный, концентрация C_{60} в толуоле 1%	0,45	0,30	0,41	123
Адсорбция на силикагеле 104	Твердофазный, концентрация C_{60} в адсорбенте 1%	0,61	0,16	0,51	257
Адсорбция на силикагеле 107	Механическое растирание	0,53	0	0,35	78

Адсорбционную емкость силикагеля характеризовали коэффициентом элиминирования

$$К_{эл} = \frac{C_0 - C_к}{C_0} \qquad (1),$$

где C_0 и $C_к$ — концентрации СМП в растворе до и после его контакта с силикагелем. Соотношение C_0 и $C_к$ оценивали из соотношения площадей S_0 и S_k, найденных из соответствующих спектров поглощения. Когда в спектре поглощения удается выделить отдельные полосы, возникает возможность наряду с интегральным коэффициентом элиминирования провести определение коэффициентов элиминирования, связанных с каждой полосой поглощения, и тем самым оценить селективность адсорбента. Для определения значений $К_{эл}$, связанных с разными полосами поглощения, экспериментальный спектр представляли в виде суперпозиции лорентцевских контуров с интегральными интенсивностями S_i.

Результаты и их обсуждение

В эксперименте были задействованы 4 пациента (мужчины) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте от 54 до 60 лет и один здоровый волонтер 30 лет. Кровь для исследования забирали утром натощак спустя 14 ч после последнего приема пищи. Кровь центрифугировали, отбирали сыворотку, осаждали метанолом и супернатант сублимировали. Навеску СМП 20 мг растворяли в 10 мл изотоническом раствора, производили контакт с адсорбентом и отбирали 1 мл раствора в кювету для спектроскопических измерений. На рис. 1 сопоставлены 5 спектров поглощения, соответствующих пулам СМП, выделенным из плазмы крови здорового волонтера (кривая 1) и больных ишемической болезни сердца (кривые 2–5).

Видно, что в спектрах поглощения растворов СМП, выделенных из плазмы крови больных ИБС присутствует две отчетливые полосы с максимумами при длинах волн ≈ 210 (основной пик) и ≈ 280 нм. При этом полоса в области 280 нм полностью отсутствует у здорового волонтера. Это позволяет предположить, что все СМП, которые вызывают интоксикацию, обусловленную ИБС, поглощают излучение в области выше основного пика 210 нм.

Для растворов СМП, выделенных из плазмы крови обследованных больных ИБС, были проведены серии экспериментов по адсорбции СМП на силикагелях, модифицированных фуллереном вышеописанными методами. На рис. 2 приведены спектры поглощения одного из исходных растворов СМП и после его контакта с разными адсорбентами. Отмеченные нами ранее две полосы с максимумами при ≈ 210 и ≈ 280 нм наблюдаются во всех спектрах поглощения.

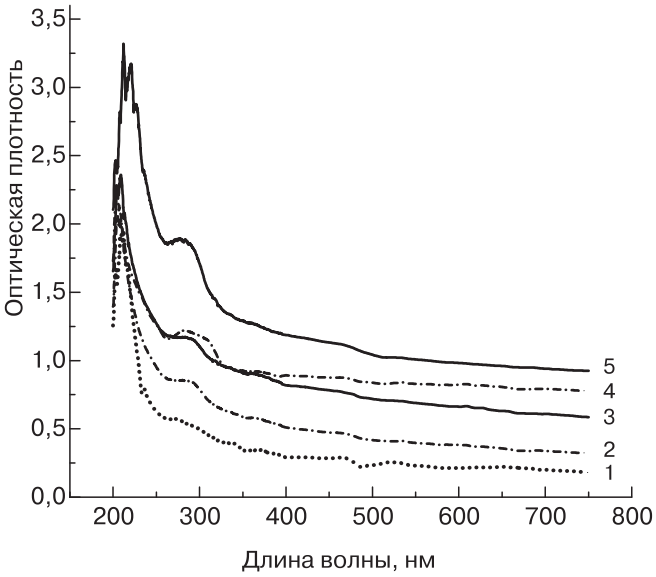

Рис. 1. Спектры поглощения растворов СМП, выделенных из плазмы крови здорового волонтера (1) и больных ИБС (2–5). Кривые смещены по вертикальной оси друг относительно друга на 0,2.

Контакт растворов СМП с силикагелями, модифицированными молекулами C_{60}, принципиально не меняет форму спектра, но при этом интегральная площадь под спектром изменяется. Определенные из этих площадей коэффициенты элиминирования $К_{эл}$ в соответствии с формулой (1) приведены в таблице.

Как следует из таблицы, наибольшими значениями $К_{эл}$ (элиминированием) обладает образец силикагеля 104, в который молекулы C_{60} были введены твердофазным способом, а наименьшими — образец 103, т. е. адсорбент, полученный путем введения в силикагель молекул фуллерена C_{60} жидкофазным способом. Из таблицы также видно, что, во-первых, величина $К_{эл}$ может быть варьирована путем введения молекул фуллерена в интервале значений $К_{эл} = 0{,}4–0{,}6$, и, во-вторых, при этом наибольшее значение $К_{эл}$ наблюдается при твердофазном введении фуллерена в силикагель. Приведенные расчеты $К_{эл}$ позволили выявить существенную зависимость адсорбционных свойств силикагелей от способа введения молекул C_{60}.

Наличие в спектре отчетливых максимумов дает основание для разложения спектра на отдельные лорентцианы, которые могут быть обусловлены различными группами СМП. Пример такого разложения для образца 104 показан на вставке к рис. 2. Все спектры с высокой точностью удается аппроксимировать двумя или тремя лорентцианами: это полосы 209,3 нм, 283–284 нм и третья полоса типа фоновой с малой амплитудой и неопределенным положением максимума (присутствует в спектрах исходного образца и образца 103 после адсорбции).

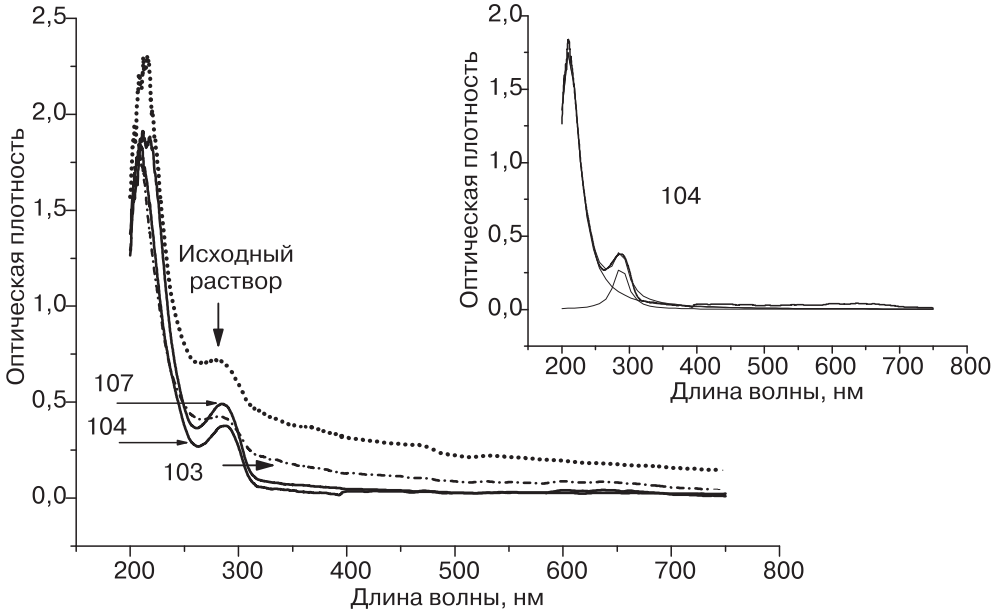

Рис. 2. Спектры поглощения растворов СМП до (исходный раствор) и после их контакта с разными адсорбентами в течение 30 мин: 103 – силикагель модифицирован фуллереном жидкофазным методом, 104 – силикагель модифицирован фуллереном твердофазным методом, 107 – механическое растирание фуллерена. На вставке – пример разложения спектра образца 104 на лорентцианы.

Используя результаты разложения, мы также оценили коэффициенты элиминирования по отношению к группам молекул, ответственных за полосы 209,3 нм и 283–284 нм. Их значения также приведены в таблице. Наибольшее значение $K_{эл}$ (209 нм) = 0,30 наблюдается для образца 103, а в образце 107 после адсорбции полоса 209 нм полностью сохраняется ($K_{эл} = 0$). Малые значения $K_{эл}$ (209 нм) для образцов 104 и 107 позволяют сделать вывод, что основные изменения происходят в более длинноволновой части спектра, где существует основное различие в поглощении СМП здорового волонтера и больных ИБС. Из таблицы видно, что $K_{эл}$ (283–284 нм) для всех образцов существенно выше по сравнению с $K_{эл}$ (209 нм), причем самое большое значение (0,51) наблюдается для образца 104.

Значения $K_{эл}$, определенные по интегральным площадям спектров, характеризуют адсорбционную емкость силикагеля по отношению к СМП, а различие $K_{эл}$ (209 нм) и $K_{эл}$ (283–284 нм) показывает специфичность адсорбентов по отношению к СМП. Из экспериментальных данных следует, что наибольшей адсорбционной емкостью и специфичностью обладает силикагель, модифицированный фуллереном твердофазным методом (образец 104).

Специфичность сорбента обусловлена тем, что каждая молекула средней массы включает в себя 2 и более молекул аминокислот. Аминокислоты являются амфотерными соединениями, т. е. их кислотность или основность могут различаться значительным образом в зависимости от величины заряда на атоме водорода карбоксильной группы и слабо зависеть от структуры боковых групп. Кислотность определяется внутримолекулярной Н-связью, которая играет существенную роль при взаимодействии аминокислот с поверхностью силикагеля. Наибольшей кислотностью обладают аминокислоты Asp, Ser, Glu, а также Pro, Tyr, Lys. Наибольшей основностью обладают аминокислоты Arg, His, Phe. Так как вклад той или иной реакции на поверхности силикагеля, в свою очередь, определяется степенью кислотности или основности молекул адсорбата, то основность или кислотность активных центров на силикагеле обеспечивает селективность адсорбции.

На рис. 3 представлены спектры поглощения СМП, десорбированных с поверхности силикагеля раствором щелочи N = 0,3 г×экв/л. Эти спектры существенно отличаются от исходных структурой полос и, как показано в таблице, интегральными площадями. При этом наибольшей площадью спектра характеризуется образец 104, что является еще одним подтверждением его наибольшей адсорбционной емкости.

Разложение спектров поглощения на лорентцианы (пример разложения для образца 104 приведен на вставке к рис. 3) в этом случае выявляет новый набор из трех полос: 220–230, 250–265 и ≈ 350 нм. Соотношение интенсивностей отдельных полос различно для разных образцов.

Изменение структуры спектра позволяет предположить, что в результате смыва с адсорбента мы получаем уже совершенно другие вещества, образовавшиеся вследствие химического взаимодействия исходных молекул СМП с активными центрами адсорбента.

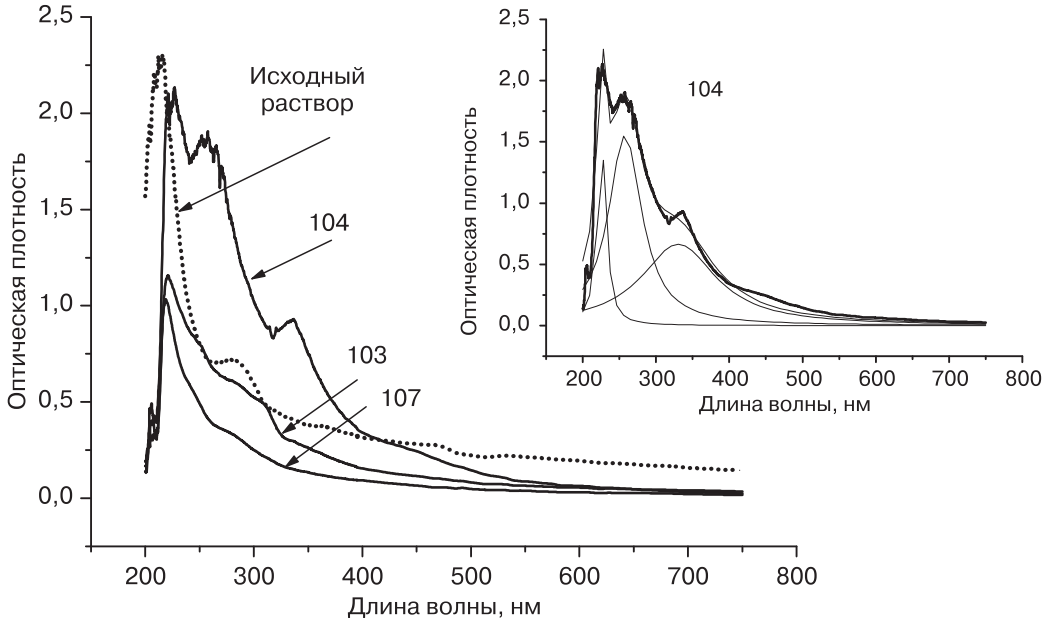

Рис. 3. Спектры поглощения растворов СМП, исходного и десорбированных с разных адсорбентов: 103 – силикагель модифицирован фуллереном жидкофазным методом, 104 – силикагель модифицирован фуллереном твердофазным методом, 107 – механическое растирание фуллерена. На вставке – пример разложения спектра образца 104 на лорентцианы.

Полученные результаты позволяют заключить, что механизм адсорбционного связывания СМП с силикагелем в присутствии молекул C_{60} носит не только физический, но и химический характер. При этом сосуществование физикоадсорбции и хемоадсорбции в качестве двух различных механизмов адсорбции СМП на силикагеле, модифицированном молекулами C_{60}, приводит к увеличению как емкости, так и специфичности адсорбента. Аналогичные данные были получены нами ранее при исследовании структуры молекул липопротеидов низкой плотности, десорбированных с модифицированного молекулами C_{60} силикагеля [3]. Исследования их структуры методом флуориметрии выявило присутствие перекисных продуктов в десорбированных ЛПНП (прочно связанных с силикагелем), которое было обусловлено окислением ЛПНП по свободно радикальному механизму.

Данное исследование является первым публикуемым сообщением в ряду проводимых исследований, выполняемых с привлечением масс-спектрометрии и хроматографии, поэтому в нем ни механизмы взаимодействия фуллеренов с силикагелем, изменяющие их адсорбционные свойства, ни механизмы хемоадсорбции СМП не рассматриваются.

Выводы

1. Сопоставление пулов СМП, выделенных из плазмы крови больных ИБС и здорового волонтера, выявило, что все СМП, которые появляются у больных ИБС, имеют поглощение в области длин волн, выше основного пика 209 нм.

2. Показано влияние молекул фуллерена и метода их введения в структуру силикагеля на его адсорбционные свойства по отношению к СМП. Наибольшей адсорбционной емкостью обладают силикагели при твердофазном введении молекул C_{60}.

3. Установлена высокая специфичность адсорбционных свойств силикагелей, модифицированных фуллереном, по отношению к СМП. Наибольшей специфичностью обладают силикагели при твердофазном введении молекул C_{60}.

4. Установлено, что механизм адсорбционного связывания СМП с адсорбентом носит не только физический, но и химический характер. Наибольшее значение хемоадсорбция СМП приобретает при твердофазном введении фуллерена в силикагель.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Подосенова Н.Г., Седов В.М., Кузнецов А.С.* Влияние фуллерена на адсорбционные свойства силикагеля по отношению к липопротеидам низкой плотности // Журн. физической химии.– 1997.– т. 71, № 8.– С. 1459–1514.

2. *Подосенова Н.Г., Седов В.М., Шаронова Л.В, Дричко Н.В.* Влияние фуллерена на адсорбционные свойства силикагеля по отношению к липопротеидам низкой плотности,//Журн. Физической Химии.– 2001.– т. 75, № 11.– С. 2037–2042.
3. *Седов В.М., Подосенова Н.Г., Кузнецов А.С.* Особенности окисления липопротеидов низкой плотности в присутствии фуллеренового силикагеля. // Кинетика и катализ.– 2002.– т. 43, № 1.– С. 61–66.
4. *Малахова М.Я.* Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. // Эфферентная терапия.– 1995.– т. 1, № 1.– С. 61–63.
5. *Галактионов А.Г., Цейтин В.М., Леонова В.И. и др.* Пептиды группы «средних молекул». // Биоорганическая химия.– 1984.– т. 1, № 10.– С. 5–17.
6. *Лопаткин Н.А. Лопухин Ю.М.* // Эфферентные методы в медицине.– М: Медицина.– 1989.– 91 с.
7. *Беляков Н.А.* // Энтеросорбция.
8. *Резников В.А., Меленевская Е.Ю., Литвинова Л.С., Згонник В.Н.* Твердофазное взаимодействие фуллерена C_{60} с винил-N-винилпирролидоном // Высокомол. Соед.– А 2000.– т. 42, № 2.– С. 229–235.

УДК 546.212:54-414:612.1:661.183.7

ВЛИЯНИЕ ВОДЫ НА АДСОРБЦИЮ КОМПОНЕНТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ СИЛИКАГЕЛЕМ

[1]Л.Н.Галль, [2]М.Я.Малахова, [3]Е.Ю.Меленевская, [1]Н.Г.Подосенова, [4]Л.В.Шаронова
[1]Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург,
[2]Медицинская Академия постдипломного образования, Санкт-Петербург,
[3]Институт Высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург,
[4]Физико-Технический институт им. А.Ф.Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия

EFFECT OF WATER ON SILICA GEL ADSORPTION WITH RESPECT TO HUMAN BLOOD PLASMA COMPONENTS

[1]L.N.Gal, [2]M.Y.Malachova, [3]E.Y.Melenevskaya, [1]N.G.Podosenova, [4]L.V.Sharonova
[1]Institute for Analytic Instrumentation, RAS, St.-Petersburg, Russia,
[2]Medical Academy of postgraduate education, St.-Petersburg, Russia,
[3]Institute of Macromolecular Compounds, RAS,
[4]Ioffe Physico-Technical Institute, RAS, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Проведены исследования влияния режимов предварительной обработки силикагелей и продолжительности контакта с силикагелем на адсорбцию компонентов плазмы крови человека, таких как белок, триглицериды, холестерин (низкой и высокой плотности). Полученные результаты могут быть использованы для варьирования адсорбционной емкости силикагелей в процессе подготовки адсорбента. Для объяснения экспериментальных концентрационных и кинетических (временных) закономерностей адсорбции компонентов плазмы крови использована модель заряжения поверхности зерен силикагеля при гидратации.
Ключевые слова: адсорбция, десорбция, силикагель, холестерол, компоненты плазмы

Researches have been realized into the effect of silica gel preliminary treatment conditions and a period of contact with silica gel on adsorption characteristics of human blood plasma components, such as protein, triglycerides, cholesterol (high-density and low-density one). The results obtained can be used for variation of silica gel adsorption capacity at the adsorbent preparation process. For explanation of the experimental concentration and kinetic (temporal) pattern of blood plasma components adsorption, the model of silica gel grains charging at the hydration was used.
Key words: adsorption, desorption, silica gel, hydration, human blood plasma components, cholesterol.

В настоящее время установлено [1–3], что процессы адсорбции и гетерогенного катализа на поверхности силикагелей существенно зависят от режимов предварительной температурной обработки силикагеля, т. е. от степени гидратации поверхности. Влияние режимов подготовки силикагеля (прогрев в воде при 100° С или в вакууме при 650° С) на его адсорбционную емкость по отношению к среднемолекулярным пептидам, предварительно выделенным из плазмы крови и введенным в физиологический раствор, уже было исследовано [4, 5]. Авторами работы показано, что при нагревании силикагеля в водной среде адсорбционная емкость возрастает, а сам процесс адсорбции сопровождается протеканием реакции кислотно-основного типа, приводящей к необратимому разрушению пептидов.

В данной работе продолжены исследования влияния режима термической подготовки силикагеля на его адсорбцию по отношению к высокомолекулярным компонентам плазмы крови — белку, триглицеридам, холестерину (ХС), причем отдельно рассматривается холестерин, входящий в липопротеиды низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП, соответственно). Названные компоненты плазмы крови контролируют правильное функционирование организма. В связи с этим экспериментальные результаты, устанавливающие влияние термической обработки силикагеля на его адсорбционные характеристики по отношению к разным компонентам плазмы крови, имеют практическое значение. С одной стороны, они могут быть использованы для модифицирования адсорбционных

свойств силикагеля, предназначенного для удаления атерогенных липопротеидов низкой плотности, выбором условий стерилизации плазмосорбентов, что является обязательным этапом процедуры элиминирования токсинов в экстракорпоральном контуре кровообращения. С другой стороны, вода является неизбежным сопутствующим компонентом в процессах плазмосорбции, и ее влияние необходимо учитывать.

Методическая часть. В работе использован аморфный силикагель МСА, диаметр пор 2500 нм, удельная поверхность 20 $м^2$/г, общий объем пор 0,89 мл/г.

Термическую подготовку силикагеля проводили в соответствии со следующими схемами: гидратированный силикагель — получен прогревом исходного, хранившегося на воздухе силикагеля при 100° С в воде в течение 10 ч; дегидратированный силикагель — получен прогревом силикагеля при 650° С в вакууме в течение 10 ч.

Определение адсорбционных свойств силикагелей проводили в статических условиях с использованием стеклянных пробирок вместимостью 10 мл, в которые к 100 мг сухого силикагеля добавляли 3 мл плазмы крови. Содержимое перемешивали в течение 5, 10 или 30 мин. После этого растворы центрифугировали, отбирали плазму крови над адсорбентом для определения остаточных концентраций компонентов в плазме.

Все эксперименты проводились на свежей плазме крови. Кровь для исследования забирали из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приема пищи.Концентрацию холестерина, липопротеидов высокой плотности определяли прямым, энзиматическим методом. Для определения использовали ферменты — холестерол-эстеразу и холестерол-оксидазу, содержащие PEG в аминогруппе, который изменяет реактивность ферментов и делает недоступными для их действия все другие фракции липопродеидов. Концентрацию холестерина в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) определяли так же прямым энзиматическим методом. В реактивы, содержащие ферменты холестерол-эстеразу и холестерол-оксидазу, включен детергент, обусловливающий селективную мицеллярную растворимость, и ионы 2-валентного Mg^2, блокирующие в данном случае энзиматическое определение холестерола в липопротеидах особо низкой плотности в хиломикронах. Диапазон линейности для данного набора реактивов составлял 0,077–14,2 ммоль/л. Параллельно проводили определение концентрации холестерина в ЛПНП расчетным способом с применением формулы Фридвальда.

Результаты и обсуждение. Рассмотрим влияние параметров термической обработки силикагеля на состав плазмы крови после адсорбции. В таблице 1 сопоставляется содержание основных компонентов в исходной плазме крови, т. е. до адсорбции, и после ее контакта с образцами трех адсорбентов: исходного силикагеля, хранившегося в течение длительного времени в комнатных условиях, гидратированного и дегидратированного. Продолжительность контакта плазмы крови с силикагелем составляла 10 мин, соотношение объемов силикагеля и плазмы 1:3.

Таблица 1

Состав плазмы крови до и после адсорбции силикагелями в зависимости от параметров их термообработки

Компоненты плазмы крови	Плазма до адсорбции (исходная)	Плазма после адсорбции на силикагелях		
		Исходный	Гидратированный, 100° С / 10 ч	Дегидратированный, 650° С / 10 ч
Белок, г/л	63	58	60	63
Триглицериды, ммоль/л	1,22	1,15	0,85	1,22
Общий ХС, ммоль/л	3,85	3,15	2,3	3,46
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,36	1,88	1,36	2,12
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0	0,75	0,45	0,9

Из таблицы 1 видно, что относительные изменения концентрации белка малы при использовании в качестве адсорбента любого из трех образцов силикагелей. Можно считать, что концентрация постоянна в пределах погрешности ее определения, т. е. адсорбция белка отсутствует, какой термической обработке ни был бы подвергнут силикагель. Это важный практический результат, потому что белок является жизненно важным компонентом, не подлежащим удалению в процессах лечения и профилактики эндогенной интоксикации методами эфферентной терапии. Другой компонент, который также является жизненно важным и не должен удаляться из плазмы крови,— это триглицериды. Как видно из таблицы 1, ситуация с триглицеридами несколько иная: контакт с гидратированным силикагелем приводит к заметному уменьшению концентрации триглицеридов, тогда как в случае дегидратированного силикагеля концентрация этого компонента остается неизменной.

Теперь обратимся к холестерину. Из таблицы 1 видно, что адсорбция на гидратированном си-

Таблица 2

Состав плазмы крови до и после адсорбции исходным силикагелем и дегратированным в зависимости от времени его хранения

Компоненты плазмы крови	Плазма до адсорбции (исходная)	Плазма после адсорбции на силикагелях		
		Исходный	Дегидратированный	
			через 0 ч после дегидратации	через 24 ч после дегидратации
Белок, г/л	63	58	63	60
Триглицериды, ммоль/л	1,22	1,16	1,22	1,15
Общий ХС, ммоль/л	3,85	3,18	3,46	3,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,36	1,9	2,12	1,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0	0,75	0,9	0,75

ликагеле приводит к существенному уменьшению общего холестерина (на 40–50%), причем за счет удаления как атерогенного, так и антиатерогенного холестерина (эффективная адсорбция ЛПНП и ЛПВП). Уменьшение содержания холестерина при использовании дегидратированного силикагеля оказалось незначительным.

Наблюдаемые закономерности можно связать с изменением функциональных групп на поверхности силикагеля, контролирующих адсорбцию названных компонент плазмы крови.

В работах [1–3] на основании экспериментальных исследований с использованием методов инфракрасной спектроскопии и спектроскопии ЯМР построена модель гидратной оболочки силикагеля и проведен анализ различных функциональных групп, участвующих в адсорбции. Согласно [1], на поверхности гидратированного силикагеля присутствуют одновременно гидроксильные группы (ОН-группы) разных типов, «первичные» молекулы воды, координационно-связанные с атомами кремния в узлах деформированных тетраэдров SiO_2 на поверхности силикагеля, и «вторичные» молекулы воды, присоединяемые посредством водородных связей и формирующие рыхлую гидратную оболочку.

Все эти функциональные группы в той или иной мере участвуют в адсорбции посторонних молекул. Однако ОН-группы и «вторичные» (внешние) молекулы воды способны присоединять дополнительные молекулы только лишь за счет слабой водородной связи, и поэтому их вклад в адсорбцию не является определяющим. На протяжении длительного времени главная роль в адсорбции отводилась гидроксильным группам, к настоящему времени экспериментально показано, что не они определяют характеристики процесса. Согласно современным представлениям, эффективная адсорбция на силикагеле обусловлена существованием на поверхности координационно-связанных молекул воды. Затягивание неподеленной пары электронов атома кислорода молекулы воды (H_2O) на внутренние орбитали атома кремния (Si) в узлах деформированных тетраэдров силикагеля (SiO_2) приводит к формированию на его поверхности эффективного положительного заряда, или, иными словами, протонодонорного центра. Такие протонизированные молекулы воды и являются активными центрами адсорбции, поскольку они способны образовывать прочные донорно-акцепторные связи с адсорбируемыми молекулами.

Прогрев силикагеля в водной среде должен способствовать образованию координационно-связанных молекул воды на поверхности и приводить к увеличению концентрации центров адсорбции, а прогрев в вакууме – к их разрушению.

Результаты наших экспериментов, которые выявили увеличение адсорбционной емкости вследствие гидратации, укладываются в эту точку зрения.

При выбранных нами условиях дегидратации силикагеля (650° С) состав плазмы крови при адсорбции на дегидратированном силикагеле изменяется незначительно. Согласно [1], координационно-связанная вода удаляется с поверхности силикагеля при 500–600° С, что означает разрушение протонодонорных центров. Существующие в гидратной оболочке водородные связи разрушаются при еще меньших температурах, 300–400° С. В результате разрушения активных центров на поверхности дегидратированного силикагеля адсорбции всех компонентов плазмы крови, в том числе холестерина, не происходит.

Как видно из таблицы 1, исходный силикагель по адсорбционным характеристикам занимает промежуточное положение между гидратированными и дегидратированными образцами. Этот результат – естественный, поскольку гидратация и дегидратация противоположным образом изменяют концентрации функциональных поверхностных групп.

В таблице 2 приведены данные по изменению состава плазмы крови при контакте ее с дегидратированным силикагелем в зависимости от условий хранения его после дегидратации.

В этих экспериментах время контакта плазмы крови с адсорбентом составляло 10 мин, соотно-

Таблица 3

Состав плазмы крови до и после адсорбции разными силикагелями в зависимости от времени адсорбционного контакта (10, 30 мин)

Компоненты плазмы крови	Плазма до адсорбции (исходная)	Плазма после адсорбции на силикагелях					
		Исходный		Дегидратированный		Гидратированный	
		10 мин	30 мин	10 мин	30 мин	10 мин	30 мин
Белок, г/л	63	58	58	63	47	60	20
Триглицериды, ммоль/л	1,22	1,16	1,04	1,22	0,48	0,85	0,65
Общий ХС, ммоль/л	3,85	3,18	2,30	3,46	1,70	2,30	1,35
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,36	1,88	1,65	2,12	0,94	1,36	0,70
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0	0,75	0,60	0,9	0,4	0,45	0,30

шение объемов силикагеля и плазмы – 1:10. Видно, что изменение состава плазмы крови при контакте с силикагелем, выдержанным после дегидратации в течение суток в комнатных условиях, приближается к наблюдаемому при адсорбции на исходном силикагеле. Этот результат подтверждает роль молекул воды в адсорбции компонентов плазмы крови, в первую очередь холестеринсодержащих: обезвоженный силикагель захватывает молекулы воды из атмосферы, формируя равновесную гидратную оболочку, и адсорбционная емкость адсорбента возрастает.

Влияние времени адсорбции (продолжительности контакта плазмы крови с адсорбентом) на состав плазмы крови рассмотрено в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что изменения состава плазмы крови возрастают с увеличением времени выдержки с 10 до 30 мин. При этом резко убывают концентрации всех компонентов плазмы крови, включая белок и триглицериды. Наблюдаемые закономерности характерны для адсорбции на всех трех силикагелях (исходном, гидратированном и дегидратированном) и являются свидетельством нестационарности процесса адсорбции в условиях нашего эксперимента.

Причина наблюдаемой нестационарности может заключаться в появлении свободных радикалов. Чтобы проверить это предположение, мы провели дополнительные эксперименты, в которых a'priori была изменена концентрация антиоксидантов в плазме крови: сравнивались исходная плазма крови и плазма крови после экстракции из нее мочевой кислоты (табл. 4). Согласно [7], экстракция мочевой кислоты изменяет содержание антиоксидантов, при этом состав плазмы крови по основным компонентам, как видно из таблицы 4, изменятся несущественно.

Таблица 4

Состав плазмы крови до и после адсорбции разными силикагелями при наличии и отсутствии в плазме мочевой кислоты

Компоненты плазмы крови	До удаления мочевой кислоты			После удаления мочевой кислоты		
	Плазма до адсорбции (исходная)	Плазма после адсорбции на силикагелях		Плазма до адсорбции (исходная)	Плазма после адсорбции на силикагелях	
		ГС	ДС		ГС	ДС
Белок, г/л	63	39,7	47,25	64	30,7	43,5
Триглицериды, ммоль/л	1,18	0,65	0,88	1,46	0,54	0,73
Общий ХС, ммоль/л	3,84	1,34	1,62	3,6	0,58	0,36
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4	1,16	1,25	2,24	0,24	0,22
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15	0,345	0,4	0,98	0,147	0,1

Примечание. ГС – гидратированный силикагель, ДС – дегидратированный силикагель.

Данные по адсорбции компонент плазмы крови, из которой предварительно удалена мочевая кислота, в сравнении с исходной плазмой крови приведены в таблице 4. Видно, что удаление мочевой кислоты существенно активизирует адсорбцию всех компонентов плазмы крови.

Полученные результаты подтверждают предположение о присутствии свободных радикалов в системе, включающей компоненты плазмы крови и силикагель.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить существенное влияние и параметров термообработки, и условий хранения силикагеля, и времени адсорбции на состав плазмы крови после адсорбции. Эти данные могут быть использованы для варьирования адсорбционной емкости силикагелей.

Заряженная поверхность адсорбента способна катализировать процесс химического взаимодействия с адсорбированными на ней компонентами плазмы крови. Это взаимодействие, как было ра-

нее нами показано в [5] методом масс-спектрометрии, имеет место при адсорбции среднемолекулярных молекул плазмы крови на силикагелях, подвергнутых термической подготовке в условиях, аналогичных рассматриваемым здесь. Оно приводит к разрушению молекул средней массы и, как результат, к образованию молекул меньшей молекулярной массы. Можно прогнозировать аналогичные закономерности при адсорбции молекул белка, триглицеридов, холестерина и липопротеидов.

Таким образом, координационно-связанные с кремнием молекулы воды, вводимые в силикагель или при его гидратации, или в процессе его хранения в атмосферных условиях, или даже в процессе его контакта с плазмой крови, ответственны за образование заряженных центров, которые являются активными центрами адсорбции, причем не только физической адсорбции, но и хемосорбции.

Выводы: 1. Гидратация увеличивает адсорбционную емкость силикагеля по отношению к холестеринсодержащим компонентам плазмы крови и тем больше, чем больше время экспозиции и концентрация адсорбента (соотношение плазма / адсорбент).

2. При проведении адсорбции с использованием дегидратированного силикагеля немедленно после завершения этой процедуры наблюдается уменьшение емкости силикагеля ко всем компонентам плазмы крови.

3. Увеличение адсорбционной емкости силикагелей по отношению ко всем компонентам плазмы крови в процессе адсорбции указывает на его нестационарность, обусловленную образованием новых реакционных центров в процессе адсорбции.

4. Предложена модель заряжения поверхности зерен силикагеля при их гидратации, объясняющая экспериментальные концентрационные и кинетические (временные) закономерности адсорбции компонентов плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голованова Г.Ф., Квливидзе В.И., Киселев В.Ф.* // Природа протонодонорных центров на поверхности окислов SiO_2 и Al_2O_3 // Связанная вода в дисперсных системах МГУ 1977.– Вып. 4.– С. 178–209.
2. *Киселев В.Ф., Козлов С.Н., Зотеев А.В.* // Основы физики поверхности твердого тела. МГУ 1999.– 287 с.
3 *Соболев В.А., Чуйко А.А., Тертых В.А., Мащенко В.М.* // Исследование связанной воды на поверхности аэросила методом количественной инфракрасной спектроскопии. // Связанная вода в дисперсных системах МГУ 1974, Вып. 3.– С. 62–72.
4. *Галль Л.Н., Подосенова Н.Г., Меленевская Е.Ю, Романенко С.М., Шаронова Л.В.* // Влияние фуллерена на адсорбционных свойств силикагеля по отношению к среднемолекулярным пептидам. // Эфферентная терапия 2008.– Т. 14, № 3.– С. 37.
5. *Меленевская Е.Ю, Новиков А.В., Подосенова Н.Г., Шаронова Л.В.* // Влияние режима термической подготовки силикагеля на его адсорбционные свойства по отношению к молекулам средней массы //Адсорбционные и хроматографические процессы 2008.– Т. 8, № 4.– С. 687.
6. *Сорбенты* на основе силикагеля в радиохимии. // Под редакцией Б.Н.Ласкорина. // М.Атомиздат 1977.– С. 70–89.
7. *КлимовА.Н., Никульчева Н.Г.* // Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. // СПб. Питер, 1999.– 505 с.

УДК 612.1:533.9.03

ПЛАЗМАФЕРЕЗ И ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С.Ф.Багненко, М.И.Громов
ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, Санкт-Петербург

THE USE OF PLASMA THERAPY AND HEMOFILTRATION FOR TREATMENT OF MULTIPLE ORGAN FAILURE

S.F.Bagnenko, M.I.Gromov
St.-Petersburg Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

© С.Ф.Багненко, М.И.Громов, 2009 г.

Результаты лечения больных, находящихся в критическом состоянии, зачастую определяются правильно выбранными способами устранения интоксикации. Основным методом лечения интоксикации является сочетание инфузионной терапии и форсированного диуреза. В случаях недостаточной эффективности этого метода нарастание интоксикации обусловливает дальнейшее развитие сепсиса, полиорганной недостаточности, шока и смерти пациента.
Необходимость экстракорпоральной детоксикации как важного дополнения детоксикационной функции печени и почек в этих случаях представляется очевидной.
Выбор конкретного метода экстракорпорального очищения крови и момента для его проведения остается предметом научной дискуссии до настоящего времени. Сама же необходимость выполнения плазмообмена, гемофильтрации, плазмосорбции или гемосорбции обязательно должна рассматриваться в ходе интенсивного лечения полиорганной недостаточности.
Ключевые слова: плазмаферез, гемофильтрация, гемосорбция, полиорганная недостаточность, сепсис.

The results of cure of critical ill patients depend on pertinent approach to elimination of intoxication agents. The base method of detoxication is a combination of intravenous infusions and stimulation of excretion of urine. If this method is inefficient, the subsequent rise of intoxication have been occured due to the further increase to sepsis, syndrome of multiple organ failure, shock and death of patients.
Therefore the necessity of extracorporal blood purification as an important addition to intracorporal detoxication function of hepar and kidney is obvious.
The choice of specific method of extracorporal blood therapy and a moment of start of treatment beginning is remain of discussion up to the present. Plasma exchange, hemofiltration, plasmafiltration and hemoperfusion mandatory must be considered at process of intensive treatment of multiple organ failure.
Key words: plasmapheresis, plasma filtration, hemofiltration, sepsis, haemoperfusion, progressive multiorgan dysfunction, multiple organ failure.

Эффективность лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии, зачастую определяется правильно выбранными способами устранения интоксикации. Основным методом лечения интоксикации является сочетание инфузионной терапии, направленной на «разведение» токсинов в крови, и форсированного диуреза для удаления из крови токсинов вместе с избыточным количеством жидкости. В случаях недостаточной эффективности этого метода нарастание интоксикации обусловливает поражение внутренних органов, развитие сепсиса, полиорганной недостаточности, шока и смерти пациента. Необходимость экстракорпоральной детоксикации как важного дополнения детоксикационной функции печени и почек в этих случаях представляется очевидной.

Современный технический уровень аппаратуры для экстракорпорального очищения крови позволяет проводить данные процедуры при любом состоянии больного, вплоть до паралитической фазы септического шока. Выбор конкретного метода детоксикации и момента для его проведения остается предметом научной дискуссии до настоящего времени. Сама же необходимость протезирования детоксикационной функции посредством очищения крови вне организма не вызывает сомнений и обязательно должна рассматриваться в ходе интенсивного лечения и профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности.

Возможности мембранных методов экстракорпоральной детоксикации

Технический прогресс в области очищения крови способствовал появлению большого количества методик экстракорпорального очищения крови и разработке аппаратов, которые автоматически исполняют заданные режимы гемокоррекции. По мнению специалистов в 21 веке предполагается наступление «большого скачка» по применению методов экстракорпорального очищения крови у пациентов, находящихся в критическом состоянии (Honore' P.M. et al., 2006).

Для рассмотрения общих возможностей очищения крови с помощью мембранных устройств уместно анализировать различные их варианты в зависимости от уровня выполняемой сепарации (рисунок).

На рисунке представлены размеры различных веществ и клеток, присутствующих в крови, и уровни сепарации, достигаемые с помощью различных мембранных устройств для экстракорпоральной детоксикации.

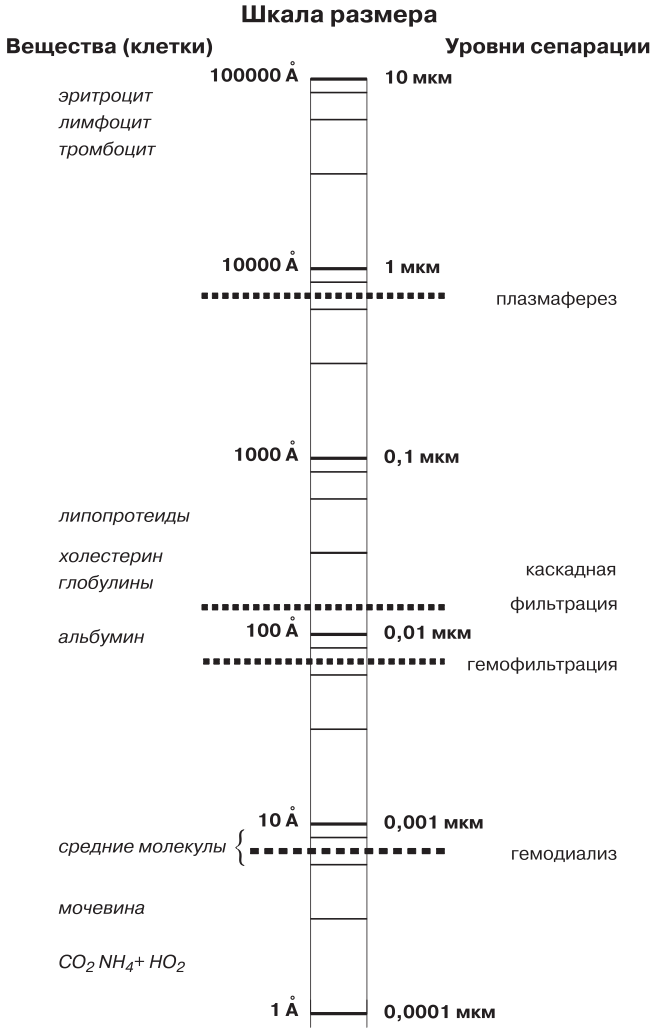

Рисунок. Размеры частиц в крови и уровни сепарации при различных видах мембранной фильтрации.

Наименьшие по размеру вещества удаляются при гемодиализе. Мембрана стандартных гемодиализаторов имеет поры диаметром 5–10 Å, что позволяет проходить через них только конечным продуктам метаболизма и части веществ полипептидной природы, относящихся к группе «молекул средней массы». В последние годы широкое распространение получили высокопоточные модели диализаторов, мембрана которых имеет больший размер пор (20–30 Å и более). С помощью таких диализаторов можно удалять практически весь пул «средних молекул» (от 500 до 5000 дальтон) и значительную часть миоглобина (18 000 дальтон).

При гемофильтрации размер пор мембраны может достигать 70 Å. Выбор такого размера пор обусловлен желанием сохранить все белки крови и удалить из нее все более мелкие вещества, размер которых не превышает 50 000 дальтон. Через такую мембрану беспрепятственно проникают все водорастворимые вещества, молекулы «средней массы» и более крупные регуляторные полипептиды, размер которых менее размера альбумина (минимального по размерам белка, присутствующего в крови и имеющего молекулярную массу 68 000 дальтон). По характеристикам проницаемости мембрана гемофильтров наиболее близка клубочковой мембране почек, которая максимально полно отфильтровывает безбелковую фракцию крови.

Для проведения плазмафереза используется мембрана с самыми крупными порами — 0,2–0,5 мкм в диаметре (2000–5000 Å). В этом диапазоне в крови находится область «светлого окна», то есть отсутствие каких-либо частиц подобного размера. Самая меньшая клетка крови (тромбоцит) имеет размер около 2 мкм, а самая большая молекула (циркулирующий иммунный комплекс крупного размера) — менее 0,1 мкм. Именно поэтому в области 0,2–0,5 мкм возможна беспрепятственная сепарация полноценной плазмы.

Процедура каскадного плазмафереза может проводиться только после получения плазмы посредством обычного плазмафереза и предназначена для удаления одной из двух образующихся частей плазмы. Мембрана таких фильтров имеет размер пор, находящийся в диапазоне между альбумином (молекулярный вес 68 000 дальтон) и глобулином (минимальный — IgG, молекулярный вес 150 000 дальтон). В процессе сепарации образуется альбуминообогащенная фракция (альбумин и все меньшие по размерам вещества) и глобулинообогащенная фракция плазмы (иммуноглобулины и все большие по размерам вещества). При лечении иммунных и аутоиммунных расстройств удаляется глобулиновая фракция плазмы, при лечении интоксикации — аль-

буминовая фракция. Сохранение и реинфузия части собственного белка больного позволяет уменьшить потребность в объеме донорских белоксодержащих компонентов крови, вводимых с заместительной целью. Техническая трудность проведения каскадной фильтрации плазмы заключается в том, что в крови содержится большое количество белковых молекул, близких по размеру к диаметру пор мембраны. Или, если более точно, размер пор имеет столь приблизительный характер к усредненному значению, что в более мелких порах всегда застревает часть альбумина, а в более крупных — часть глобулинов. Итогом этого бывает быстрое падение производительности фильтра и уменьшенное содержание белка в обеих фракциях фильтрации.

Особенности технического оснащения перечисленных процедур таковы, что, чем меньше диаметр пор в массообменном устройстве, тем труднее обеспечить условия, необходимые для фильтрации (диффузии) и, значит, тем более «жесткими» должны быть гидродинамические условия и более сложной аппаратура для обеспечения этого процесса. С другой стороны, следует отметить, что помимо «вредных» веществ в ходе этих процедур удаляются и «полезные» вещества, требующие их замещения. Чем больший спектр веществ подвергается удалению, тем более близкой по составу к плазме, а, значит, более дорогостоящей должна быть замещающая жидкость. В итоге образуется сложная коллизия медицинских критериев определения показаний к применению и экономической составляющей для каждого метода, что существенно отражается на широте применения каждого из методов экстракорпоральной детоксикации.

Гемофильтрация и ее варианты

Гемофильтрация — метод экстракорпорального очищения крови, основанный на удалении из крови безбелковой фракции, который позволяет замещать функцию почек при почечной недостаточности, корригировать расстройства гуморального гомеостаза и жидкостного баланса организма при критических состояниях.

При гемофильтрации из крови удаляются все вещества, размер которых меньше альбумина, а, значит, все медиаторы, играющие важную роль в патогенезе полиорганной недостаточности. Например, при гемофильтрации с фильтратом удаляются интерлейкин-1 и все другие интерлейкины, фактор некроза опухоли, фактор депрессии миокарда (молекулярная масса 600 Дн), фактор депрессии иммунитета (700 Дн), фактор повреждения легких (1000–3000 Дн), а также большое число вазоактивных веществ: катехоламины (160 Дн), брадикинин (1206 Дн), гистамин (127 Дн), серотонин (210 Дн), лейкотриены (600 Дн), простагландины (600 Дн), образующиеся в результате активации комплемента. Во многом это оказывает положительное влияние на регионарную и центральную гемодинамику.

Следует заметить, что гемофильтрацией не удаляется из крови один из ключевых инициирующих факторов воспаления — липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, представляющий собой фрагмент стенки этих бактерий. Размер ЛПС, находящегося на участке бактерии, может быть произвольным, но заведомо бóльшим, чем размер альбумина.

Производительность мембраны (скорость фильтрации) в процессе гемофильтрации зависит от гидравлической проницаемости мембраны и площади ее поверхности, а также от гематокрита крови, коллоидно-осмотического давления, гидравлического сопротивления экстракорпорального контура и перепада давления на мембране. Имеет значение и скорость экстракорпорального кровотока. При скорости менее 150 мл/мин возникает эффект поляризации мембраны, когда на ее поверхности образуется динамический слой веществ, молекулы которых не проходят с током жидкости через мембрану фильтра и препятствуют фильтрации более мелких молекул. Помимо этого, при высоком показателе гематокрита клетки крови сами образуют вторичную динамическую мембрану с собственным коэффициентом прохождения через нее веществ.

Объем замещения жидкости за 1 сеанс гемофильтрации может составлять от 3–5 до 200–300 л, а продолжительность этого сеанса — от 2–4 часов до 2–4 суток и более.

Возмещение ультрафильтрата сбалансированной полиэлектролитной смесью является важнейшим элементом гемофильтрации, моделирующим канальцевую реабсорбцию. С ультрафильтратом помимо воды и электролитов теряется большое количество важных компонентов плазмы крови. У больных с РДСВ и ОПН потери аминокислот с ультрафильтратом при проведении гемофильтрации могут быть очень высокими и достигать 2 г и более в сутки. В целом с ультрафильтратом при гемофильтрации теряется около 7,5 г аминокислот и около 70 г белка при объеме ультрафильтрата порядка 40–45 л (Белломо Р. и Ронко К., 2002). Поэтому больным, которым проводятся такие операции, необходимо увеличивать поступление в организм белка и аминокислот.

На настоящий момент существуют три принципиальных подхода к выполнению гемофильтрации. Один — интенсивно, но непродолжительно очищать кровь, второй — длительно, но с небольшой скоростью, и третий — и длительно, и интенсивно.

1. Стандартная, непродолжительная гемофильтрация появилась в качестве альтернативы

острому гемодиализу, когда в течение нескольких часов производилось удаление из крови нескольких литров безбелковой фракции крови с заменой ее на полиионный сбалансированный раствор, который специально для гемофильтрации выпускается в упаковках большого объема (4,5 л и 9 л). После перерыва (обычно сутки) производится следующая процедура и так далее. В зависимости от поставленной задачи замещающий раствор по объему может быть меньше удаляемого количества фильтрата — в этом случае достигается дегидратационный эффект. Если же замещающий раствор превышает удаленный фильтрат, то достигается волемический инфузионный эффект. При равенстве обоих объемов — изоволемический вариант гемофильтрации. Данная методика обусловливает снижение количества токсинов в крови, которые во время перерыва снова накапливаются. При проведении следующей процедуры токсины вновь удаляются из крови. И так далее. Недостатком этой методики может быть то, что в перерывах между процедурами очищения повышенные количества провоспалительных медиаторов могут, поддерживая системное воспаление, способствовать прогрессированию полиорганной недостаточности и развитию септического шока. В этом случае эффективное удаление конечных продуктов метаболизма не оказывает решающего значения на тяжесть состояния больного, поскольку она, в первую очередь, определяется этими повторяющимися поступлениями медиаторов, которые обусловливают диссеминированное поражение эндотелия сосудов внутренних органов.

2. Продолжительная вено-венозная гемофильтрация — continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF) проводится при относительно небольшой скорости циркуляции крови (100–150 мл/мин) в течение одних или нескольких суток непрерывно. Таким образом обеспечивается постоянное удаление токсинов и медиаторов «запуска» и поддержания полиорганной недостаточности (имеющих молекулярную массу менее 50 000 дальтон), которые, в свою очередь, постоянно образуются при критическом состоянии пациента. Основной посыл этого направления состоял в более физиологичном преодолении возникшей критической ситуации — в течение нескольких дней, и без драматического перепада концентраций различных агентов в крови. Этот вид экстракорпоральной терапии крови требовал наличия большого количества сбалансированных полиионных растворов и специальных аппаратов, автоматически контролирующих жидкостной баланс процедуры. Появилась необходимость подогревания крови для уменьшения столь длительной потери тепла. Потребовались корригирующие внутривенные вливания аминокислот и альбумина, ежесуточно удаляемых из крови в значительных количествах.

3. Высокообъемная продолжительная вено-венозная гемофильтрация — high volume continuous veno-venous haemofiltration (HV CVVHF) появилась в качестве альтернативы обычной низкопоточной продленной гемофильтрации. Скорость циркуляции крови может достигать 450 мл/мин. Для обеспечения такой скорости кровотока необходимо устанавливать специальный двухпросветный катетер с большим внутренним диаметром. Скорость фильтрации жидкости из крови (и, соответственно, замещения) должна быть не менее 35 мл/кг×ч, что соответствует 67 литрам в сутки для пациента весом 80 кг. В основе этого подхода лежало желание не только максимального удаления из крови всех токсинов и цитокинов, но и «вымывания» их из органов до такой степени, чтобы не допустить временного повышения концентрации этих веществ в тканях и крови при ухудшении состояния больного. Для выполнения данной методики потребовался выпуск новых модификаций аппаратов, создания еще больших запасов полиионных растворов, альбумина и аминокислот.

Однако И.И.Яковлева с соавт. (2001), изучая динамику удаления TNF-β при сепсисе, установили, что, несмотря на многодневное проведение высокопоточной гемодиафильтрации и эффективное удаление TNF-β с фильтратом, концентрация этого цитокина в крови существенно не изменялась, а в случаях клинического ухудшения состояния больных даже существенно повышалась. Эти данные ставят под сомнение идею эффективного удаления из кровотока провоспалительных цитокинов с помощью высокообъемной гемофильтрации.

Низкопоточная гемофильтрация по своему назначению аналогична ультрафильтрации (см. ниже) и предназначена для удаления избытка жидкости с целью коррекции гипергидратации. Массообменным устройством может быть гемофильтр (мембрана с бóльшим диаметром пор) или диализатор (мембрана с меньшим диаметром пор). Достигаемое уменьшение объема циркулирующей крови при сердечной недостаточности приводит к уменьшению гидростатического давления в легких и прекращению «пропотевания» жидкости через альвеоло-капиллярную мембрану в просвет альвеол. Вследствие этого улучшается эффективность нагнетательной функции сердца и газообменная функция легких. Именно поэтому гемофильтрация/ультрафильтрация является патогенетически обоснованным способом лечения сердечной недостаточности и РДСВ.

Плазмаферез и его варианты

Плазмаферез является универсальным методом экстракорпоральной детоксикации, поскольку в ходе этой процедуры происходит удаление всего спектра токсических веществ, содержащихся в плазме крови: гидрофильных (а, значит, растворенных в водной среде), гидрофобных (переносчиком которых являются белки и, в основном, альбумин), а также антигенов (в том числе ЛПС), циркулирующих комплексов антиген-антитело, липопротеидов, хиломикронов и крупных фрагментов клеток.

Помимо детоксикации плазмаферез обладает важным свойством иммунокоррекции. При плазмообмене с донорской плазмой в кровь пациента поступают не только все виды иммуноглобулинов, но и неспецифические факторы иммунной защиты, например, комплемент, без которого невозможна опсонизация лейкоцитов и качественный фагоцитоз. То есть, при плазмообмене происходит «протезирование» как гуморального, так и клеточного иммунитета.

Следует заметить, что нужные для жизнедеятельности организма вещества также удаляются при плазмаферезе, причем в основном варианте плазмафереза — плазмообмене — в равной степени с вредными. Воспроизводимость в организме небольших по массе веществ — гормонов, цитокинов и пр. достаточно велика. Основным лимитирующим компонентом восстановления потерянной части плазмы является белок, так как скорость его образования в печени составляет в среднем около 20 г в сутки. Таким образом, основной задачей обеспечения безопасности процедуры плазмафереза служит поддержание концентрации белка крови на должном или минимально необходимом уровне. Дефицит белка в крови может приводить к транссудации жидкости из сосудистого русла в окружающие ткани и развитию их гипергидратации. У пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, следует избегать даже минимального отека внутренних органов (особенно легких и головного мозга), вызываемого транссудацией. Для этого у больных, находящихся в тяжелом состоянии, удаляемая плазма замещается, например, донорской плазмой или ее компонентами (донорский альбумин, иммуноглобулины для внутривенного введения, фибриноген). В таком варианте в организм больного вводятся все компоненты и вещества, присущие здоровому организму. Это — основные компоненты свертывания крови, факторы иммунитета и альбумин, который является основным неспецифическим агентом для связывания токсинов. Все основные показатели гомеостаза при таком варианте плазмафереза поддерживаются на должном уровне.

Конечная цель плазмафереза состоит в детоксикации органов и тканей. Максимальное снижение концентраций веществ в крови определяет быстрое перемещение накопленных токсичных продуктов из внутриклеточных и межклеточных структур в кровь. Фиксированные на поверхности клеток крови антигены и балластные вещества также из-за разности концентраций с плазмой будут переходить в определенном количестве в жидкую среду плазмы. Таким образом, при повторяющихся процедурах плазмафереза достигается выраженная детоксикация и улучшение состояния пациентов.

Техническая задача разделения крови на клеточную часть и плазму выполняется с помощью центрифугирования крови или посредством использования мембранных устройств.

Дискретный или ручной вариант центрифужного плазмафереза (когда кровь забирается в пластиковые мешки объемом 500–600 мл и затем вращается в рефрижераторной центрифуге) мало пригоден, поскольку столь существенная и длительная кровопотеря плохо может переноситься тяжелыми больными.

Аппаратный центрифужный плазмаферез имеет меньший, но все же значительный объем заполнения кровью ротора (250–350 мл), однако и такая временная экстракция крови, а также удаление с плазмой тромбоцитов создают определенные трудности при использовании этого варианта плазмафереза, и особенно у больных находящихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии.

Мембранный плазмаферез является более предпочтительным, поскольку в случае использования плазмофильтров из крови не удаляются тромбоциты, а объем заполнения кровью экстракорпорального контура циркуляции крови является минимальным (50–100 мл).

Зарубежные плазмофильтры позволяют проводить плазмаферез в режиме плазмообмена на универсальных аппаратах для острого очищения крови с использованием любого из антикоагулянтов, вводимого постоянно в магистраль забора крови. Однако высокая стоимость одноразового комплекта для выполнения процедуры ограничивает распространение этого варианта в нашей стране.

Современный уровень отечественных разработок по выполнению мембранного плазмафереза достаточно высок. Это — единственная область в очищении крови, где созданы нашими учеными оригинальные и эффективные методики очищения крови. Отечественные плазмофильтры («ПФМ-800», «Роса») позволяют выполнять мембранный плазмаферез при условии гораздо меньшей себестоимости, меньшем объеме первичного заполнения кровью. Возможно выполнение плазмафереза по одно- или двухигольной методике с использованием, соответственно, одного или двух сосудистых доступов. Ма-

логабаритная аппаратура («Гемос-ПФ», «Гемофеникс», «Гемма») проста в эксплуатации и при необходимости может легко перемещаться.

Плазмаферез с последующей обработкой плазмы и ее реинфузией

Плазмосорбция (адсорбция плазмы) является дополнительной операцией, проводимой после предварительного разделения крови на клеточную составляющую и плазму. Образующаяся в ходе плазмафереза плазма сначала очищается посредством перфузии через колонку с сорбентом, а затем соединяется с клеточной взвесью и возвращается в сосудистое русло больного.

Исходно плазмосорбция проводилась в отдельном контуре экстракорпоральной циркуляции и сопровождалась большим числом трудоемких манипуляций, поскольку одновременное сопряжение двух мембранных процессов (сепарации крови и фильтрации плазмы) при ручной регулировке скорости работы насосов крови и плазмы не представлялось возможным.

Современные многофункциональные аппараты для «острых» процедур очищения крови позволяют в автоматическом режиме выполнять плазмосорбцию в одном перфузионном контуре. Одной из зарубежных и коммерчески доступных технологий плазмосорбции является плазмофильтрация с осаждающей адсорбцией — coupled plasma filtration adsorption (CPFA), где в качестве сорбента используется синтетическая дивинилбензеновая смола, применяемая в лабораторной хроматографии, промышленной очистке пищи, лекарств и напитков (Bellomo R. et al., 2003).

Близким к плазмосорбции вариантом очищения крови является гемосорбция, или гемоперфузия (HP — haemoperfusion) когда цельная кровь прямо перфузируется через колонку с сорбентом.

Неспецифическая гемосорбция через активированные угли имеет много побочных эффектов (активное поглощение кислорода, гемолиз, задержка тромбоцитов и лейкоцитов, «смывание» частичек сорбента в кровоток, «централизация» кровообращения, нарушение «легочно-перфузионного» соотношения).

Специфическая гемосорбция не имеет подобных эффектов, поскольку объемный «носитель» является максимально инертным, а иммобилизированные на нем вещества избирательно связывают определенные компоненты крови. Так, например, для связывания эндотоксина грамотрицательных бактерий используют колонки с иммобилизированным полимиксином B или имммобилизированным сывороточным альбумином.

«Каскадная» или дифференцированная фильтрация — процедура, которая также проводится после получения плазмы в процессе плазмафереза и заключается в разделении ее на высокомолекулярную глобулинообогащенную фракцию и низкомолекулярную альбуминообогащенную фракцию, содержащую альбумин, полипептиды, молекулы «средней массы», конечные продукты обмена. Низкомолекулярная фракция удаляется, а высокомолекулярная возвращается в сосудистое русло больного.

Принципиальным недостатком этой методики является быстрое снижение производительности мембраны вследствие закупорки ее веществами, близкими к размеру пор. Потери альбумина также следует компенсировать на определенном этапе процедуры. В итоге этот вариант лечения не получил широкого распространения.

Термофильтрация — во время проведения стандартного плазмафереза образующаяся плазма проходит через теплообменник, где охлаждается до +4° С, далее перфузируется через второй стандартный плазмофильтр и возвращается в сосудистое русло больного. При этом в охлажденной плазме образуется осадок в виде криопреципитата, содержащего липопротеиды, фибронектин, циркулирующие иммунные комплексы, факторы агрегации тромбоцитов, фибриноген, цитокины, молекулы «средней массы» и др. Этот криопреципитат не проходит через мембрану второго плазмофильтра и, соответственно, не реинфузируется в сосудистое русло больного.

Седиментационная плазмофильтрация — сходна с термофильтрацией и отличается лишь тем, что для осаждения перечисленных выше компонентов используют полианионные агенты, например, гепарин.

Эффективность гемофильтрации и плазмафереза

При оценке эффективности использования гемофильтрации и плазмафереза для лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии, на первый план выходят различия в отношении большинства исследователей к этим методам. Одни авторы видят перспективу в усовершенствовании методик гемофильтрации (Bellomo R. et al., 2005; Honore' P.M. et al., 2006). Другие приводят клинические данные об эффективности плазмообмена (Горшков М.П. и др., 1990; Kes P., 1998; Hjoth V. and Stenlund G., 2000; Stegmayr B.G., 2001; Busund R. et al., 2002). Некоторые стоят на позиции большой значимости плазмосорбции (плазмофильтрации) (Bengsch S. et al., 2005). Приводятся данные о рациональности одномоментной комбинации плазмафереза и гемофильтрации (Lopez-Herce Cid. J. et al., 2003). Большинство в своем мнении основывается на данных других исследователей, подсчитывая: сколько работ и какого уровня доказательности представлено для аргументации той или иной методики

(McMaster P. and Shann F., 2003; Kellum J.A. and Venkataraman R., 2005; Fontenberry J.D. and Paden M.L., 2006; Mariano F. et al., 2006).

Следует отметить сложность в организации исследований, связанных с применением процедур очищения крови, поскольку они отличаются дороговизной и невозможностью организации двойной слепой рандомизации. Нечастое появление таких больных в одном отделении интенсивной терапии создает условия для очень длительного исследования или с очень большим количеством участников, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Определенные надежды возлагались исследователями на продолжительную вено-венозную гемофильтрацию (CVVHF) при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии. Начало этому положила публикация большого рандомизированного исследования о ее большей эффективности по сравнению с острым диализом при лечении несептической ОПН. В дальнейшем последовали попытки распространить продолжительную гемофильтрацию на пациентов с тяжелым сепсисом и септической ОПН, тяжелым сепсисом без ОПН и септическим шоком, однако полученные результаты оказались недостаточно убедительными (Mc Master P. and Shann F., 2003).

Еще большие надежды возлагались на высокообъемную продолжительную вено-венозную гемофильтрацию (HVCVVHF), то есть на непрерывную многодневную гемофильтрацию, обеспечивающую удаление из крови жидкости (и ее замещение) со скоростью не менее 35 мл/кг×ч. Изучение, проведенное итальянскими исследователями, показало, что у больных, находящихся в реанимации с несептической ОПН, вероятность выживаемости оказывается выше, если им выполнять высокообъемную гемофильтрацию со скоростью обмена жидкости более, чем 50 мл/кг×ч (Honore' P.M. et al., 2006).

Попытки лечения высокообъемной гемофильтрацией больных с септическим шоком не выявили статистически значимого снижения уровня летальности. Однако у этой категории крайне тяжелых больных было отмечено более быстрое восстановление показателей гемодинамики (Berlot G. et al., 2004).

Методы плазмосорбции также способны улучшать результаты лечения больных с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью различного генеза. Так, плазмофильтация с селективной адсорбцией эндотоксинов и цитокинов из крови способна уменьшить уровень летальности больных с полиорганной недостаточностью. В клинической практике продемонстрирована эффективность применения плазмосорбции с адсорбентом полимиксином В, что позволило достигнуть снижения летальность больных с ПОН с 80% до 50% (Stegmayr B.G., 2000).

При использовании неселективного плазмообмена летальность снижается до 20–40%, как показали результаты нескольких контролируемых рандомизированных исследований (Stegmayr B.G., 2001). У пациентов с септическим шоком в результате плазмообмена с удалением 1 объема циркулирующей плазмы и заменой на донорскую плазму существенно улучшаются показатели гемодинамики (Berlot G., 2004). Однако большинство исследователей полагают, что имеется недостаточное количество клинических апробаций с рандомизированными исследованиями для того, чтобы принять плазмаферез в качестве стандартного лечения тяжелого сепсиса и септического шока (Hjorth V. and Stenlund G., 2004; Berlot G., 2004; Bellomo R. et al., 2005; Kellum J.A. and Venkataraman R., 2005; Fontenberry J.D. and Paden M.L., 2006).

R.Bellomo с соавт. (2005) приводят выводы Международной консенсусной конференции, посвященной методам экстракорпоральной терапии крови при SIRS/сепсисе. На этой конференции было принято следующее:

— использование экстракорпоральной терапии крови биологически рационально при SIRS/сепсисе;

— традиционная CVVH не является эффективной при SIRS/сепсисе, если нет ОПН;

— плазмообмен, высокообъемная гемофильтрация, плазмофильтрация с плазмосорбцией являются многообещающими и должны быть изучены в рамках многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

Новые рандомизированные исследования эффективности высокообъемной гемофильтрации уже начаты в Европе (IVOIRE), Австралии (RENAL) и США (ATN). Европейское исследование IVORE сфокусировано на высокообъемной гемофильтрации и ее раннем применении и в адекватной дозе у больных с сепсисом+ОПН, а также у больных с септическим шоком. Австралийское и американское исследования направлены на выявление дозозависимого эффекта высокообъемной гемофильтрации (чем выше скорость обмена жидкости в крови, тем более выражен положительный клинический эффект).

Особые надежды возлагаются исследователями на раннее применение методов экстракорпоральной детоксикации, когда еще нет проявлений тяжелого сепсиса и септического шока. В этом случае применение плазмообмена и, особенно, плазмосорбции как наименее затратной процедуры представляется наиболее предпочтительным. Однако сведений о проведении крупных исследований в этом направлении не сообщается.

Применение плазмафереза и гемофильтрации у пациентов с полиорганной недостаточностью

Показаниями для включения этих трудоемких и финансово затратных методов лечения является недостаточная эффективность традиционного интенсивного лечения, которая проявляется нарастанием показателей интоксикации и признаков инфекционной полиорганной недостаточности, т. е. сепсиса. В настоящий момент наиболее предпочтительными являются методы неселективного афереза (плазмаферез, плазмообмен, гемофильтрация, гемодиализ). Выбор оптимального варианта экстракорпоральной детоксикации базируется на оценке общей тяжести состояния пострадавших и выраженности нарушения деятельности отдельных систем и органов.

Наиболее универсальным методом детоксикации является плазмаферез.

Показанием для выполнения плазмафереза, а также плазмосорбции служит недостаточность действия афферентных методов детоксикации (лекарственная терапия, инфузионная терапия в сочетании с форсированным диурезом), которая усугубляет тяжесть состояния пострадавших и способствует развитию новых и прогрессированию имеющихся осложнений:

1. Нарастание клинических признаков интоксикации в сочетании с неэффективностью стимуляции естественных механизмов детоксикации, определяемой по уровню «средних молекул» в сыворотке крови (0,4 усл. ед. опт. пл. и более);
2. Констатация вторичного иммунодефицита;
3. Компенсированный сепсис;
4. Тяжелый сепсис без ОПН.

Проведение плазмафереза с помощью компактных мембранных устройств является предпочтительным. Объем плазмафереза должен составлять более 50% (а лучше 100%) от объема собственной плазмы больного.

Показанием для выполнения продолжительной вено-венозной гемофильтрации является:

1. Несептическая ОПН.

Показаниями для выполнения высокообъемной продолжительной вено-венозной гемофильтрации являются:

1. Тяжелый сепсис с ОПН;
2. Септический шок.

Показанием для гемодиализа является:

1. Несептическая ОПН при невозможности выполнения гемофильтрации.

Показанием для проведения ультрафильтрации («сухого» диализа) является:

1. Некорригируемая гипергидратация без ОПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белломо Р., Ронко К.* Очищение крови при сепсисе: целесообразная гипотеза или напрасная трата времени? // Анест. и реаниматол.– 2002.– № 2.– С. 76–79.
2. *Горшков М.П., Филько В.Н., Борисенко А.П., Евсеев Н.Г.* Клинические аспекты применения плазмафереза при сепсисе // Тер. арх.– 1990.– Т. 62, № 9.– С. 100–105.
3. *Яковлева И.И., Тихомиров В.С., Ляликова Г.В. и др.* Высокообъемная гемодиафильтрация в лечении сепсиса и полиорганной недостаточности: два способа элиминации TNF-б // Анест. и реаниматол.– 2001.– № 2.– С. 46–48.
4. *Bellomo R., Tetta C., Ronco C.* Coupled plasma filtration adsorption // Intensive Care Med., 2003.– Vol. 29, № 8.– P. 1222–1228.
5. *Bellomo R., Honore P.M., Matson J. et al.* Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis // Int. J. Artif. Organs // 2005.– Vol. 28, № 5.– P. 450–458.
6. *Bengsch S., Boos K.S., Nagel D. et al.* Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study // Shock.– 2005.– Vol. 23, № 6.– P. 494–500.
7. *Berlot G., Di Capua B., Nosella P. et al.* Plasmapheresis in sepsis // Contrib. Nephrol.– 2004.– Vol. 144.– P. 387–394.0
8. *Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E.* Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomized, controlled trial // Intensive Care Med.– 2002.– Vol. 28, № 10.– P. 1434–1439.
9. *Fontenberry J.D., Paden M.L.* Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: experience and promise // Semin. Pediatr. Infect. Dis.–2006.– Vol. 12, № 2.– P. 72–79.
10. *Handley H.H., Gorsuch R., Peters H. et al.* Slow continuous intravenous plasmapheresis (SCIP): clinical applications and hemostability of extracorporeal ultrafiltration // Contrib. Nephrol.– 2005.– Vol. 149.– P. 334–342.
11. *Hjorth V., Stenlund G.* Plasmapheresis as a part of the treatment for septic shock // Scand. J. Infect. Dis.– 2000.– Vol. 32, № 5.– P. 511–514.
12. *Honore' P.M., Joannes-Boyau O., Merson L. et al.* The big bang of hemofiltration: the beginning of a new era in the third millennium for extracorporeal blood purification! // Int. J. Artif. Organs.– 2006.– Vol. 29, № 7.– P. 649–659.
13. *Kellum J.A., Venkataraman R.* Application of blood purification to non-renal organ failure // Int. J. Artif. Organs.– 2005.– Vol. 28, № 5.– P. 445–449.
14. *Kes P.* Therapeutic Plasma exchange in severe sepsis or septic shock // Acta Med. Croatica.– 1998.– Vol. 52, № 2.– P. 127–132.

15. *Lopez-Herce Cid.J., Bustinza Arriortua A., Ajcaraz Romero A. et al*. [Treatment of septic shock with continuous plasmafiltration and hemofiltration] // An. Pediatr. (Barc).– 2003.– Vol. 59, № 5.– P. 491–496.
16. *Mariano F., Hollo' Z., Damiani D. et al*. Substitutive therapies in sepsis and acute renal failure // G. Ital. Nefrol.– 2006.– Vol. 36, № 23 (Subst. 36).– P. 87–93.
17. *McMaster P., Shann F*. The use of extracorporeal techniques to removal factors in sepsis // Pediatr. Crit. Care Med.– 2003.– Vol. 4, № 1.– P. 2–7.
18. *Nalesso F*. Plasma filtration adsorption dialysis (PFAD): a new technology for blood purification // Int. J. Artif. Organs.– 2005.– Vol. 28, № 7.– P. 731–738.
19. *Stegmayr B.G*. Is there a future for adsorption techiques in sepsis? // Blood Purif.– 2000.– Vol. 18, № 2.– P. 148.
20. *Stegmayr B.G*. Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome // Ther. Apher.– 2001.– Vol. 5, № 2.– P. 123–127.

УДК 54-414:612.1

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ГЕМОСОРБЕНТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Б.А.Саидханов, А.Р.Гутникова, М.А.Абдуллаева, Н.А.Зиямуддинов
РСЦХ имени академика В.Вахидова, г. Ташкент, Узбекистан

INFLUENCE OF OXIDATIVE MODIFICATION OF A HEMOSORBENT ON EFFICIENCY OF CLEARIFICATION OF BLOOD AT PATIENTS WITH POLYORGAN INSUFFICIENCY

B.A.Saidhanov, A.R.Gutnikova, M.A.Abdullaeva, H.A.Zijamuddinov
V.Vakhidov Republican Specialized Center of Surgery, Tashkent, Uzbekistan

© Коллектив авторов, 2009 г.

Представлены результаты экспериментально-клинических исследований эффективности гемосорбции, проводимой с помощью сорбента, предварительно модифицированного раствором нейтрального анолита. Показан ряд преимуществ, приобретаемых сорбентом после его окислительной модификации, по сравнению с немодифицированным аналогом. Установлена лучшая сорбция токсичных метаболитов, более щадящее действие на основные параметры гемостаза, выраженная стимуляция иммунитета, повышение эффективности лечения пациентов с синдромом полиорганной недостаточности.
Ключевые слова: гемосорбент, нейтральный анолит, оксидативная модификация, СПОН

Results of experimentally-clinical researches of efficiency of hemosorption, spent by means of a sorbent preliminary modified by a solution neutral anolite are presented. A number of the advantages got by a sorbent after its oxidative modification in comparison with not modified analogue is shown. It was established the best sorption of toxic metabolites, more favorable care on the main parameters of the hemostasis system, the expressed stimulation of immunity, increase of efficiency of treatment of patients with a syndrome of polyorgan insufficiency.
Key words: hemosorbent, neutral anolite, oxidative modification, polyorgan insufficiency

Проблема борьбы с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) является одной из наиболее актуальных в современной реаниматологии и интенсивной терапии ввиду тяжести течения, сложности лечения и высокой летальности.

Основным пусковым механизмом для развития синдрома полиорганной недостаточности в большинстве случаев являются агрессивные медиаторы воспаления, которые очень часто формируются после хирургических осложнений, что в более, чем в 70% случаев приводит к летальным исходам [4, 5]. Нарастание эндотоксемии приводит к развитию выраженных патологических процессов и к быстрой декомпенсации органов естественной детоксикации с последующим развитием полиорганной недостаточности. Несостоятельность механизмов естественной детоксикации и выведения эндотоксинов не позволяет надеяться на вероятность благоприятного исхода только за счет традиционной интенсивной терапии.

Ведущее место в современной терапии СПОН занимают методы трансфузиологической гемокоррекции, куда входит комплекс методов инвазивного воздействия, таких как инфузионно-трансфузионное пособие и экстракорпоральная гемокоррекция. В этих условиях в числе первоочередных лечебных мероприятий необходимо проведение методов экстракорпорального очищения крови [1]. Однако гемосорбция с использованием стандартных сорбентов и протокольной подготовки к проведению процедуры оказывает весьма ограниченный эффект на уровень циркулирующих эндотоксинов в крови и клинические результаты. В этой связи существует насущная необходимость в модификации методов лечения, способных предупредить или эффективно излечить это распространенное и тяжелое осложнение критического заболевания [2, 3].

Одним из путей повышения эффективности сорбционной детоксикации является возможность изменять физико-химические свойства сорбентов, применяя для этого различные технологии их модификации. Повышение детоксицирующей способности сорбентов может происходить либо за счет изменения химического состава их поверхности, либо за счет придания им дополнительных

свойств путем их модификации различными агентами с помощью иммобилизации на их поверхности органических и неорганических соединений. В этом плане особо важную роль приобретают исследования, направленные на разработку сорбентов с окислительной активностью [2].

Нейтральный анолит является сильным окислителем, обладает целым рядом свойств, обусловивших его широкое применение в различных сферах медицины. Однако все возможности его еще до конца не раскрыты и не исчерпаны. В частности, недостаточно изучен вопрос о возможности его использования в качестве агента-модификатора углеродных сорбентов [3].

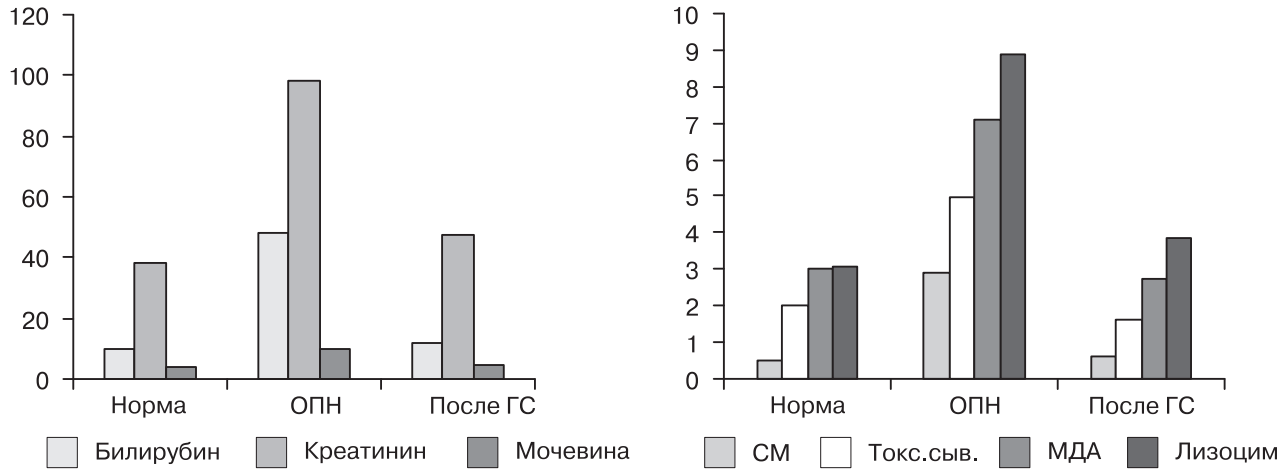

Рис 1. Влияние окислительной модификации сорбента на эффективность сорбции токсичных метаболитов.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность применения модифицированного гемосорбента у больных с СПОН.

Материалы и методы. Нами проведена серия экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности детоксикации сорбентом, подвергнутым окислительной модификации. Экспериментальная часть работы выполнена на 14 беспородных собаках с острой печеночной недостаточностью, моделируемой путем перевязки дистального отдела холедоха. После развития патологического процесса животные были разделены на 2 группы. Первой группе животных процедуру гемосорбции осуществляли по стандартной методике с использованием гемосорбента СКН-2К. Второй группе животных гемосорбцию проводили по разработанной методике этим же сорбентом, но подвергнутым окислительной модификации раствором нейтрального анолита. Для этого в проточном режиме осуществляли получасовую инкубацию сорбента с 2 л раствора нейтрального анолита. При этом ввиду того, что нейтральный анолит обладает выраженными антикоагулянтными и дезагрегационными свойствами, дополнительного введения гепарина или другого антикоагулянта не осуществляли. Подключение колонки с сорбентом осуществляли по вено-венозному контуру, скорость перфузии составляла 80 мл/мин, продолжительность сеанса — 20 минут.

Полученные результаты показали, что у животных 2-ой группы по сравнению с группой сравнения улучшение состояния организма было выражено в значительно большей степени. Позитивную динамику регресса признаков эндогенной интоксикации отражают данные лабораторных исследований (рис. 1). После проведения детоксикационной терапии по разработанной методике зарегистрирована нормализация всех изучаемых параметров. Та же тенденция выявлена и в отношении нетоксичных компонентов. Особое внимание следует обратить на динамику соотношения общего белка и индекса средние молекулы/общий белок, указывающую на активацию процесса синтеза. Проведенный общеклинический анализ крови выявил значительное улучшение показателей белой крови. В группе сравнения добиться полной нормализации исследуемых показателей не удалось. На основании чего был сделан вывод о высокой результативности разработанной методики, и целесообразности ее внедрения в клиническую практику.

В дальнейшем разработанная методика была применена в комплексном лечении пациентов со СПОН.

Под нашим наблюдением находилось 45 пациентов, нуждавшихся в проведении сорбционной детоксикации в послеоперационном периоде. Необходимость использования в послеоперационном периоде на фоне активных методов интенсивной терапии процедуры экстракорпоральной детоксикации диктовалась развитием СПОН. Контрольная группа (25) была сформирована путем случайной выборки историй болезни из совокупности больных с аналогичным синдромом, ранее находившихся на лечении в нашей клинике и по-

лучавших курс гемоперфузионной терапии по стандартной методике. Показанием для включения сорбционной детоксикации в комплексное лечение этой группы пациентов также служило имевшее место развитие гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде, ставшее причиной нарастания эндотоксемии с признаками развития СПОН. Курс лечения состоял из 2–3 сеансов гемосорбции, проводившихся с интервалом в 1 день. Гемосорбцию осуществляли с помощью роликового аппарата АКСТ-3 (Россия) через гемосорбент СКН-2К. Сорбционную колонку подключали по вено-венозному контуру. Объемная скорость перфузии крови через колонку составляла 80–100 мл/мин, общая гемоперфузия за сеанс — 1 ОЦК пациента, продолжительность сеанса — 40–50 минут.

Тяжесть исходного клинического состояния больных верифицировалась проведенными лабораторными исследованиями. Перед началом гемосорбции у всех пациентов отмечалось значительное накопление в плазме крови ряда токсичных метаболитов эндогенного происхождения, являющееся следствием функциональных нарушений жизненно-важных органов. У большинства пациентов отмечалась азотемия, билирубинемия с преобладанием прямой фракции, гиперферментемия. При изучении биохимических показателей крови у 54% больных выявлены холемическая интоксикация организма с признаками печеночной недостаточности. У 27% пациентов имели место нарушения азотистого, белкового и углеводного обмена с характерными признаками общей токсемии.

Результаты исследования основных гематологических показателей, равно как и концентрации в крови ряда индексов эндотоксемии, таких как креатинин, мочевина, высокое содержание билирубина у пациентов, которым проводили гемосорбцию по стандартной методике, выявили недостаточность детоксикационного эффекта. Лишь после 3-его сеанса гемоперфузии у пациентов контрольной группы отмечалась стойкая положительная динамика изученных показателей, совпадавшая с регрессией клинических признаков заболевания.

Анализ результатов лечения пациентов основной группы показал, что положительная динамика клинических показателей, выразившаяся в уменьшении проявлений интоксикационного синдрома, улучшении самочувствия и лабораторных показателей, отмечена в более ранние сроки, и степень выраженности положительных изменений у них была значительно выше. Динамику снижения эндогенной интоксикации отражают данные лабораторных исследований (рис. 2).

Для уточнения влияния гемоперфузии через модифицированный сорбент на свертывающую систему крови, было проведено дополнительное изучение основных параметров гемостаза. Как видно из таблицы 1, изменение параметров гемостазиограммы при проведении гемосорбции по разработанной методике у пациентов основной группы проявлялось уже после 1-го сеанса гемоперфузии, тогда как у пациентов контрольной группы в более поздние сроки.

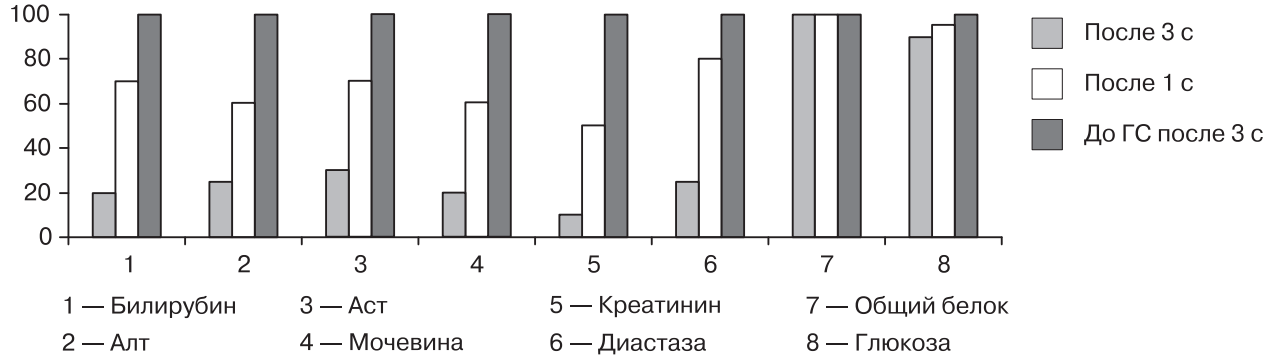

Рис 2. Изменение показателей эндогенной интоксикации (Основная группа).

У большинства пациентов в исходном состоянии отмечался дисбаланс иммунной системы организма (табл. 2). Это выражалось в количественной супрессии иммунокомпетентных клеток, хотя и не отразилось на продукции иммуноглобулинов (IgA и IgM). Неспецифическая резистентность этих больных также находилась в подавленном состоянии. После применения экстракорпорального очищения крови по разработанной методике у больных наблюдалась стимуляция иммунной системы, на что указывают более высокие, чем до гемосорбции показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Таким образом, полученные результаты показали, что повысить качество детоксикации можно путем предварительной обработки гемосорбента раствором нейтрального анолита. В результате этого сорбент приобретает дополнительные окислительные свойства. При такой модификации происходит включение кислородсодержащих и кислотных групп в структуру гемо-

Таблица 1

Влияние гемосорбции на основные показатели свертывающей системы крови у пациентов основной группы

Этап исследования	Фибриноген, мкг%	Фибринолитическая активность, %	Гематокрит, %	Время рекальцификации плазмы, сек.	Толерантность плазмы к гепарину, мин
До гемосорбции	1824,2+87,8	12,3+0,3	29,4+0,4	78,8+0,54	6`06”+10,2
После 1 сеанса	1002+25,6	17,7+0,1	36,2+0,8	99,2+1,3	7`18”+11,3
После 2 сеанса	404,5+22	21,8+0,4	41,9+0,7	114,7+0,8	7`15”+10,5
$P_{I–II}$	P<0,01	P<0,001	P<0,02	P<0,01	P<0,05
$P_{II–III}$	P<0,001	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P>0,05
$P_{I–III}$	P<0,001	P<0,001	P<0,01	P<0,001	P<0,01

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных основной группы до и после применения гемосорбции

Показатели	Группа здоровых доноров	До гемосорбции	После гемосорбции	PI–II
Т-лимфоциты — CD3, %	65,4+2,2	42,39+2,3	59,0+0,81	P<0,001
Субпопуляции CD3				
Т-хелперы — CD4, %	34,6+1,12	25,32+0,7	32,74+0,7	P<0,001
Т-супрессоры — CD8, %	16,3+0,8	15,1+0,31	15,51+0,2	P>0,05
В-лимфоциты — CD19, %	29,4+1,31	16,84+0,4	25,65+1,75	P<0,02
Тх/Тс	2,12+0,2	2,30+0,6	2,87+0,7	P>0,05
ФАН	61,9+2,1	41,99+1,63	55,86+2,08	P<0,02
IgM, МЕ/ед	1,1+0,1	1,9+0,37	2,17+0,48	P>0,05
IgG МЕ/ед	12,0+0,6	9,05+0,39	2,93+1,5	P>0,05
IgA МЕ/ед	1,5+0,2	12,6+0,56	3,44+1,75	P<0,01

сорбента. Кроме того, на поверхности сорбента образуются протогенные группы карбоксильного и фенольного типов, благодаря которым окисленные угли приобретают выраженную катионообменную способность. Поэтому, помимо собственно сорбционных, такой сорбент дополнительно приобретает окислительные свойства. Модификация сорбента раствором нейтрального анолита попутно позволяет решить и другую задачу, связанную с необходимость использования антикоагулянтов для предотвращения тромбообразования в колонке. Использование его в этом качестве обеспечивает снижение риска послеоперационных нарушений со стороны системы гемостаза.

Выводы. 1. Предложенная нами методика модификации сорбента раствором нейтрального анолита обеспечивает повышение эффективности элиминации токсичных продуктов метаболизма и улучшает результаты лечения пациентов с СПОН.

2. Гемосорбция через модифицированный сорбент по сравнению с немодифицированным аналогом оказывает более щадящее действие на основные параметры системы гемостаза. Проведение гемосорбции через сорбент, модифицированный раствором нейтрального анолита, следует считать оправданным, поскольку это позволяет минимизировать неблагоприятные реакции со стороны системы гемостаза и форменных элементов крови по окончании курса детоксикационной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ачим Ж.* Экстракорпоральная поддержка функции печени.– «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии».– Сборник материалов VI Межд. конф., Москва.– 2008.– С. 7–8.
2. *Баталова М.И., Левин Г.Я.* Окислительная модификация углеволокнистых гемосорбентов // Эффер. Терапия.– 2000.– № 4.– С. 45–48.
3. *Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Сухинин А.А.* Оценка детоксицирующих свойств гемосорбентов, модифицированных натрия гипохлоритом // Эффер. Терапия.– 2001.– № 2.– С. 34–38.
4. *Ronco C., Bellomo R., Homel R. et al.* Effect of different doses in continuos veno-venosus haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial // Lancet.– 2000.– Vol. 356.– P. 26–30.
5. *Mitzner S.R., Stange J., Klammt S. et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial // Liver Transpl.– 2000.– Vol. 6, № 3.– P. 277–286.

ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 615.099

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ АЗАЛЕПТИНОМ

В.В.Шилов, М.В.Александров, М.И.Громов, А.В.Фёдоров, А.Ю.Андрианов, О.А.Кузнецов
ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, Россия
ГУ ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия
ГОУ ВПО ГМА им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

RESOURCES OF EXTRACORPORAL DETOXIC METHODS IN TREATMENT OF ACUTE SEVERE AZALEPTIN POISONINGS

V.Shilov, M.Alexandrov, M.Gromov, A.Fyodorov, A.Andrianov, O.Kuznetsov
Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Russia
Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Saint-Petersburg State Medical Academy n.a. I.I.Mechnikov, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

В связи с ростом числа острых отравлений азалептином было изучено влияние гемосорбции и плазмафереза на течение и исход острого отравления. Установлено, что боее эффективным в качестве экстракорпорального метода детоксикации оказался плазмаферез в 1–2-е сутки с момента отравления, при котором удаляют весь спектр белков крови.
Ключевые слова: азалептин, острое отравление, гемосорбция, плазмаферез.

Because of the increase of acute severe azaleptin poisoning have been investigated the influence of hemosorbtion and plazmapherez on course and outcome of acute poisoning. It has been noticed that plasmapherez on the first or second day after acute poisoning was the most effective as extracorporal method, when all the spectrum of blood proteins was removed.
Key words: azaleptin, acute poisoning, hemosorbtion, plasmapheresis.

Введение

Более половины острых отравлений медикаментами происходит при употреблении психофармакологических препаратов (ПФП) [1]. Среди острых отравлений нейротропными лекарствами, отравления азалептином (клозапин, лепонекс) или смесью лекарственных средств нейротропного действия с его присутствием занимают 3-е место по частоте встречаемости. В течение последних пяти лет азалептин стремительно вытесняет клофелин из лидеров криминальных отравлений. Рост числа отравлений азалептином также связан с широким применением препарата в психиатрии при лечении шизофрении и бесконтрольным приёмом наркозависимыми лицами с целью купирования абстинентного синдрома. Как правило, это тяжелые формы отравлений, сопровождающиеся высокой летальностью, достигающей 10% [1].

При лечении острых отравлений азалептином традиционно применяется детоксикационная гемосорбция [4]. Однако, при проведении гемосорбции не наблюдается выраженного клинического эффекта.

Работа, положенная в основу этой статьи, состояла в сравнении эффективности применения гемосорбции и плазмафереза на фоне стандартной терапии при лечении коматозных форм отравлений азалептином.

Материалы и методы исследования

С 2004 по 2008 гг. в реанимацию токсикологического центра было госпитализировано 323 больных с острым отравлением азалептином.

В результате обследования и лечения 60-ти больных с острыми тяжёлыми отравлениями азалептином в возрасте от 22 лет до 59 лет нами было изучено влияние гемосорбции и плазмафереза на течение и исход отравлений. Исследование проводилось в ЦЛОО на базе НИИ СП им. И.И.Джанелидзе.

Больные были разделены на три группы. В первую и во вторую группу вошли больные, проходившие лечение за период с ноября 2006 по ноябрь 2008 года.

Первую группу составили больные (18 человек), получившую обычную терапию и детоксикационную гемосорбцию. Во вторую группу вошли больные (12 человек), получившие обычную терапию и плазмаферез. Группу сравнения составили больные (30 человек), проходившие лечение за период с января 1996 по январь 1999, и получившие только обычную терапию в связи с отсутствием возможности проведения плазмафереза и детоксикационной гемосорбции.

Диагноз отравления во всех случаях верифицировали химико-токсикологическим исследованием мочи (метод тонкослойной хроматографии).

Во всех группах больных проводилась стандартная терапия: зондовое промывание желудка, энтеросорбция, инфузионная детоксикационная терапия (глюкозо-солевые растворы, плазмозаменители с учетом показателей ЦВД, АД и почасового диуреза), антибактериальное лечение, симптоматическая и патогенетическая терапия (искусственная вентиляция лёгких, купирование судорог и психомоторного возбуждения, коррекция ацидоза, гипо- и гипертензии).

Операцию гемосорбции проводили в 1–2-е сутки поступления больных в стационар на аппарате «АКСТ 3–17» вено-венозным доступом. Объём перфузии составлял 1,5–2,0 ОЦК, скорость — 100–150 мл/мин. В качестве сорбента использовался активированный уголь «ВНИИТУ-1» 350 см^3.

Операция плазмафереза также выполнялась в 1–2-е сутки госпитализации. Использовалась мембранная технология с применением отечественных перфузионных систем, «ПФМ-800» и аппарата «Гемос», а также мембранно-центрифужная технология на аппарате «Autopheresis C» фирмы Baxter вено-венозным доступом. Антикоагуляция достигалась комбинированным методом — общей гепаринизацией (в/в введение 5 тыс. ЕД) и регионарным введением 4%-го гидроцитрата натрия. Объем удаляемой плазмы составлял $^1/_3$ ОЦП.

Результаты и их обсуждение

Азалептин относится к группе седативных нейролептиков, производное дибензодиазепина. Является трициклическим соединением, имеющим элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами, вызывает быстрый седативный и антипсихотический эффект, подобный действию алифатических фенотиазинов (аминазин). Препарат обладает выраженным центральным и периферическим антихолинергическим действием, адренолитическим (блокада адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, периферическое альфа-адренолитическое действие), антисеротонинергическими, антигистаминным и антидофаминергическим эффектами, подавляет кашлевой рефлекс и оказывает центральное миорелаксирующее действие на поперечно-полосатую мускулатуру.

Максимальные концентрации азалептина в крови после приёма достигаются через 2 часа, объем распределения составляет 1,6 л/кг, связывание с белками плазмы около 95%, период полувыведения препарата до 30 часов [2]. Перед выведением азалептин почти полностью метаболизируется. В неизмененном виде обнаруживается в моче и кале лишь в следовых количествах. Особенность клинического течения тяжелых острых отравлений азалептином заключается в быстром развитии угнетения сознания и острой дыхательной недостаточности аспирационно-обтурационного и центрального генеза.

Интоксикация сопровождается бронхореей (дис- и гиперкриния бронхиальных желез) и гиперсаливацией, что соответствует периферическому холинергическому эффекту, но наиболее значимым в клиническом течении отравлений является центральный холинолитический эффект. Отмечается ослабление перистальтики кишечника, синусовая тахикардия и задержка мочеиспускания. Закономерным проявлением тяжёлых отравлений является токсическая нефропатия и гепатопатия [3]. Наиболее частым осложнением, приводящим к летальному исходу в соматогенной стадии интоксикации, является пневмония, развивающаяся на 2–3-и сутки.

По тяжести течения отравления можно выделить две степени: лёгкую и тяжелую. Сложность в лечении составляет тяжёлая степень, которую можно разделить на две клинические формы.

1. Коматозная;
2. Делириозная (в основе клинического течения лежит центральный холинолитический эффект).

Таблица 1

Клинические проявления отравления азалептином

Проявления	Количество наблюдений, n=60	Процент, %
Кома 1–3 ст.	60	100
Гиперсаливация, бронхорея	48	80
Острая дыхательная недостаточность	54	90
Тахикардия	38	63
Артериальная гипотензия	18	30
Пневмония	27	45
Делириозный синдром	43	72

Таблица 2

Влияние методов эфферентной терапии на течение острых отравлений азалептином

Клинические параметры	Группы больных		
	Обычное лечение, (n=30)	Обычное лечение + гемосорбция, (n=18)	Обычное лечение + плазмаферез, (n=12)
Продолжительность комы (сутки)	4,0±1,0	3,8±0,8	2,1±0,8*
Продолжительность делирия (сутки)	2,8±0,9	2,6±0,8	1,5±0,8*
Продолжительность ИВЛ (сутки)	4,4±0,7	4,2±0,9	2,4±1,0*
Сроки пребывания в реанимации	7,7±0,9	7,4±1,0	5,5±1,6*
Сроки пребывания в стационаре	12,4±1,8	11,9±1,4	7,8±1,5*
Развитие пневмонии (%)	53	44	25
Летальность (%)	20	17	8

Примечание: * — различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Следует отметить, что коматозная форма в большинстве случаев протекает в две стадии. Как правило, после выхода из комы, у больных развивается антихолинергический синдром, сопровождающийся делириозным состоянием.

Из данных таблицы 2 следует, что применение гемосорбции приводило к незначительному улучшению течения отравлений. У больных, в схеме лечения которых присутствовал плазмаферез, наблюдался более быстрый регресс клинической симптоматики, меньшее число пневмоний и более короткие сроки лечения.

В группе больных, получавших обычную терапию, средний срок продолжительности комы составил 4±1 суток. При сочетании обычного лечения и гемосорбции длительность комы несколько сокращалась. При сочетании обычного лечения и плазмафереза наблюдалось значительное уменьшение длительности комы до 2,1±0,8 суток.

При сочетании обычного лечения и плазмафереза отмечено значительное сокращение длительности делирия до 1,5±0,8 суток, по сравнению с длительностью делирия в группах, получивших обычную терапию и гемосорбцию, и только обычную терапию.

Длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в группе, получавшей обычную терапию и гемосорбцию, составила 4,4±0,7 суток и была сравнима с длительностью ИВЛ в группе, получавшей обычную терапию, тогда как в группе, получавшей обычную терапию и плазмаферез, длительность ИВЛ сократилась до 2,4±1 суток.

Сроки пребывания больных в реанимационном отделении и в стационаре значительнее сокращались при сочетании обычной терапии с плазмаферезом, чем при сочетании обычной терапии с гемосорбцией.

При сочетании обычной терапии и гемосорбции частота развития пневмонии была несколько меньше, чем в случаях проведения только обычной терапии, где частота развития пневмонии доходила до 53%. В группе больных, где использовался в качестве метода экстракорпоральной детоксикации плазмаферез, пневмония развивалась только у 25% больных.

Также было отмечено значительное уменьшение летальности при применении плазмафереза до 8%, тогда как при проведении обычной терапии летальность составила 20%.

При сочетании обычной терапии и гемосорбции значительного уменьшения летальности не наблюдалось.

Выводы

Таким образом, исходя из высокой степени связывания азалептина с белками крови и токсикокинетики яда, эффективным в качестве экстракорпорального метода детоксикации оказался плазмаферез в 1–2-е сутки с момента отравления, при котором удаляют весь спектр белков крови.

Можно предположить, что проведение плазмообмена при лечении острых тяжелых отравлений азалептином будет являться более эффективным, что приведет к снижению летальности и частоты развития осложнений, но ограниченные возможности использования донорской плазмы существенно тормозят внедрение этого метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лужников Е.А., Костомарова Л.Г.* Острые отравления: рук. для врачей.– 2-изд., перераб. и доп.– М.: Медицина, 2000.– 434 с.
2. *Справочник* Видаль. Лекарственные препараты в России.– М.: Астрафармсервис, 2004.– 1488 с.
3. *Зимина Л.Н.* Морфологическая диагностика гепатопатий лекарственной этиологии // Тез. докл. 2 съезда токсикологов России.– М., 2003.– С. 344–345.
4. *Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Белова М.В., Ермохина Г.В., Лисовик Ж.А., Карева М.В., Ельков А.Н., Зимина Л.Н., Баринова М.В.* Особенности острых отравлений клозапином // Токсикологический вестник, 2009.– № 2.– С. 4–5.

УДК 616.2:615.099:661.974

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ТЯЖЕЛЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ УГАРНЫМ ГАЗОМ, ОСЛОЖНЕНЫМ ТЕРМОХИМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Е.В.Полозова, В.В.Шилов, О.А.Кузнецов
ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, Россия
ГУ ДПО МАПО, Санкт-Петербург, Россия

MAIN CLINIC MANIFISTATION OF RESPIRATORY SYSTEM DAMAGE DURING ACUTE SEVERE CARBON MONOXID POISONING, COMLICATED WITH AN INHALATION TRAUMA

E.Polozova, V.Shilov, O.Kuznetsov
Djanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Проанализированы клинические данные 190 больных с острыми отравлениями угарным газом, осложненными термохимическим поражением дыхательных путей. В контрольную группу вошли 1479 пациентов с неосложненными отравлениями оксидом углерода. Отмечено, что наиболее тяжелые симптомы поражения органов дыхания отмечались у больных с термохимическим поражением дыхательных путей, что подтверждалось длительностью лечения больных в условиях токсикологической реанимации, длительностью и частотой применения искусственной вентиляции легких, частотой и спектром развития осложнений.
Ключевые слова: отравление, угарный газ, термохимическое поражение дыхательных путей, дыхательная система.

It has been analyzed facts of respiratory system violation on 190 patients with acute carbon monoxide poisonings, complicated with inhalation trauma. Control group is maid by 1479 patients with uncomplicated carbon monoxide poisonings. It has been noticed that the main severe symptoms of damage of respiratory system had patients with inhalation trauma, and it have been corroborated the time of the treatment these patients in toxicology reanimation and necessary of artificial ventilation, frequency and spectrum of complications.
Key words: poisoning, carbon monoxide, inhalation trauma, respiratory system.

ВВЕДЕНИЕ

Острые отравления угарным газом продолжают оставаться одной из актуальных проблем практического здравоохранения. Этому способствует большая частота распространенности острых отравлений угарным газом, высокий процент осложнений в постинтоксикационный период, высокая летальность от этого вида отравлений. По данным различных авторов летальность от острых отравлений монооксидом углерода в среднем составляет 12–16% [5, 6, 10].

Особую группу больных составляют пострадавшие с острыми отравлениями угарным газом, осложненными термохимическим поражением верхних дыхательных путей (отравление CO в сочетании с ТХП ДП). Такие пациенты требуют особой тактики ведения и лечения, проведения обязательного эндоскопического исследования дыхательных путей [1, 3, 4].

В условиях пожара органы дыхания первыми принимают на себя атаку повреждающих факторов атмосферы пожара. Основными повреждающими факторами, воздействующими на респираторный тракт, являются: высокая температура вдыхаемого воздуха и продукты горения, которые попадают в трахею и бронхи пострадавшего и вызывают тяжелые распространенные поражения дыхательной системы. Одними из основных токсических продуктов, образующихся при горении различных современных полимерных материалов, являются угарный газ и цианиды [4, 7, 10].

При отравлении угарным газом вследствие образования карбоксигемоглобина нарушается кислородно-транспортная функция крови, что ведет к развитию гемической гипоксии, которая усугубляется сгущением крови, гемолизом эритроцитов, сердечной недостаточностью шокогенной природы с поражением миокарда [8, 9]. При ост-

рых отравлениях монооксидом углерода, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей, гемический компонент гипоксии дополняется дыхательной недостаточностью вследствие ожога дыхательных путей [2, 8, 9].

Клинически это проявляется бронхоспазмом, отеком и деструкцией слизистой оболочки дыхательных путей. Все это приводит к усугублению тяжести острых отравлений угарным газом и увеличению летальности [1, 3, 4].

В настоящее время в литературе проблеме сочетанных отравлений угарным газом уделяется недостаточно внимания. Вопросы особенностей клинической картины, диагностики и лечения этих состояний в литературе отражены недостаточно. Более того, в плане лечебных мероприятий и согласованных действий специалистов различного профиля остается много нерешенных проблем.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей основных клинических проявлений поражения дыхательной системы при острых отравлениях угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом настоящего исследования послужили клинические наблюдения и сведения историй болезни 1669 больных с острыми отравлениями угарным газом, которые находились в Центре лечения отравлений НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе. Удельный вес пациентов с острыми отравлениями угарным газом составил 5,8±1,2% от общего числа поступивших в Центр лечения отравлений. Состояние больных на момент поступления в стационар расценивалось как тяжелое.

Среди больных с острыми отравлениями угарным газом было 1479 (80,2%) пациентов с тяжелой формой отравления (контрольная группа) и у 190 (10,3%) — отравление угарным газом сочеталось с термохимическим поражением дыхательных путей (основная группа). В структуре острых отравлений монооксидом углерода в сочетании с ингаляционной травмой наибольший удельный вес имели острые отравления угарным газом в сочетании с термохимическим поражением дыхательных путей III ст. (63,7% от общего числа больных с комбинированным отравлением угарным газом).

Исследования проведены у больных с острыми отравлениями угарным газом в возрасте от 19 до 75 лет. Пациенты основной и контрольной групп не различались по возрасту. Мужчин было 842 человека (50,4%), женщин — 827 (49,6%). Все обследованные были в возрасте от 18 до 70 лет. Наибольшее количество больных составили лица старше 60 лет — 595 (35,7% от общего числа больных).

В группу здоровых вошли 23 физически здоровых человека, из них мужчин — 11, женщин — 12, в возрасте от 21 до 49 лет.

Наблюдение за больными проводилось в период наиболее острого течения заболевания — 10 дней от момента химической травмы.

Всем больным проводилась инфузионная терапия, фармакотерапия, ингаляционное введение кислорода, сеансы гипербарической оксигенации, а при наличии термохимического поражения дыхательных путей проводились сеансы санационной фибробронхоскопии 2% раствором гидрокарбоната натрия [7].

Больным с острыми отравлениями угарным газом в комплексе лечебных мероприятий выполнялся осмотр и санация трахеобронхиального дерева при помощи фиброскопа «BF-P 30» фирмы Olympus. Диагностика термохимического поражения дыхательных путей включала в себя определение его степени согласно шкале балльной оценки тяжести ингаляционной травмы, разработанной в НИИ СП Шлык И.В., на основании характера воспаления с наличием копоти или без нее. Выделяли 3 степени тяжести ингаляционной травмы: легкую (I степень), тяжелую (II степень) и крайне тяжелую (III степень) [7].

Состояние дыхательной системы оценивали по наличию жалоб, на основании аускультативных, бронхо- и рентгеноскопических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При острых отравлениях угарным газом наиболее частыми начальными симптомами поражения дыхательной системы были жалобы, предъявляемые при первичном осмотре на кашель, першение в горле, осиплость голоса, затруднение дыхания. Обращает на себя внимание выраженное различие в частоте предъявления этих жалоб пациентами в зависимости от вида и тяжести отравления (табл. 1).

Согласно данным, приведенным в таблице 1, при неосложненных отравлениях угарным газом тяжелой степени жалобы на кашель предъявляли 42,2% пострадавших, осиплость в голосе отмечали 15,8%, першение в горле — 10,5% больных, на одышку и затруднение дыхания жаловалось 26,3% пациентов.

При острых отравлениях СО, осложненных термохимическим поражением верхних дыхательных путей (ТХП ДП), жалобы на кашель предъявляли от 60% больных при I степени ингаляционной травмы до 100% больных с III степенью ингаляционной травмы; почти в 3 раза больше больных отмечали осиплость голоса (у 40,0–83,3% больных), першение в горле (у 33,2–36,5% больных) и одышку (у 62,9–100% больных) по сравнению с пациентами с неосложненными отравлениями угарным газом.

Таблица 1

Характер жалоб со стороны дыхательной системы у больных при острых тяжелых отравлениях угарным газом (удельный вес больных, %)

Клинические проявления	Вид отравления СО				
	Отравление СО, (n=1479)	Отравление СО в сочетании с ТХП ДП			
		Всего, (n=190)	I ст., (n=22)	II ст., (n=47)	III ст., (n=121)
Кашель	42,2	80,0	60,0	100,0	100,0
Осиплость голоса	15,8	55,3	40,0	42,6	83,3
Першение в горле	10,5	36,5	33,2	39,7	36,5
Одышка	26,3	81,8	62,9	82,6	100,0
Отхождение мокроты с копотью	—	—	36,4	96,8	98,3

При наличии ингаляционной травмы больные отмечали отхождение мокроты со следами копоти в 36,4% случаях при I степени ингаляционной травмы и в 96,8% и 98,3% случаях при II и III степени ингаляционной травмы соответственно.

У всех больных при поступлении в стационар аускультативно определялось жесткое дыхание и масса сухих хрипов по всей поверхности легких. Аускультативные изменения наблюдались в течение 3,4±0,2 сут при изолированных отравлениях СО и от 4,8±0,6 сут при I степени и 4,3±0,4 сут при II степени ингаляционной травмы до 6,1±0,3 сут у больных с III степенью ингаляционной травмы.

Основные клинические проявления поражения дыхательной системы при острых отравлениях угарным газом представлены в таблице 2.

ДП), ожог верхних дыхательных путей регистрировался от 25% больных при I степени ингаляционной травмы до 39% больных с III степенью ингаляционной травмы; острый ирритативный бронхит отмечался почти в 10 раз чаще (у 48–66,7% больных) по сравнению с пациентами без ингаляционной травмы, а у 14,2% больных с III степенью ингаляционной травмы с 1–3-х суток отмечалось развитие гнойного эндобронхита. Пневмония развилась у 22,7–57,9% больных, причем в 23,8% случаев наличие инфильтрации легочной ткани отмечалось уже при поступлении больных в стационар. Длительность лечения пневмонии у больных с ингаляционной травмой в среднем составила 14,3±1,2 сут, что в 2,1 раза больше, чем в группе сравнения. При тяжелой термохимической травме дыха-

Таблица 2

Основные клинические проявления поражения дыхательной системы при острых тяжелых отравлениях угарным газом (удельный вес больных, %)

Клинические проявления	Вид отравления СО			
	Отравление СО, (n=1479)	Отравление СО с ТХП ДП		
		I ст., (n=22)	II ст., (n=47)	III ст., (n=121)
Ожог верхних дыхательных путей	—	25,0	—	39,0
Острый ирритативный бронхит	6,1	48,0	42,3	66,7
Пневмония	18,2	21,0	38,0	57,6
Гидроторакс	—	—	11,0	4,8
Острая дыхательная недостаточность (ОДН)	12,0	25,8	30,9	42,9
Отек легких	—	—	—	7,9
Эмфизема	3,1	—	—	4,8

Согласно данным, приведенным в таблице 2, при неосложненных отравлениях угарным газом тяжелой степени респираторные расстройства проявлялись в виде острого ирритативного бронхита у 6,1% больных; в течение 1–3-х суток у 18,2% больных развилась нижнедолевая пневмония, длительность лечения которой составила 6,7±0,5 сут; у 3,1% пациентов отмечалась эмфизема легких.

В то же время при острых отравлениях угарным газом, осложненных термохимическим поражением верхних дыхательных путей (ТХП

тельных путей у 4,8–11 % больных развивался гидроторакс и отмечались такие осложнения, как отек (в 7,9% случаев) и эмфизема (в 4,8% случаев) легких.

У $^{1}/_{3}$ пациентов с острыми отравлениями угарным газом отмечались явления угнетения дыхания. При неосложненных отравлениях СО острая дыхательная недостаточность (ОДН) развилась у 12% больных. При отравлениях СО, осложненных ТХП ДП, ОДН наблюдалась при I ст. ТХП у 25,8%, при II ст.— у 30,9%, при III ст.— у 42,9% пациентов (табл. 2).

При нарастании явлений дыхательной недостаточности больные переводились на искусственную вентиляцию легких.

В целом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) было переведено 32,2% пациентов с острыми отравлениями угарным газом. Однако при отсутствии поражения дыхательного тракта искусственная вентиляция легких применялась у 10% больных в течение 23±1 ч. В то же время при наличии термохимического поражения дыхательных путей применение искусственной вентиляции легких требовалось в 2 раза чаще: на ИВЛ было переведено 22,2% больных в течение 52,4±3,1 ч.

Рентгенологические исследования, проведенные при поступлении больных в стационар и в процессе динамического наблюдения, выявили следующие изменения: усиление легочного рисунка, расширение корней легких, инфильтрацию легочной ткани.

Результаты рентгенологических исследований представлены в таблице 3.

Согласно данным, приведенным в таблице 3, при тяжелых интоксикациях угарным газом рентгенологические изменения в легких проявлялись в виде усиления легочного рисунка у 7,8% больных, расширение корней легких отмечалось у 38,5%, а у 18,2% больных выявлялась инфильтрация легочной ткани.

При острых отравлениях, осложненных ТХП ДП, аналогичные рентгенологические изменения в легких регистрировались в 1,7–3,4 раза чаще. Так, усиление легочного рисунка наблюдалось у 22,7–36,2% больных, расширение корней легких от 40,9% больных с I степенью ИТ до 72,7% больных с III степенью ингаляционной травмы; инфильтрация легочной ткани отмечалась при I степени ТХП ДП у 22,7%, при II степени — у 40,4% и при III степени ТХП ДП — у 57,9% пациентов.

В сумме длительность пребывания больных с острыми отравлениями угарным газом в реанимационном отделении составила 5,6±0,7 койко/дней, общая длительность стационарного лечения — 9,6±1,0 койко/дней (табл. 4). В то же время при наличии термохимического поражения дыхательных путей пациенты нуждались в лечении в условиях реанимации в 3,2 раза дольше, а их общая длительность пребывания в стационаре была в 1,7 раза больше, чем пациентов без ингаляционного поражения.

Таким образом, при острых отравлениях угарным газом нарушения функции дыхательной системы встречались практически у всех пострадавших. Наиболее тяжелые симптомы поражения органов дыхания отмечались у больных с наличием термохимического поражения дыхательных путей.

По-видимому, в основе поражения респираторного тракта при осложненных острых отравлениях угарным газом лежат несколько механизмов:

— прямое термическое поражение трахеобронхиального дерева;

— поражение химическими и токсическими продуктами горения;

— контузионное поражение при взрыве в замкнутом пространстве;

— вторичное поражение легких токсинами и продуктами патологического метаболизма.

Таблица 3

Основные рентгенологические проявления поражения легких при острых тяжелых отравлениях угарным газом (удельный вес больных, %)

Рентгенологические проявления	Вид отравления СО			
	Отравление СО (n=1479)	Отравление СО с ТХП ДП		
		I ст., (n=22)	II ст., (n=47)	III ст., (n=121)
Усиление легочного рисунка	7,8 (115)	22,7 (5)	36,2 (17)	23,1 (28)
Расширение корней легких	38,5 (569)	40,9 (9)	51,1 (24)	72,7 (88)
Инфильтрация легочной ткани	18,2 (269)	22,7 (5)	40,4 (19)	57,9 (70)

ВЫВОДЫ

1. При наличии термохимического поражения дыхательных путей осложнения в виде ост-

Таблица 4

Длительность пребывания (койко/дни) больных с острыми тяжелыми отравлениями угарным газом в стационаре

Вид отравления СО	Длительность пребывания в стационаре (койко/дни), (M±m)	Длительность пребывания в реанимации (койко/дни), (M±m)
Отравление СО, (n=1479)	6,9±1,2	2,6±0,2
Отравление СО в сочетании с ТХП ДП, (n=190)	12,1±1,5	8,5±0,7
Всего, (n=1779)	9,6±1,0	5,6±0,7

рого ирритативного бронхита встречались в 8,6 раз чаще, а пневмонии развивались в 2,1 раза чаще, чем при неосложненных отравлениях угарным газом.

2. При сочетании острых отравлений угарным газом с ингаляционной травмой основными осложнениями являлись гидроторакс, отек и эмфизема легких, острая дыхательная недостаточность.

3. Течение отравлений угарным газом, осложненных ТХП ДП, было более тяжелым, что подтверждалось длительностью пребывания больных в ОРИТ и длительностью применения искусственной вентиляции легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Боенко С.К., Полищук С.А.* Поражение дыхательных путей у обожженных. К., Здоровье.–1990.– 117 с.
2. *Каем Р.Н., Устинова Т.С., Курбанов Ш.И., Попова Н.В.* К некоторым вопросам патогенеза термического ингаляционного поражения у обожженных. // Клиническая медицина.– 1995.– № 3.– С. 31–33.
3. *Козулин Д.А., Крацер И.В., Крылов К.М., Малахов А.А., Широков Д.М., Шлык И.В.* Диагностика и прогнозирование исхода и лечебная тактика при ингаляционной травме у пострадавших с термическим поражением // Анестезиология и реаниматология.– 1999.– № 2.– С. 16–19.
4. *Курбанов Ш.И., Стрепаловский В.П., Мороз В.Ю., Алексеев А.А.* Локализация и характер термоингаляционных поражений органов дыхания // Военно-медицинский журнал.– 1999.– № 2.– С. 38–41.
5. *Лужников Е.А., Костомарова Л.Г.* Острые отравления. Руководство для врачей. — М.: «Медицина», 2000.– 434 с.
6. *Могош Г.* Острые отравления.– Бухарест, Мед. изд-во, 1984.– 280 с.
7. *Паламарчук Г.Ф., Успенская А.Р.* Экстренная диагностическая и лечебная бронхофиброскопия при неотложных состояниях в пульмонологии // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы неотложной эндоскопии»», Санкт-Петербург, 14 декабря 2001 г.
8. *Петров Л.В.* Судебно-медицинская характеристика комбинированных отравлений в условиях пожара // Автореф. дис. канд. мед. наук.– СПб, 1993.– 21 с.
9. *Тиунов Л.А., Кустов В.В.* Токсикология окиси углерода.– М.: «Медицина», 1980.– 288 с.
10. *Чарный А.М.* Патофизиология гипоксических состояний.– Медгиз, М., 1961.– 260 с.
11. *Ellenhorn M.J.* Ellenhornrs Medical Toxicology.– New York, 1997.– 2045 p.

АНАСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК 615.211:577.115

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

В.А.Глущенко
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Россия

INFLUENCE OF ANESTHESIA ONTO LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE METABOLISM

V.A.Glushenko
State Medical Academy n. a. I.I.Mechnikov, St.Petersburg, Russia

© В.А.Глущенко, 2009 г.

Проведено исследование влияния вида анестезии на окислительный метаболизм и перекисное окисление липидов при гинекологических реконструктивных операциях (спинномозговая анестезия и эндотрахеальный наркоз с закисью азота и кислородом в сочетании с препаратами для нейролептаналгезии).
Оценка проводилась по реакции ферментов окислительного метаболизма и системы антиоксидантной защиты, гипатоламо-гипофизарно-адренокортикальной системы, изменениям центральной и периферической гемодинамики, биохимических показателей.
Результаты исследования показали, что эндотрахеальный наркоз усиливает процессы окислительного метаболизма и перекисного окисления липидов в большей степени, чем спинномозговая анестезия.
Ключевые слова: анестезия, окислительный метаболизм, перекисное окисление липидов.

The study was designed to investigate an influence of spinal and general anesthesia with nitrous oxide on lipid peroxidation and oxidative metabolism during plastic gynaecological surgery.
Following dates were checked during anesthesia: adrenocortical system activity, lipid peroxidation and haemodynamics.
Results of the study show that general anesthesia with nitrous oxide leads to more profound deterioration of oxidative metabolism than regional anesthesia.
Keywords: anaesthesia, oxidative metabolism, lipid peroxidation.

Для обезболивания оперативных вмешательств в области малого таза используют как регионарную, так и общую анестезию. В недавно опубликованных работах убедительно показано, что нейроаксиальная анестезия как самостоятельный вид обезболивания или как компонент комбинированной анестезии должна являться методом выбора, особенно у больных высокого риска [2, 8]. Основными причинами этого выбора, при сравнении нейроаксиальной анестезии с многокомпонентной общей анестезией, служат меньшая стрессовая реакция организма, стойкая надежная аналгезия с полноценной блокадой ноцицептивных рефлексов, отсутствие депрессии ЦНС, что, в конечном счете, способствует гладкому течению анестезии, снижению частоты послеоперационных осложнений и летальности [9, 10].

Среди нейроаксиальных блокад особое место принадлежит спинальной анестезии, которая зарекомендовала себя как надежный метод обезболивания большинства операций на нижней половине туловища и нижних конечностях, включая ортопедические, абдоминальные, урологические вмешательства [3]. Однако, на сегодняшний день не все вопросы, связанные с оценкой адекватности нейроаксиальных блокад, разрешены полностью. В частности, предметом дискуссии остается влияние метода обезболивания на окислительный метаболизм и перекисное окисление липидов [5, 7].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния различных видов анестезии на процессы окислительного метаболизма и перекисного окисления липидов.

Материалы и методы. После одобрения Этическим комитетом Академии были обследованы 83 пациентки в возрасте от 51 до 84 лет, II–IV кл. по ASA, которым выполнялись реконструктивно-пластические гинекологические операции.

Больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, сопутствующей патологии

и тяжести оперативных вмешательств. Пациенткам первой группы (n=43) оперативные вмешательства выполнялись в условиях спинномозговой анестезией (СМА), второй (n=40) — эндотрахеального наркоза закисью азота с кислородом в сочетании с препаратами для нейролептаналгезии.

Премедикация включала назначение на ночь снотворных препаратов. Утором за 30 мин до транспортировки в операционную назначали 0,5 мг атропина, 10 мг седуксена и 10 мг промедола.

Спинальную анестезию выполняли на уровне L_2–L_4 путем субарахноидального введения 12,5 до 20 мг маркаина. В течение анестезии проводили постоянную ингаляцию кислорода с помощью лицевой маски со скоростью до 6 л/мин. Седативный эффект (при необходимости) обеспечивался внутривенным введением бензодиазепинов в дозе 0,07–0,21 мг/кг×час

Во время операции оценивали изменения показателей центральной и периферической гемодинамики методом импедансной тетраполярной реографии с использованием монитора «Диамант» (ЗАО «Диамант» Санкт-Петербург). Интраоперационный мониторинг включал регистрацию ЭКГ, SpO_2, плетизмографии, ЧСС, АД (кардиомонитор «Cardiocap 2», Германия).

Состояние окислительного метаболизма и перекисного окисления липидов определяли по показателям внутриэритроцитарной супероксиддисмутазы (СОД) по Е.Е.Дубининой и соавт. (2001), каталазы (К) по В.М.Королюк и соавт. (1988), глутатионредуктазы (ГР) по E.Beutler (1986) глутатион-S-трансферазы (ГST) по W.Habig (1974), диеновых коньюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) по L.Plaser (1968).

Реакцию симпатоадреналовой системы оценивали по скорости экскреции норадреналина с мочой по методу Э.А.Матлиной и соавт. (1965); оценку активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы проводили по уровню кортизола в сыворотки крови иммуноферментным методом, уровням глюкозы, АЛТ и АСТ.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартных пакетов прикладного статистического анализа SPSS, версия 10.0 реализуемых на PC Intel Pentium IV Windows XP.

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что по сравнению с пациентками I группы, у больных, оперированных в условиях эндотрахеального наркоза закисью азота с кислородом в сочетании с препаратами для нейролептаналгезии, отмечена достоверная активация перекисных процессов и окислительного метаболизма в конце операции, проявляющаяся в уменьшении уровня ГST на 17% (p<0,05) , ГР на 15% (p<0,05), СОД на 20% (p<0,05), при увеличении каталазы на 12% (p<0,05) на фоне понижения резистентности мембран эритроцитов в 1,3 раза (p<0,05). Об активации процессов ПОЛ у этой группы пациенток говорит также и тот факт, что достоверно увеличивается количество промежуточных и окончательных продуктов окисления: происходило увеличение МДА на 12% (p<0,05), а ДК на 10% (p<0,05) по отношению к дооперационному уровню (рисунок).

В группе пациенток, оперированных под СМА, достоверно уменьшалась ГР на 10% (p<0,05), при этом отмечалось увеличение фермента антиоксидантной системы — СОД на 13% (p<0,05). Характер выявленных изменений показателей ПОЛ и ОМ позволяют сделать вывод, что оперативное вмешательство у группы пациенток, оперированных в условиях эндотрахеально-

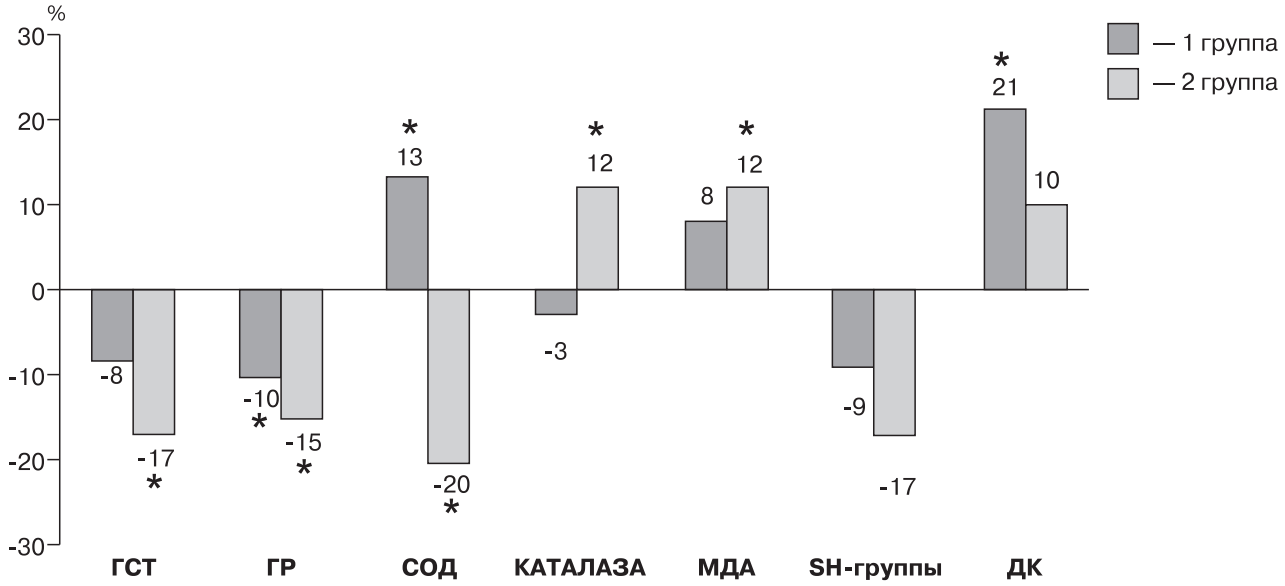

Рисунок. Показатели перекисного окисления липидов в зависимости от вида анестезии.
Примечание: * — p<0,05 по сравнению с исходным значением.

го наркоза, сопровождалось существенной активацией этих процессов и снижением активности антиоксидантной защиты.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ, в которых авторы показали, что анестезия может оказывать как прямое влияние на свободно-радикальные процессы, изменяя физико-химические свойства биологических мембран, так и опосредованное, влияя на кровообращение, обмен веществ и гормональный фон [1].

Данные показателей гемодинамики отражены в таблице 1. Развитие СМА сопровождалось достоверным уменьшением ОПСС на 19,5% (p<0,05) на фоне снижения АД ср. на 9,4% (p<0,05), при этом достоверно увеличивался МОК на 12% (p<0,05) за счет ударного объема и сохранения пульса на исходном уровне благодаря предварительной атропинизации. Такой динамике МОК способствовало также предварительное бинтование нижних конечностей и литотомическое интраоперационное положение, в которое переводили пациенток сразу после интратекального введения местного анестетика. Вышеперечисленные изменения гемодинамики можно трактовать как компенсаторно-приспособительную реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается снижением индекса потребления кислорода миокардом и отсутствием признаков гипоксии миокарда при ЭКГ контроле. Данный характер изменений гемодинамики отмечался на всех этапах исследования, в том числе и на травматическом этапе. Признаков угнетения функции внешнего дыхания и достоверных изменений SpO_2 не отмечалось в ходе всей анестезии.

Во второй группе пациенток показатели гемодинамики в целом были стабильные, за исключением достоверного увеличения $АД_{ср}$ и пульса на травматическом этапе, по сравнению к предыдущему этапу исследования.

Таблица 1

Изменение показателей гемодинамики в зависимости от вида анестезии при гинекологических реконструктивно-пластических операциях (M±м)

Этап исследования	Группы	Показатели					
		УО (мл)	МОК (л/мин)	ОПСС (дин×с×см)	ЧСС (уд/мин)	АД ср (мм рт.ст.)	ИПКМ (усл. ед.)
Исходные показатели	первая (n=43)	62,5±2,1	5,0±0,1	1848±122	80,0±4,1	115,1±2,1	9208±540
	вторая (n=40)	67,5±4,0	5,3±0,2	1664±144	78,2±2,0	110,3±3,5	8260±616
Начало операции	первая (n=43)	67,2±3,5	5,6±0,2*	1489±115*,**	84,0±3,1	104,3±2,7*,**	8761±593
	вторая (n=40)	63,1±2,8	5,4±0,3	1601±120	84,5±3,0	108,1±4,0	9134±617
До наиболее травматического этапа	первая (n=43)	66,1±3,7	5,2±0,2	1538±105*	76,0±3,5**	100,0±2,7*	7600±591*
	вторая (n=40)	61,5±4,1	4,7±0,3	1654±117	76,9±2,1	97,2±3,0*,**	7475±699
Наиболее травматический этап операции	первая (n=43)	65,8±4,1	5,1±0,1	1594±110*	78,0±3,7	105,0±3,3	7924±621*
	вторая (n=40)	58,1±5,8	5,0±0,3	1861±142	86,6±2,6**	105,1±2,8**	9101±670
Конец операции	первая (n=43)	60,4±4,0	4,5±0,2*	1688±101	74,1±2,9	95,1±2,6*,**	7037±601*
	вторая (n=40)	62,1±3,0	4,9±0,2*	1620±151	80,3±4,7	99,3±3,5*	7973±601

Примечание. *– p < 0,05 по сравнению с исходными значениями, ** – p < 0,05 по сравнению с предыдущим этапом.

Оценка динамики показателей реакции гипоталамо-гипофизарной системы выявила, что достоверное увеличение экскреции норадреналина отмечалось в конце операции у пациенток обеих групп (табл. 2). Однако во II группе оно было более выражено: экскреция норадреналина увеличилась на 171% (p<0,01) в сравнении с подъемом у пациенток I группы на 53% (p<0,01). При этом у пациенток II группы так же отмечался достоверный подъем кортизола на травматическом этапе операции на 55,6% (p<0,01) по отношению к исходному уровню. У пациенток, оперируемых в условиях СМА, наблюдаемое увеличение кортизола на данном этапе носило недостоверный характер. Данная динамика показателей норад-

Таблица 2

Показатели некоторых медиаторов «стресс – ответа» в зависимости от вида анестезии (M±м)

Этапы исследования	Группы	Норадреналин (моча), нмоль/л	Кортизол (плазма), моль/л	Глюкоза (плазма), ммоль/л
Исходные данные	Первая (n=15)	6,2 ±0,9	390±35	5,0±0,3
	Вторая (n=15)	5,7±0,5	435±40	4,8±0,4
Травматический этап операции	Первая (n=15)	–	450±41	5,8±0,5
	Вторая (n=15)	–	677±51**	6,5±0,6*
Конец операции	Первая (n=15)	9,5±1,3**	611±50**	6,0±0,3*
	Вторая (n=15)	15,4±2,1**	721±61**	6,7±0,4*

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с исходными значениями, ** – p < 0,01 по сравнению с исходными значениями.

реналина и кортизола указывает на бóльшую эффективность антиноцецептивной защиты при СМА. В пользу этого говорит и отсутствие у этих пациенток достоверного увеличения глюкозы на травматическом этапе, тогда как у пациенток, оперированных под наркозом, отмечался ее достоверный подъем с 4,8±0,4 до 6,5±0,6 ммоль/л (p<0,05).

Повышение активности ферментов ОМ и ПОЛ приводит к нарушению целостности и повышению проницаемости клеточных мембран гепатоцитов. В пользу этого говорит увеличение печеночных аминотрансфераз у пациенток II группы: АСТ в наиболее травматический этап операции увеличивался с 32,7±3,9 МЕ/л до 40,1±2,8 МЕ/л (p<0,01) , а АЛТ — с 30,3±5,1 МЕ/л до 42,2±4,1 МЕ/л (p<0,01). Изменения этих показателей в группе пациенток, которым проводилась спинномозговая анестезия, носили недостоверный характер.

Полученные результаты говорят, что наиболее выраженные изменения гемодинамики происходят на развитие СМА, что связано с эффективной симпатической блокадой. В то же время, в дальнейшем течение СМА характеризуется стабильной гемодинамикой (при отсутствии выраженной интраоперационной кровопотери), в том числе и на самых травматических этапах. Этому способствует эффективная антиноцицептивная защита, обусловленная сегментарной блокадой, прерывающей начальное звено проводящих путей с предупреждением процессов возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга [2, 4, 6]. Развитие симпатической блокады и надежной антиноцицептивной защиты от операционной травмы способствует переходу организма при СМА на качественно новую адаптационную систему защиты. В условиях СМА сохраняется эффективная способность гипаталомо-гипофизарно-адренокортикальной системы к адаптивной защитной реакции на операционную травму, только степень проявления активизации системы значительно меньше, чем у пациенток, оперированных в условиях эндотрахеального наркоза закисью азота с кислородом в сочетании с препаратами для нейролептаналгезии. И, как следствие, это проявляется меньшим воздействием СМА на окислительный метаболизм и перекисное окисление липидов в ходе анестезии и операции.

Выводы: Использование СМА при реконструктивно–пластических гинекологических операциях предупреждает активацию ОМ и ПОЛ, а также связанные с ними повреждения клеточных мембран.

Эндотрахеальный наркоз закисью азота с кислородом в сочетании с препаратами для нейролептанальгезии по сравнению со спинномозговой анестезией оказывает более выраженное воздействие на окислительный метаболизм и перекисное окисление липидов.

Одной из причин активации перекисного окисления липидов и окислительного метаболизма является недостаточная блокада гуморального пути активации интраоперационного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Долина О.А., Галеев Ф.С., Фахуртдинов Р.Р.* Влияние общей анестезии и её компонентов на свободнорадикальные процессы // Анест. и реаниматол.– 1987.– № 5.– С. 71–75.
2. *Забродин О.Н., Страшнов В.И.* Концепция эпидуральной и сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии о предупреждении нейродистрофического компонента интра- и послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых торакальным и абдоминальным операциях // Вестн. хирургии им. Грекова.– 2001.– Т. 160, № 1.– С. 70–73.
3. *Корячкин В.А., Страшнов В.И.* Спинномозговая и эпидуральная анестезия. Санкт-Петербург, 2000.– 95 с.
4. *Корячкин В.А.* Сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости.: Автореф. дисс. д.м.н.– СПб., 2005 с.

5. *Мамедов А.Д.* Клинико-биохимический анализ адекватности сочетанной комбинированной спинально – эпидуральной анестезии при операциях на органах верхнего отдела брюшной полости. Автореф. Дис. Канд. Мед. Наук.– СПб, 2004.– 20 с.
6. *Овечкин А.М., Карпов И.А., Люосев С.В.* Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему // Анест. и реаниматол.– 2003.– № 5.– С. 45–50.
7. *Финкель А.В., Кобелев М.В., Кадочникова Г.Д., Махнев А.В. Бессонова Н.С.* Окислительный метаболизм липидов мембран эритроцитов в зависимости от выбора протокола анестезии при лапароскопической холецистэктомии // Медицинская Наука и Образование Урала.– 2008.– № 5.– С. 62–64.
8. *Шелухин Д.А.* Оптимизация комбинированной спинально-эпидуральной анестезии у пациентов старших возрастных групп.. Автореф. канд. мед. наук.– СПб.– 2009.– 20 с.
9. *Mauermann W.J., Shilling A.M., Zuo Z.* A comparison of neuraxial block versus general anesthesia for elective total hip replacement: a meta-analysis // Anesth Analg.– 2007.– V. 104. T 2.– P. 458–459.
10. *Rodgers A., Walker N., Schug S. et al.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. // British Medical Journal.– 2000.– V. 321.– P. 1493–1497.

УДК 616-089.5

О НЕКОТОРЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ ТРЕБОВАНИЯХ К ПЕРСПЕКТИВНОЙ НАРКОЗНО-ДЫХАТЕЛЬНОЙ АППАРАТУРЕ

К.М.Лебединский, А.Е.Карелов, В.А.Мазурок, С.Г.Парванян
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом детской анестезиологии и реаниматологии

TO TECHNICAL REQIEREMENTS OF PERSPECTIVE DEVICES FOR ANAESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

K.M.Lebedinsky, A.E.Karelov, V.A.Mazurok, S.G.Parvanyan
Saint-Petersburg medical academy postgraduate studies, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Современная дыхательная аппаратура представляет собой сложное оборудование на основе инновационных технических решений и программного обеспечения. Тем не менее, ресурсы по наращиванию возможностей этой техники далеко не исчерпаны. В настоящей работе излагаются технические требования к перспективной наркозно-дыхательной аппаратуре.
Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, перспективная наркозно-дыхательная аппаратура

Modern lung ventilation devices are compound equipment based on innovative technical solutions and soft. Nevertheless, potentialities of these medical facilities have not been exhausted. In this paper requirement for perspective techniques are stated.
Key words: lung ventilation, perspective medical facilities

Попытки создания отечественной наркозно-дыхательной аппаратуры, отвечающей современным требованиям, активизируются в нашей стране по мере стабилизации экономической ситуации. Эта отрадная тенденция выдвигает задачу формулирования обобщенных медико-технических требований к подобной аппаратуре — требований, не повторяющих известные отечественные [2, 3–10] и международные [17–19] стандарты, а дополняющих и развивающих их в части оптимизации технических решений, закладываемых в перспективную респираторную технику. Мы хотели бы продолжить ряд публикаций, анализирующих вопрос с точки зрения врача–пользователя (в частности, профессора А.И.Левшанкова — 1998 и последующие годы), сформулировав сегодня некоторые технические аспекты постановки этой важной задачи.

Следуя известному положению Рене Декарта о том, что правильно поставленный вопрос — половина ответа, мы хотели бы сегодня обозначить основные векторы развития этой специфической области техники, где новаторские решения подчас самым причудливым образом сочетаются с консерватизмом традиционных подходов. Естественно, подобный анализ возможен лишь в общем контексте развития современной техники; поэтому каждое положение сопровождается далее комментарием, раскрывающим те или иные мотивы, детали или особенности его реализации.

1. Система должна иметь цифровое (микропроцессорное) управление, позволяющее обеспечить высокую точность выдерживания заданных рабочих параметров при максимальной конструктивной простоте исполнительных устройств.

Действительно, качество управления в цифровых системах лишь в самой малой степени лимитируется конструкцией исполнительных узлов — в противоположность сложным электромеханическим схемам аппаратуры прежних поколений. Точность и универсальность современной респираторной техники имеет совсем иные основы — заложенные в ПЗУ функциональные характеристики исполнительных узлов (например, кривая «ток — аэродинамическое сопротивление» для пропорционального соленоидного клапана), параметры контура обратной связи (качество и частота опроса датчиков), свойства самой системы управления (тактовая частота процессора, емкость оперативной памяти и т. д.) и, конечно, уровень управляющих программ [15, 22]. Такая ситуация создает принципиальную возможность реализации на основе уже существующих аппаратов тех методов и режимов управления респираторной поддержкой, которые будут изобретены завтра.

В настоящее время ценовые и массово-габаритные параметры микроэлектронных компо-

нентов снизились настолько резко, что такое требование ни в коей мере не противоречит доступности изделия для большинства лечебных учреждений страны. Более того, функционально близкие аналоговые компоненты (как электронные, так и изделия точной механики) сегодня значительно более дороги и менее надежны. Поэтому, как показывает опыт ведущих зарубежных производителей, даже для аппаратуры портативного класса микропроцессорное управление становится сегодня действительно оптимальным выбором.

2. Перспективная наркозно-дыхательная аппаратура должна строиться по принципу блочно-модульной компоновки, причем в отдельные взаимозаменяемые модули должны быть конструктивно вычленены как минимум (а) генератор потока газовой смеси, (б) дыхательный контур пациента и (в) блок контроля и управления ими.

Этот принцип продемонстрировал свою эффективность в самых различных областях — от архитектуры и педагогики до автомобилестроения и различных видов вооружения. Во всех областях, где эволюция моноблочных конструкций закономерно привела к их расчленению на вариабельные и взаимозаменяемые функциональные блоки, такой качественный скачок обеспечил гибкость, ремонтопригодность и высокий потенциал модернизации изделий нового поколения [11]. Применительно к наркозно-дыхательной аппаратуре такой принцип будет означать, например, что генератор потока газовой смеси в зависимости от требований ситуации может стыковаться с различными версиями дыхательного контура и блока управления. Помимо чисто функциональных и эпидемиологических преимуществ, такой подход сулит значительный экономический эффект, поскольку позволяет создать гамму унифицированных аппаратов, способных из-за преимуществ в технической поддержке, ремонте и модернизации захватить значительную долю рынка дыхательной аппаратуры.

Еще одним блоком, конструктивное выделение которого может быть оправдано удобством компоновки аппарата в конкретных условиях эксплуатации, является «интерфейс пользователя» — панель управления и контроля. Такое конструктивное выделение панели, воплощенное в известных моделях Siemens («Servoventilator 300», «Servo-I») и Mallinckrodt Puritan Bennett («Model 840»), действительно часто позволяет оптимизировать рабочее пространство в палате интенсивной терапии — впрочем, с известным риском отягощения «синдрома спагетти», когда многочисленные соединительные кабели мешают действиям персонала.

3. Конструкция аппарата должна допускать полный демонтаж дыхательного контура для его дезинфекции и стерилизации.

Действительно, в дыхательных контурах даже наиболее современных аппаратов присутствуют неизвлекаемые элементы, эффективная дезинфекция которых возможна лишь с использованием газообразных антисептиков — таких, например, как взрывоопасная и высокотоксичная окись этилена. Таким образом, реальными гарантиями от контаминации остаются своевременно заменяемые биологические фильтры и однонаправленный характер движения дыхательной смеси — что, как известно, далеко не всегда соответствует истине. Между тем производители аппаратов искусственного кровообращения уже продемонстрировали вдохновляющий пример создания контуров пациента, полностью заменяемых для каждой следующей перфузии. При этом «одноразовый» центрифужный (т. е. турбинный) артериальный насос, освоенный сегодня фирмами Biomedicus, Sarns и Jostra [14], представляет собой модель технического решения, вполне пригодную для заимствования и воспроизведения в наркозно-дыхательной технике.

4. Аппарат должен обеспечивать непрерывное вычисление и индикацию (мониторинг) параметров пассивной биомеханики органов внешнего дыхания пациента с возможностью включения части этих параметров в список отрабатываемых тревог.

Минимальный список таких параметров сегодня уже утвердился в качестве негласного стандарта и включает аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (R, кПа×с×л$^{-1}$) и статическую растяжимость (комплайенс) легких и грудной клетки (C, л×кПа$^{-1}$). Так называемый динамический комплайенс — растяжимость легких и грудной клетки согласно одночастной модели респираторной механики — может быть исключен из списков мониторируемых переменных, поскольку не позволяет дифференцировать между собой и, тем более, оценивать количественно рестриктивный и обструктивный компоненты ДН.

В то же время сравнение мониторных возможностей даже самого современного аппарата ИВЛ с исследовательским потенциалом сегодняшних комплексов для изучения функции внешнего дыхания (например, «ML–IOS» немецкой фирмы Erich Jaeger [21]), порождает понятную грусть. Неужели хотя бы два-три добавочных параметра из числа тех семи компонентов, которые включены в современную модель респираторной механики, не добавили бы анестезиологу или интенсивисту полезной информации?

Речь может идти, например, лишь только об одной довольно очевидной величине — инерционных (т.е. массовых) характеристиках тканей, смещаемых при дыхательных движениях легких и грудной клетки. Эта величина, иногда называемая инертансом (англ. Inertance, I), входит

в уравнение полного давления в дыхательном контуре как коэффициент при второй производной от объема по времени:

$$P = V/C + RV' + IV'' = V/C + RdV/dt + Id^2V/dt^2, \quad (1)$$

где P — полное давление, V — объем, C — статическая растяжимость, R — вязкостное аэродинамическое сопротивление, I — показатель инертности с размерностью $кПа \times с^2 \times л^{-1}$, t — параметр времени. Таким образом, при условии $V'' \neq 0$, вычислительная процедура определения I не представляет никаких принципиальных трудностей, а возможность, например, уловить нарастание объема внесосудистой жидкости в легких до начала увеличения $AaDO_2$ действительно трудно переоценить!

Вычисление коэффициентов уравнения (1) в каждом дыхательном цикле с заданной дискретностью позволит формировать не просто единичные или осредненные значения величин R, C и I, а массивы данных, обработка которых, в свою очередь, позволит представлять искомые величины в виде статистического распределения с заранее заданным доверительным интервалом. Архивация подобных данных наряду с параметрами режима вентиляции позволит врачу более четко документировать ход и результаты лечения.

Целесообразно было бы ввести в список опций аппарата и выбор тревог по величинам статической растяжимости и аэродинамического сопротивления. Такая сигнализация была бы полезна в целом ряде случаев даже во время анестезии — например, при торакальных операциях или у пациентов с фоновой бронхиальной обструкцией.

5. Аппарат должен быть оснащен встроенным датчиком кислорода с тревожной сигнализацией по уровню FIO_2.

Наиболее широко распространенным типом датчика концентрации кислорода является так называемая химическая ячейка кислотного или щелочного типа. Отметим, что все химические датчики реально измеряют величину PO_2, а пересчет на объемные % выполняется далее исходя из предположения, что полное давление смеси составляет 1 *ата*. Однако датчик такого типа представляет собой по существу расходный элемент, требуя замены нередко каждые полгода; кроме того, химические датчики характеризуются высокой инерционностью, не позволяя, например, оценивать расчетным путем величину потребления кислорода в легких VO_2. Оптимальным вариантом с точки зрения долговечности, надежности и быстродействия является более дорогой парамагнитный датчик кислорода, позволяющий измерять объемную долю газа в исследуемой смеси.

6. Включение в контур капнографа весьма желательно не только для наркозного аппарата, но и для аппарата ИВЛ.

Капнография не только является элементом стандартов анестезиологического мониторинга, но, в совокупности с оксиметрией, позволяет на основе принципа непрямой калориметрии реализовать метабографический мониторинг. Подобная система реального времени, входившая ранее в оснащение аппаратов Engström Elvira (Швеция), может быть использована не только для контроля энергетического баланса организма, но и в качестве основы потенциального монитора адекватности анестезии. Действительно, показатель dQ/dt с размерностью $кал \times м^{-2} \times с^{-2}$ можно рассматривать как возможный универсальный биофизический эквивалент многочисленных биохимических маркеров стресса, отражающих по существу динамику энергозависимых процессов острой адаптации.

7. Подача в дыхательный контур жидких ингаляционных анестетиков должна осуществляться по принципу непосредственного впрыска.

Интересно, что эволюция конструкций испарителей жидких анестетиков поразительным образом повторила развитие топливных систем двигателей внутреннего сгорания. По существу, испаритель — тот же карбюратор, задача которого, как известно,— создать паровоздушную смесь с заданным содержанием испаряемого компонента. В случае, если объемная доля этого компонента относительно постоянна, задача существенно упрощается: так, в дизелях или поршневых авиационных двигателях непосредственный впрыск топлива используется уже много десятилетий. Однако лишь недавно стал возможен гибко управляемый, так называемый электронный, впрыск топлива («инжектор»), быстро завоевавший господствующее положение в автомобильном двигателестроении [1].

И только в последнем десятилетии XX века появились медицинские аналоги электронного непосредственного впрыска — система прямой инжекции жидкого ингаляционного анестетика в поток вне круга циркуляции, которой оснащены, например, аппараты «EAS» или «ADU» (Datex–Ohmeda, Финляндия). Главные преимущества таких систем — в их высокой точности (расчет дозировки производится с учетом плотности и давления насыщенных паров, газотока и температуры смеси) и в независимости этого принципа дозирования от свойств конкретного анестетика, в частности, давления его насыщенных паров. Именно этот последний фактор, как известно, ограничивает использование современных испарителей обычного типа для дозирования дезфлюрана, давление насыщенных паров которого (664 мм рт. ст.) близко к атмосферному.

8. Генератор потока газовой смеси должен быть представлен нагнетателем непрерывного действия.

Действительно, устройства объемного вытеснения, создающие пульсирующий поток (например, известная по «классическим» аппаратам схема bag in bottle), отличаясь фиксированным объемом тактовой подачи, неспособны длительно поддерживать высокие величины потока при целом ряде современных режимов респираторной поддержки (поддержка давлением, перемежающаяся принудительная вентиляция и др.). Дискретный характер подачи не позволяет таким нагнетателям поддерживать постоянный «базовый» поток в дыхательном контуре, включая и фазу выдоха. Очевидными альтернативами представляются (а) многокамерные поршневые или диафрагменные насосы или (б) центробежные турбонагнетатели.

В случае применения центробежного нагнетателя особую проблему составит виброакустическая развязка этого весьма шумного агрегата с конструкцией аппарата в целом. Задача сведения уровня шума к приемлемым величинам может быть решена, например, путем двухкаскадной амортизации, при которой шумящий механизм имеет виброакустическую развязку с собственным фундаментом, а этот последний, в свою очередь,— с корпусом аппарата. Подобная схема была использована, в частности, СПМБМ «Малахит» и ЦНИИ-45 им. А.Н.Крылова для обеспечения гидроакустической скрытности подводных лодок проекта 971 [12]. Может рассматриваться и возможность применения так называемых активных (т. е. энергозависимых) средств снижения вибрации. Альтернативный подход — использование нагнетателей с пониженным уровнем агрегатного шума, например, за счет применения газостатических опор вала (Пешков А.А., 2003; личное сообщение).

9. Для реализации режимов вентиляции, сочетающих различные формы респираторной поддержки с самостоятельным дыханием пациента через нереверсивный (разомкнутый) или реверсивный (замкнутый) контур, система должна обеспечивать возможность создания в дыхательном контуре высоких величин потока, достигающих 180 л×мин$^{-1}$.

Высокий управляемый поток (англ. High Variable Flow) известен сегодня как непременное условие осуществления современных режимов респираторной поддержки — наряду с так называемым активным клапаном выдоха (англ. Active Exhalation Valve), работающим в обеих фазах дыхательного цикла [15, 22]. Требования дыхательного комфорта пациента заставляют создавать в начальной фазе вдоха очень высокие величины инспираторного потока, тогда как в фазе выдоха через линию вдоха аппарата протекает незначительный «базовый» поток [16].

На первый взгляд, такое требование может быть выдвинуто только в отношении аппарата ИВЛ, тогда как наркозная аппаратура не нуждается в высоких потоках. Напротив, большинство современных «массовых» наркозных аппаратов оснащены достаточно примитивными блоками ИВЛ, не предполагающими выполнения большинства интерактивных режимов. В то же время непременным требованием к современному аппарату ингаляционного наркоза является, как известно, работа по закрытому контуру в режиме low flow или minimal flow.

Более внимательный анализ вопроса, однако, показывает отсутствие здесь какого-либо противоречия. С точки зрения медицинской, наркозный аппарат, обладающий возможностью осуществлять вспомогательные (интерактивные) режимы, предоставляет анестезиологу большие преимущества при проведении анестезии у соматически отягощенных и ослабленных больных. Более того, настоятельная потребность в проведении современной респираторной поддержки по замкнутому контуру появляется в тех случаях, когда используется относительно дорогостоящий компонент дыхательной смеси — например, гелий. С физических и технических позиций, очень малые величины притока в контур свежего газа ни в коей мере не исключают высоких величин потока, циркулирующего по замкнутому контуру. Такое необычное сочетание только потребует более высокого качества управления контуром, которое позволяло бы беспрепятственно стыковать между собой большой постоянный поток на выходе генератора газовой смеси, цикличные дыхательные акты аппарата и пациента и регулируемый в широких пределах газоток.

Учитывая, что функционирование дыхательного контура любой структуры легко описывается в виде электрических аналогий согласно первому закону Кирхгофа, соответствующие алгоритмы управления также могут быть смоделированы и отлажены в любой из многочисленных компьютерных программ, эмулирующих процессы в электрических цепях (например, в пакете «MatLab», MathWorks Inc., США). При этом дыхательные усилия пациента могут быть легко введены в модель в виде псевдослучайного элемента с заранее заданной дисперсией параметров.

Первой попыткой создания замкнутого контура с высоким потоком внутри является наркозный аппарат «Zeus» (Dräger, Германия). Здесь поток создается центробежным турбонагнетателем с микропроцессорным управлением, что позволяет реализовать в традиционном замкнутом контуре с адсорбером практически все известные режимы респираторной поддержки. Близкую по идеологии схему реверсивного контура с турбиной предложили в 1997 году профессор анестезиологии университета Флориды Samsun Lampotang и соавт. [20]. Таким образом, можно уверенно

прогнозировать, что в ближайшие годы семья аппаратов с управляемым высоким потоком в реверсивном дыхательном контуре будет расти.

10. Для управления потоками газовой смеси в аппарате должны использоваться прецизионные клапаны с электрическим управлением.

Действительно, работа клапанов вдоха и выдоха по принципу логической переменной «да–нет» (открыто–закрыто) не позволяет реализовать современные режимы вентиляции. Достаточно сказать, что для реализации этих режимов оба клапана должны работать в обеих фазах цикла. В фазе вдоха клапан выдоха обеспечивает выдерживание заданных значений инспираторного потока и давления, а клапан вдоха в фазе выдоха создает «базовый» инспираторный поток, позволяющий аппарату, в частности, уловить попытку вдоха пациента. Более того, режим самостоятельного дыхания (CPAP) в современном аппарате по существу представляет собой осуществляемую с помощью этих двух клапанов цифровую эмуляцию самостоятельного дыхания, по существу — двухфазную «скрытую» поддержку давлением, которая в ряде современных аппаратов уже осуществляется по закону P = const = PEEP. Именно так построено самостоятельное дыхание, например, в аппаратах серии «LTV» (Pulmonetic Systems, США).

В качестве альтернативы достаточно дорогим и громоздким пропорциональным соленоидным электромагнитным клапанам с возвратно-поступательным движением заслонки могут рассматриваться более компактные и доступные клапаны золотникового типа с вращательным движением заслонки, приводимой в действие шаговым электродвигателем. Такой привод существенно дешевле и сегодня практически не уступает соленоидам в дискретности управления и быстродействии.

11. Показания внешних индикаторов аппарата должны легко читаться персоналом с расстояния 2–3 м, а сигналы тревоги — качественно дифференцироваться с расстояния 5–6 м (т.е. из противоположного угла небольшой операционной или палаты интенсивной терапии). При этом за счет светодиодных индикаторов, подсветки жидкокристаллического экрана или применения «плазменной» панели должно быть обеспечено легкое считывание показаний в условиях низкой внешней освещенности (эндоскопический кабинет, рентгено- или эндовидеооперационная и т.п.).

12. Должна обеспечиваться полная защищенность аппарата от действия внешних электромагнитных полей, включая работу изделий бытовой техники, сотовых и беспроводных телефонов, электрохирургических аппаратов, имплантируемых и внешних дефибрилляторов и т.п.

13. В автономном режиме и по требованию врача-оператора аппарат должен осуществлять процедуры самопроверки электронных и механических (пневматических) компонентов в сокращенном, штатном и расширенном вариантах.

Современная зарубежная аппаратура обычно предусматривает автоматическое самотестирование при включении электропитания системы (POST, англ. сокр. Power-On Self Test), расширенное (EST, англ. сокр. Extended Self Test) и короткое (SST, англ. сокр. Short Self Test) самотестирование, а также ряд специальных тестов — тревожной сигнализации, ламп подсветки бленкеров и т.д.

14. Аппарат должен располагать автономным источником бесперебойного электропитания (UPS, сокр. англ. uninterruptable power source), позволяющим обеспечить его работу в течение по меньшей мере 10–15 мин.

Строго говоря, емкость источника (в А×ч) является его менее критичной характеристикой, нежели бесперебойный характер работы, поскольку даже очень кратковременный перерыв в питании аппарата приводит к перезагрузке микропроцессорной системы управления с соответствующим перерывом в респираторной поддержке.

15. Для портативных аппаратов необходимыми элементами являются (а) аккумулятор и (б) «самоадаптирующийся» сетевой адаптер, позволяющий питать электрическую схему аппарата как переменным, так и постоянным током от осветительной или силовой электросети, бортовой сети автомобиля или летательного аппарата и т.д.

Примером для подражания в этом плане может быть портативный аппарат «HT-50» (Newport, США), имеющий, при внешних габаритах транзисторного приемника 70-х гг., встроенную батарею на 10 ч непрерывной работы и универсальный сетевой адаптер с автоматическим распознаванием предложенного источника питания для подзарядки аккумуляторов.

16. Необходимым элементом аварийной страховки аппарата вскоре станет автономный источник кислорода, автоматически подключаемый в контур в случае падения давления в питающей магистрали.

В ближайшие годы будет, очевидно, решен вопрос создания подобных компактных автономных источников кислорода медицинского назначения. Малогабаритные источники высокой емкости на основе пероксидов металлов в твердой фазе уже сегодня успешно используются в «экстремальных» системах жизнеобеспечения, однако пока, к сожалению, не лицензированы для медицинского использования.

17. Для обеспечения максимальной устойчивости при целенаправленных и непреднамеренных перемещениях центр тяжести аппарата должен располагаться возможно более низко.

Эта проблема «автоматически» решается у аппаратов, снабженных массивным компрессо-

ром — источником сжатого воздуха. Однако в тех случаях, когда центр тяжести расположен высоко, это может послужить причиной не только повреждения аппаратуры, но и травм у персонала. Наглядными примерами такой неудачной компоновки в этом плане являются отечественный хирургический монитор МХ-03 (ПО «Салют»), у которого в наиболее высокой точке стойки расположен массивный видеомонитор или аппарат ИН «Полинаркон-15», снабженный тяжелым испарителем «Анестезист-4», расположенным на одиночной стойке высотой около 1 м. Неудачной представляется и компоновка ряда зарубежных аппаратов в варианте их монтажа на одиночной стойке.

18. Аппарат должен иметь внешние цифровые входы и выходы для включения в компьютерные сети.

Возможность удаленного доступа к аппаратам ИВЛ и ингаляционного наркоза необходима прежде всего для дистанционного контроля их технического состояния. Такая возможность уже предусмотрена в ряде передовых зарубежных моделей респираторов (например, «Vela» Viasys Co., США), а в аппаратуре, например, для анализа КОС и газов крови фирмы Radiometer (Дания) давно входит в серийный набор опций. Кроме того, учитывая функции аппарата как монитора респираторной механики, подключение к сетям незаменимо для решения задач телемедицины — например, консультирования пациента ОРИТ специалистом удаленного медицинского центра, централизованной архивации данных о больных отделения и т.д.

19. Аппарат должен обладать многоступенчатой защитой от несанкционированного вмешательства в процесс управления.

Такая процедура защиты может быть реализована, например, через использование личной магнитной карты врача для доступа к панели управления аппарата (Макаров П.А., 2003; личное сообщение). В этом случае не только обеспечивается эффективный контроль доступа, но каждое изменение режима работы аппарата и иных его установок оказывается четко документированным и персонифицированным.

20. Весьма полезной опцией аппарата может быть наличие в составе его программного обеспечения интерактивного руководства, включающего учебник по респираторной поддержке, справочные таблицы и собственно руководство пользователя с возможностью эмуляции различных клинических ситуаций.

21. В качестве опции аппарата желательно предусмотреть также возможность его использования для поверки других пневматических систем — наркозно-дыхательной аппаратуры, спирографов и т.д.

К сожалению, в нашей стране практически полностью отсутствует метрологическая база для поверки дыхательной аппаратуры [2, 13]. Трудности с калибровкой соответствующей техники испытывают не только лечебные учреждения, но и организации — разработчики и производители. Поскольку перспективная аппаратура в любом случае должна сертифицироваться и как средство измерения (п. 4), введение в программный пакет подобной метрологической задачи не создает дополнительной технической проблемы. В частности, речь идет как о поверке аппаратов в узком смысле слова, так и о псевдослучайной «эмуляции пациента» для оценки качества триггеров, уровня комфортности дыхания и т.д.

Изложенные требования можно рассматривать как приглашение к дискуссии, конечным итогом которой мог бы стать профессиональный консенсус врачей и инженеров, способный, в свою очередь, лечь в основу технических заданий на достойную отечественную аппаратуру ближайшего будущего.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (госконтракт от 10.03.09 г. № 02.522.11.2020)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев В.П., Иващенко Н.А.* Системы питания двигателей с впрыскиванием легкого топлива и принудительным зажиганием // В кн.: Двигатели внутреннего сгорания: системы поршневых и комбинированных двигателей.– М.: Машиностроение, 1985.– С. 107–115.
2. *Гальперин Ю.С., Бурлаков Р.И.* Наркозно-дыхательная аппаратура.– М.: ВНИИМП-ВИТА, 2002.– 297 с.
3. *ГОСТ 18856-81.* Аппараты ИН и ИВЛ. Общие технические требования. Методы испытаний.
4. *ГОСТ Р 50444-92.* Приборы, аппараты и оборудование медицинские. Общие технические условия.
5. *ГОСТ Р ИСО 5358-99.* Аппараты ИН. Общие технические требования.
6. *ГОСТ Р ИСО 8185-99.* Увлажнители медицинские. Технические требования и методы испытаний.
7. *ГОСТ Р ИСО 8835.3-99.* Часть 3. Системы выведения газонаркотической смеси. Передающие и принимающие системы.
8. *ГОСТ Р ИСО 9703.1-99.* Сигналы опасности для анестезии и ИВЛ. Часть 1. Визуальные сигналы опасности.
9. *ГОСТ Р ИСО 9703.2-99.* Сигналы опасности для анестезии и ИВЛ. Часть 2. Звуковые сигналы опасности.
10. *ГОСТ Р ИСО 9703.3-99.* Сигналы опасности для анестезии и ИВЛ. Часть 3. Руководство по применению сигналов опасности.
11. *Дружинин В.В., Конторов Д.С.* Проблемы системологии.– М.: Советское радио, 1976.– 296 с.

12. *Ильин В.Е., Колесников А.И.* Подводные лодки России: Иллюстрированный справочник.– М.: Астрель-АСТ, 2002.– 286 с.
13. *Левшанков А.И.* Медико-технические требования к современным аппаратам искусственной и вспомогательной вентиляции легких // В сб.: Новые технологии и технические средства, их использование при оказании анестезиологической и реаниматологической помощи.– СПб: ВМедА, 2003.– С. 143–148.
14. *Локшин Л.С., Лурье Г.О., Дементьева И.И.* Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии.– М.: издание НЦХ РАМН, 1998.– 215 с.
15. *Cairo J.M., Pilbeam S.P.* Mosby's Respiratory Care Equipment.– C.V. Mosby, 2003.– 736 p.
16. *Hess D.R.* Understanding the new ventilator modes and related features // Critical Care Alert.– 2002.– P. 112–116.
17. *ISO 10351* (Международные стандарты). Требования безопасности к аппаратам ИВЛ.
18. *ISO 4135-79* (Международный стандарт). Анестезиология: термины и определения.
19. *ISO 6382-88* (Международный стандарт). Общие технические требования на аппараты ИВЛ для оживления и методы поверки этих требований.
20. *Lampotang S., Gravenstein J.S., van Oostrom J.H.M.* Ventilation apparatus and anesthesia delivery system // US Patent No. 6131571 (2000).
21. *Vogel J., Smidt U.* Impulse oscillometry.– Frankfurt am Main: pmi Verlagsgruppe, 1994.– 176 p.
22. *White G.* Equipment Theory for Respiratory Care, 4th edition.– Thomson Delmar Learning, 2004.– 736 p.

УДК 616.36-008.64

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Т.В.Антонова
ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии

ACUTE LIVER CELL FAILURE

T.V.Antonova
Pavlov State Medical University of St.Petersburg

© Т.В.Антонова, 2009 г.

Своевременное выявление первых признаков энцефалопатии может быть весьма затруднительно и требует специальной подготовки врачей. Трудности представляет и дифференциальная диагностика острой печеночной недостаточности (ОПН) разного происхождения, вместе с тем установление этиологического фактора может иметь решающее значение в адекватной помощи больным. Знание синдрома ОПН необходимо не только врачам реаниматологам, инфекционистам и токсикологам, которые наиболее часто имеют дело с этим синдромом, но и врачам других специальностей.
Ключевые слова: этиология острой печеночно-клеточной недостаточности, патогенез острой печеночно-клеточной недостаточности, диагностика острой печеночно-клеточной недостаточности, клиника острой печеночной недостаточности, гепатит Е, острая жировая печень беременных

Timely identification of the first signs of encephalopathy may be difficult and requires special training of doctors. Differential diagnosis of ALF is difficult, but the establishment of the etiology is crucial in treating patients. Knowledge of ALF syndrome should not have only anesthesiologists, infectionists and toxicologists, which are most often the case with this syndrome, but and other professions.
Key words: etiology of acute liver cell failure, the pathogenesis of acute liver cell failure, diagnosis of acute liver cell failure, clinical picture of acute liver failure, hepatitis E, acute fatty liver of pregnancy

ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Острая печеночная недостаточность занимает особое место в ряду критических состояний. Это обусловлено широким спектром этиологических факторов, многообразием механизмов развития и своеобразием, связанным с ключевой ролью печени в поддержании гомеостаза. Острая печеночная недостаточность – это клинико-биохимический синдром, при котором критическое нарушение жизненно важных функции печени сопровождается закономерным «глобальным» нарушением обмена веществ в организме, что получило образное название «метаболической бури». Одним из обязательных и значимых клинических компонентов этого симптомокомплекса является энцефалопатия, что объясняет нередкое применение в практике термина острая печеночная энцефалопатия (печеночная кома) как синонима острой печеночной недостаточности. Понятие печеночной комы известно давно, однако по мере развития медицины претерпевали изменения представления о ее этиологии и патогенезе. Наиболее значительный вклад в изучение этой проблемы внесло учение о вирусных гепатитах, подкрепленное достижениями вирусологии и молекулярной медицины. Повышенный интерес к этому критическому состоянию заметно возрос в 70-е годы прошедшего века, что обусловлено успехами в изучении этиологии вирусного гепатита В и стремительным развитием эфферентных методов лечения, с которыми связывали перспективы повышения эффективности терапии острой печеночной недостаточности (предполагалось создание «искусственной печени»).

Многие вопросы, касающиеся понятий (определений), классификаций, терминологии, вплоть до наших дней имеют различные трактовки. Так, нет однозначного определения понятия острой печеночной недостаточности. Очевидно, что функциональная недостаточность органа может значительно различаться по своей выраженности (при разной степени повреждения или способности органа к компенсации). Те или иные нарушения функции печени встречаются при любых патологических состояниях, связанных с повреждением гепатоцитов, например, даже при легких формах гепатита. При этом компенсаторные возможности органа колоссальны, в связи с чем диффузное поражение печени с дистрофией гепато-

цитов может не иметь клинических проявлений, что не исключает диагностики нарушения функций печени при специальном обследовании больного. Таким образом, печеночная недостаточность (недостаточность функций печени) не является синонимом острой печеночной недостаточности. В связи с этим были предложены термины, отражающие варианты недостаточности при разной тяжести поражения органа. Например, А.И.Хазанов (1988) [8] предложил выделять «малую» и «большую» печеночную недостаточность, при этом под «малой» недостаточностью автор подразумевает любое нарушение функции печени без печеночной энцефалопатии; под «большой» – наличие энцефалопатии на фоне других проявлений функциональной недостаточности органа. Следовательно, именно «большая» печеночная недостаточность по этой классификации соответствует острой печеночной недостаточности.

По определению Э.И.Гальперина и соавт. (1978) [3], острая печеночная недостаточность есть результат прогрессирования патологического процесса в печени, которое сопровождается новыми клиническими симптомами. Эта формулировка полезна для клинико-патогенетического понимания проблемы. Авторы предложили выделить синдром острой печеночно-клеточной недостаточности из понятия печеночной недостаточности, присущего большинству заболеваний печени. По-существу, острая печеночная недостаточность – синдром функциональной недостаточности органа, который иллюстрирует закон «перехода количества в качество»: это такая степень недостаточности органа, при которой не только количественно нарастают проявления нарушений функции печени, например, синдром интоксикации, но возникает своеобразный клинико-биохимический симптомокомплекс с признаками психических и неврологических расстройств (вплоть до потери сознания – комы). Этот патофизиологический подход обосновывает выделение синдрома острой печеночно-клеточной недостаточности как критического состояния, при котором имеет место клинически выраженная печеночная энцефалопатия в сочетании с другими проявлениями функциональной недостаточности печени (желтуха, геморрагический синдром).

Исходя из определяющей роли энцефалопатии целесообразно разделять ОПН по механизму ее развития. Различают печеночно-клеточную (собственно печеночную, «эндогенную») и портокавальную (шунтовую, портосистемную, «экзогенную») кому. Портокавальная кома возникает в связи с массивным портосистемным сбросом крови, обусловленным анастомозами. Ее еще называют «выпадной» печеночной комой, так как печень «выпадает» из кровообращения и в связи с этим не выполняет жизненно важных функций. Самой частой причиной портокавальной комы является декомпенсированный цирроз печени. Существенно реже встречается сосудистая патология, осложняющаяся комой – тромбоз печеночных вен, тромбоз воротной вены и др. В клинической практике возможен смешанный вариант: сочетание печеночно-клеточной и портокавальной комы.

Острая печеночно-клеточная (гепатоцеллюлярная) недостаточность (ОПН) в большинстве случаев возникает при диффузных поражениях печени (острый и хронический гепатиты) и морфологической основой имеет массивный и субмассивный некроз печени.

Понятие остроты развития печеночной недостаточности также трактуется по-разному. По мнению А.Ф.Блюгера и И.Н.Новицкого (1988) [1], печеночную недостаточность следует разделять на острую и хроническую, соответственно выделяя функциональную недостаточность органа при острой и хронической патологии. На основании анализа большого числа случаев острого вирусного гепатита Е.П.Шувалова и А.Г.Рахманова (1986) [10] предложили выделять раннюю (молниеносную) форму ОПН, развивающуюся в течение первых 10 дней от начала заболевания, и позднюю ОПН (возникающую между 10-м и 40-м днями). В литературе широко используется термин «фульминантная печеночная недостаточность», который определяют как критический синдром тяжелого нарушения функции печени (по сути печеночно-клеточная недостаточность с энцефалопатией), остро возникший у пациента, не имеющего предшествующих клинических проявлений заболевания печени [9, 12, 20]. Сохраняются разночтения в отношении сроков развития фульминантной печеночной недостаточности. Наряду с выделением вариантов течения от сверхострого (до 7-го дня болезни), острого (от 8 до 28 дня) до подострого или субмолниеносного (от 29 дней до 12 недель) [11, 13, 18], некоторые исследователи под фульминантной подразумевают печеночную недостаточность, возникающую исключительно в первые 7 дней от появления желтухи [15, 16, 19, 21].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Наиболее частыми причинами ОПН являются вирусные гепатиты (гепатит В, D, гепатит Е у беременных, микствирусные гепатиты), составляющие не менее $^{2}/_{3}$ случаев [7, 14, 17]. Среди них значительное место занимает гепатит В в связи с широким повсеместным распространением инфекции и способностью возбудителя вызывать «комогенные» формы [7]. Осложняться развитием

ОПН может острая и хроническая форма вирусного гепатита В. Именно вирус гепатита В наиболее часто вызывает фульминантные формы инфекции. Этот синдром служит основным проявлением молниеносной (фульминантной) формы гепатита, которая характеризуется бурным течением и гибелью больных в течение первых 2–3-х недель болезни. Сложные механизмы развития фульминантной формы гепатита В связывают с генетически детерминированным гипериммунным ответом макроорганизма, аутоиммунными реакциями, мутантными штаммами возбудителя, ускоренным апоптозом гепатоцитов [7]. Развитие ОПН при остром гепатите D осложняет преимущественно вариант суперинфицирования вирусом гепатита D текущей хронической HBV-инфекции. Как известно, гепатит D развивается только при участии вируса гепатита В вследствие особенностей возбудителя. В ряду вирусных инфекций, способных вызывать развитие синдрома ОПН, оказался гепатит с фекально-оральным механизмом заражения – гепатит Е. Эта доброкачественная инфекция приобретает крайне тяжелые формы с развитием ОПН исключительно у беременных. Возможно развитие ОПН при микстинфекциях (например, при гепатите А на фоне тяжелого гепатита В, гепатит С ассоциированный с гепатитом В и др.), при сочетании вирусного и токсического поражения печени (табл. 1).

При других инфекционных заболеваниях синдром ОПН встречается существенно реже и может быть проявлением полиорганных нарушений, например, синдром острой печеночно-почечной недостаточности (при малярии, лептоспирозе, сепсисе).

Второй группой причин развития этого критического состояния (около $^1/_3$ случаев) являются токсические поражения печени (гепатотропными ядами, грибами, медикаментозные гепатиты с развитием некроза печени). В ряду токсических поражений печени в практике часто встречается отравление алкоголем и его суррогатами с развитием острого токсического гепатита, тяжелые формы которого осложняются острой печеночно-почечной недостаточностью.

К относительно редким причинам ОПН относят тяжелые метаболические синдромы (синдром острой жировой печени беременных, синдром Рея у детей).

Механизмы развития ОПН сложны, однако можно выделить несколько этапов патогенеза. Под действием различных факторов (цитопатический эффект вирусов, иммуноопосредованный цитолиз, прямое токсическое действие и др.) происходит диффузное повреждение ткани печени (цитолиз, дистрофия, массивный/субмассивный некроз). Вследствие дистрофии и некроза гепатоцитов развивается функциональная недостаточность печени (нарушение детоксической, белковосинтетической, пищеварительной, регуляторной функций), что сопровождается нарушением обмена веществ (белкового, углеводного, жирового) и приводит к развитию тяжелой интоксикации, энцефалопатии, геморрагического синдрома, желтухи и др.

В отношении причин возникновения энцефалопатии при функциональной несостоятельности печени существовало много предположений. В процессе изучения проводился настойчивый поиск определенного церебротоксина, ответственного за развитие печеночной комы. При портокавальной коме удалось установить выраженное церебротоксическое действие аммиака, избыток которого накапливается в крови при раз-

Таблица 1

Этиология острой печеночно-клеточной недостаточности

Инфекционные болезни
Вирусные гепатиты (гепатит В, гепатит D, гепатит Е у беременных, вирусные гепатиты смешанной этиологии; редко – гепатиты, синдромы герпесвирусных инфекций)
Другие инфекции (малярия, лептоспироз, сепсис и др.)
Токсические поражения печени
Отравления гепатотропными ядами (дихлорэтан, четыреххлористый углерод, бензол, толуол, нитрокраски, фосфорорганические вещества и др.)
Медикаментозные гепатиты (антибактериальные препараты: группа тетрациклинов, аминогликозиды, сульфаниламидные препараты, туберкулостатические средства – изониозид и др.; аминазин; средства для наркоза – фторотан (галотан); парацетамол; цитостатики и др.)
Отравление алкоголем и его суррогатами
Отравления ядовитыми грибами (бледная поганка, строчки, плесневые грибы)
Метаболические синдромы
Острая жировая печень беременных (*синдром Шихана*)
Синдром Рея у детей
Другие причины (шок, острая ишемия печени, массивные травмы и ожоги и т. п.)

витых портокавальных анастомозах. Этот фактор патогенеза быстро нашел применение в практике. В настоящее время разработаны эффективные методы нейтрализации аммонийных соединений. Однако в случаях острой печеночно-клеточной недостаточности оказалось, что аммиачная интоксикация не определяет развитие энцефалопатии. В итоге изучения механизмов возникновения энцефалопатии при острой печеночно-клеточной недостаточности было сформулировано представление о ключевой роли метаболических расстройств в ее развитии [4]. Косвенным подтверждением этого положения служит отсутствие серьезных структурных изменений головного мозга и потенциальная обратимость нервно-психических симптомов. Нарушение детоксической функции печени приводит к накоплению в крови токсичных метаболитов – продуктов обмена веществ, которые при нормальной работе печени инактивируются, а затем выводятся из организма. К ним относятся аминокислоты, ароматические соединения, фенолы, фальш-медиаторы, свободный билирубин (жирорастворимый), бактериальные токсины, продукты распада клеток и др. Нарушение обмена различных веществ приводит к существенным сдвигам разных компонентов гомеостаза, возникает метаболический хаос, который вносит вклад в интоксикационный синдром. Токсическое действие на центральную нервную систему (ЦНС) при печеночной коме поддерживается и усиливается гипогликемией, нарушениями кислотно-основного и водно-минерального обмена, гемодинамическими нарушениями, снижением оксигенации крови, гипоксией и др. (схема) [2]. Метаболический алкалоз, например, значительно усиливает токсическое действие аммиака на ЦНС, так как способствует его проникновению внутрь клеток.

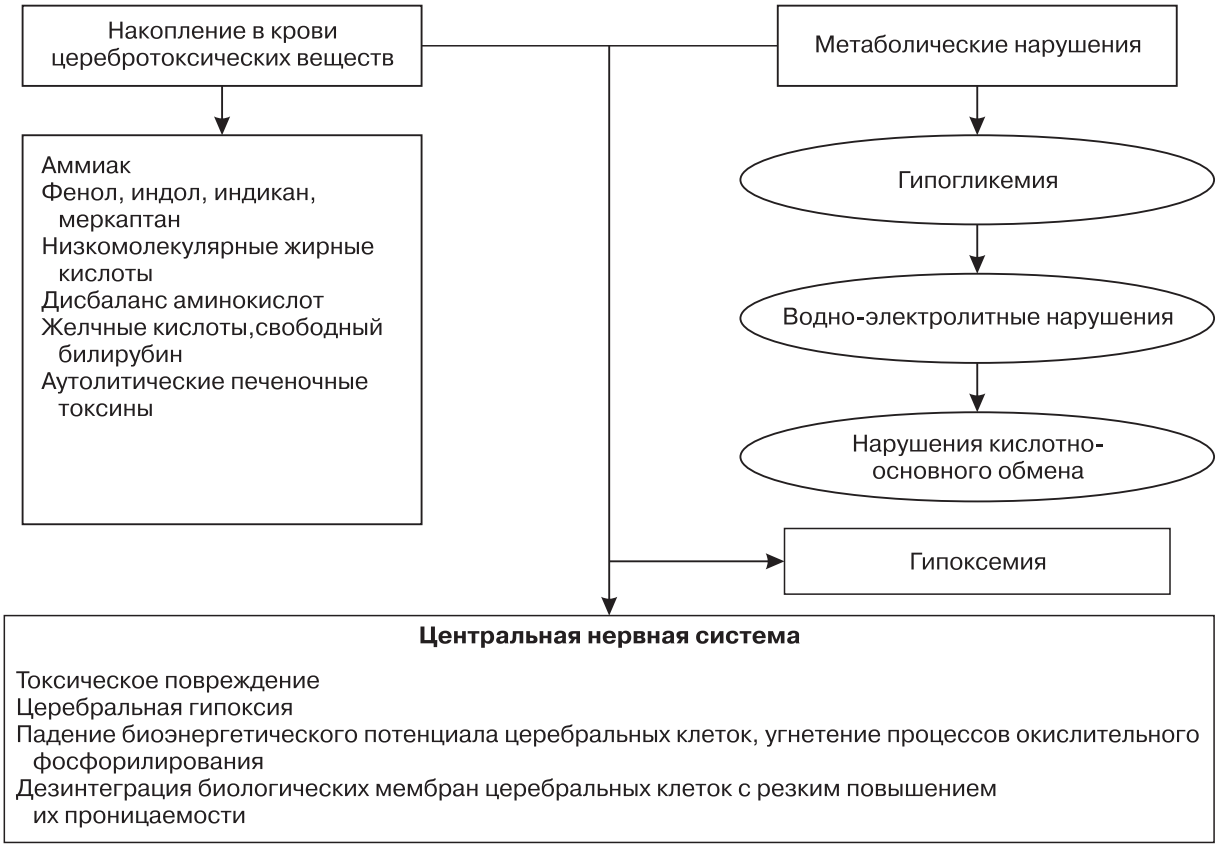

Схема. Механизмы развития энцефалопатии при острой печеночной недостаточности.

Наряду с энцефалопатией, одним из обязательных и значимых проявлений ОПН является геморрагический синдром. Его возникновение связано с нарушениями всех звеньев системы гемостаза, при этом определяющим можно признать резкое снижение свертывающей способности крови в результате нарушения синтеза в печени прокоагулянтов (протромбина, проконвертина, проакцелерина). Это коротко живущие белки (от 12 до 18 ч), синтезируемые только печенью, не накапливающиеся в организме – не имеют депо, что делает их высокочувствительными к значительному нарушению функции печени. Нарушение синтеза факторов свертывания, которое проявляется резким снижением протромбинового индекса, относится к объективным признакам развития ОПН. Дисбаланс компонентов противосвертывающей системы,

связанный с нарушением их синтеза и метаболизма в печени, приводит к усилению фибринолиза и способствует развитию геморрагического синдрома. Страдает и сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза. Следствием холемии, вирусных, иммунокомплексных, токсических воздействий являются тромбоцитопения и тромбоцитопатия, а также повреждение эндотелия сосудистой стенки. При тяжелом поражении печеночной паренхимы развивается ДВС-синдром.

Следовательно, в развитии и прогрессировании ОПН имеют значение нарушения всех видов обмена веществ, что требует тщательного динамического наблюдения за различными параметрами гомеостаза и учитывается при разработке патогенетических методов лечения [5].

ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ОПН закономерно сопровождается яркими клиническими признаками – желтухой, интоксикацией и геморрагическим синдромом. Массивный геморрагический синдром проявляется кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, в жизненно важные органы, желудочно-кишечными и другими кровотечениями, и может быть непосредственной причиной смерти больного. Интоксикация и геморрагический синдром сочетаются с артериальной гипотензией и тахикардией. Для ОПН, осложняющей преимущественно острые гепатиты, характерно быстрое уменьшение размеров печени: увеличенная при гепатите печень не только перестает прощупываться, но не определяется и перкуторно (симптом «таяния» печени, «пустого подреберья»). Меняется консистенция органа – она становится дряблой (тестоватой). При ОПН нередко появляется своеобразный «печеночный запах» изо рта (запаха сырого мяса или печени). На фоне этих объективных проявлений, отражающих прогрессирующее диффузное поражение печени и нарушение ее функций, кардинальным признаком, определяющим клиническую картину ОПН, является психоневрологическая симптоматика, соответствующая стадийности развития печеночной энцефалопатии.

Печеночная энцефалопатия представлена нейропсихическими и двигательными расстройствами, которые могут иметь разные темпы нарастания или угасания, прогрессировать от минимально до максимально выраженных (кома). Клинические проявления энцефалопатии включают разную степень расстройства сознания, снижение интеллекта, изменения поведения и нейромышечные расстройства. По характеру течения выделяют острую и хроническую (рецидивирующую и персистирующую) формы печеночной энцефалопатии. При хронических заболеваниях печени с портокавальными анастомозами выделяют латентную форму печеночной энцефалопатии, которая выявляется лишь при специальных методах обследования больных.

Кардинальным признаком ОПН служит острая печеночная энцефалопатия. В зависимости от степени неврологических расстройств выделяют 4 стадии ее развития: прекому I стадии, прекому II стадии, кому и глубокую кому с арефлексией. Их продолжительность различна и составляет от нескольких часов до нескольких дней. Стремительно прогрессирующая энцефалопатия прогностически неблагоприятна. Отличия стадий энцефалопатии определяются степенью нарушения сознания (табл. 2).

В стадии прекомы I отмечается нарушение сна (сонливость днем и бессонница ночью). Характерен тревожный сон с яркими устрашающими «кошмарными» сновидениями. Закономерно выявляется эмоциональная лабильность: быстрая смена настроения от депрессии (апатия, тревога, страх смерти) до эйфории (возбуждение, речевая и двигательная активность).

Тревожным признаком служит головокружение, возникающее в покое, и «ощущение провала в пропасть» (тягостное ощущение, которое возникает при закрывании глаз). Энцефалопатия проявляется замедленным мышлением (обычно больной правильно отвечает на вопросы, но после значительной паузы). Нередко отмечаются вегетативные расстройства (зевота, повышенная потливость и др.), легкий тремор пальцев рук и век, нарушение координации движения. Иногда при общении с больным тяжелой формой гепатита для выявления признаков энцефалопатии требуется простое дополнительное обследование для выявления нарушения координации движения. У больных выявляется симптом «изменения почерка», невозможность нарисовать простую геометрическую фигуру; положительный «спичечный тест» – больной не может собрать спички, разбросанные по одеялу.

Как правило, в прекоме 1 стадии обнаруживаются объективные признаки утяжеления гепатита: усиление желтухи, впервые выявляется или усиливается геморрагический синдром – кровоизлияния в кожу, геморрагическая сыпь, носовые кровотечения и др. Сниженный при тяжелой форме гепатита аппетит сменяется анорексией, нередко отвращением к пище. Важным признаком прекомы служит повторная «немотивированная» рвота (не связанная с приемом пищи), которая обусловлена не столько диспепсическим синдромом, сколько интоксикацией. Повторная рвота часто предшествует переходу в следующую стадию энцефалопатии.

Таблица 2

Клинические проявления стадий острой печеночной недостаточности

Стадии	Клинические признаки	
	Энцефалопатия	Другие проявления
Прекома I стадии	Предвестники комы: резкая общая слабость, головокружение в покое, ощущение «провала в пропасть» (тягостное ощущение при закрывании глаз), головная боль, адинамия, заторможенность, замедленное мышление, нарушение координации движения, эмоциональная лабильность (апатия, тревога, сменяющиеся эйфорией; плаксивость, страх смерти и т.п.); инверсия сна, тревожный сон с яркими устрашающего характера «кошмарными» сновидениями, вегетативные расстройства (зевота, потливость, шум в ушах), легкий тремор пальцев рук и век; повторная немотивированная рвота.	Усиление желтухи, появление или увеличение геморрагического синдрома (кровоизлияния в кожу, геморрагическая сыпь, носовые кровотечения и др.)
Прекома II стадии	Сомноленция, угрожающая кома: спутанность сознания, нарушение ориентировки во времени и пространстве, снижение памяти, стереотипия речи и поведения, быстрое истощение с возможной кратковременной потерей сознания, может возникнуть острое психомоторное возбуждение (делирий), «хлопающий тремор», тремор языка	Уменьшение печени, тестоватая ее консистенция, резкая болезненность при пальпации; тахикардия, «печеночный запах» изо рта; прогрессирует геморрагический синдром (обширные кровоизлияния в кожу, кровотечения, рвота «кофейной гущей», мелена). Возможно повышение температуры тела в связи с развитием некроза печени или присоединением вторичной бактериальной инфекции
Кома	Сопор: потеря сознания, сохранение реакции на сильные раздражители, «плавающие» глазные яблоки; появление патологических рефлексов, непроизвольные мочеиспускание и дефекация	При остром гепатите нередко печень пальпаторно и перкуторно не определяется (симптом «пустого подреберья»)
Глубокая кома	Потеря сознания с арефлексией	

С клинической точки зрения выявление ОПН на ранних стадиях (прекома 1 стадии и, в меньшей степени, прекома II) наиболее перспективно в отношении результатов своевременно начатой интенсивной терапии. В связи с этим, обнаружение любых единичных клинических признаков энцефалопатии, например при тяжелой форме острого гепатита В, имеет определяющее значение в диагностике ОПН.

В стадии прекомы II отмечаются спутанность сознания, нарушение ориентировки во времени и пространстве, снижение памяти, стереотипия речи и поведения. Сонливость и адинамия сменяются психомоторным возбуждением (делирием). Характерно усиление крупноразмашистого тремора кистей рук («хлопающий тремор»), появление тремора языка, «печеночного запаха» изо рта, тахикардии. При осмотре можно выявить патологические рефлексы.

При остром гепатите в этой стадии ОПН закономерно обнаруживают уменьшение размеров печени, которая приобретает мягкую тестоватую консистенцию и становится резко болезненной при пальпации. Обычно усиливается геморрагический синдром (обширные кровоизлияния в кожные покровы, кровотечения, рвота «кофейной гущей», мелена), причем нередко желудочно-кишечные кровотечения способствуют прогрессированию энцефалопатии. Возможно повышение температуры тела в связи с развитием некроза печени или присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Кома характеризуется бессознательным состоянием с сохранением реакции больного на сильные раздражители, появлением патологических рефлексов, непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией.

При глубокой коме наблюдаются полная утрата сознания и отсутствие рефлексов. При осмотре выявляют «плавающие глазные яблоки», расширенные зрачки, без реакции на свет. Для этой стадии характерно нарушение дыхания.

В прекоме 1 стадии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) нет патологических изменений. Данные ЭЭГ способствуют диагностике энцефалопатии в стадии прекомы II и комы, однако имеют лишь второстепенное значение. При глубокой коме ЭЭГ приближается к изолинии.

Лабораторные показатели при развитии ОПН отражают значительные нарушения функции печени. Прогностически неблагоприятными для развития острой печеночно-клеточной недостаточности являются прогрессирующая гипербилирубинемия с увеличением свободной фракции билирубина, при этом отмечается тенденция к уменьшению активности АлАТ (вследствие массивного некроза гепатоцитов). Этот феномен получил название билирубиново-ферментной диссоциации.

Для ОПН характерно резкое снижение протромбинового индекса, причем уже на ранних стадиях ее развития, что позволяет отнести этот показатель к информативным диагностическим и прогностическим признакам. У больных с ОПН в стадии комы уровень протромбинового индекса может достигать минимальных (критических) значений (до 10% и менее, при норме 80–100%). По мере прогрессирования ОПН закономерно нарастают нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитопения в периферической крови.

В качестве примера развития ОПН при вирусных гепатитах приводим гепатит Е у беременных.

Гепатит Е – антропоноз, острая кишечная вирусная инфекция, распространенная в регионах с жарким климатом. По клиническим проявлениям имеет сходство с гепатитом А, отличается доброкачественным течением в популяции (преимущественно протекает в легких и среднетяжелых формах, завершается выздоровлением, санацией организма и выработкой специфического постинфекционного иммунитета. До настоящего времени остается неясным причина особенно тяжелого осложненного течения инфекции у беременных женщин. Тяжелые формы инфекции развиваются преимущественно при заражении женщины во второй половине беременности (чаще после 24 недели). Заболевание протекает тем тяжелее, чем больше срок беременности (максимально тяжело в третьем триместре). Опасность летального исхода при гепатите Е сохраняется и после родов, преимущественно в первую неделю после родоразрешения.

Тяжелые, нередко фульминантные, формы гепатита Е у беременных протекают с синдромом ОПН, массивным геморрагическим синдромом и присоединением острой почечной недостаточности. При фульминантном гепатите Е у беременных выявляются признаки массивного или субмассивного некроза печени. В целом, инфекция характеризуется быстротечностью.

Состояние больных обычно резко ухудшается накануне родов или сразу после них: стремительно нарастает желтуха кожных покровов и интоксикация, возникает повторная рвота, появляются признаки печеночной энцефалопатии с быстрой сменой стадий вплоть до комы. Наряду с нарушениями сознания у больных определяется «печеночный запах», крупноразмашистый тремор, тахикардия, значительно уменьшаются размеры печени (симптом «пустого подреберья»). Для гепатита Е характерно развитие геморрагического синдрома в виде кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки, кровотечений разной интенсивности, включая массивные послеродовые маточные кровотечения. Нередко кровотечения имеют решающее значение в неблагоприятном исходе заболевания. Серьезным осложнением гепатита Е у беременных служит присоединение острой почечной недостаточности. При гепатите Е у беременных нередко выявляется усиленный гемолиз эритроцитов с гемоглобинурией. Гемоглобинурия приводит к повреждению почечных канальцев с развитием прогрессирующей острой почечной недостаточности и уремии. Появление гемоглобинурии у беременных, больных гепатитом Е,– один из ранних признаков неблагоприятного прогноза заболевания.

При тяжелом течении гепатита Е часто происходит самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш, преждевременные роды). Нередко ухудшению состояния больной предшествуют симптомы угрозы прерывания беременности – боли внизу живота, поясничной области, повышение тонуса матки. Для этой инфекции характерно резкое, иногда критическое ухудшение состояния больной после прерывания беременности.

Роды на фоне гепатита могут сопровождаться большой кровопотерей в связи с выраженным геморрагическим синдромом вследствие тяжелого повреждения печени. Однако более характерны и не менее опасны поздние послеродовые кровотечения. При гепатите Е описана возможность вертикальной передачи вируса [6]. На фоне тяжелого гепатита Е даже при доношенной беременности дети нередко погибают в анте- и интранатальном периодах, в течение 1-го месяца жизни. Вероятность выживания плода и рождения полноценного ребенка от больной гепатитом Е матери невелика. При доброкачественном течении гепатита Е в общей популяции прогноз у беременных – неблагоприятный: летальность среди беременных составляет 20–25% (иногда достигает 40%).

Больные гепатитом Е беременные женщины нуждаются в проведении программы интенсивной терапии ОПН, геморрагического синдрома и острой почечной недостаточности. Акушерская тактика сводится к максимально возможному сохранению беременности, предупреждению выкидыша и преждевременных родов. Искусственное прерывание беременности (на ранних сроках) возможно лишь в периоде реконвалесценции гепатита.

Другим примером развития ОПН является поражение печени, возникающее в связи с беременностью.

Острая жировая печень беременных – редкое заболевание. Впервые патология была описана Шиханом в 1940 году и получила название синдром Шихана. Патоморфологические признаки этого синдрома представлены накоплением микровезикулярных капель жира в гепатоцитах со значительным нарушением функции митохондрий и рибосом печеночных клеток. Тяжелые формы синдрома Шихана сопровождаются развитием фульминантной печеночной недостаточности, в основе которой лежит массивный (субмассивный) некроз печени. Заболевание преимущественно развивается во время первой беременности, хотя возможно его возникновение и после ранее нормально протекавших беременностей.

Клинические проявления синдрома острой жировой печени беременных соответствуют прогрессирующей ОПН с возможным присоединением острой почечной недостаточности. Обычно у беременной в III триместре беременности на фоне выраженного диспепсического синдрома (тошнота, рвота, мучительная изжога) появляются и быстро прогрессируют желтуха, геморрагический синдром, печеночная энцефалопатия (вплоть до коматозного состояния).

Лабораторные признаки также соответствуют ОПН. При синдроме Шихана выявляют повышение уровня билирубина в крови, активности печеночно-клеточных ферментов (умеренное повышение уровня АлАТ), щелочной фосфатазы, снижение (вплоть до критического) уровня протромбина. Типичным для этой патологии является выраженный лейкоцитоз в периферической крови с нейтрофильным сдвигом формулы, тромбоцитопения.

Прогноз при развитии острой жировой печени беременных неблагоприятный. Летальность в прежние годы составляла более 80% [1], в настоящее время – около 25% [6]. Для этого синдрома характерны преждевременные осложненные роды и высокая частота мертворождений. В отличии от гепатита Е основой оказания эффективной помощи больной с синдромом Шихана является скорейшее родоразрешение. Прерывание беременности – единственная возможность купирования основных проявлений острой жировой печени беременной. Лечение больной включает весь комплекс общепринятой интенсивной терапии ОПН.

Таким образом, очевидно, что синдром ОПН имеет яркие клинические проявления. Достаточно сказать, что печеночная кома обращает на себя внимание желтушной окраской кожных покровов, что уже при осмотре больного позволяет заподозрить печеночное ее происхождение. Вместе с тем, своевременное выявление первых признаков энцефалопатии может быть весьма затруднительно и требует специальной подготовки врачей. Трудности представляет и дифференциальная диагностика ОПН разного происхождения, вместе с тем установление этиологического фактора может иметь решающее значение в адекватной помощи больным. Примером может служить разная акушерская тактика при развитии ОПН у беременной в случае гепатита Е и острой жировой печени беременных. Знание синдрома ОПН необходимо не только врачам реаниматологам, инфекционистам и токсикологам, которые наиболее часто имеют дело с этим синдромом, но и врачам других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н.* Практическая гепатология.– Рига: Звайгзне.– 1984.– 405 с.
2. *Гавришева Н.А., Антонова Т.В.* Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты: Учебное пособие.– СПб.:ЭЛБИ-СПб, 2006.– 282 с.
3. *Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А.* Недостаточность печени.– М.: Медицина, 1978.– 266 с.
4. *Зубик Т.М., Ковеленов А.Ю.* Синдромы критических состояний и методы интенсивной терапии: В кн. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В.Лобзина.– 3-е изд. СПб.: Издательство Фолиант, 2003.– С. 930–962.
5. *Интенсивная* терапия угрожающих состояний / Под ред. В.А. Корячкина и В.И.Страшнова.– СПб.: СПб. медицинское изд-во, 2002.– С. 174–189
6. *Майер К.П.* Гепатит и последствия гепатита. Практич. руководство: Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина.– М.: Гэотар-МЕД, 2004.– 717 с.
7. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты.– СПб: ТЕЗА, 1997.– 325 с.
8. *Хазанов А.И.* Функциональная диагностика болезней печени.– М.:Медицина, 1988.– 347 с.
9. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. Практич. руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина.– М.: Гэотар-МЕД, 2002.– 864 с.
10. *Шувалова Е.П., Рахманова А.Г.* Печеночная недостаточность при вирусном гепатите.– Л.:Медицина, 1986.– 200 с.
11. *Av S.P.* Hepatic encephalopathy: Pathophysiology and advances in therapy // Trop. Gastroenterol.– 2007.– Vol. 28, № 1.– P. 4–10.
12. *Blei A.T.* Brain edema in acute liver failure // Crit. Care Clin.– 2008.– Vol. 24, № 1.– P. 99–114.

13. *Braillon A*. Hepatic encephalopathy in cirrhotic patients admitted in intense care unit // Ann. Fr. Anesth. Reanim.– 2007.– Vol. 26, № 11.– P. 1005–1006.
14. *Hoofnagle J.H*. Hepatitis B // Hepatology.– 2005.– Vol. 42, №4.– P. 748–750
15. *Hopf U*. Acute liver failure- diagnosis and management // Dt. Med. Woch-Schr.– 2005.– Bd. 130.– S. 233–235.
16. *Jalan R., Wright G., Davies N.A. et al*. L-Ornitthine phenylacetate (OP): A novel treatment for hyper-ammonemia and hepatic encephalopathy // Med. Hypotheses.– 2007.– Vol. 69.– P. 1064–1069.
17. *Khan S.A., Shah.N*. Williams et al. Acute liver failure: A review // Clin. Liver Dis.– 2006.– Vol.12, № 2.– P. 239–258
18. *Kircheis G., Fleig W.E., Gortelmeyer R. et al*. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: A critical analysis // J. Hepatol.– 2007.– Vol. 47, № 5.– P. 642–650.
19. *OGrandy J*. Attempting to predict the unpredictable in acute liver injury // J. Hepatol.– 2005.– Vol. 42.– P. 5–6
20. *Williams R*. Acute liver failure: Practical management // Acta Gastroenterol. Belg.– 2007.– Vol. 70, № 2.– P. 210–213.
21. *Wright G., Jalan R*. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy // Hepatology.– 2007.– Vol. 46.– P. 95–110.

УДК 616-089.5-031.81:615.06

«МАЛЫЕ» ОСЛОЖНЕНИЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ

[1]Ю.М.Боробов, [1]В.В.Ляшко, [1,2]А.Е.Карелов
[1]Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия
[2]Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

MINOR COMPLICATIONS OF GENERAL ANAESTHESIA AFTER AMBULATORY SURGERY

[1]Y.M.Borobov, [1]V.V.Lyashko, [1,2]A.E.Karelov
[1]Sokolov Clinical hospital № 122 FMBA, Saint-Petersburg, Russia
[2]Medical academy of postgraduate studies, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Несмотря на то, что «малые» послеоперационные осложнения не отсрочивают выписку пациентов после операций в амбулаторных условиях, они могут ухудшить течение восстановительного периода. Поэтому в настоящей работе была изучена возможность снижения частоты мышечной дрожи, головокружения и остаточной седации путем замены опиоидного агониста (контрольные группы) неселективным агонистом пуриновых рецепторов аденозинтрифосфатом натрия (АТФ-Na). В результате исследования было выявлено, что в группах пациентов с применением АТФ-Na статистически достоверно ($p<0,05$) была снижена частота изучаемых осложнений. Таким образом, замена опиоидных агонистов препаратом АТФ-Na в качестве анальгетика в интраоперационном периоде улучшает течение восстановительного периода.
Ключевые слова: амбулаторная анестезиология, пуриновая анальгезия, неселективные агонисты пуриновых рецепторов, аденозинтрифосфат натрия

Such anaesthesia complications as shivering, dizziness, drowsiness after surgery are not crucial for discharge from ambulatory department, but can lower a quality of recovery. The goal of our study is to investigate an effect of a substitution for opioids by sodium adedinosine triphosphate (Na-ATP) intraoperatively on postoperative recovery. Na-ATP is non-selective purine receptors agonist has been reported to be intraoperative analgesic like remifentanil. As shown, using of Na-ATP allows decreasing frequency of these complications and such method can improve a quality of recovery after surgery.
Key words: ambulatory anaesthesiology, general anesthesia, purine analgesia, non-selective purine receptors agonist, sodium adenosine triphosphate

Введение. Стремительное развитие амбулаторной хирургии, наблюдающееся в течение трех последних десятилетий, поставило перед анестезиологией задачу обеспечения качественной анестезии с последующим максимально коротким восстановительным периодом. Благодаря успехам фармакологии в создании новых гипнотиков, анальгетиков и мышечных релаксантов, современная анестезия характеризуется высокой управляемостью. Однако, не до конца решенной остается проблема послеоперационной реабилитации пациентов, определяющей длительность пребывания больного в амбулаторной клинике.

Основными факторами, осложняющими течение раннего послеоперационного периода в амбулаторной хирургии, по всеобщему признанию, являются синдром послеоперационной тошноты и рвоты (СПОТР) и послеоперационный болевой синдром (ПОБС) [6, 11]. Большое количество исследований, посвященных проблемам СПОТР и ПОБС у пациентов стационара одного дня, позволили выявить факторы риска и патофизиологические основы этих состояний, а также выработать четкие рекомендации по профилактике и лечению, что обусловливает значительное снижение частоты и тяжести означенных осложнений [10].

Эти успехи логично объясняют повышение интереса к практически не исследовавшимся ранее состояниям, которые объединены в группу, так называемых «малых» осложнений анестезии (МОА). К ним принято относить мышечную дрожь (МД), остаточную седацию после анестезии (ОС), головокружение (ГК) и некоторые другие [17, 18]. Заинтересованность к данной проблеме, проявляемая со стороны амбулаторных анестезиологов, объясняется негативным влиянием МОА на процесс восстановления пациентов

и длительность пребывания в амбулаторной клинике, которые являются маркерами эффективности и качества работы хирургического стационара одного дня. По мнению многих авторов, ведущей причиной развития осложнений данной группы следует считать использование специфических препаратов для анестезии [12, 13].

Одним из путей решения проблемы МОА может быть ограничение применения опиоидных анальгетиков путем их замены сопоставимыми по эффективности препаратами, принадлежащими к другим фармакологическим группам. Появление нового перспективного класса анальгетиков — неселективных агонистов пуриновых рецепторов (НАПР),— не уступающих по обезболивающей активности опиоидам [19], предоставляет возможность проведения анализа влияния наркотических препаратов на частоту развития МОА. А при получении положительного результата включение в схему интраоперационного обезболивания представителя этого класса препаратов может позволить, в конечном итоге, повысить качество оказания амбулаторной анестезиологической помощи.

Цель исследования — изучить частоту развития «малых» осложнений общей анестезии при использовании различных системных анальгетиков и их влияние на готовность к выписке пациентов, перенесших флебэктомию в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. В настоящей работе был произведен анализ течения восстановительного периода у амбулаторных пациентов, перенесших стандартную флебэктомию в условиях амбулаторной клиники. Исследование выполнялось на базе Центра амбулаторной хирургии Клинической больницы № 122 им. Л.Г.Соколова г. СПб.

Для участия в исследовании нами были отобраны сто пациентов: 55 женщин и 45 мужчин, в возрасте от 21 до 69 лет. Физический статус пациентов соответствовал I, II функциональному классу по ASA. Все пациенты, участвовавшие в нашем исследовании, были рандомизированно разделены на 4 группы методом «закрытых конвертов». Оперативное вмешательство выполняли в условиях общей анестезии с миоплегией и искусственной вентиляцией легких. Индукцию анестезии у всех пациентов осуществляли введением бензодиазепина диазепама в дозе 0,1 мг×кг$^{-1}$ и пропофола в дозе 2 мг×кг$^{-1}$. Поддержание анестезии осуществляли объемно-дозированным введением пропофола по схеме: в первые 20 мин вмешательства проводили инфузию в темпе 150 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$, затем в течение следующих 20 мин — со скоростью 100 мкг×кг 1×мин$^{-1}$, в дальнейшем до окончания операции скорость введения равнялась 75 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$. Анальгетический компонент индукции для всех пациентов включал в себя болюс опиоида фентанила в дозе 3 мкг×кг$^{-1}$.

Интраоперационное обезболивание выполняли четырьмя различными способами. Больным I (контрольной) группы анальгезию проводили инфузией фентанила со скоростью 0,09 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ в течение первых 30 мин оперативного вмешательства с последующим снижением скорости инфузии опиоидного препарата до 0,045 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$. Введение фентанила прекращали за 10–15 мин до окончания операции, на этапе ушивания послеоперационных ран.

В отличие от I группы обезболивание у пациентов II группы заключалось в сочетанном использовании фентанила по указанной схеме с неселективным ингибитором циклооксигеназы кетопрофеном, который вводили внутривенно в дозе 1,5 мг×кг$^{-1}$ непосредственно после индукции анестезии.

У больных III группы обезболивание обеспечивали применением препарата НАПР аденозинтрифосфата натрия (АТФ-Na) по следующей схеме: за 10 мин до индукции анестезии начинали инфузию АТФ-Na со скоростью 40 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$, которая продолжалась до момента окончания оперативного вмешательства и в течение первых 120 мин послеоперационного периода. Фентанил, как сказано выше, использовали только на этапе индукции и в дальнейшем его не применяли. Указанная скорость инфузии АТФ-Na, по данным литературы, позволяет обеспечить достаточный для хирургического обезболивания анальгетический эффект, без проявлений побочных свойств, присущих препаратам данной группы [16].

Схема обезболивания пациентов IV группы, по сравнению с больными III группы, была дополнена внутривенным назначением кетопрофена в дозе 1,5 мг×кг$^{-1}$ непосредственно после проведения индукции анестезии.

В послеоперационном периоде активно выявляли случаи развития «малых» осложнений общей анестезии с помощью опроса и шкалы Ramsey, а также регистрировали их продолжительность. Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью программы SPSS 13.0. Достоверность результатов оценивали с помощью непараметрических критериев: r критерия Вальда-Вольфовица для исследования частотного распределения и U критерия Манна-Уитни для анализа длительности осложнений.

Проведение настоящего исследования одобрено Этическим комитетом Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования зафиксировано 16 случаев возникновения МД. Частотные характеристики

МД и ее длительность в разных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частотное распределение МД и ее продолжительность в группах (N=100)

Группы	I	II	III	IV
Количество случаев МД	6	5	3	2
Частота развития МД, %	24	20	12	8
Продолжительность МД, мин	19,2±1,2	22,0±0,5	15,5±0,0	22,5±0,0

Частота развития МД была статистически достоверно выше в группах, обезболивание в которых проводилось опиоидными анальгетиками, по сравнению с пациентами III и IV групп, получавших АТФ-Na ($p<0,05$; r — критерий Вальда-Вольфовица). Продолжительность МД была одинаковой во всех исследуемых группах. Статистически значимого влияния МД на длительность пребывания больного в центре амбулаторной хирургии (ЦАХ) не выявлено.

ГК зафиксировано у 20 пациентов. Результаты исследования в группах частоты ГК и его продолжительность отображены в таблице 2.

Необходимо отметить более частое развитие ГК у пациентов группы I и II по сравнению с больными III–IV групп ($p<0,05$; r — критерий Вальда-Вольфовица). Следует отметить, что головокружение как самостоятельное осложнение не сопровождалось увеличением длительности пребывания пациентов в клинике.

ОС наблюдалась у 32 человек. В таблице 3 представлены частотное распределение ОС и ее продолжительность в группах.

Таблица 2

Частотное распределение ГК и его продолжительность в группах (N=100)

Группы	I	II	III	IV
Количество случаев	6	7	3	4
Частота развития, %	24	28	12	16
Длительность ГК, мин	25,8±2,3	30,7±4,3	26,7±2,4	22,5±3,1

Таблица 3

Частотное распределение ОС и ее продолжительность в группах (N=100)

Группы	I	II	III	IV
Количество случаев	8	11	7	6
Частота развития, %	32	44	28	24
Длительность ГК, мин	22,0±2,3	21,4±4,2	19,3±3,1	17,3±2,3

Проведенный анализ частоты развития ОС показал, что достоверно чаще продленная медикаментозная депрессия наблюдалась у больных II группы в сравнении с пациентами III и IV групп ($p<0,05$; r критерий Вальда-Вольфовица); разницы в частоте ОС между другими группами выявлено не было.

Сочетание всех трех исследуемых осложнений наблюдался у одной пациентки II группы, однако это не привело к значительному увеличению периода пребывания данной больной в ЦАХ.

Обсуждение результатов. Исследование проблемы «малых» осложнений анестезии проводится с целью улучшения качества анестезиологического обеспечения операций в стационаре одного дня. На сегодняшний день, однако, достаточно сложно произвести сравнительную оценку результатов, полученных в нашем исследовании, ввиду немногочисленности исследований, посвященных данной проблеме.

Мышечная дрожь, как осложнение послеоперационного периода, описана достаточно давно. Основной причиной ее развития долгое время считалось нарушение процессов терморегуляции, вызванное использованием анестетиков и миорелаксантов, вследствие чего в послеоперационном периоде, после прекращения действия мышечных релаксантов, у пациентов развивался дрожательный термогенез. В качестве патогенетических методов лечения и профилактики данного осложнения предлагалось использование препаратов, увеличивающих теплопродукцию, в частности, кетамина или растворов аминокислот [14].

Возникновение МД после проведения краткосрочных операций и при использовании терморегулирующих приспособлений (одеял, матрасов), однако, обусловили необходимость дальнейшего изучения такой проблемы. Как резуль-

тат пристального внимания к этой проблеме, была предложена теория, которая объясняла появление послеоперационной МД вследствие изменений в метаболизме серотонина под влиянием препаратов, используемых в анестезиологической практике [3, 4]. Косвенным подтверждением существования такого механизма развития МД является, известный в психиатрической практике, феномен «серотонинового синдрома», развивающийся в результате использования ингибиторов моноаминооксидазы вместе с некоторыми веществами, в частности, с опиоидными анальгетиками. Клиническим проявлением серотонинового синдрома является симптомокомплекс, включающий в себя, наряду с другими проявлениями, мышечную ригидность, тремор, миоклонические судороги [5, 8]. Потенциальная возможность наркотических анальгетиков влиять на частоту развития МД некоторыми авторами ставится под сомнение, однако, убедительных данных, опровергающих данную теорию, нет.

Частота МД после операции варьирует в широком диапазоне — от 4 до 23% [12, 13, 17]. Ни одно из проведенных исследований не выявило способности МД влиять на длительность пребывания больного в амбулаторном стационаре, однако, авторами подчеркивается негативное влияние данного осложнения на оценку пациентом качества восстановительного периода после операции [12, 13]. Полученные же в результате нашего исследования данные о частоте развития МД не противоречат результатам проводимых ранее работ, но указывают на возможность ее снижения.

Послеоперационное головокружение является следствием депрессивного влияния анестезиологических препаратов на ЦНС. Угнетающим действием на центральную нервную систему обладают в разной степени все анестетики, а также наркотические анальгетики. Считается, что по сравнению с другими препаратами группы, фентанил в наименьшей степени вызывает депрессию центральной нервной системы. Некоторые авторы, однако, акцентировано указывают на способность фентанила вызывать нарушения психоэмоциональной сферы [7, 9].

Частота развития головокружения в послеоперационном периоде составляет по разным данным от 10–12% до 42–49% [2, 13, 17]. В работе [15] продемонстрировано, что длительность пребывания в амбулаторном стационаре пациентов, пожаловавшихся на ГК после операции, на 31% превышала этот показатель пациентов, не столкнувшихся с данной проблемой. В нашем исследовании частота ГК у пациентов разных групп колебалась от 12 до 28% и в большинстве случаев была ассоциирована со СПОТР. При этом, ГК возникало достоверно чаще у пациентов I и II групп по сравнению с пациентами, получавшими инфузию АТФ-Na в качестве основного интраоперационного анальгетика пуриновых групп. На продолжительность пребывания в ЦАХ головокружение, как самостоятельное осложнение, влияние не оказывало, однако, в сочетании с послеоперационной тошнотой и рвотой явилось причиной увеличения госпитального этапа у пациентов I группы, получавших фентанил.

Остаточная седация, как и послеоперационное ГК, является следствием негативного влияния анестетиков и анальгетиков на высшую нервную деятельность. Считается, что основной седативный эффект опиоидов реализуется через стимуляцию к-рецепторов, повышенным аффинитетом к которым обладают буторфанол, пентазоцин и налбуфин. Тем не менее, способность угнетать сознание присуща и полным агонистам опиоидных рецепторов. Частота развития остаточной седации, наблюдаемой у прооперированных пациентов, может достигать 45–48%, что способствует пролонгации периода пребывания в стационаре [1, 13, 18]. Проведенный в нашем исследовании анализ влияния анальгетиков на частоту развития остаточной седации показал, что у пациентов, получавших во время операции фентанил в сочетании с кетоналом, ОС отмечалась в 44% случаев, что было достоверно больше, чем у пациентов, обезболиваемых АТФ-Na (28%) и АТФ-Na в комбинации с кетоналом (24%). Несмотря на полученные результаты, негативного влияния ОС на длительность пребывания больных в ЦАХ выявить в настоящей работе не удалось.

Выводы: 1. «Малые» осложнения анестезии являются широко распространенными осложнениями раннего послеоперационного периода в стационаре одного дня, которые не влияют на длительность пребывания больных в стационаре, но могут негативно сказаться на оценке удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи.

2. Развитию изучаемых осложнений способствует использование наркотических анальгетиков, а замена их в интраоперационном периоде препаратом НАПР АТФ-Na позволяет снизить риск возникновения МД, ГК и ОС в раннем послеоперационном периоде и улучшить течение восстановительного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Глумчер Ф.С.* Осложнения раннего послеоперационного периода // Острые и неотложные состояния в практике врача.– 2008.– Т. 12, № 4.– С. 15–19.
2. *Горский В.А.* Способ обезболивания при лапароскопической холецистэктомии // Consilium Medicum.– 2005.– Т. 7, № 6.– С. 48–53.
3. *Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д.* Нейропсихофармакология болеутоляющих средств.– Л., 1986.– С. 20–43.
4. *Звартау М.В., Пчелинцев Э.Э., Кубынин А.Н.* Опиоидные анальгетики: пути усовершенствования терапии болевых синдромов // РМЖ.– 2007.– Т. 15, № 5.– С. 417–425.
5. *Карпов И.А., Овечкин А.М.* Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение // Новости анестезиологии и реаниматологии.– 2005.– № 4.– С. 1–15.
6. *Овечкин А.М., Свиридов С.В.* Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы // Регионарная анестезия и лечение острой боли.– 2006.– Т. 1.– С.1–35.
7. *Ферранте М.Ф., Вейд Бонкор Т.Р.* Послеоперационная боль // М., Медицина.– 1998.– С. 142–202.
8. *Шлингер Р.Г., Шер Н.Г.* Серотониновый синдром // British Journal of Psychiatry.– 1996.– V. 169.– P. 15–20.
9. *Bowdle T.A.* Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia // Drug. Saf.– 1998.– Vol. 19, № 3.– P. 173–189.
10. *Consensus* guidelines for managing postoperative nausea and vomiting // Anesth. Analg.– 2003.– Vol. 93.– P. 62–71.
11. *Gan T.G., Meyer T.A., Apfel C.C. et al.* Society for ambulatory guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting // Anest. Analg.– 2007.– Vol. 105.– P. 1615–1628.
12. *Gupta A., Stierer T., Zuckerman R. et al.* Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review // Anesth. Analg.– 2004.– Vol. 98.– P. 632–641.
13. *Nimmaanrat S., Wasinwong W., Uakritdathikarn T. et al.* The analgesic efficacy of tramadol in ambulatory gynecological laparoscopic procedures: a randomized controlled trial // Minerva Anesthesiol.– 2007.– Vol. 73.– P. 623–628.
14. *Piper S.N., Rohm K.D., Suttner S.W. et al.* A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanaesthetic shivering: a comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study // Anaesthesia.– 2004.– Vol. 59, № 6.– P. 559–564.
15. *Plattner O., Zimpfer M.* Postanaesthetic considerations and complications after ambulatory anaesthesia // Curr. Opin. Anaestesiol.– 1999.– Vol. 12.– P. 663–667.
16. *Sjölund K. F., von Heijne M., Hao X.J. et al.* Intrathecal administration of the adenosine A1 receptor agonist R-phenylisopropyl adenosine reduces presumed pain behaviour in a rat model of central pain // Neurosci. Lett.– 1998.– Vol. 243.– P. 89–92.
17. *Tramer M.R., Glynn C.J.* An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial // Anesth. Analg.– 2007.– Vol. 104.– P. 1374–1379.
18. *Williams B.A., Kentor M.L., Irrgang J.J. et al.* Nausea, vomiting, sleep, and restfulness upon discharge home after outpatient anterior cruciate ligament reconstruction with regional anesthesia and multimodal analgesia/antiemesis // Req. Anesth. Pain. Med.– 2007.– Vol. 32.– P. 193–202.
19. *Zarate E., Sa Reqo M.M., White P.F. et al.* Comparison of adenosine and remifentanil infusions as adjuvants to desflurane anesthesia // Anesthesiology.– 1999.– Vol. 90.– P. 956–963.

УДК 616.15-006

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИОГЛОБИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ПРОЦЕССЕ ИНЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.В.Лянгузов, Л.В.Колотилов, Т.П.Загоскина
ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови Росмедтехнологий
ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MYOGLOBINEMIA IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES PATIENTS' CHEMOTHERAPY

A.V.Lyanguzov, L.V.Kolotilov, T.P.Zagoskina
Kirov research institute of hematology and blood transfusion
Kirov State Medical academy

© А.В.Лянгузов, Л.В.Колотилов, Т.П.Загоскина, 2009 г.

Изучена выраженность миоглобинемии как проявления рабдомиолиза у 70 больных гемобластозами в процессе интенсивной химиотерапии. Исследована связь этого явления с клиническими и биохимическими изменениями, проявлениями синдрома системного воспалительного ответа, тяжестью состояния и органными дисфункциями. Выявлена взаимосвязь выраженности миоглобинемии с тяжестью состояния, оцененной по шкалам Apache II, SAPS II и выраженностью органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA. Определено, что уровень миоглобинемии может являться дополнительным критерием неблагоприятного прогноза у этой категории больных.
Ключевые слова: миоглобин, рабдомиолиз, гемобластозы, системное воспаление, шкалы тяжести состояния, прогноз.

The results of researches in 70 oncohaematological patients demonstrate the statistically reliable changes of myoglobin levels during intensive polychemotherapy. The rise of myoglobin level proves the presence of rhabdomyolisis, which correlates with manifestations of systemic inflammation and multi-organ failure. So myoglobin can be used as a marker of that pathology and be the prognostic survival factor of patients with hemoblastosises during polychemotherapy.
Key words: myoglobin, rhabdomyolisis, haemoblastosises, systemic inflammation, prognostic scales.

В настоящее время использование интенсивной химиотерапии позволяет излечивать многие заболевания системы крови, считавшиеся ранее фатальными. Однако это сопровождается ростом угрожающих жизни осложнений. Спектр их многообразен, но наиболее тяжелыми являются сепсис, септический шок, дисфункция/недостаточность одного или нескольких органов, геморрагический синдром.

Частота перевода этих больных в палаты интенсивной терапии достигает 10–27% [8, 9].

Основой развития инфекционных осложнений является агранулоцитоз – остро развивающееся снижение количества нейтрофильных гранулоцитов ниже $0{,}5\times10^9$/л, либо их полное отсутствие в крови в результате медикаментозной миелосупрессии. Нейтропения приводит к тому, что бактериальные и грибковые возбудители получают возможность беспрепятственно размножаться, формировать локальный очаг, распространятся и вызывать быстротекущий сепсис. В отсутствие эффективного лечения летальный исход практически неизбежен [2].

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) во многом обусловливает тяжесть эндотоксикоза и может приводить у этой категории больных к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) с нарушением функций таких жизненно важных органов, как легкие, почки, печень, мозг и сердце.

Наряду с общеизвестными осложнениями лечения больных гемобластозами, имеются отдельные сообщения о развитии непрямых мышечных повреждений у этой категории больных [12, 18].

В последнее время проблема непрямых мышечных повреждений привлекает пристальное внимание исследователей в различных отраслях медицины [1, 16], но на настоящий момент не изучена степень участия мышечной ткани в развитии эндотоксикоза. Между тем мышцы составляют более $^1/_3$ массы тела, и есть основания думать о том, что мышечные повреждения могут играть роль пускового или дополнительного отягощающего фактора в развитии СПОН.

Клинический и биохимический синдром повреждения скелетной (поперечно-полосатой)

мускулатуры называется рабдомиолизом (РМ). При РМ в системный кровоток поступает большое количество внутриклеточных субстанций: кислые продукты анаэробного гликолиза, лизосомальные и митохондриальные ферменты, олиго- и полипептиды, гистамин, серотонин, брадикинин; калий, фосфор и миоглобин (МГ) [17].

В норме в крови содержится крайне незначительное количество МГ (от 7 до 85 нг/мл) [3].

Токсическое воздействие свободного МГ на ткани многообразно, но наиболее выражено повреждение эндотелия [6, 7] и эпителия проксимальных канальцев почек [11, 19]. Выявлена роль МГ как вазоконстриктора [15].

Системное изучение состояния мышечной ткани может способствовать выявлению критериев ранней диагностики полиорганной недостаточности (дисфункции) и обоснованию необходимости медикаментозной коррекции этих расстройств.

Целью настоящего исследования явилось определение клинической значимости миоглобинемии у больных гемобластозами в процессе интенсивной химиотерапии.

Материалы и методы: В исследование включено 70 больных гемобластозами в возрасте от 20 до 71 года (медиана 41 год). Распределение больных по нозологии: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 39 человек, неходжкинская лимфома (НХЛ) – 20 человек, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 11 человек. 24 (34%) пациента находились в стадии ремиссии заболевания, 46 (66%) – в остром периоде или имели неполную ремиссию.

Летальность в исследуемой группе составила 11,7%. Контрольную группу составили здоровые доноры станции переливания крови КНИИГиПК.

Химиотерапия в исследуемой группе относилась к 4 классу гематологической токсичности CTC-NCIC и приводила к развитию глубокой нейтропении (IV класс по классификации ВОЗ) [4, 13].

Для контроля уровня сывороточного МГ использовался метод пассивной гемагглютинации с применением эритроцитарного реагента «Скринмио-Н» (Н.Новгород). Нормальное содержание МГ сыворотки ⩽ 80 нг/мл.

При развитии лихорадки производился посев крови для выявления возбудителя, а также посев мочи, отделяемого зева, носа или посев из очага инфекции.

Для выявления синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на этапах лечения проводилось определение критериев этого синдрома, принятых в 1992 году (ACCP/SCCM).

Тяжесть состояния оценивалась по шкалам Apache II (Acute physiology and chronic disease evaluation II), SAPS II (Simplified acute physiology score); органные дисфункции – по шкале SOFA (Sequential organ failure assessment).

Уровень МГ и получение результатов анализов и клинических тестов, необходимых для расчета баллов по шкалам Apache II, SAPS II и SOFA определялись в 4 контрольных точках: 1 – до химиотерапии, 2 – на 3-5 сутки химиотерапии, 3 – при развитии глубокой нейтропении (10–19 сутки от начала химиотерапии) и 4 – в исходе лечения.

Полученные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Статистический анализ проводился с помощью программ Statistica 6.0 от Statsoft, Biostatistica. Статистическая достоверность оценивалась с помощью расчета χ^2 (для таблиц 2×2) и метода Уилкоксона (для зависимых сравнений). При сравнении более чем двух групп применялся непараметрический тест Крускала-Уоллиса. Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена (rs).

Результаты и обсуждение: В процессе проводимого лечения отмечалось достоверное в сравнении с контрольной группой повышение МГ в 2–16 раз (выше 1280 нг/мл) ($p<0,001$). В контрольной группе уровень МГ составил 40 (40–80) нг/мл. Данные изменений уровня МГ, тяжести состояния по шкалам Apache II и SAPS II, органных дисфункций по шкале SOFA и % выявления ССВО на этапах лечения представлены в таблице 1.

Большое значение в развитии инфекционных осложнений имеет видовой состав микрофлоры. Проведенные исследования выявили, что грамположительные аэробы высевались в 66% случаев, грамотрицательная флора была обнаружена в 9%. Грибковая микрофлора – в 25% эпизодов. Результаты исследования микрофлоры у больных гемобластозами во время химиотерапии представлены в таблице 2.

Проведенный статистический анализ таблиц 2×2 показал, что отмечается взаимосвязь выявления синдрома системного воспалительного ответа с повышенным уровнем миоглобина ($\chi^2=11,39$, $p=0,0007$).

Выявлена высокая степень корреляции между тяжестью состояния больных, оцененной по шкале Apache II, и уровнем миоглобинемии ($rs=0,36$, $p=0,000$). Корреляционный анализ уровня миоглобинемии и тяжести состояния, оцененной по шкале SAPS II, показал статистически значимую прямую корреляцию этих показателей ($rs=0,274$, $t(N-2)=-2,903$, $p=0,0045$). Отмечена тесная взаимосвязь органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA, и уровнем миоглобинемии ($rs=0,259$, $t(N-2)=2,905$, $p=0,004$).

Было выявлено, что уровень сывороточного МГ среди умерших был достоверно выше в 4 контрольной точке: выжившие – 80 (20–320) нг/мл, умершие – 640 (640–640) нг/мл ($p=0,002$). Учитывая данный факт, для определения роли

Таблица 1

Изменения показателей тяжести состояния, органных дисфункций, % выявления ССВО и уровень МГ у больных гемобластозами в процессе лечения

Показатели	Контрольные точки исследования			
	1	2	3	4
Миоглобин (нг/мл)	80 (40-160)	160* (80-320)	320* (160-640)	120 (80-320)
% выявления ССВО	8,5	12,85	55,7	12,85
Баллы Apache II	9 (7-11)	9 (7-14)	16,5*(13-19)	9 (7-11)
Баллы	24	24	35*	26
SAPS II	(23-26)	(21; 29)	(29; 40)	(23; 34)
Баллы	2 (0-3)	2 (0-3)	4* (4-5)	3 (2-5)
SOFA				

*p<0,05 в сравнении с 1 контрольной точкой

Таблица 2

Данные исследования микрофлоры у больных гемобластозами в процессе лечения

Выделенные микроорганизмы	Абсолютное количесво случаев выявления	%
Грамположительные		
– S. aureus	2	3,6
– S. saprofiticus	3	5,4
– S. viridans	5	8,9
– S. epidermidis	7	12,5
– E. zymogenes	2	3,6
– E. faecalis	18	32
Грамотрицательные		
– E. coli	2	3,6
– K. pneumonia	1	1,8
– E. aeregenes	1	1,8
– P. aeruginosa	1	1,8
Грибы		
– C. albicans	8	14
– C. crusei	3	5,4
– Aspergillus spp	3	5,4

МГ как независимого фактора неблагоприятного прогноза мы использовали расчет множественной регрессии. За зависимый показатель был принят % летальности, определенный после расчета баллов по шкале Apache II. В качестве независимых переменных брали показатели гемограммы (гематокрит, лейкоциты, тромбоциты), уровни K^+ и Na^+ сыворотки крови, данные анализа газов крови (pH, HCO_3, pO_2, pCO_2), уровни миоглобина, креатинина, мочевины и билирубина, а также количество баллов шкалы SOFA.

Проведенный анализ показал независимую предиктивную роль уровня миоглобина (β=0,343; B=1,462; p=0,003) и баллов шкалы SOFA (β=0,46; B=1,993; p=0,000) (рисунок).

Комплексная оценка непрямых мышечных повреждений у больных гемобластозами является актуальным и малоизученным направлением. Обнаружение продуктов РМ у больных гемобластозами в процессе лечения послужило основанием для изучения динамики миоглобинемии и выявления связи этого явления с клиническими и биохимическими изменениями, ССВО, тяжестью состояния и органными дисфункциями.

Учитывая возможные механизмы РМ, наиболее вероятными причинами повреждения миоцитов могли быть прямое токсическое воздействие самих химиопрепаратов и продуктов распада бластных клеток, а также непрямое повреждение мышечной ткани в результате электролитных расстройств и нарушений кислотно-основного состояния, инфекций и системного воспаления.

Наиболее выраженные изменения гомеостаза отмечались в период миелотоксического агранулоцитоза, наличие ССВО в этот период в исследуемой группе составило 55%, что отразилось на выраженности органных дисфункций и РМ.

Выявленная прямая зависимость тяжести состояния и органных дисфункций с выраженностью мышечных повреждений согласуется с исследованиями последних лет, указывающих на развитие миопатии критических состояний у различных категорий больных. Миопатии яв-

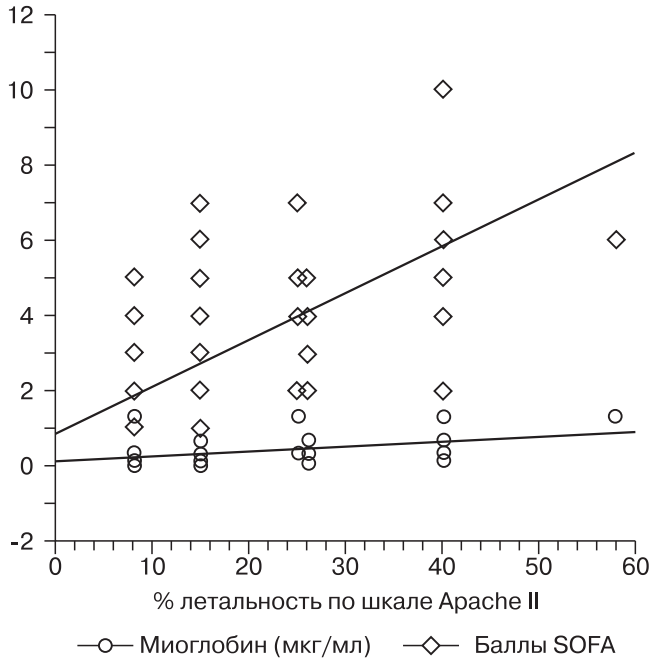

Рисунок. Взаимосвязь уровня миоглобина и выраженности органных дисфункций по шкале SOFA с % летальности, рассчитанным по шкале Apache II.

ляются частым осложнением сепсиса и полиорганной недостаточности [10, 14]. Исходя из полученных данных, повреждение мышечной ткани является ранним проявлением полиорганной дисфункции и может быть одним из ключевых звеньев развития порочного круга патогенеза СПОН. Высокий уровень МГ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Исследования последних лет подтверждают, что повреждения мышечной ткани, развивающиеся у больных в критических состояниях, ухудшают прогноз и могут приводить к увеличению летальности [5]. Учитывая токсические эффекты свободного миоглобина, продукты РМ в процессе лечения данной категории больных, по-видимому, играют существенную роль в развитии эндотоксемии и определяют тяжесть состояния больных.

Необходима разработка мер по предотвращению или уменьшению степени повреждения мышечной ткани у этой категории больных. Учет мышечных повреждений и их лечение позволяет улучшить прогноз при многих серьезных заболеваниях, включая синдром полиорганной недостаточности [1].

Выводы: У больных гемобластозами в процессе и после проведенной химиотерапии отмечается повышение уровня МГ в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии РМ.

Наибольшая выраженность РМ отмечается в период нейтропении, что связано с развитием ССВО.

Существует прямая зависимость между уровнем миоглобинемии, тяжестью состояния, оцененной по шкалам Apache II и SAPS II, и выраженностью органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA.

Повышенный уровень МГ может являться дополнительным критерием неблагоприятного прогноза у больных гемобластозами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Заугольников В.С., Теплова Н.Н.* Рабдомиолиз в клинической практике // Вятский медицинский вестник.– 2002.– № 3.– С. 7–11.
2. *Клиническая* онкогематология // Под ред. Волковой М.А. – М.: «Медицина», 2001.– 572 с.
3. *Титов В.Н., Кошкина Т.И., Волкова Е.И.* Миоглобин крови: диагностическое значение и методы исследования (обзор литературы) // Клиническая и лабораторная диагностика.– 1993.– № 1.– С. 3–10.
4. *Химиотерапия* опухолевых заболеваний. Краткое руководство / Под ред. Переводчиковой Н.И.– Москва.: «Практическая медицина», 2000.– 704 с.
5. *Burnham E.L., Moss M., Ziegler T.R.* Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects // J. Nutr.– 2005.– Vol. 135, № 7.– P. 1818–1823.
6. *D'Agnillo F., Alayash A.I.* A role for the myoglobin redox cycle in the induction of endothelial cell apoptosis // Free Radic. Biol. Med.– 2002. – Vol. 33, № 8.– P. 1153–1164.
7. *D'Agnillo F., Wood F., Porras C. et al.* Effects of hypoxia and glutathione depletion on hemoglobin- and myoglobin-mediated oxidative stress toward endothelium // Biochim Biophys Acta.– 2000.– Vol. 1495, № 2.– P. 150–159.
8. *Evison F.M., Rickenbacber P., Gratwobl A., Habertbur C. et al.* Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors // Swiss Med. Wkly.– 2001.– Vol. 131.– P. 681–686.
9. *Hinds C.J., Martin R., Quinton P.* Intensive care for patiens with medical complications of haematological malignancy: is it worth it? // Schweiz. Med. Wochenschr.– 1998.– Vol. 128.– P. 1467–1473.
10. *Hermans G., De Jonghe B., Bruyninckx F., Van den Berghe G.* Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy // Crit. Care.– 2008.– Vol. 12.– P. 238.
11. *Iwata M., Zager R.A.* Myoglobin inhibits proliferation of cultured human proximal tubular (HK-2) cells // Kidney Int.– 1996.– Vol. 50, № 3.– P. 796–804.
12. *Margolis D.* Rhabdomyolysis associated with high-dose cytarabine // Cancer Treat. Rep.– 1987.– Vol. 71, № 12.– P. 1325–1326.
13. *Miller A.B.* Reporting results of cancer treatment // Cancer.– 1981.– Vol. 47.– P.210–211.

14. *Motomura M.* Critical illness polyneuropathy and myopathy // Rinsho Shinkeigaku.– 2003.– Vol. 43, №11.– P.802–804.
15. *Reeder B.J., Sharpe M.A., Kay A.D., Kerr M. et al.* Toxicity of myoglobin and haemoglobin: oxidative stress in patients with rhabdomyolysis and subarachnoid haemorrhage // Biochem. Soc. Trans.– 2002.– Vol. 30, № 4.– P. 745–748.
16. *Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K.* Rhabdomyolysis // Am. Fam. Physician. – 2002. – Vol. 65, №5. – P.907–912.
17. *Singh D., Chander V., Chopra K.* Rhabdomyolysis // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.– 2005.– Vol. 27, № 1.– P. 39–48.
18. *Truica C.I., Frankel S.R.* Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: case report and review of literature // Am. J. Hematol.– 2002.– Vol.70, №4.– P.320–323.
19. *Zager R.A., Burkhart K.* Myoglobin toxicity in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca^{2+}, H_2O_2, and terminal mitochondrial electron transport // Kidney Int.– 1997.– Vol. 51, №3.– P.728–38.

УДК 616.11-089.5

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ АОРТОБЕДРЕННОГО БИФУРКАЦИОННОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С.В.Ковалев
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова

ANESTHESIA IN OPERATIONS AORTO-FEMORAL ARTERY BYPASS IN PATIENTS WITH LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

S.V.Kovalev
Pavlov State Medical University of St.Petersburg

© С.В.Ковалев, 2009 г.

Целью исследования было изучение гемодинамических эффектов эпидуральной блокады в сочетании с общей внутривенной анестезией пропофолом и фентанилом при аортобедренном бифуркационном шунтировании (АББШ) у больных с застойной сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%. Показано, что индукция мидазоламом, кетамином и фентанилом – метод выбора у пациентов с низкой ФВЛЖ, так как обеспечивает стабильность СИ, ОПСС и САД. Эпидуральная блокада при операциях АББШ может приводить к развитию синдрома низкого сердечного выброса, что требует коррекции инфузией добутамина. Методом выбора при коррекции артериальной гипотензии у пациентов с низкой ФВЛЖ может являться инфузия дофамина, тогда как у больных с сохраненной функцией левого желудочка достаточно применения микродоз мезатона.
Ключевые слова: синдром Лериша, аортобедренное бифуркационное шунтирование, эпидуральная анестезия, низкая фракция выброса левого желудочка, пациенты высокого риска.

The aim of the study was to examine the hemodynamic effects of epidural blockade combined with total intravenous anesthesia with fentanyl and propofol at aorto-femoral artery bypass surgery in patients with congestive heart failure and low left ventricular ejection fraction (LVEF less than 40%). Induction of anesthesia with midazolam, ketamine and fentanyl – a method of choice for patients with low LVEF as well as providing stability CI VSR and MAP. Epidural block can lead to the development of low cardiac output syndrome, which requires correction dobutamine infusions. In patients with the safeguarding of left ventricular function mesatone infusions was used.
Key words: Leriche's syndrome, aorto-femoral artery bypass, epidural anesthesia, low left ventricular ejection fraction, high risk patients.

Лечение больных со стенотически-окклюзионными заболеваниями брюшного отдела аорты является важным разделом ангиохирургии. Продолжает расти число выполняемых реконструктивных операций на брюшном отделе аорты [1, 3, 10, 11], при этом послеоперационная летальность продолжает оставаться значимой – от 1,3% [10] до 5,2% [11]. Одним из основных предикторов развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы является наличие у пациентов застойной сердечной недостаточности и низкой фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [4, 9, 14].

В современной анестезиологии существуют различные подходы к анестезиологическому обеспечению операций на брюшном отделе аорты, в частности, при аортобедренном бифуркационном шунтировании (АББШ). Преимущества использования эпидуральной блокады, как компонента анестезии, показаны во многих исследованиях [5, 12, 13, 17]. Нейроаксиальная блокада обеспечивает надежную ноцицептивную защиту и оптимизацию послеоперационного периода, а внутривенные анестетики короткого действия вызывают гипнотический эффект и быстрое восстановление сознания после операции. Однако существует мнение, что у пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы эпидуральная блокада в сочетании с общими анестетиками, в частности с пропофолом, может вызывать опасные гемодинамические сдвиги [2, 5, 6, 8]. Особенно это актуально у больных с застойной сердечной недостаточностью, когда системная ге-

модинамика характеризуется низким сердечным выбросом, а артериальное давление поддерживается за очень высокого общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [14, 16]. Такие пациенты крайне чувствительны к снижению постнагрузки под воздействием общих анестетиков и эпидуральной блокады [2, 15].

Целью исследования явилось изучение гемодинамических эффектов эпидуральной блокады в сочетании с общей внутривенной анестезией пропофолом и фентанилом при АББШ у больных с застойной сердечной недостаточностью и фракцией выброса менее 40% и разработка путей оптимизации гемодинамики на этапе развития эпидуральной блокады.

Материалы и методы. После одобрения Этическим комитетом СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова обследовано 54 пациента мужского пола в возрасте от 55 до 68 лет, которым выполнялось АББШ по поводу различных вариантов синдрома Лериша. В предоперационном периоде пациентам выполнялась эхокардиография с расчетом ФВЛЖ. В операционной систолическое и диастолическое артериальное давление, среднее артериальное давление (САД) измеряли в лучевой артерии прямым методом. Через правую внутреннюю яремную вену в легочную артерию вводили катетер Свана-Ганца, с помощью которого оценивали центральное венозное давление (ЦВД), систолическое и диастолическое давление в легочной артерии, среднее давление в легочной артерии (ДЛАср.), давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК). Сердечный выброс определяли методом термодилюции. На основе полученных данных с помощью монитора «Eagles 4000» и персонального компьютера рассчитывали сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), индекс ударной работы левого и правого желудочков сердца (ИУРЛЖ и ИУРПЖ), индекс общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС), индекс сопротивления легочных сосудов (ИСЛС).

В зависимости от величины ФВЛЖ больные были разделены на две группы – первую (n=21) с ФВЛЖ менее 40% и вторую (n=33) с ФВЛЖ более 40% и отсутствием клинических признаков недостаточности кровообращения.

Методикой обезболивания у всех пациентов была сочетанная эпидуральная блокада в нижнегрудном отделе 0,5% раствором маркаина (в общей средней дозе 78±5,8 мг) на фоне миоплегии ардуаном и ИВЛ кислородно-воздушной смесью в сочетании с инфузией пропофола (2,7±0,14 мг/кг×час) и фентанила (1,5 мкг/кг×час).

Для статистической обработки использовались методы непараметрической статистики с использованием стандартных пакетов прикладного статистического анализа SPSS, версия 10.0, реализуемых на PC Intel Pentium V Windows XP.

Результаты исследования. При исследовании центральной гемодинамики у пациентов первой группы при поступлении в операционную было выявлено снижение СИ до 1,5–2,3 л/мин×м^2, увеличение ИОПСС до 2220–3400 дин×с×см$^{-5}$×м^2, увеличение ДЗЛК до 17–26 мм рт. ст., что свидетельствовало о наличии застойной сердечной недостаточности. Во второй группе СИ был в пределах нормы, ИОПСС несколько повышен, а ЦВД и ДЗЛК были низкими, что отражало наличие предоперационной гиповолемии (рис. 1).

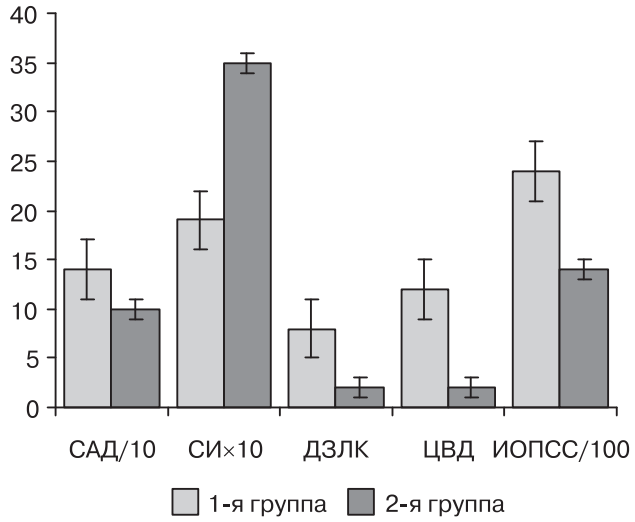

Рис. 1. Сравнение исходного состояния гемодинамики у больных первой и второй группы.

Учитывая низкие показатели СИ, в первой группе индукцию проводили мидазоламом (5 мг), кетамином (100 мг) и фентанилом (200 мкг), а во второй группе – мидазоламом (5 мг), пропофолом (200 мг) и фентанилом (200 мкг). У пациентов с высокой артериальной гипертензией дополнительно использовали внутривенное введение лидокаина в дозе 1,5 мг/кг для предупреждения прессорной реакции на интубацию трахеи.

Выбранная методика индукции в первой группе больных приводила к незначительному на 10–12% снижению ОПСС и САД, при этом СИ существенно не изменялся (табл. 1). Гипердинамической реакции в ответ на ларингоскопию и интубацию трахеи не отмечалось.

Во второй группе индукция закономерно приводила к более значительному снижению ОПСС и САД, СИ менялся недостоверно, опасного уровня артериальная гипотензия не достигала (табл. 2).

В первой группе пациентов после индукции эпидуральную анестезию выполняли путем дробного (по 2–3 мл) введения 0,5% раствора маркаина на фоне медленного в/в введения жидкости. Для инфузионной терапии использовали

Таблица 1

Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне индукции и эпидуральной блокады у пациентов 1-ой группы (M±m)

Показатели	Исходные значения	На фоне индукции	На фоне эпидуральной блокады	
			n=11	n=10
САД, мм рт. ст.	111±4,5	102,5±3,4	80±4,5***	48±6,4***
СИ, л×мин×м$^{-2}$	2,0±0,14	2,1±0,2	2,5±0,1***	1,5±0,12***
ЦВД, мм рт. ст.	10,2±2,5	11,6±0,5	7,2±1,0***	13,2±1,5
ДЗЛК, мм рт. ст.	17,6±1,8	13,4±1,0*	8,8±1,2***	18,7±1,2***
ДЛА$_{ср.}$, мм рт. ст	34,4±2,5	36±3,0	21±1,5***	32,2±2,5
ИОПСС, дин×с×см$^{-5}$×м$^{-2}$	2995±88	2880±42	2220±66***	1680±45***

* – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем, p⩽0,05;

** – различия достоверны по сравнению с предыдущим уровнем, p⩽0,05.

Таблица 2

Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне индукции и эпидуральной блокады у пациентов 2-ой группы (M±m)

Показатели	Исходные значения	На фоне индукции	На фоне эпидуральной блокады и инфузионной терапии
САД, мм рт. ст.	91±2,5	82,5±2,6*	80±2,6*
СИ, л×мин×м$^{-2}$	3,0±0,8	3,0±0,2	3,9±0,12***
ЦВД, мм рт.ст.	2,3±0,5	7,9±0,4*	5,2±0,6***
ДЗЛК, мм рт. ст.	5,8±1,2	7,8±1,8	8,3±0,8
ДЛА$_{ср.}$, мм рт. ст.	20,4±1,5	24±3,4	20±1,3
ИОПСС, дин×с×см$^{-5}$×м$^{-2}$	2210±58	1880±51*	1580±52***

* – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем, p⩽0,05;

** – различия достоверны по сравнению с предыдущим уровнем, p⩽0,05.

сочетание коллоидов и кристаллоидов в соотношении 1:1 в объеме 10,4±2,3 мл/кг. АДср. и ОПСС снижалось на 15–36% у всех пациентов, при этом у 11 (52,4%) больных СИ оставался практически неизменным, отмечалось снижение показателей ДЛА$_{ср.}$, ИСЛС и ДЗЛК, которые были повышены исходно (табл. 1). Обращает внимание, что изменения показателя ЦВД не коррелировали с уровнем ДЗЛК и СИ.

Однако у 10 (47,6%) больных снижение АДср. и ОПСС вызывало к снижению СИ на 18–26%, что сопровождалось повышением ДЗЛК и ДЛА ср. и приводило к дальнейшему прогрессированию артериальной гипотензии. При этом ишемические изменения сегмента *ST* на кардиомониторе отмечались лишь у одного пациента. Для купирования синдрома низкого сердечного выброса, исходя из гемодинамического профиля данного варианта острой сердечной недостаточности, необходимо увеличение показателя СИ без одновременного существенного возрастания ОПСС и ЧСС, что достигалось инфузией добутамина в дозе 3,2–6,5 мкг/кг×мин. На этом фоне отмечался рост показателей СИ и АДср., уменьшение ДЗЛК и ДЛАср., ОПСС существенно не изменялось (рис. 2). Это позволило продолжать инфузионную терапию в умеренном темпе под контролем показателей СИ и ДЗЛК, что также способствовало стабилизации гемодинамики.

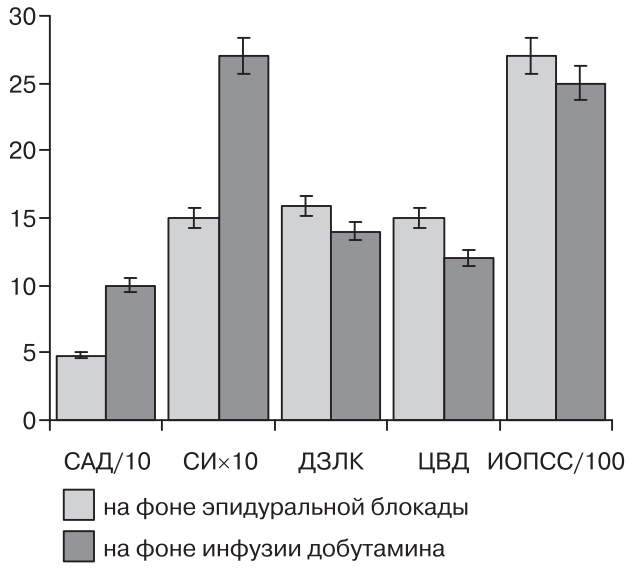

Рис. 2. Динамика показателей гемодинамики у больных первой группы на фоне инфузии добутамина.

Поддержание анестезии инфузией пропофола и фентанила на фоне эпидуральной блокады приводило к дальнейшему снижению ИОПСС на 15–24% у больных первой группы, при этом у 8 (38%) из них снижение постнагрузки вызывало снижение СИ и развитие артериальной гипотензии. В этом случае требовалось повышение СИ с одновременным увеличением ОПСС, что

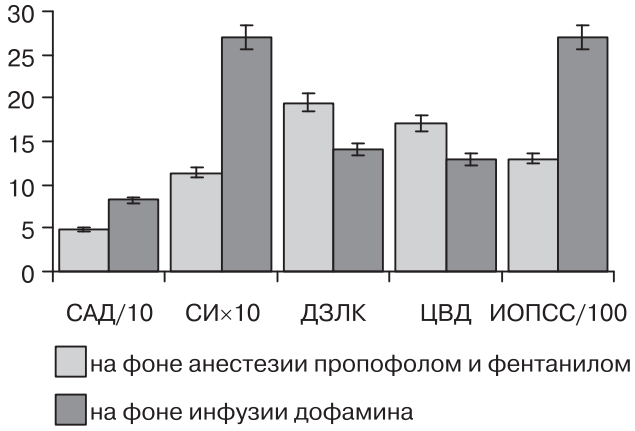

Рис. 3. Динамика показателей гемодинамики у части больных первой группы на фоне инфузии дофамина при развитии артериальной гипотензии.

достигалось инфузией дофамина в дозировке 5,7±0,8 мгк/кг×мин (рис. 3).

Во второй группе больных артериальная гипотензия развилась у 10 (30,3%) больных и была связана со снижением только ОПСС на 12–20%, СИ достоверно не изменялся. В этой связи коррекцию артериальной гипотензии проводили болюсными инъекциями микродоз (10–25 мкг) мезатона (рис. 4).

На этапах пережатия брюшного отдела аорты и снятия зажима, изменения гемодинамики были достаточно типичными в обеих группах пациентов, они не были связаны с эффектами общих

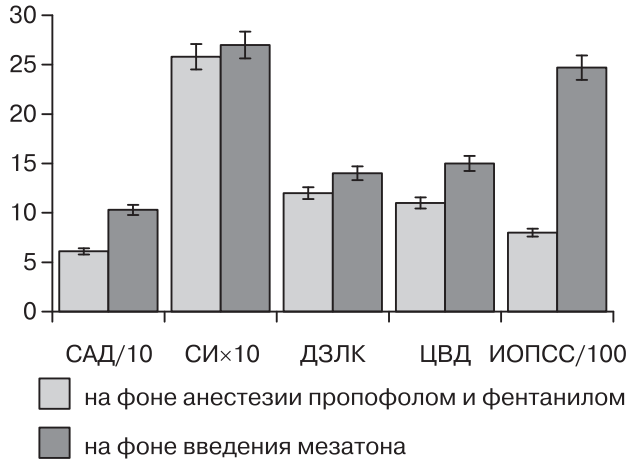

Рис. 4. Динамика изменений показателей гемодинамики у части больных второй группы на фоне введения мезатона при развитии артериальной гипотензии.

анестетиков и эпидуральной блокады, поэтому не обсуждаются в рамках данной работы.

Выводы: 1. Больные с ФВЛЖ менее 40% представляют группу повышенного риска развития гемодинамической нестабильности во время операций АББШ, что необходимо учитывать при выборе анестезиологической тактики.

2. Индукция мидазоламом, кетамином и фентанилом может быть методикой выбора у пациентов с низкой ФВЛЖ, так как обеспечивает стабильность СИ, ОПСС и САД.

3.Эпидуральная блокада при операциях АББШ может приводить к развитию синдрома низкого сердечного выброса, что требует коррекции инфузией добутамина.

4. Методом выбора при коррекции артериальной гипотензии у пациентов с низкой ФВЛЖ может являться инфузия дофамина, тогда как у больных с сохраненной функцией левого желудочка достаточно применения микродоз мезатона.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г.* Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1998 году.– М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.– 1999.– С. 57.
2. *Городецкий А.И., Силаев М.А., Фирсов А.С., Нечаев А.П.* Показания и противопоказания к проведению перидуральной, спинальной и сочетанной перидурально-спинальной анестезии в сосудистой хирургии // Тез. докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. Омск.– 2002.– С. 118.
3. *Кузнецов А.В.* Реконструктивная хирургия атеросклеротических поражений аорты и подвздошных артерий. // Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии, Архангельск.– 1996.– С. 37.
4. *Затевахин И.И., Матюшкин А.В., Толстов П.А. и др.* Оценка риска периоперационных кардиальных осложнений при плановых резекциях аневризм абдоминальной части аорты. // Русский медицинский журнал, 2005.– Т. 13.– № 4, С. 582–583.
5. *Зубков В.И., Зайченко П.А.* Выбор метода анестезии при реконструктивных операциях на аорте и основных сосудах нижних конечностей у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // Клиническая хирургия, 2004.– № 6.– С. 20–23.
6. *Малышев В.Д., Жданов А.М., Андрюхин И.М. и др.* Изменение центральной гемодинамики и проводящей системы сердца при тотальной внутривенной анестезии с использованием диприванa во время обширных абдоминальных операций // Анестезиол. и реаниматол., 1994.– № 6.– С. 7–9.

7. *Маркин С.М., Козлов И.А.* Новый общий анестетик ультракороткого действия пропофол. Анестезиол. и реаниматол, 1994.– № 6.– С. 49–53.
8. *Мизиков В.М.* Диприван (пропофол); фармакокинетика, фармакодинамика, применение // Вестн. интенс. терапии. М., 1995.– № 2.– С. 4–5.
9. *Покровский А.В., Фитилев С.Б., Склярова Е.А.* Значение резерва коронарного кровообращения в оценке частоты инфаркта миокарда при хирургическом лечении больных атеросклерозом аорты и ее ветвей // Ангиология и сосудистая хирургия.– 1995.– № 3.– С. 46 50.
10. *Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Репин О.Е. и др.* Прогресс в хирургическом лечении высоких окклюзий и аневризм брюшной аорты. // Первый Всесоюзный съезд сердечно-сосудистых хирургов. Тезисы докладов и сообщений, Москва, 1990.– С. 290–295.
11. *Сердечно-сосудистые* заболевания. // Бюллетень НЦССХ им. А.И.Бакулева, 2004.– Т. 5.– № 12.– С. 5.
12. *Baron J.F. et al.* Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery // Anesthesiology.– 1991.– Vol. 75.– P. 611.
13. *Delis K.T., Knaggs A.L., Mason P., Macleod K.G.* Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia alone on the venous hemodynamics of the lower limb. A randomized study. Thromb Haemost. 2004.– V. 92. T. 5.– P. 1003–1011.
14. *Detsky A.S., Abrams H.B. et al.* Cardiac assessment of patientsundergoing noncardiac surgery:a multifactorial risk index // Arch. Intern. Med. 1986.– V. 146.– P. 2131–2134.
15. *Garnett R.L., MacIntyre A., Lindsay P. et al.* Perioperative ischaemia in aortic surgery: combined epidural/general anaesthesia and epidural analgesia vs general anaesthesia and i.v. analgesia. // Can J Anaesth, 1996.– Vol 43.– № 8.– P. 769–777.
16. *Hensley F.A., Martin D.E.* A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 2nd ed. Little, Brown, 1995.– P. 1483.
17. *Wijeysundera D.N., Beattie W.S., Austin P.C., Hux J.E., Laupacis A.* Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. Lancet, 2008.– V. 372.– P. 562–569.

УДК 611.712-053.2-089

ВЫБОР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ ТОРАКОПЛАСТИКИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ: ВНУТРИМЫШЕЧНЫЕ ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ ИЛИ ЭПИДУРАЛЬНЫЙ БЛОК МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

Т.П.Мишина, П.А.Исалабдулаева, С.М.Махачев, А.Д.Магомедов
Медицинская академия последипломного образования, С-Петербург, Россия
Детская Республиканская клиническая больница им. Н.М.Кураева, г. Махачкала, Россия

POSTOPERATIVE ANALGESIA CHOICE AFTER THORACOPLASTY IN CHILDREN WITH CONGENITAL THORAX DEFORMATION: OPIOIDS I.M. OR EPIDURAL LOCAL ANAESTHETICS

T.P.Mishina, P.A.Isalabdulaeva, S.M.Makhachev, A.D.Magomedov
Saint-Petersburg medical academy postgraduate studies, Saint-Petersburg, Russia,
Kuraev children diseases clinical hospital, Makhachkala, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Исследована эффективность послеоперационного обезболивания эпидуральной инфузией бупивакаина (0,2 мг/кг×час) у 42 детей и опиоидными аналгетиками (1 мг/год жизни) у 17 детей после торакопластики по Палтиа, выполненной вследствие воронкообразной деформации грудной клетки. Анализ параметров гемодинамики, внешнего дыхания и визуальной оценки по шкале боли демонстрирует большую послеоперационную эффективность аналгезии эпидуральной инфузией бупивакаина. Опиоидные аналгетики не ухудшают альвеолярную вентиляцию при условии активного ведения послеоперационного периода. Начиная с вторых послеоперационных суток нет значительной разницы в эффективности анальгезии обоими методами.
Ключевые слова: дети, воронкообразная деформация грудной клетки, послеоперационное обезболивание, центральная гемодинамика, функция внешнего дыхания.

Was investigated the effectiveness of postoperative anesthetization by the epidural infusion of bupivacaine (0.2 mg/kg×hour) in 42 children and by opioid analgesics (1 mg/god of life) in 17 children after thoracoplasty on Paltia of the executed as a result of the funnel-shaped deformation chest. The analysis of the parameters of hemodynamics, external respiration and visual estimation according to the scale of pain demonstrates the large postoperative effectiveness of analgesia by the epidural infusion of bupivacaine. Opioid analgesics do not worsen alveolar ventilation with the condition of the active conducting of postoperative period. Beginning from the second postoperative day there is no substantial difference in the effectiveness of analgesia with both methods.
Key words: funnel-shaped deformation chest, postoperative analgesia, systemic hemodynamic.

Пациентам с резко выраженной деформацией грудной клетки показана хирургическая коррекция не только с целью необходимости устранения косметического дефекта, но, прежде всего, для предупреждения нарастающих с возрастом нарушений функции сердца и легких [2].

Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) — одна из часто встречаемых аномалий развития у детей в Дагестане (1:0,5–1,0 тыс. обследованных детей) — представляет собой вид врожденной патологии, характеризующийся западением внутрь грудины и хрящевой части ребер с образованием воронкообразного углубления на передней поверхности грудной клетки [3]. Частота обращения и хирургического лечения детей с ВДГК, по нашим данным, в ДГКБ г. Махачкалы составляет в среднем 2,85% от общего количества госпитализированных пациентов в год.

Выполняемая в нашей клинике торакопластика по Палтиа является высоко травматичной операцией. Нарушение каркаса грудной клетки и установка фиксирующей пластины приводит к повышению ее ригидности, что обусловливает гиповентиляцию. Эта процедура связана с сильной послеоперационной болью.

Постторакотомическая боль считается одной из наиболее интенсивных форм послеоперационной боли и анальгезия после торакальной операции имеет важное значение для стабилизации дыхательной функции [7].

Системные опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также региональная анальгезия, как, например, эпидуральный блок — наиболее часто используемые методы для послеоперационного обезболивания после торакопластики у детей [7].

Важно защитить пациента от операционного стресса, адекватно обезболить и как можно раньше восстановить спонтанное адекватное дыхание после операции. Этому отвечают многие современные методики. В педиатрической анестезиологии в последнее время все более популярной становится центральная регионарная анестезия как компонент общего обезболивания и вариант анальгезии после операции, которая позволяет значительно уменьшить концентрацию и дозировки применяемых ингаляционных и внутривенных анестетиков, наркотических анальгетиков во время операции. Целый ряд многоцентровых исследований последних лет убедительно демонстрирует высокую эффективность центральных блокад (ЦБ) [4]. Продленная эпидуральная анальгезия (ЭА) в послеоперационном периоде, по данным зарубежных и отечественных авторов, обеспечивает хорошую по эффективности послеоперационную анальгезию с сохранением сознания и низким риском респираторной депрессии [12]. Последние годы в стремлении поддержать эффективную концентрацию препарата предпочтение отдается методу постоянной инфузии местного анестетика в эпидуральное пространство.

Однако, исключительность метода ЭА для послеоперационного обезболивания, особенно последнее время, подвергается сомнению [4]. Некоторые опубликованные данные не подтверждают благотворное влияние ЭА на послеоперационную летальность и многие виды осложнений [8].

Моторная блокада на уровне грудных сегментов может вызывать снижение активности межреберных мышц и привести к уменьшению дыхательных объемов. Применение опиоидных анальгетиков в комбинации с местными анестетиками имеет побочные эффекты. Высока частота возникновения зуда, тошноты и рвоты [6].

Традиционное применение опиоидов внутримышечным введением по принципу pro re nata (по мере необходимости) является все еще наиболее часто используемым методом анальгезии в послеоперационном периоде. Легкость применения, дешевизна, постепенное развитие побочных эффектов, возможность оценки степени боли медицинскими работниками перед применением делает его безопасным, что крайне важно в педиатрической практике. Однако, по данным разных авторов, при этом до 60% пациентов отмечают неудовлетворительное качество послеоперационного обезболивания, одной из причин которой является значительная задержка между запросом анальгезии и ее последующим применением. Регулярное внутримышечное применение опиоидов (фиксированное по времени) обеспечивает улучшение анальгезии, хотя при этом следует избегать передозировки, особенно у детей, предупреждать тошноту и рвоту [6].

На западе популярна анальгезия опиоидами, управляемая пациентом (patient controlled analgesia — PCA) [10]. Однако, следует помнить, что послеоперационная боль подвержена динамическим изменениям, скорость введения доз при внутривенной инфузии определяется по принципу проб и ошибок, фиксированная скорость введения препарата не всегда может скорректировать анальгетическую потребность. Кроме того, требование дорогостоящего оборудования для обеспечения безопасности процедуры делает этот метод менее востребованным.

Выбор подходящих вариантов обезболивания и их адаптация к потребностям и возможностям каждой конкретной клиники — весьма актуальная задача.

Необходимо определить, являются или нет альтернативные традиционные методы хуже, эквивалентными или лучше, чем эпидуральная анальгезия.

Целью нашего исследования явилась оптимизация предупреждения кардиореспираторных осложнений путем улучшения обезболивания в ближайшем послеоперационном периоде у детей после торакопластики по Палтиа.

Материал и методы. Были обследованы 59 детей школьного возраста от 7 до 15 лет с ВДГК II и III степени, средний возраст 10,01±2,5, поступившие на плановое лечение в хирургическое отделение РДКБ г. Махачкалы. Всем пациентам выполнена торакопластика по методу Палтиа. 42 ребенка оперированы с использованием техники «сбалансированной» анестезии в комбинации с эпидуральной анальгезией, выполненной на уровне ThIV–ThVII (1 группа). У 17 детей обезболивание обеспечено «сбалансированной» анестезией, в основе которой лежала нейролептанальгезия (2 группа). Все больные оценены по шкале ASA и относились к I, II и III группам анестезиологического риска (табл. 1).

Методика общей анестезии во всех наблюдениях была стандартной. Премедикация проводилась за 35–40 минут до индукции внутримышечным введение растворов атропина и седуксена (или медазолама) в возрастных дозировках. Индукция общей анестезии осуществлялась ингаляцией закиси азота и кислорода с внутривенным введением ке-

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, весу, степени анестезиологического риска, продолжительности операции и осложнениям анальгезии внутри исследуемых групп

Группы	В\м промедол (n=17)	ЭА (n=42)
Пол		
М	12 (70,5%)	30 (71,4%)
Ж	5 (29,5%)	12 (28,6%)
Возраст, лет	9,54 (7–14)	10,2 (7–15)
Вес, кг	46,83 (30,28–43,25)	42,69 (29,25–49,26)
Степень риска ASA		
I	1 (5,8%)	4 (9,5%)
II	11 (64,7%)	32 (76,2%)
III	5 (29,4%)	6 (14,3%)
Продолжительность операции, час	3,04 (2,65–3,35)	3,2 (2,23–4,20)
Побочные эффекты		
Нет	13 (76,4%)	30 (71,5%)
Тошнота	4 (23,5%)	10 (23,8%)
Зуд	0	2 (4,7%)
Общее количество	4 (23,5%)	12 (28,5%)

тамина 2 мг/кг. После внутривенного введения миорелаксанта недеполяризующего действия листенона 2 мг/кг выполнялась оротрахеальная интубация трахеи. Поддержание анестезии проводилось ингаляцией закиси азота с кислородом (2:1), галотана в концентрации 0,2–0,4 об%, и внутривенным введением фентанила 4,5 мкг/кг×час и дроперидола 0,2 мг/кг×час во 2 группе наблюдаемых больных. В 1 группе пациентов на фоне ингаляционной поддерживающей анестезии осуществлялась центральная регионарная блокада. Пункция и катетеризация эпидурального пространства на уровне ThVI–ThVII выполнялись после интубации трахеи на фоне ингаляции галотана и закиси азота с кислородом. После установки и фиксации эпидурального катетера однократно вводился маркаин (бупивакаин) (2 мг/кг 0,5–0,25% раствор), общий объем не превышал 20 мл.

Всем пациентам проводилась контролируемая по объему ИВЛ с параметрами вентиляции, обеспечивающими $ETCO_2$ в пределах 33–38 мм рт. ст.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 3,04±0,17 часов. После операции пациенты были переведены в реанимационное отделение. В 1 группе продолжалась инфузия 0,125% раствора маркаина (бупивакаина) в дозе 0,2 мг/кг×час (0,15 мл/кг×час) в течение ближайших 48 часов послеоперационного периода. В некоторых случаях (осмотр, перевязка, жалобы на боль) анальгезия потенцировалась внутримышечным введением опиоидного анальгетика.

Обезболивание у детей 2 группы осуществлялось внутримышечным введением опиоидных анальгетиков (1% раствор промедола 1 мг/год жизни) в сочетании с метамизолом натрия (25% раствор — 0,1 мл/год жизни) или диклофенаком (0,5 мг/кг — пациентам старше 6 лет) внутримышечно 4–5 раз в сутки в течение первых 48 послеоперационных часов, по требованию. В дальнейшем, чередуя с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Интенсивность боли оценивалась с интервалами в течение двух первых послеоперационных суток по шкале Hannallah R.S. (табл. 2), оценка проводилась в отделении интенсивной терапии врачом-реаниматологом или медицинской сестрой.

У всех детей определялись показатели гемодинамики и внешнего дыхания до операции (1 этап), через 6 часов (2 этап), 12 часов (3 этап), 18 часов (4 этап), 24 часа (5 этап) и 48 часов после операции (6 этап исследования).

Центральную гемодинамику исследовали неинвазивным методом — УЗИ сердца на аппарате «SIM 7000 GFM SHALLENGE» (Н.Новгород — Италия, 1993). Для регистрации ЧСС и САД использовали следящие системы CARDIOCAP-II («Datex», Финляндия-Швеция).

Проводили измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления (САД), минутного и ударного объема сердца (МОС и УО), фракции выброса (ФВ), конечного диастолического объема (КДО). На основании перечисленных данных рассчитывались сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), удельное и общее периферическое сосудистое сопротивление (УПС и ОПСС), индекс КДО (ИКДО).

Состояние центральной гемодинамики, как известно, наиболее ярко отражает реакцию организма на стресс в результате рефлекторной активации симпатической нервной системы ноцицептивными стимулами. Кроме того, изменения показателей гемодинамики обсуждались в соот-

Таблица 2

Определение уровня беспокойства и боли по шкале Hannallah

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла
Эмоциональное беспокойство	Отсутствует	Легкая степень возбуждения	Значительно выражено
Двигательное беспокойство	Тело расслаблено, не двигается	Слабо выраженное беспокойство	Беспокойные хаотичные движения
Слезы	Отсутствуют	Успокаивается при разговоре	Безутешен, кричит

ветствии с влиянием на них используемых методов анальгезии.

Внешнее дыхание исследовано методом спирографии, использован аппарат «СМП 21/01-Р-Д» (Россия, Ростов-на-Дону). Измеряли частоту дыхательных движений (ЧСС), дыхательный объем (ДО), минутный объем дыханий (МОД), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), резервный объем выдоха (PO_e), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение РОе к резервному объему вдоха (PO_e/PO_i). Показатели оценивали в абсолютных величинах и в процентах от средних должных значений в соответствии с границами нормы и отклонениями от них, приведенных в руководствах и справочниках по спирографии [1].

Исследования внешнего дыхания позволяли оценить эффективность анальгезии по степени восстановления мышечной силы, выяснить характер изменений с целью выявления факторов риска бронхолегочных нарушений.

Полученные данные обрабатывали методом математической статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Показатели представлены в виде M±m.

Результаты исследований и их обсуждение. Выход из анестезии: восстановление сознания и спонтанного дыхания происходил быстрее у пациентов 1 группы. К концу операции у всех детей первой группы было восстановлено самостоятельное дыхание, уже в операционной произведена экстубация трахеи. Отмечалось быстрое пробуждение, ясное сознание, возможность контакта. Оценка по шкале Hannallah показала различие в степени аналгезии между группами на ранних этапах исследования. В первые часы после операции реакция на боль в первой группе не превышала 2 балла (рисунок). В этой группе детей, которым было продолжено проведение ЭА, болевые ощущения исчезали полностью: жалоб на боль в области послеоперационной раны в покое и при кашле не было. Во второй группе у трети больных оценка составляла 2 балла и выше. Дети были более беспокойны, слезливы. В первые часы после эстубации отмечалось дремотное состояние, болезненность в области раны и непродуктивность кашля. Но уже к концу первых послеоперационных суток степень анальгезии в обеих группах не различалась.

В первой группе детей об адекватности анальгезии свидетельствовали и показатели гемодинамики (табл. 3). САД оставалось стабильным на всех этапах исследования, и было ниже, чем у детей 2-ой группы. Сердечный выброс на протяжении всего периода наблюдения не менялся. ЧСС повышалась максимально на 22% от дооперационной величины (см. табл. 2). Надо отметить достоверное снижение ударного объема, сопровождаемое уменьшением преднагрузки (ИКДО снижался более чем на 25% от исходной величины). Наибольшие изменения УО и ЧСС приходились на утренние часы вторых послеоперационных суток: через 18 часов наблюдения. У 9 детей (21%) в это время ЧСС превышала 120 в мин. при отсутствии других признаком неэффективности анальгезии. Достоверно более низкие значения СИ, ИКДО и УПС в этой группе больных относительно показателей на тех же этапах исследования во второй группе, по нашему мнению, были вызваны относительной гиповолемией и сердечно-сосудистой депрессией, вызванной негативными последствиями инотропного действия грудной эпидуральной анальгезии [11]. Мы не видели в нашем исследовании отличий в систолическом и диастолическом артериальном давлении. Однако, пациенты в группе с эпидуральным блоком быстрее показали снижение систолического артериального давления и ЧСС, чем дети 2-й группы.

Отрицательным фактом являлось достоверное сохранение тахикардии у большинства паци-

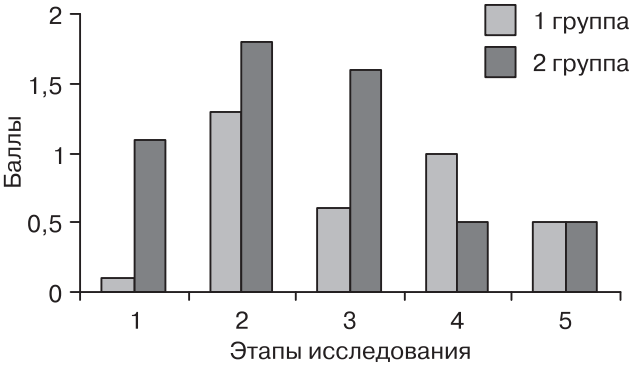

Рисунок. Оценка обезболивания по шкале Hannallah R.S.

Таблица 3

Показатели гемодинамики в послеоперационном периоде (M±m) в зависимости от вида обезболивания

Показатель	Группы	Этапы наблюдения					
		1	2	3	4	5	6
УИ, мл/м^2	1	43,17±1,22	36,65±1,71*	37,14±1,84*	40,77±1,58*	40,11±2,00	42,12±0,56
	2	43,08±2,81	43,62±3,01	42,26±0,56	46,08±2,51	45,39±3,23	43,12±0,31
СИ, л/мин • м^2	1	3,78±0,12	3,92±0,24**	3,96±0,26**	3,59±0,16	3,67±0,26**	3,85±0,61
	2	3,48±0,31	4,43±0,53	4,26±0,56	3,90±0,57	4,11±0,51*	3,9±0,56
ЧСС в мин$^{-1}$	1	86,6±2,41	102,69±6,05*,**	99,38±3,98*	99,38±3,98*,**	105,92±4,33*	100,62±2,41**
	2	85,92±2,27	115,36±4,81*	108,18±4,98*	113,09±5,23*	116,36±4,12*	112,18±4,18
ИКДО, мл/м^2	1	54,50±1,34	47,71±2,45	56,74±0,49	44,26±2,18*	56,68±0,97	53,84±0,94
	2	54,04±2,70	52,50±3,35**	53,31±3,72	54,05±2,47**	53,69±2,73	56,36±2,47
УПС, усл. ед.	1	24,78±2,62	21,29±2,09	21,60±1,54	23,11±1,27	23,12±1,85**	24,27±1,58**
	2	27,36±6,04	19,56±3,97	21,72±4,51	24,27±4,51	18,93±2,91	19,87±6.40
ОПСС, дин • с/см^2	1	1466,0±61,49	1308,3±88,57	1342,13±54,16	1490,63±84,01	1334,43±91,01	1401,15±77,75
	2	1387,9±97,53	1364,0±77,19	1133,37±119,7	1138,47±184,7	1163,78±70,77	1221,96±112,7
САД, мм рт. ст.	1	80,51±1,81	81,2±3,11	77,12±3,08	76,8±6,9	74,73±3,10	78,76±6,9
	2	80,51±2,83	82,04±4,30	81,02±3,21	81,18±2,81	80,77±2,76	80,21±3,67
ФВ	1	0,81±0,09	0,73±0,04*	0,78±0,02*	0,84±0,01	0,81±0,08	0,80±0,09
	2	0,79±0,09	0,77±0,06	0,78±0,01	0,84±0,02	0,76±0.02	0,78±0,06

Примечание: * — достоверность отличия по сравнению с исходными данными $p<0,05$; ** — достоверность отличия по сравнению с данными 2 группы, $p<0,05$.

ентов 2-й группы на всех этапах исследования, что свидетельствовало о недостаточной эффективности подавления ноцицептивных проявлений гемодинамических реакций. СИ превышал дооперационные значения на 25–30% за счет тахикардии, УИ умеренно повышался (см. табл. 3). Таким образом, гемодинамические изменения при традиционных методах обезболивания имели скорее симпатоадреналовую природу в результате недостаточной блокады ноцицептивной чувствительности. Периферическое сосудистое сопротивление недостоверно снижалось, что, вероятно, обусловливало отсутствие роста АД.

Данные спирографии до операции свидетельствовали о преобладании рестриктивных нарушений у детей с ВДГК: снижение резервного объема вдоха на 46,5%, учащение дыхания на 17%, уменьшение ЖЕЛ на 20% и ФЖЕЛ на 11% относительно средних возрастных величин, повышение отношения $РО_{выд}/РО_{вд}$ (табл. 4). Умеренные изменения показателей спирографии клинически не проявлялись. Газообмен был удовлетворительный.

В ближайшем послеоперационном периоде в 1-й группе больных проведение исследования внешнего дыхания было возможным уже через 3 часа после операции. Тогда как у детей 2-й группы, исследования в этот период не осуществлялись, так как в ближайшем послеоперационном периоде продолжалась пролонгированная ИВЛ. 73,4% пациентов были экстубированы после восстановления адекватного спонтанного дыхания спустя 2,5±0,1 часа, остальным — ИВЛ проводилась более трех часов (4,0±0,57 часов). Больные этой группы в последующем были насторожены и боялись каких-либо манипуляций и проведения клинических тестов.

Установлено, что у детей 1-й группы ЧДД достоверно не менялась, максимальное увеличение частоты дыхания (в среднем на 18,4%) наблюдали в утренние часы 2-х послеоперационных суток. ДО на всех этапах исследования оставался в пределах нормы. Резервные объемы вдоха и выдоха, ЖЕЛ, ФЖЕЛ к концу первых суток все еще оставались значительно сниженными. Динамические показатели спирографии, требующие физических усилий ($ОФВ_1$, $РО_e$) на всех этапах исследования были значительно снижены.

У детей 2-й группы наблюдалось увеличение ЧДД, особенно заметное первые сутки после операции (в среднем на 36,4%). ЧДД не различалась на всех этапах исследования между группами. МОД был достоверно ниже дооперационной величины на всех этапах исследования за счет малого дыхательного объема. Достоверные различия в величине МОД отмечены и между группами. Только к концу первых суток после операции ДО достигал нижней границы нормы, но это не приводило к увеличению МОД. Надо отметить более быстрое увеличение резервного объема выдоха по сравнению с резервным объемом вдоха, что в сочетании с высоким индексом Тиффно у большинства больных этой группы указывало на рестриктивные нарушения. Показатели, требующие мышечной силы: $ОФВ_1$, $РО_e$, а также ЖЕЛ и ФЖЕЛ

Таблица 4

Показатели спирографии в послеоперационном периоде (M±m) в зависимости от вида обезболивания

Показатель	Группы	Этапы исследования					
		1	2	3	4	5	6
ДО мл/кг	1	12,51±1,26	5,84±0,48	8,25±1,18*	8,19±0,32	7,94±0,43*	9,13±1,46
	2	11,15±0,99		6,81±0,84	6,46±0,43*	8,23±0,43	8,64±0,19
МОД л/кг	1	0,23±0,01	0,14±0,07	0,20±0,02	0,23±0,02**	0,21±0.03**	0,23±0,02**
	2	0,23±0,02		0,18±0,01*	0,17±0,06*	0,16±0,02*	0,17±0,05
ЧДД в 1 мин	1	24,92±2,27	22,4±0,65	27,07±0,32	29,5±3,02	28,67±5,18	24,36±2,27
	2	19,80±0,96		27,20±2,62	27,0±1,65*	22,0±1,93	25,30±2,27
ЖЕЛ мл/кг	1	57,76±2,24	25,56±1,58*	22,81±2,07	21,62±1,94	29,94±2,75	34,43±2,63
	2	60,54±2,62		19,16±1,37*	25,89±4,39*	50,66±8,62	43,06±2,63
ФЖЕЛ мл/кг	1	49,34±2,40	23,62±2,95	20,30±0,61	18,80±1,18	29,52±2,98*	33,95±2,45
	2	55,91±5,99		20,77±1,88*	25,32±3,88	47,71±7,42	38,00±5,14
РОе/РОi	1	0,68	1,62	2,02*	0,97	0,67	0,62
	2	0,68		0,88	1,27	1,41	1,55
$ОФВ_1$ мл/кг	1	43,21±2,40	22,97±2,99	17,31±0,43	17,10±3,07	25,98±2,61*	29,87±2,40
	2	48,21±2,89		19,13±2,01*	20,65±3,26	38,20±5,24	32,47±8,27
РОе мл/кг	1	15,95±2,77	13,21±1,48	12,19±1,13**	9,047±2,11	8,37±1,75**	9,62±3,77**
	2	22,64±3,97		6,69±1,77*	11,85±2,14*	23,43±6,54	19,75±3.82

Примечание: * — достоверность отличия по сравнению с исходными данными p<0,05, ** — достоверность отличия по сравнению с данными 2 группы, p<0,05.

восстанавливались быстрее по сравнению с теми же данными у пациентов 1 группы.

Не было различий между группами в побочных проявлениях обезболивания: тошнота наблюдалась у 23,5% детей в 1-й группе и 23,8% детей 2-й группы (см. табл. 1).

Таким образом, становится очевидным факт, что у больных, оперированных под общей многокомпонентной сбалансированной анестезией в сочетании с ЭА, продолжаемой после операции, послеоперационный период протекает комфортнее. Быстрое пробуждение, ранняя нормализация дыхательного объема и МОД создавали ощущение удовлетворительного дыхания, возможность безболезненного откашливания способствовала предупреждению возможных легочных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и сокращала сроки пребывания пациентов в реанимационном отделении (в среднем 2,1±0,35 суток против 3,2±0,41 во 2 группе). Более высокие значения МОД и ДО в 1-й группе можно объяснить тем, что эпидуральная анальгезия устраняет потенциальные недостатки применения высоких доз наркотиков: седацию и угнетение дыхания [5]. В этом проявляется благотворное влияние грудного эпидурального обезболивания по сравнению с системным действием опиоидных препаратов на дыхание: улучшение диафрагмальный функции с более ранней мобилизацией [9].

Снижение динамических показателей спирографии, зависящих от силы выдоха: $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $РО_е$, а также силы дыхательных мышц были обусловлены, вероятно, моторной блокадой, создаваемой ЭА [1]. Применение дыхательной гимнастики, ПДКВ являлись профилактической мерой обеспечивающей улучшение проходимости бронхов. Газовый состав артериальной крови не отличался от нормы.

Дети 2-й группы, несмотря на более быстрое восстановление ЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $РО_е$, испытывали дискомфорт в связи с достоверно низкими МОД и ДО, обусловленными респираторной депрессией и усилением рестриктивных нарушений. В покое дыхание было поверхностным. Выявлены более высокие показатели $Р_{кап}СО_2$ по сравнению с первой группой. Однако, более быстрое увеличение ЖЕЛ и показателей, требующих усилий выдоха (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $РО_е$), создает хорошие условия для профилактики ателектазов и инфекционных осложнений у детей этой группы при активном ведении ближайшего послеоперационного периода.

Умеренная сердечно-сосудистая депрессия, выявленная нами на ранних этапах исследования в первой группе пациентов, была устранима увеличением объема инфузионной терапии под контролем ИКДО и ФВ при УЗИ сердца.

Анальгезия, достигнутая блоком спинального ноцицептивного пути передачи импульса, и потенцируемая малыми дозами опиоидных анальгетиков (1–2 мг/кг в сутки), обеспечивающих умеренную седацию, имеет преимущество. Экзогенные опиоиды, вызывая супраспинальное ингибирование боли, обеспечивая общую анальгезию, опасны побочными эффектами. Наиболее

явные из них — депрессия дыхания. Уменьшение их проявлений может быть достигнуто снижением применяемой дозы опиоидов на фоне действия ингибитора циклооксигеназы (ЦОГ), действующего на уровне трансдукции (диклофенак).

В целом, при оценке тяжести состояния, функциональные показатели считаются более надежными, чем клинические, и обычно им отдают предпочтение. В этой связи исследование внешнего дыхания в процессе наблюдения в ближайшем послеоперационном периоде у детей, оперированных по поводу ВДГК, позволяет объективно оценить дыхательную функцию, провести превентивную терапию при выявленных нарушениях, обеспечить дыхательную гимнастику даже при непосредственном выполнении спирографии.

Достаточно высок процент детей, которым выполнение пункции эпидурального пространства в связи с патофизиологическими причинами, техническими трудностями или родительским отказом было невозможно. В свете вышеизложенного не следует снимать со счета традиционный метод обезболивания опиоидными анальгетиками.

Выводы

1. Эпидуральная анальгезия местными анестетиками по сравнению с системным действием наркотических анальгетиков в ближайшем послеоперационном периоде у детей с ВДГК обеспечивает более качественное обезболивание по данным оценки по шкале Hannallah, а также по результатам исследования внешнего дыхания и гемодинамики.

2. При наличии регионарного блока в ближайшем послеоперационном периоде необходим строгий контроль преднагрузки.

3. Опиоидные анальгетики, вызывая респираторную депрессию, не ухудшают альвеолярную вентиляцию при условии активного ведения послеоперационного периода.

4. Пролонгированный обезболивающий эффект, создаваемый ЭА, улучшает качество жизни детей в ближайшем послеоперационном периоде и дает экономический эффект, сокращая сроки ИВЛ и нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии (2–3 суток против 3–5 дней при традиционном обезболивании).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анохин М.И.* Спирография у детей. Москва, «Медицина», 2003.– 118 с.
2. *Плякин В.А.* Изменение функции внешнего дыхания у детей с врожденной деформацией грудной клетки. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д.Царегородцева / – вып. 4, Москва, 2004.– С. 38–39.
3. *Полюдов С.А., Горицкая Г.А., Веровский В.А., Гуз В.И.* Врожденная деформация грудной клетки у детей.– Детская больница. 2005.– № 4.— С. 34–39.
4. *Butkovic D, Kralik S, Matolic M, Kralik M, Toljan S, Radesic L.* Postoperative analgesia with intravenous fentanyl PCA vs epidural block after thoracoscopic pectus excavatum repair in children – British journal of anaesthesia. 2007.– V. 98, № 5.– P. 677–681.
5. *Cassady J.F. jr, Lederhaas G., Cancel D.D, Cummings R.J., Loveless E.A.* A randomized comparison of the effects of continuous thoracic epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia after posterior spinal fusion in adolescents // Reg Anesth Pain. Med.– 2000.– V. 25, № 3.– P. 246–253.
6. *Cucchiaro G., Farrar J.T., Guite J.W., Li Y.* What postoperative outcomes matter to pediatric patients? // Anesth Analg.– 2006.– V. 102.– № 5.– P. 1376–1382.
7. *Hammer G.B.* Pediatric thoracic anesthesia.– Anesth Clin North Am.– 2002.– V. 20. № 1.– P. 153–180.
8. *Nishimori M., Ballantyne J.C., Low J.H.* Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery // Cochrane Database Syst Rev.– 2006.– V. 9. № 3.– CD005059.
9. *Licker M., Spiliopoulos A., Tschopp J.M.* Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery // Br J Anaesth.– 2003.– V. 91, № 4.– P. 525–531.
10. *Momeni M., Crucitti M., De Kock M.* Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain // Drugs.– 2006.– V. 66. № 18.– P. 321–337.
11. *Veering B.T., Cousins M.J.* Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia // Anaesth Intens Care.– 2000.– V. 28. № 6.– P. 620–635.
12. *Weber T., Mдtzl J., Rokitansky A., Klimscha W., Neumann K., Deusch E.* Medical Research Society. Superior postoperative pain relief with thoracic epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia after minimally invasive pectus excavatum repair // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.– 2007.– V. 134, № 4.– P. 65–70.

УДК 159:614.23:616-089.5

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У ВРАЧЕЙ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

А.Ю.Ловчев, В.А.Корячкин, Д.Н.Уваров
Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

THE INFLUENCE OF SOCIAL-PSYCHOLOGICAL FACTORS IN PROFESSIONAL DISADAPTATION SYNDROME AMONG ANESTHESIOLOGISTS

A.Y.Lovchev, V.A.Koryachkin, D.N.Uvaruv
Pavlov State Medical University of St.Petersburg

© А.Ю.Ловчев, В.А.Корячкин, Д.Н.Уваров, 2009 г.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния социума на выраженность проявлений синдрома профессиональной дезадаптации у врачей анестезиологов-реаниматологов. Проведено анонимное анкетирование 487 врачей анестезиологов-реаниматологов Санкт-Петербурга (n=325), Архангельска (n=97) и Рязани (n=65) в больницах, круглосуточно работающих в режиме «скорой помощи». Использовались анкеты WHO QL-100 степени удовлетворенности своей работой с расчетом индекса удовлетворенности. Социально-психологические факторы производственного процесса врачей анестезиологов-реаниматологов способствуют развитию состояния хронического стресса, что является предпосылкой возникновения синдрома профессиональной дезадаптации. Индекс удовлетворенности профессией, как степень социального оптимизма, составил в СПб – 0,33; в Рязани – 0,43, и в Архангельске – 0,47, что указывает на возрастание количества врачей, испытывающих неудовлетворение работой, в зависимости от степени урбанизации. Частота и выраженность синдрома профессиональной дезадаптации напрямую зависят от степени урбанизации.
Ключевые слова: анестезиолог-реаниматолог, синдром профессиональной дезадаптации, индекс профессиональной удовлетворенности.

The aim of our study was to determine the influence of society on the express manifestation of the professional disadaptation syndrome among anesthesiologists. An anonymous survey of Anesthesiologists 487 Saint-Petersburg (n=325), Arkhangelsk (n=97), Ryazan (n=65) emergence hospitals using a questionnaire WHO QL-100, and Index of job satisfaction. Socio-psychological factors contribute to the development of the anesthesiologists chronic stress, which is a prerequisite for the emergence of professional disadaptation syndrome (PDS). Index of job satisfaction was in St.Petersburg – 0,33; in Ryazan – 0,43, and in Arkhangelsk – 0,47, which indicates the increasing number of doctors who have dissatisfaction with the work, depending on the degree of urbanization. The frequency and the severity of professional disadaptation syndrome is directly dependent on the degree of urbanization
Key words: anesthesiologists, professional disadaptation syndrome, index of job satisfaction.

В последнее десятилетие показатели здоровья медицинских работников в России неуклонно ухудшаются: постоянно растет общая и профессиональная заболеваемость, инвалидизация, смертность в трудоспособном возрасте [1], что в совокупности с ухудшением социально-экономической обстановки в стране способствует снижению качества оказания медицинской помощи населению.

Одним из первых признаков нездоровья врачей является развитие синдрома профессиональной дезадаптации, который потенциально заложен в любую, в том числе и медицинскую, профессиональную деятельность [2]. Дезадаптация представляет собой динамический патологический процесс, пусковым механизмом которого, как правило, является хронический стресс.

Адаптация к социальной среде всегда имеет свое выражение в эмоциональных и мотивационно-волитивных процессах, поскольку приспособление к окружению зависит от того, как человек определяет ситуацию и каково его эмоциональное состояние, что играет существенную роль во внутренней жизни человека, в регуляции

его поведения и системе межличностных отношений [3]. С этой точки зрения исследование степени выраженности проявлений профессиональной дезадаптации у врачей анестезиологов-реаниматологов невозможно без учета влияния социума на профессиональную деятельность.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния социума на выраженность проявлений синдрома профессиональной дезадаптации у врачей анестезиологов-реаниматологов.

Материалы и методы. После одобрения Этическим комитетом СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в период с 2006 по 2008 гг. проведено анонимное анкетирование 487 врачей анестезиологов-реаниматологов Санкт-Петербурга (n=325), Архангельска (n=97) и Рязани (n=65) в больницах, круглосуточно работающих в режиме « скорой помощи». Средний возраст исследуемых составил 42,6±2,3 г. Критериями включения в исследование являлись согласие врачей на участие в эксперименте и отсутствие хронических заболеваний в анамнезе; критериями исключения – отказ от участия в эксперименте и наличие хронических соматических заболеваний. Использовались анкеты WHO QL-100, рекомендованные ВОЗ для европейской модели управления здоровьем, окружающей средой и безопасностью на рабочем месте [4], адаптированные с учетом специфики врачебной профессии для условий России. Уровень социального оптимизма оценивался по степени удовлетворенности своей работой с расчетом безразмерного индекса, изменяющегося от минус 1 до плюс 1 и рассчитываемого по формуле:

$$In = [(a-d) + (b-c)/2]/n \ ,$$

где: a – число респондентов, ответивших на вопрос о степени удовлетворенности работой положительно («да, «удовлетворен»), b – «скорее удовлетворен, чем не удовлетворен», d – «нет, не удовлетворен», n – число лиц, участвующих в опросе.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных пакетов прикладного статистического анализа SPSS, версия 9, реализуемых на PC Pentium IV, Windows XP.

Результаты исследования и их обсуждение. На вопрос об удовлетворенности своей профессиональной деятельностью положительно ответили 136 (27,9%) врачей: 76 (23,6%) анестезиологов СПб, 23 (34,7%) анестезиологов Рязани, и 37 (38,3%) анестезиологов Архангельска. Ответ «скорее удовлетворен, чем неудовлетворен» выбрали 182 (37,3%) врачей: 118 (36,4%) анестезиологов СПб, 25 (38,6%) Рязани и 39 (40,3%) Архангельска. Полностью неудовлетворенны своей работой 129 (26,4%) анестезиологов: 98 (30,2%) врачей СПб, 14 (22%) Рязани, и 17 (18%) Архангельска.

Индекс удовлетворенности профессией, как степень социального оптимизма, составил в СПб – 0,33, в Рязани – 0,43, в Архангельске – 0,47, что указывает на возрастание количества врачей, испытывающих неудовлетворение работой, в зависимости от степени урбанизации. Только 112 (34,6%) врачей анестезиологов СПб повторно выбрали бы свою профессию, если бы им был бы предоставлен такой выбор. В Рязани этот показатель составил 25 (38,2%), в Архангельске – 41 (42,3%). В СПб, Рязани и Архангельске 212 (65,4%), 34 (51,8%) и 36 (37,7%) врачей анестезиологов соответственно попытались бы реализовать себя в другой профессии. Однако лишь каждый третий врач в СПб (32,7%) абсолютно уверен в том, что легко найдет себе работу, уйдя с сегодняшнего мест, тогда как в Рязани – каждый шестой (16,7%), а в Архангельске каждый седьмой (14,3%). Врачи анестезиологи всех трех городов отметили, что за последние три года интенсивность их труда значительно возросла (87%, 85% и 81% соответственно).

Анализ анкет показал, что 485 (99,6%) анестезиологов помимо основной работы вынуждены совмещать: по основной специальности в том же ЛПУ – 37%, в другом ЛПУ – 8%; в другой врачебной специальности – 11%; вне медицинской деятельности – 16%, в коммерческих фирмах – 5%. Анализ приоритетов при возможности выбора вида трудовой деятельности в медицине показал, что больше половины врачей (57,6%) готовы на еще большую интенсивность труда при условии увеличения заработной платы.

В последние годы все более актуальным становится понятие «производственного обусловленного стресса, как феномена эмоционального, поведенческого и психологического реагирования на аспекты, связанные с профессиональной средой» [5,6,7,8], что нашло на наш взгляд наиболее полное отражение в вопросах использованной нами анкеты (таблица).

По результатам опроса, подавляющее большинство врачей (96,9%) в числе причин профессионально обусловленного стресса поставили на первое место группу факторов повышенной напряженности труда, которую характеризовали вариантами ответов, как «слишком напряженная работа», «ненормированный труд», «чрезмерная производственная нагрузка», «слишком большая ответственность» и «слишком много изменений на работе».

Вторая группа причин стресса представлена субъективными ощущениями переутомления или несоответствия своих возможностей и резервов организма производственным нагрузкам, на что указали 212 (65,2%) анестезиологов СПб, 41 (62,7%) Рязани и 58 (59,4%) Архангельска.

Таблица

Сравнительный анализ причин профессионального стресса у врачей анестезиологов-реаниматологов

Причины нервозности, тревоги, стресса на работе	СПб (n, %)	Рязань (n, %)	Архангельск (n, %)
1.Повышенная напряженность труда	97,3	96,8	96,6
Слишком напряженная работа	41,7	39,6	39,2
Ненормированный труд	20,6	18,4	17,9
Чрезмерная производственная нагрузка	21,7	20,3	19,1
Слишком большая ответственность	19,3	18,9*	18,7
Слишком много изменений на работе	12,9	11,4	9,7
2. Субъективное ощущение переутомления или несоответствия	65,2	62,7	59,4
Моя работа изматывает меня умственно	22,1	20,6	19,9*
Моя работа изматывает меня физически	36,2	26,8	24,6
Не успеваю выполнить необходимый объем работы	12,6	9,7	7,6
Испытываю затруднения в понимании письменных инструкций	8,4	6,3	5,7
Мои обязанности не согласуются друг с другом	6,2	5,2*	4,3
3.Неудовлетворенность собой или окружающим	60,3	53,2	46,4
Не удовлетворен тем, как и что я делаю	12,8	8,9	7,6
Не получаю поддержки того, что делаю	8,3	6,9	7,1
Чувствую себя изолированным от коллег	36,4	19,8	13,7
Испытываю затруднения в разговоре с пациентами и коллегами	6,5	5,1	5,3
Результат сделанного от меня не зависит	28,7*	16,7	14,9
4.Ощущение чувства несправедливости	7,2	5,8	4,3
Со мной несправедливо обращаются на работе	2,8	1,4	1,2
Меня третируют на работе	2,1	1,9	1,6
Конфликт с коллегами по работе	2,3	1,4	1,3
Испытываю дискриминацию	1,4	0,9*	0,7*
Подвергаюсь сексуальным домогательствам	0,9	0,3	–

* – $p<0,05$.

В третью группу были объединены ответы, представленные утверждениями, характерными для различных стадий синдрома профессиональной дезадаптации, который был выявлен у 196 (60,3%) анестезиологов СПб, 35 (53,2%) анестезиологов Рязани и 45 (46,4%) анестезиологов Архангельска.

Четвертую группу причин профессионального обусловленного стресса составили ситуации, связанные с ощущением врачами чувства несправедливости. Сюда вошли врачи СПб, Рязани и Архангельска, которые считают, что с ними несправедливо обращаются на работе: 23 (7,2%), 4 (5,8%) и 4 (4,3%) анестезиологов соответственно; их третируют, с ними конфликтуют сослуживцы: 9 (2,9%), 2 (2,4%) и 2 (1,8%); они испытывают различные виды дискриминации: по полу, возрасту, национальности – 7 (2,1%), 1 (2,1%) и 2 (1,7%), а некоторые подвергались сексуальными домогательствами: 6 (1,7%), один (0,9%) и один (0,5%) соответственно.

В состоянии конфликта с непосредственным руководителем в той или иной степени находится каждый восьмой анестезиолог СПб и каждый десятый анестезиолог Рязани и Архангельска. По крайней мере, именно у такой доли врачей этот конфликт вызывает чувство тревоги и опасения.

Более 90% (438 анестезиологов) из исследованных городов считают свою заработную плату несоответствующей трудовому вкладу и только 40 (8,3%) врачей анестезиологов готовы мириться с существующей сегодня оплатой труда.

В целом в СПб, Рязани и Архангельске 254 (78,2%), 45 (69,4%) и 55(57,1%) анестезиологов-реаниматологов соответственно оценили организацию производственного процесса в борьбе со стрессом на работе как неудовлетворительную.

Выводы: 1. Социально-психологические факторы производственного процесса врачей анестезиологов-реаниматологов способствуют развитию состояния хронического стресса, что является предпосылкой возникновения синдрома профессиональной дезадаптации.

2. Индекс удовлетворенности профессией, как степень социального оптимизма, составил в СПб – 0,33; в Рязани – 0,43, в Архангельске –

0,47, что указывает на возрастание количества врачей, испытывающих неудовлетворение работой, в зависимости от степени урбанизации.

3. Частота и выраженность синдрома профессиональной дезадаптации напрямую зависят от степени урбанизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бальнова С.А.* Здоровье Российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ // Тезисы докладов 4 Всероссийской конференции «Человек и здоровье» .– СПб, 2006.– С.46–48.
2. *Безносов С.П.* Профессиональная деформация личности.– СПб.: Речь, 2004.– 272с.
3. *Психология* профессионального здоровья. Под ред. Проф. Г.С.Никифорова.– СПб: Речь, 2006.– 480 с.
4. *Симонова Н.И.* Международное рабочее совещание по проблеме управления здоровьем, окружающей средой и безопасностью в условиях производства.– Уфа, 2002.– С. 22–28.
5. *Grunfeld T., Whelan T.J., Zitzelsberger L.* Cancer care workers in Ontario: prevalence of burnout, job stress and job satisfaction // Can. Med. Assoc. J.– 2000.– V. 163, № 2.– P.112–114.
6. *Ray E.B., Miller K.* Social support, home/work stress, and burnout: Who can help? // J. Appl. Behav. Sci.– 1994.– Vol. 30, № 3.– P. 357–373.
7. *Rowe M.M.* Skills Training in tne Long-Term Management of Stress and Occupational Burnout // Current Psychology: Developmental, Learning, Personality, Social Fall.– 2000.– Vol. 19, № 3.– P. 215–228.
8. *Talbot L.A.* Burnout and humor usage among community college nursing faculty members // Community College J. Res. Prac.– 2000.– Vol. 24, № 5.– P. 359–373.

УДК 616.15

ВЫБОР МЕТОДА МОНИТОРИНГА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ НЕБОЛЬШОГО ОБЪЕМА У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ю.Б.Михалёва, И.С.Курапеев, А.Н.Ванюшкин, В.П.Земляной, К.М.Лебединский
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

THE CHOICE OF THE METHOD OF HEMODYNAMIC MONITORING DURING NON-CARDIAC OPERATION IN PATIENT WITH SERIOUS CARDIAL PATHOLOGY

J.B.Mikhaleva, I.S.Kurapeev, A.N.Banushkin, V.P.Zemlyanoy, K.M.Lebedinskiy
Saint-Petersburg academy postgraduated studies, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Развитие медицинских технологий и совершенствование методов периоперационной защиты позволяют в настоящее время оказывать хирургическую помощь пациентам, имеющим тяжелые сопутствующие заболевания и относящимся к группе высокого риска. Поскольку сердечно-сосудистая патология является наиболее распространенной в общей популяции, ее доля преобладает в группе пациентов высокого риска. В этой ситуации наиболее сложными практическими задачами является выбор методов анестезиологического пособия и, в особенности, объема необходимого мониторинга, риск которого нередко может превышать риск оперативного вмешательства. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует вариант решения подобной задачи с использованием технологии транспульмональной термодилюции для обеспечения периоперационного мониторинга гемодинамики у пациентки, перенесшей небольшое по объему некардиальное оперативное вмешательство при наличии тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы. Комплексная оценка основных составляющих системы циркуляции обеспечила своевременной и точной информацией, на основе которой была определена тактика инфузионной терапии, позволившая обойтись без использования инотропных и вазоактивных препаратов при наличии тяжелых нарушений внутрисердечной гемодинамики и выраженной сердечно-сосудистой недостаточности.
Представленное наблюдение является подтверждением существующего мнения о том, что при некардиальных вмешательствах у пациентов с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы целесообразен расширенный мониторинг кровообращения. Обеспечение безопасности общехирургических вмешательствах у пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, требует не только тщательной предоперационной подготовки и профилактики наиболее вероятных осложнений, но и взвешенной оценки степени операционного и анестезиологического рисков, а также оптимального выбора метода анестезии и мониторинга.
Ключевые слова: пациенты высокого риска, транспульмональная термодилюция, мониторинг гемодинамики.

Progress of medical technology and perfection of perioperation care methods allow to carry out surgical operation in high risk patients with serious concomitant diseases. As cardiovascular pathology is the most common, its part dominates in high risk patients group. In this situation the difficult practical problem is selection the methods of anesthetic management and the capacity of required monitoring, whose risk often can exceed risk of the surgical operation. Presented clinical case demonstrates the choice of the solution of this problem, using the transpulmonary thermodilution technology for perioperation monitoring of hemodynamics during not great noncardial surgical operation in patient with severe cardiovascular pathology. Integrated assessment of the fundamental components of the cardiovascular system provided the timely and exact information on basis of which was determined the tactics of infusion therapy without using inotropic support and application of the vasoactive drug. Presented clinical case confirmed the existent opinion about the absolute necessity to use the more extensive perioperation monitoring of hemodynamics in such patients. The safety guarantee of the general surgical operation in patients with serious concomitant cardiovascular diseases require not only careful preoper-

ation and preventive-treatment of the more likely complications, but very important the accurate assessment of the degree of the surgical and anesthesiological risks and the optimal choice of anaesthesia and monitoring methods.

Key words: high risk patients, transpulmonary thermodilution, cardiovascular evaluation, hemodynamic monitoring

Развитие медицинских технологий и совершенствование методов периоперационной защиты позволяют в настоящее время оказывать хирургическую помощь пациентам, имеющим тяжелую сопутствующую патологию и относящимся к группе высокого риска. Поскольку сердечно-сосудистая патология является наиболее распространенной в общей популяции, ее доля преобладает в группе пациентов высокого риска. В этой ситуации наиболее сложными практическими задачами является выбор методов анестезиологического пособия и, в частности, объема необходимого мониторинга, риск которого нередко может превышать риск оперативного вмешательства. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует вариант решения подобной задачи с использованием технологии транспульмональной термодилюции для обеспечения периоперационного мониторинга гемодинамики у пациентки, перенесшей небольшое по объему оперативное вмешательство при наличии тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы.

Обеспечение безопасности хирургических вмешательств остается одной из наиболее актуальных проблем современной анестезиологии. До 40% больных, нуждающихся в общехирургических вмешательствах, страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы [Блинов С.А., 2004]. Во время хирургического вмешательства в условиях общей анестезии сердечно-сосудистая система испытывает различные неблагоприятные воздействия (депрессивное влияние на миокард компонентов анестезии с колебаниями АД и ЧСС; изменения ОЦК, связанные с кровопотерей и инфузионно-трансфузионной терапией; колебания температуры и активности вегетативной нервной системы и др.). Такое увеличение нагрузки может привести к декомпенсации сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с развитием ишемии миокарда, аритмий, сердечно-сосудистой недостаточности, что обуславливает увеличение периоперационной летальности у данной категории пациентов в три раза по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы [Блинов С.А., 2004; Хороненко В.Э., 2005]. Зарубежные коллеги также указывают на то, что наибольший процент всех смертельных случаев в некардиальной хирургии происходит по причине сердечно-сосудистых осложнений [Mangano D.T. et al., 1995; Rose D.K. et al., 1996].

Другим важным обстоятельством является тот факт, что в большинстве случаев пациенты, имеющие тяжелую сопутствующую патологию, подвергаются вмешательствам малого объема по основному заболеванию. При этом объем и агрессивность периоперационного мониторинга может превышать риск самого оперативного вмешательства. В связи с этим целью данного сообщения является демонстрация варианта решения задачи обеспечения периоперационной безопасности небольших некардиальных вмешательств у пациентов с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы путем оптимального выбора мониторинга.

Пациентка 45 лет, поступила в клинику СПб МАПО в плановом порядке для хирургической коррекции послеоперационной вентральной грыжи. На этапе предоперационной подготовки больной было проведено тщательное обследование. При хирургическом осмотре в левой подвздошной области пальпировалось болезненное невправимое грыжевое выпячивание размером 15×10 см, в грыжевом мешке определялась подпаянная кишка.

Из анамнеза известно, что более 10 лет пациентка страдает хронической ревматической болезнью сердца, по поводу которой в 2005 году ей были выполнены протезирование аортального клапана, митральная комиссуротомия и пластика трикуспидального клапана.

Данные инструментальных методов позволили констатировать тяжелую сопутствующую патологию. Результаты ЭхоКГ показали, что, несмотря на хирургическую коррекцию, у пациентки сохраняются значительные нарушения внутрисердечной гемодинамики, обусловленные сочетанным пороком митрального клапана (стеноз МК — пиковый градиент 18 мм рт. ст., митральная недостаточность 2 степени — площадь струи регургитации 7,1–10,3 см^2), выраженной недостаточностью трикуспидального клапана 4 степени (площадь струи регургитации 19,8 см^2) и, как следствие, наличием 2-ой степени легочной гипертензии (ДЛА = 56 мм рт. ст.). Кроме того, у пациентки имелась хроническая форма фибрилляции предсердий и II-ой функциональный класс недостаточности кровообращения (NYHA).

После консилиума в составе хирурга, терапевта, кардиолога, кардиохирурга и анестезиологов-реаниматологов по совокупности клинических и инструментальных данных было сделано заключение о том, что устранение послеоперационной вентральной грыжи возможно, но сопряжено со значительным риском (класс ASA IV)

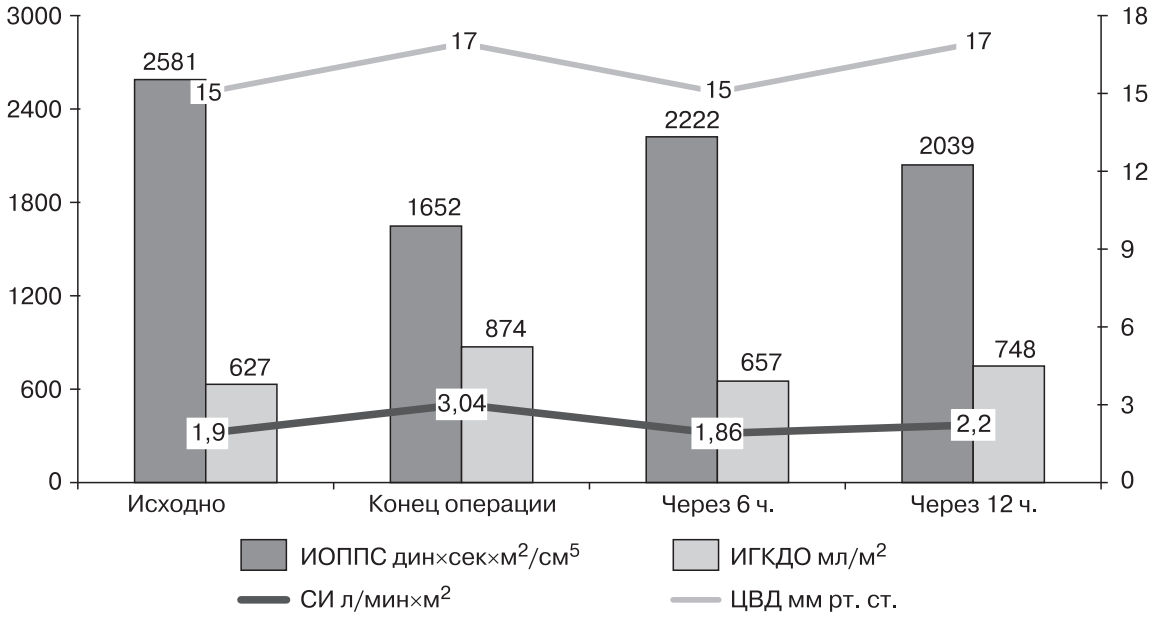

Рис. 1. Данные мониторинга кровообращения в периоперационном периоде пациентки Г. 45 лет.

и требует специальных мер при подготовке и проведении анестезии.

Принимая во внимание наличие тяжелой сопутствующей патологии и небольшой объем предстоящего хирургического вмешательства, было необходимо определить объем и методы мониторинга у данной пациентки. Выбор метода мониторинга основывался на том обстоятельстве, что при проведении анестезиологического пособия неизбежна такая агрессия как интубация трахеи и катетеризация артерии для прямого мониторирования АД. Исходя из этого, основной задачей было ограничиться только этими вмешательствами и использовать их возможности в максимальном объеме. Интубация трахеи позволила проводить капнографию, а наличие катетеров в артерии и центральной вене — использовать транспульмональную термодилюцию и мониторинг сердечного выброса в режиме реального времени (PiCCOplus).

После тщательного обследования и подготовки пациентки была выполнена реконструкция передней брюшной стенки в левой подвздошной области с использованием сетчатого трансплантата. Анестезиологическое пособие представляло собой многокомпонентную анестезию в условиях ИВЛ.

Интраоперационный мониторинг включал в себя: ЭКГ (в семи стандартных отведениях, ЧСС), капнографию, пульсоксиметрию, инвазивный мониторинг АД и мониторинг кровообращения и объемов жидкости посредством транспульмональной термодилюции с помощью компьютерно-мониторного комплекса PiCCO plus фирмы «Pulsion Medical System» (Германия) по общепринятой методике.

На рис. 1. представлены данные мониторинга кровообращения в периоперационном периоде. После индукции (в начале операции) у пациентки были снижены показатели производительности сердца (СИ — 1,9 л×мин$^{-1}$×м$^{-2}$), низкие значения волюметрических показателей преднагрузки (ИГКДО — 627 мл×м$^{-2}$) и высокие значения тензометрических показателей преднагрузки (ЦВД — 15 мм рт. ст.), а также высокое ОПСС (ИПСС — 2581 дин×с×м^{2}×см$^{-5}$). Правильный выбор метода мониторинга позволил оперативно управлять основными параметрами гемодинамики с помощью рациональной инфузионной терапии. За время операции (1 ч 25 мин) объем инфузионной терапии составил 2100 мл, это способствовало увеличению СИ (до 3,4 л×мин$^{-1}$×м$^{-2}$) и снижению ОПСС (до 1652 дин×с×м^{2}×см$^{-5}$).

Следует особо подчеркнуть, что такой общепризнанный показатель преднагрузки как ЦВД не отражает в полной мере значимости изменений волемического статуса. У данной пациентки на фоне нарушений внутрисердечной гемодинамики и тяжелой хронической недостаточности кровообращения значения ЦВД повышены, что затрудняет его использование для оценки преднагрузки и выбора тактики инфузионной терапии. И все же, необходимо помнить о том, что только ясное представление о всех составляющих циркуляции (производительность сердца, постнагрузка и преднагрузка) дает возможность обеспечить функциональную состоятельность кровообращения и управлять гемодинамикой у пациентов с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы.

Послеоперационное течение протекало благоприятно. На вторые сутки после операции

пациента была переведена в профильное отделение, а на десятые сутки выписана из стационара.

Таким образом, основными условиями для решения проблемы обеспечения безопасности общехирургических вмешательствах у пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, на наш взгляд, являются:

— оценка реальной степени операционного и анестезиологического рисков;

— тщательная, но не «затянутая» предоперационная подготовка;

— оптимальный выбор метода анестезии;

— целенаправленная профилактика наиболее вероятных осложнений;

— мониторинг, адекватный сопутствующей патологии и объему вмешательства.

Представленное наблюдение является подтверждением существующего мнения о том, что при некардиальных вмешательствах у пациентов с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы целесообразен расширенный мониторинг кровообращения. В варианте PiCCO plus такой мониторинг является менее агрессивным и позволяет проводить рациональную инфузионную терапию, управляя гемодинамикой у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Блинов С.А.* Изменения параметров центральной гемодинамики при общехирургических операциях у больных с постоянной электрокардиостимуляцией // Анестезиол. и реаниматол.– 2004.– № 2.– С. 9–12.
2. *Хороненко В.Э.* Клинические аспекты париоперационного ведения гериатрических больных с ишемической болезнью сердца при плановых некардиальных хирургических вмешательствах // Анестезиол. и реаниматол.– 2005.– № 5.– С. 58–63.
3. *Mangano D.T., Goldman L.* Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease // N. Engl. J. Med.– 1995.– Vol. 28.– P. 1750–1756.
4. *Rose D.K., Cohen M.M., DeBoer D.P.* Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors // Anesthesiology.– 1996.– Vol. 84, № 4.– P. 772–781.

УДК 615.47

АВТОМАТНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ АППАРАТУРЕ

А.Л.Красс, Е.А.Морозов
Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики

AUTOMATA-BASED PROGRAMMING IN MEDICAL DEVICES

A.L.Krass, E.A.Morozov
Saint-Petersburg State University of Information Technologies, Mechanics and Optics ElectroMedOborudovanie, Ltd

© А.Л.Красс, Е.А.Морозов, 2009 г.

В статье на примере разработки пульта управления аппарата искусственной вентиляции лёгких рассматривается применение парадигмы автоматного программирования при создании программного обеспечения для медицинской аппаратуры, что позволяет повысить ее надёжность.
Ключевые слова: пульт управления, аппарат ИВЛ

In the present article automata-based programming paradigm of software development examines to develop software for medical devices. This approach is presented on example of control panel for artificial lung ventilation device development. The article shows how concerned approach can increase developing software reliability.
Key words: control panel, lung ventilation device

Введение

Медицинское оборудование, в зависимости от требования к безошибочной работе программного обеспечения, можно разделить на обычное и повышенной надёжности. В первом классе наличие некоторого числа программных ошибок допустимо. Во втором — либо очень нежелательно, потому что из-за них здоровью пациента может быть нанесён вред или, например, израсходован зря дорогостоящий препарат, либо недопустимо, потому что от корректной работы программного продукта напрямую зависит человеческая жизнь.

Поэтому для медицинского оборудования повышенной надёжности важно избавиться как можно от большего числа ошибок. Это можно сделать, используя методы тестирования программного обеспечения, но нужно понимать, что в результате не все ошибки будут найдены. Некоторые очень редко возникающие ошибки или те, возникновение которых очень сложно представить тестовому инженеру, могут быть пропущены. Этому есть несколько всемирно известных примеров. Из-за программной ошибки в комплексе Therac-25 [1] как минимум пять пациентов скончалось, и многие серьёзно пострадали. В Национальном институте рака в Панаме из-за программной ошибки и невнимательности медицинских работников погибло как минимум восемь пациентов и более 20 получили серьёзные дозы облучения [2].

Из-за подобных случаев для проверки программного обеспечения повышенной надёжности используют методы формальной верификации [3], например, так поступают в NASA [4].

Верификация и тестирование

В настоящее время в областях, где цена ошибки — это человеческие жизни или существенные финансовые потери, часто вместе с тестированием применяют методы формальной верификации. Ведь если при тестировании ошибки не найдены, то это не гарантирует их отсутствие [5]. Этого недостатка лишены методы формальной верификации, они доказывают соответствие программы её формальной высокоуровневой спецификации.

Кратко можно определить формальную верификацию как группу методов, позволяющих математически строго доказать соответствие или не соответствие программы её спецификации, записанной с помощью языка формальных утверждений.

Методы формальной верификации делят на метод доказательства теорем и метод проверки моделей [6, 7]. Первый из них заключается в том, что математически строго доказываются утверждения о программе, которые показывают, соответствует или не соответствует ли программа её формальной спецификации. Основная проблема этого метода — это трудоёмкость и поэтому крайне высокая стоимость.

Сейчас широкое промышленное применение имеет только проверка моделей. За вклад в развитие этого метода Эдмунд М. Кларк, Аллен Эмерсон и Иосиф Сифакис получили в 2007 году одну из наиболее престижных премий в области компьютерных наук — премию Тьюринга.

Метод проверки моделей состоит в том, что из программы извлекается определённая абстрактная модель, обычно используется модель Крипке. Она представляет собор набор элементарных состояний программы и переходов между ними (для наглядности можно считать, что модель напоминает блок-схему). По ней проводится автоматическая проверка утверждений из формальной спецификации, записанных на одном из языков темпоральной логики [8, 9].

Однако тут тоже возникает одна существенная проблема. Для применения метода нужно из программы извлечь модель. Это приходится делать вручную, если не накладывать никаких ограничений на способы кодирования, иначе размерность полученной модели не позволит произвести проверку. В результате можно при извлечении модели «избавиться» от ошибок, которые есть в программе, и создать новые. К тому же при каждом изменении программного кода нужно вручную обновлять модель. Всё это хоть и менее трудоёмкий процесс, чем при использовании метода доказательства теорем, но всё же достаточно дорогостоящий.

Существует выход — наложить ограничения на способ кодирования. Один из наилучших способов это сделать — это применить парадигму автоматного программирования [9], которая сейчас активно развивается в России и зарубежом. Эта парадигма позволяет писать программы, из которых можно автоматически извлечь модель, которую потом использовать в методе проверки моделей [11, 12], что позволяет намного удешевить верификацию программного обеспечения и сделать её доступной широкому кругу разработчиков программного обеспечения, а не только математикам.

Также при тестировании программ часто выдвигается требование полного покрытия тестами операторов или условий [13]. В терминах автоматной программы покрытие операторов означает, что каждое входное и выходное воздействие было проверено в процессе тестирования, а покрытие условий — что проверен каждый переход. Это позволяет автоматизировать создание тестов для автоматных программ. Например, набор регрессионных тестов [14], покрывающий все переходы, может быть сгенерирован достаточно просто (например, на основе методов, предложенных в [15]).

Парадигма автоматного программирования

Критерий применимости автоматного подхода выражают через понятие «сложное поведение». Неформально можно сказать, что сущность (объект, подсистема) обладает сложным поведением, если в качестве реакции на некоторое входное воздействие она может осуществить одно из нескольких выходных воздействий. При этом существенно, что выбор конкретного выходного воздействия может зависеть не только от входного воздействия, но и от предыстории. Для сущностей с простым поведением реакция на любое входное воздействие зависит только от этого воздействия.

Имеет смысл применять парадигму автоматного программирования, если в разрабатываемой программе будут присутствовать сущности со сложным поведением.

В данном подходе к программированию выделяют:

1. Источники входных воздействии. Это могут быть представления датчиков или элементов пользовательского интерфейса в программе.

2. Автоматизированные объекты. Каждый из них содержит систему управления, в качестве которой используют систему взаимодействующих конечных автоматов. В этих объектах инкапсулирована большая часть логики приложения.

3. Объект управления. Это сущности, которые обычно не содержат сложной логики, но могут выполнять действия. Одни автоматизированные объекты могут быть объектами управления для других.

Объект управления формирует выходные воздействия, а также входные воздействия, реализующие обратную связь объекта управления с системой управления. Входные воздействия подразделяются на события, действующие кратковременно, и входные переменные, вводимые путем опроса. Входные воздействия целесообразно реализовывать в виде входных переменных, а события применять для сокращения времени реакции системы. При этом одно и то же входное воздействие может быть одновременно представлено и событием, и входной переменной. Группы входных и выходных воздействий в общем случае связываются с состояниями, выделяемыми в каждом автомате. На рис. 1 изображена схема автоматизированного объекта. Парадигма автоматного программирования состоит в представлении программ или их фрагментов как систем автоматизированных объектов.

Базовым понятием автоматного программирования является состояние. Все состояния в автоматах должны быть явно выделены. Входные воздействия рассматриваются как средства для изменения состояний. Выходные воздействия автоматы могут формировать как в состояниях, так и на переходах между состояниями.

Состояния бывают двух типов: управляющие (автоматные) и вычислительные (неавтомат-

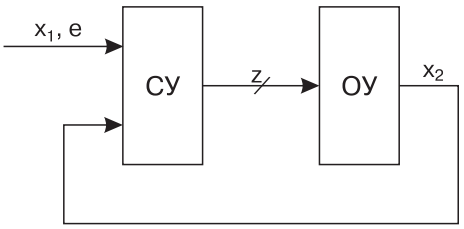

Рис. 1. Схема автоматизированного объекта.

ные). Управляющие состояния отражают качественные особенности поведения, а вычислительные — количественные.

Поведение автоматов формализуется с помощью графа переходов, вершинами которого являются состояния автомата. Графы переходов в наглядной для человека форме отражают переходы между состояниями, а также «привязку» выходных воздействий и других автоматов к состояниям и/или переходам. Для компактности входные и выходные воздействия часто обозначаются символами, а слова используются для названий пронумерованных состояний. Дуги и петли графов переходов помечаются произвольными логическими формулами, в которых могут содержаться входные переходы и предикаты, проверяющие номера состояний других автоматов и номера событий. Вершины графов переходов могут содержать петли. Петли, на которых не выполняются никакие выходные действия, могут не отображаться. Принято имя автомата начинать с символа A, имя события — с символа e (от английского слова event — событие), имя входной переменной — с символа *x*, имя переменной состояния автомата — с символа y, а имя выходного воздействия — с символа *z*. После каждого из указанных символов следует номер соответствующего автомата или воздействия.

Приведем пример автоматного описания простой управляющей программы на основе одного автомата (рис. 2).

На этом рисунке приведена модель работы дверей лифта. Модель состоит из единственного автомата. Работа начинается при закрытых дверях в состоянии *Closed* («Закрыты»). При нажатии кнопки «Открыть» (событие *e11*), запускается механизм открытия дверей (*o1.z1*) и автомат переходит в состояние *Opening* («Открываются»). При получении сообщения об успешном завершении открытия или закрытия (*e2*), автомат переходит в состояние *Opened* («Открыты»). Процесс закрытия происходит аналогичным образом, где *e12* — нажатие кнопки «закрыть», *o1.z2* — запуск закрытия дверей. Если какое-либо препятствие мешает дверям закрыться, то происходит событие *e3*, и двери снова открываются, автомат переходит в состояние *Opening*. Также при открытии дверей возможно возникновение ошибки (событие *e4*), что приводит автомат в состояние *Error* (Ошибка). При этом если включен механизм оповещения (*o2.x1*), то происходит звонок в аварийную службу (*o2.z1*).

Это очень простой пример. В общем случае автоматы рассматриваются не изолированно, а как составные части системы взаимосвязанных автоматов.

Автоматы между собой могут взаимодействовать тремя способами. При этом может иметь место:

1. Вложенность. Один автомат вложен в одно или несколько состояний другого.

2. Вызываемость. Один автомат вызывается другим автоматом.

3. Взаимодействие по номерам состояний. Один автомат проверяет, в каком состоянии находится другой автомат.

Вложенность может рассматриваться как вызываемость с любым событием. Число автоматов, вложенных в состояние, не ограничено. Глубина вложенности также не ограничена.

Вложенные автоматы последовательно запускаются с передачей «текущего» события в соот-

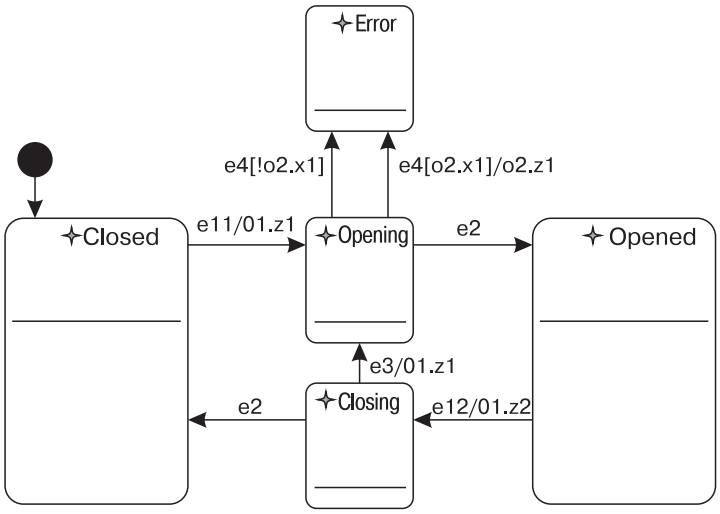

Рис. 2. Автомат, управляющий дверьми лифта.

ветствии с путем в схеме взаимодействия автоматов, определяемым их состояниями в момент запуска головного автомата. При этом последовательность запуска и завершения работы автоматов напоминает алгоритм поиска в глубину.

Вызываемые автоматы запускаются из выходных воздействий с передачей соответствующих «внутренних» событий. При этом автоматы могут запускаться однократно с передачей какого-либо события или многократно (в цикле) с передачей одного и того же события.

Это очень краткое описание парадигмы автоматного программирования, более подробно о нём можно узнать в [9].

Далее рассмотрим применение автоматного программирования при разработке программного обеспечения пульта управления аппарата ИВЛ.

Автоматное программирование в пульте управления аппарата искусственной вентиляции лёгких

Рассмотрим применение автоматного программирования в разработке программного обеспечения для пульта управления аппарата искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Пульт управления (ПУ) аппаратом ИВЛ должен обеспечивать:

— изменение задаваемых параметров вентиляции при помощи кнопок и энкодера;

— индикацию параметров вентиляции, сообщений об авариях и другой информации на графическом дисплее;

— звуковую сигнализацию через встроенный динамик;

— световую сигнализацию при помощи светодиодов;

— передачу команд на изменение параметров вентиляции контроллеру аппарата ИВЛ и прием от него результатов измерений посредством RS232;

— обмен информацией с модулями комплекса при помощи Ethernet.

На рис. 3 показаны связи ПУ с контроллером аппарата ИВЛ и остальными модулями комплекса.

Упрощенная структурная схема аппаратного обеспечения ПУ представлена на рис. 4. Устройства размещены на ней таким образом, чтобы все источники событий и данных располагались слева, а конечные их приемники — справа. Контроллеры UART и Ethernet имеют в своем составе приемную и передающую части, поэтому продублированы на схеме.

Из приведенной схемы следует, что контроллер получает входные сигналы, которые преобразует в управляющие, т.е. ПУ представляет собой событийно-управляемую систему.

Диаграмма основных модулей программного обеспечения контроллера ПУ приведена на рис. 5. В составе программных модулей и направлениях потоков данных между ними наблюдается очевидное соответствие со схемой аппаратного обеспечения. Каждому из периферийных устройств соответствует свой драйвер. Также присутствуют модуль обработчиков событий, протокольный стек и графическая библиотека. Все модули реализованы на языке программирования С. Направленные потоки событий и данных реализуются на языке С как вызовы функций.

Потенциально любой из программных модулей может быть реализован при помощи автоматного программирования, поскольку имеет как входные символы (реализует программный интерфейс), так и выходные (осуществляет вызовы других модулей), и может иметь или не иметь внутреннее состояние.

Большинство драйверов не имеют собственного программного состояния и являются простыми преобразователями обращений остальных модулей к портам ввода вывода. Однако в драйвере дисплея при использовании системы из двух видеобуферов появляются состояния «активен первый буфер» и «активен второй буфер», и применение при реализации логики переключения между буферами автоматного программирования становится целесообразным.

Графическая библиотека также не имеет внутреннего состояния, хотя возможна автоматная реализация некоторых ее функций, например, функции отрисовки прерывистых линий.

Модуль обработчиков событий и отдельные уровни протокольного стека напротив имеют выделяемое явно множество состояний, и в их осно-

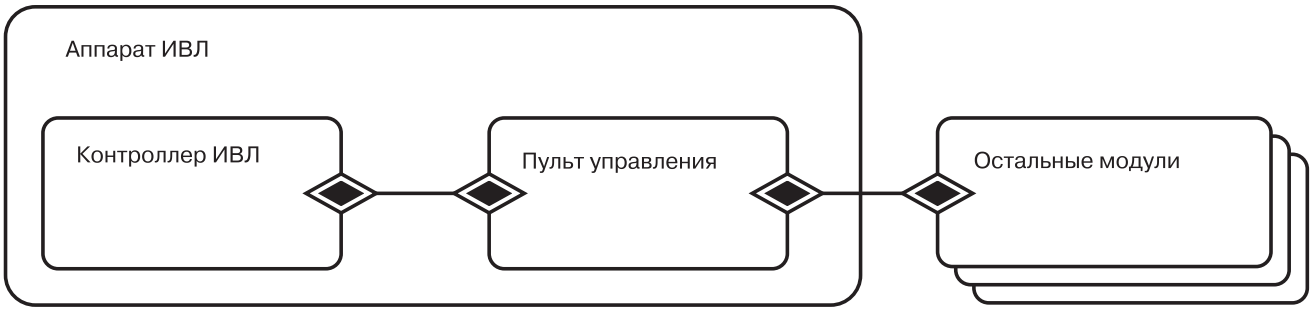

Рис. 3. Связи ПУ с контроллером ИВЛ и остальными модулями.

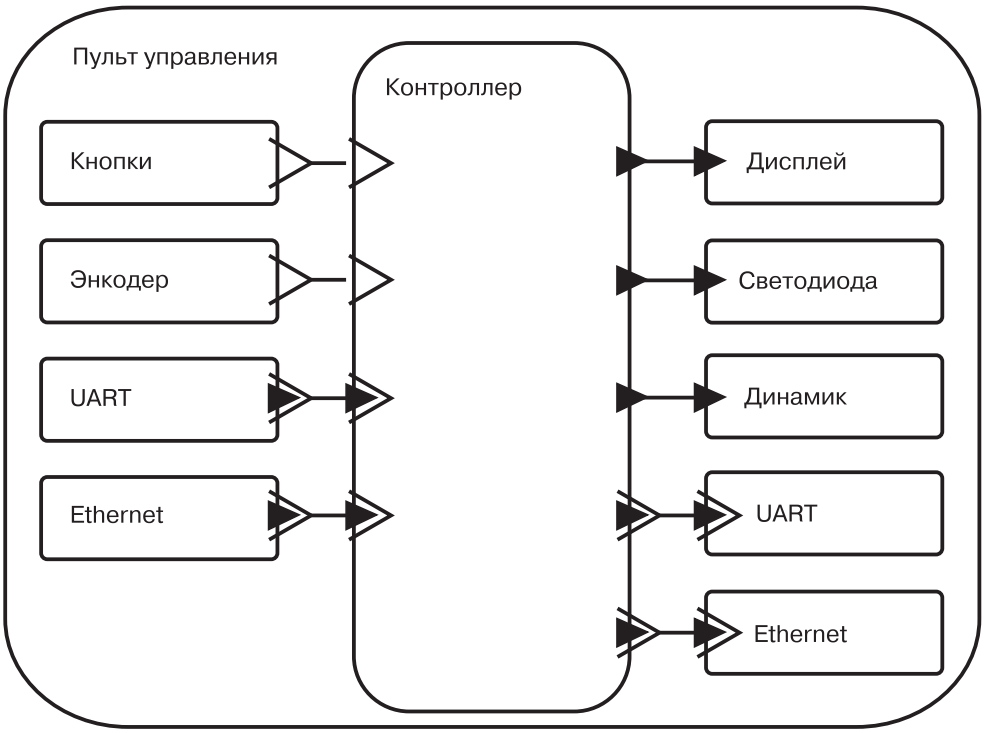

Рис. 4. Упрощенная структурная схема аппаратного обеспечения ПУ.

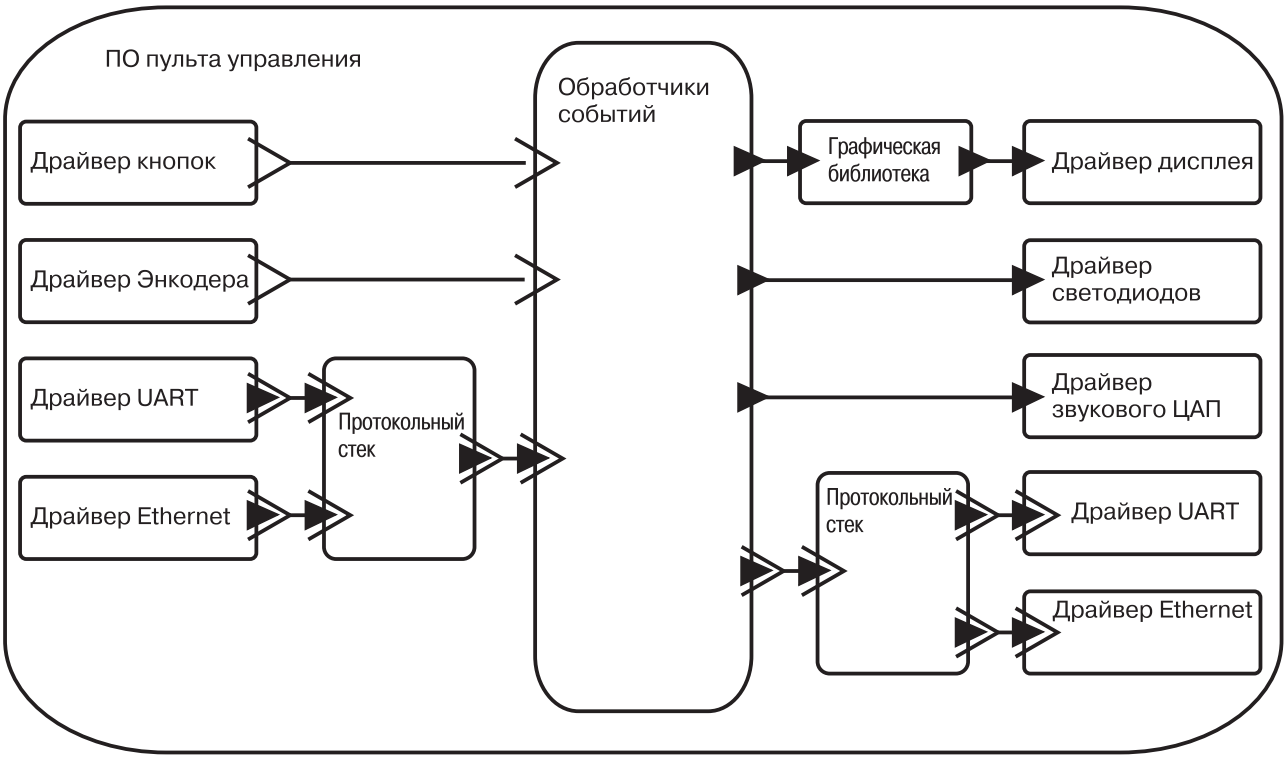

Рис. 5. Диаграмма основных модулей программного обеспечения контроллера ПУ.

ву может быть положена автоматная реализация. Входными символами модуля обработчиков событий являются сообщения о нажатии оператором кнопок, повороте ручки энкодера, приходе сообщений от контроллера аппарата ИВЛ и других модулей. Управляющими воздействиями являются вывод информации на графический дисплей, генерация звуковых сигналов и отправка сообщений другим модулям. Выделенные состояния модуля позволяют точно специфицировать все случаи взаимодействия оператора с пультом, и подготовить исчерпывающее руководство пользователя.

Поскольку автоматное программирование имеет ряд преимуществ перед другими пара-

дигмами: математическая полнота (все ветвления задаются явным образом с помощью графа переходов), верифицируемость и улучшенная документируемость, то было решено использовать его для реализации большинства модулей ПУ и их частей, в особенности тех, от которых требуется наибольшая надёжность. Верификация этих фрагментов кода с помощью метода проверки моделей позволит выявить их несоответствие высокоуровневой спецификации.

Автоматы с небольшим количеством переходов (10–20) были реализованы вручную. Для реализации большого автомата модуля обработчиков событий (более 100 переходов) используется автоматическая генерация кода по спецификации автомата на специализированном языке. Также можно отметить, что подавляющее большинство ошибок при отладке было выявлено в модулях, не использующих автоматное программирование.

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что использование автоматного программирования при разработке программного обеспечения для медицинского оборудования повышенной надёжности оправдано и даёт хорошие результаты. Оно позволяет уменьшить число ошибок в коде за счёт наглядного и подробного графического представления логики поведения программы, упрощения покрытия тестами кода и возможности верификации с помощью применения метода проверки моделей.

Работа выполняется при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (госконтракт от 10.03.09 г. № 02.522.11.2020).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Leveson N.G., Clark S.T.* An Investigation of the Therac-25 Accidents. // IEEE Computer.– 1993.– Vol. 26, № 7.– P. 18–41.
2. *Gage D., McCormick J.* Why Software Quality Matters // Baseline.– 2004.– Vol. 1, № 28.– P. 32–59.
3. *Formal* Verification // http://www.nist.gov/dads/HTML/formalvert.html
4. *Риган П., Хэмилтон С.* NASA: Миссия надежна // Открытые системы.– 2004.– № 3.– С. 32–36.
5. *Дейкстра Э.* Дисциплина программирования / Дал У., Дейкстра Э., Хоор К. В кн.: Структурное программирование.– М.: «Мир», 1975.– 247 с.
6. *Clarke E., Grumberg O., Long D.* Model Checking / In Proceedings of the NATO Advanced Study Institute on Deductive program design.– Germany: Marktoberdorf, 1994.– P. 305–349.
7. *Кларк Э., Грамберг О., Пелед Д.* Верификация моделей программ: Model Checking. М.: МЦНМО, 2002.– 416 с.
8. *Pnueli A.* The Temporal Logic of Programs // Proceedings of the 18th IEEE Symposium on Foundation of Computer Science.– 1977.– P. 46–52.
9. *Emerson E.A.* Temporal and modal logic // Handbook of Theoretical Computer Science.– 1990.– P. 996–1072.
10. *Поликарпова Н., Шалыто А.* Автоматное программирование.– СПб.: «Питер», 2009.– 176 с.
11. *Вельдер С.Э., Шалыто А.А.* О верификации автоматных программ на основе метода Model Checking // Информационно-управляющие системы.– 2007.– № 3.– С. 27–38.
12. *Васильева К.А., Кузьмин Е.В.* Верификация автоматных программ с использованием LTL // Моделирование и анализ информационных систем.– 2007.– Т. 14, № 1.– С. 3–14.
13. *Abran A., Swebok M.J.* Guide to the Software Engineering Body of Knowledge. // http://www.swebok.org
14. *Kaner C., Falk J., Nguyen Q.* Testing Computer Software.– NY: Wiley, 1999.– 480 P.
15. *Бурдонов И.Б., Косачев А.С., Кулямин В.В.* Неизбыточные алгоритмы обхода ориентированных графов. Детерминированный случай // Программирование.– 2003.– Т. 29, № 5.– С. 59–69.

УДК 616.24-089.5

ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГО-РЕАНИМАЦИОННОГО ПОСОБИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

[1]А.А.Касаткин, [3]В.А.Руднов, [1,2]А.Л.Ураков, [1]Н.А.Уракова, [2]Т.С.Козлова
[1]ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»
[2]Учреждение Российской академии наук «Институт прикладной механики Уральского отделения РАН», Ижевск, [3]ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург, Россия

IMPROVEMENT OF ANESTHESIA AND RESUSCITATION SECURITY UNDER LONG ARTIFICIAL VENTILATION

[1]A.A.Kasatkin, [3]V.A.Rudnov, [1,2]A.L.Urakov, [1]N.A.Urakova, [2]T.S.Kozlova
[1]GOU VPO «Izhevsk State Medical Academy»
[2]Establishment of Russian Academy of Sciences «Institute of Applied Mechanics, Ural Branch of RAS», Izhevsk, [3]GOU VPO «Ural State Medical Academy», Ekaterinburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Показано, что при возникновении гипоксии инфракрасная термометрия в диапазоне +26–36 °С поверхности тела человека обеспечивает выявление прогрессирующего посинения его изображения на экране тепловизора. Первые изменения возникают в подушечках пальцев рук, поэтому для своевременного предотвращения гипоксии у пациентов с длительным апноэ в условиях анестезиолого-реанимационного пособия при посинении инфракрасного изображения кончиков пальцев рук предлагается осуществлять немедленную гипероксигенотерапию вплоть до восстановления красно-оранжево-желто-зеленого изображения.
Ключевые слова: безопасная анестезия-реанимация.

Shown that the infrared thermometer in +26–36 °C of body surface in the deepening hypoxia setting ensures the identification of progressive blue in the face of its image on the screen imager. The first color changes occur in the cushions of fingers and request immediate hyperoxygenotherapy until the restoration of the red-orange-yellow-green spectrum. So, infrared images of the hand's fingertips allow early prevention of hypoxia in patients with prolonged apnea in anesthesia or during resuscitation.
Key words: safe anesthesia-resuscitation.

В норме поверхность тела живого человека, включая конечности, изображается на экране тепловизора в красно-оранжево-желто-зелено-голубом спектре [1, 2, 6], а при воспалении и ишемии — в красном и синем спектре соответственно [2, 3, 4, 5, 7]. Кисти рук относятся к наиболее термолабильным частям тела, однако динамика инфракрасного изображения их на экране тепловизора при гипоксии, развивающейся вследствие неадекватного искусственного дыхания, остается недостаточно изученной.

Целью нашего исследования явилось изучение динамики температуры и изображения на экране тепловизора поверхности открытых кистей рук при задержке дыхания, при пережатии плечевой артерии, а также при искусственном дыхании на фоне анестезиолого-реанимационных мероприятий.

Материалы и методы. Бесконтактная термометрия кистей и предплечий с одновременной регистрацией цветовой гаммы их изображения в инфракрасном спектре излучения проведена с помощью тепловизора марки NEC TH91XX (Япония) в диапазоне +26–36 °С. Динамика температурного режима и инфракрасное изображение рук при наложении на плечо манжетки от аппарата для измерения величины системного артериального давления или жгута, используемого для проведения внутривенных инъекций, изучена на 30 пациентах, находившихся на стационарном лечении в 2009 году в терапевтическом отделении МУЗ «ГКБ № 1» г. Ижевска. Кроме того, в процессе клинической и биологической смерти 10 пациентов, умерших в отделении анестезиологии-реанимации МУЗ «МСЧ № 3» в 2009 году при анестезиолого-реанимационном пособии с искусственным дыханием в связи с сочетанной травмой, и в процессе судебно-медицинского вскрытия 10 трупов взрослых людей, доставленных в 2009 году для определения при-

чин смерти в республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы г. Ижевска, изучен температурный режим рук и других частей тела. Наконец, в 2009 году в условиях кафедры общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «ИГМА» на 10 здоровых студентах-добровольцах изучена динамика температурного режима рук при острой гипоксии, вызванной добровольной задержкой дыхания на срок от 15 до 90 секунд.

Результаты и обсуждение. Проведенная нами инфракрасная термометрия поверхности открытых кистей рук при ишемии и гипоксии с получением цветного изображения на экране тепловизора показала высокую информативность метода. В частности, нам удалось установить, что задержка дыхания и пережатие плечевой артерии приводят к прогрессирующему охлаждению с одновременным посинением изображения рук на экране тепловизора. Первые изменения возникают в первые десятки секунд ишемии и гипоксии в подушечках самых тонких пальцев. Затем, с увеличением продолжительности гипоксии и ишемии, охлаждение и посинение изображения на экране тепловизора распространяется последовательно на средние и проксимальные фаланги тонких пальцев, на большие пальцы рук, на ладони, после чего переходят на предплечья и плечи.

Проведенная в группе здоровых добровольцев инфракрасная термометрия поверхностей открытых и разжатых кистей рук позволила установить, что при наложении жгута на плечо на срок до 5 минут происходит последовательное охлаждение на 0,5–3,0 °С сначала дистальных фаланг (через 10–20 секунд), затем средних, проксимальных фаланг (через 2–3 минуты) и ладоней (в конце 5-й минуты). Показано, что после снятия жгута холодные части руки начинают согреваться в обратной последовательности. Существенный подъем температуры в охлажденных участках кисти и их многоцветное изображение на экране тепловизора появляется через 10–20 секунд после удаления жгута. Причем, через 60–90 секунд температура кисти поднимается выше исходных значений на 0,5–1,0 °С и сохраняется на этом уровне около 5 минут, после чего снижается до исходных значений.

При пережатии плечевой артерии у добровольцев показано, что в норме и на протяжении 10 секунд после наложения жгута на плечо все части руки изображаются на экране тепловизора в красно-оранжево-желто-зеленом спектре. Через 10–20 секунд после наложения жгута синеет изображение подушечек пальцев, в последующие 3 минуты ишемии изображение пальцев становится синим по всей их длине, а в конце 5-й минуты ишемии синий цвет появляется в изображении ладони. Причем, одноцветность изображения возникает в ней в виде полосы шириной 2–3 см, расположенной по периферии ладони в форме подковы. Проксимальная и центральная части ладоней изображаются на экране тепловизора в красно-оранжево-желто-зеленых цветах.

Выяснено, что при снятии жгута через 5 минут после его наложения на плечо процесс охлаждения кисти тут же останавливается и через 30–60 секунд на экране тепловизора синий цвет пальцев изменяется на красно-оранжево-желтый, а в следующие 5–10 минут изображение пальцев на экране становится преимущественно красным и затем сохраняется таковым еще 5 минут, и только потом приобретает многоцветность с первоначальной гаммой цветов.

В исследованиях на добровольцах с задержкой дыхания выяснено, что гипоксия вызывает те же изменения в кисти руки, что и пережатие плечевой артерии. В частности, через 15 секунд гипоксии происходит остывание подушечек пальцев кистей на 0,5–1,5 °С, а при последующем восстановлении дыхания подушечки пальцев начинают согреваться и через 20–30 секунд температура в них восстанавливается, достигая исходных значений, после чего поднимается дополнительно еще на 0,5–1,0 °С и сохраняется до 5 минут, и лишь затем температура в них окончательно нормализуется. При инфракрасной термометрии кисти показано, что через 15 секунд после остановки дыхания разноцветное изображение подушечек пальцев рук на экране тепловизора меняется на одноцветное и подушечки изображаются синими, в то время как остальные части пальцев и ладони остаются разноцветными. Через 20–30 секунд после восстановления дыхания изображение подушечек пальцев становится сначала окрашенным в красно-оранжево-желто-зеленую гамму цветов, после чего тут же становится преимущественно красным, сохраняется в этом цвете около 5 минут и лишь после этого приобретает первоначальную многоцветную гамму окраски.

Показано, что продление задержки дыхания на срок до 30, 60 и 90 секунд ведет к расширению зоны синего изображения последовательно с дистальных фаланг на средние (через 30 секунд гипоксии), затем на проксимальные фаланги и ладонь (через 60–90 секунд гипоксии). Выяснено, что последующее восстановление дыхания возвращает разноцветность изображения на экране тепловизора, которое на протяжении 5 минут выглядит преимущественно красным, после чего приобретает исходную окраску. При этом зона одноцветности в подушечках пальцев исчезает в последнюю очередь (фото).

Следовательно, понижение температуры пальцев рук и периферической части ладоней на

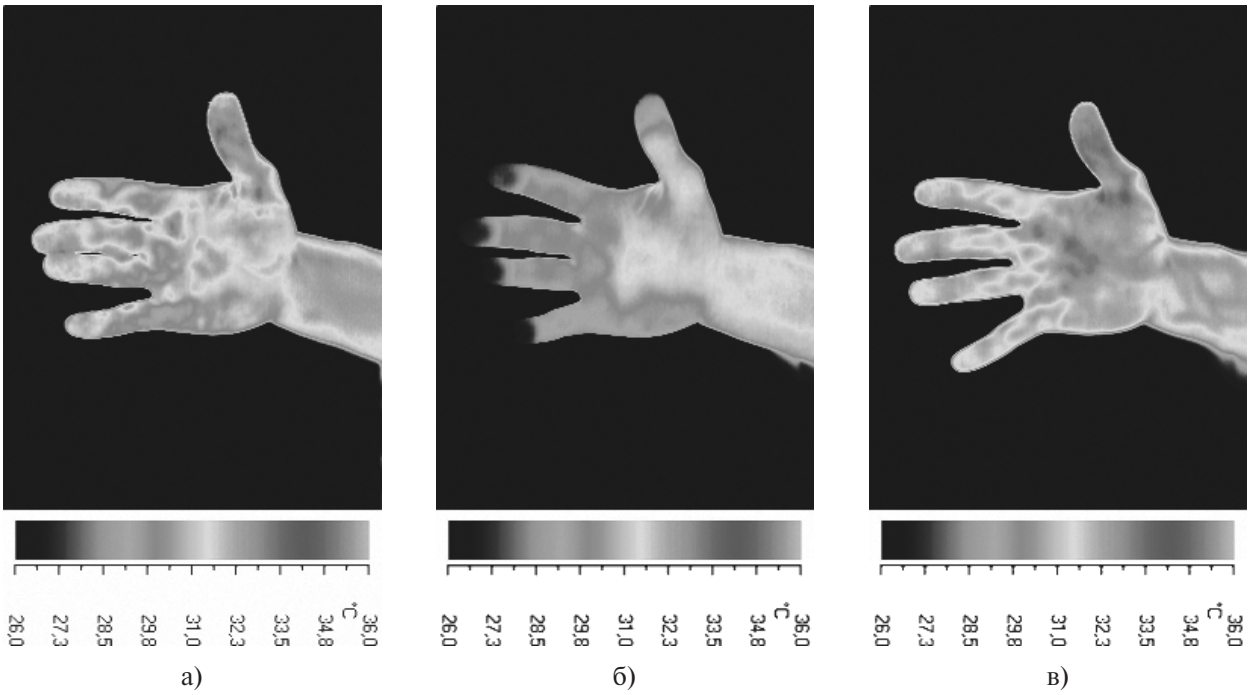

Фото. Изображение ладонной поверхности правой кисти здорового мужчины в возрасте 34 лет на экране тепловизора в инфракрасном диапазоне спектра излучения в диапазоне температур +26–36 °С: а) в норме, б) через 60 секунд после добровольной задержки дыхания, в) через 3 минуты после восстановления дыхания.

0,5–1 °С и изображение их на экране тепловизора в синем цвете свидетельствует о начальной стадии гипоксии либо ишемии верхней конечности. Замена синего изображения кистей рук на красно-оранжево-желтое свидетельствует об успешном устранении ишемии и гипоксии.

Проведенная нами инфракрасная термометрия тел оголенных трупов людей при судебно-медицинском вскрытии, и тел пациентов при биологической смерти после безуспешного анестезиолого-реанимационного пособия показала, что при нахождении умершего лежа на спине его тело приобретает комнатную температуру через 12–16 часов, а на экране тепловизора оно изображается полностью в синем цвете. Показано, что в процессе охлаждения после наступления смерти человека дольше всех остается теплой область промежности, а также межлопаточная область на спине.

Выяснено, что при искусственном дыхании 100% кислородом после остановки сердечной деятельности в условиях комнатной температуры охлаждение тела пациентов начинается с подушечек пальцев рук, и они на экране тепловизора изображаются в синем цвете. Причем, полностью синими изображаются сначала более тонкие пальцы, тогда как большой палец изображается полностью синим в последнюю очередь. В интервале времени от 2 до 5 минут после остановки сердечной деятельности процесс охлаждения переходит на ладони, в которых центральная часть охлаждается в последнюю очередь. В следующие 5 минут клинической смерти кисти выглядят на экране тепловизора полностью синими, при этом начинает синеть дистальная, а затем средняя часть предплечья. В последующий период гипоксии охлаждаются предплечья целиком, а затем и плечи.

Следовательно, чрезмерно длительная гипоксия ведет к охлаждению и к посинению изображения на экране тепловизора не только кистей, но и предплечий, а затем и плечевой части рук пациентов и всех остальных частей тела. Поэтому изображение в синем цвете дистальных частей рук на экране тепловизора свидетельствует, скорее, о наступлении биологической смерти пациента, чем об успешном его оживлении.

В связи с этим, при изменении изображения на экране тепловизора пальцев рук с многоцветного на синий цвет в условиях сохраняющегося кровоснабжения верхних конечностей при анестезиолого-реанимационных мероприятиях с искусственным дыханием выдается заключение о начале гипоксии. Для ее устранения необходима немедленная гипервентиляция легких чистым кислородом вплоть до восстановления изображения кистей рук в красно-оранжево-желто-зеленом спектре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кашковский М.Л., Ураков А.Л., Уракова Н.А.* Регистрация потинстилляционной гипертермии в органе зрения с помощью тепловизора как способ выявления ятрогенного конъюнктивита // Вестник РУДН. Серия Медицина.– 2009.– № 4.– С. 482–485.
2. *Княжев В., Ицкова М.* Новый подход к оценке термографической картины артериальной перфузии при хронической артериальной непроходимости нижних конечностей // Новости лучевой диагностики.– 2002.– № 1–2.– С. 4–7.
3. *Кононова С.А., Маркелова Н.Г., Ураков А.Л. и соавт*. О возможности применения инфракрасной термометрии в судебно-медицинских исследованиях кровоподтеков кожи (Предварительное сообщение) // Проблемы экспертизы в медицине.– 2009.– № 2–3.– С.14–17.
4. *Мальчиков А.Я., Ураков А.Л., Касаткин А.А. и соавт*. Тепловизорная визуализация лекарственных препаратов и инфильтрированных ими тканей при инъекциях // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина.– 2009.– № 4.– С. 138–141.
5. *Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Касаткин А.А.* Мониторинг инфракрасного излучения в области инъекции как способ оценки степени локальной агрессивности лекарств и инъекторов // Медицинский альманах.– 2009.– № 3.– С. 133–136.
6. *Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В. и соавт*. Использование тепловизора для оценки постинъекционной и постинфузионной локальной токсичности растворов лекарственных средств // Проблемы экспертизы в медицине.– 2009.– № 1.– С. 27–29.
7. *Ураков А.Л., Уракова Н.А., Касаткин А.А. и соавт*. Повреждение периферических вен верхних конечностей пациентов с сочетанной травмой при катетеризации разными типами катетеров // Уральский медицинский журнал.– 2009.– № 9.– С. 113–115.

УДК 616.366-089.87

ГЛУБИНА АНЕСТЕЗИИ И ЕЕ СТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

О.Н.Пантеева, Н.Ю.Александров, К.М.Лебединский
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

ANESTHESIA DEPTH AND ITS STABILITY DURING CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

O.N.Panteeva, N.U.Alexandrov, K.M.Lebedinskiy
Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2009 г.

Целью работы стала разработка метода контроля и профилактики колебаний уровня глубины анестезии при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. Использовали контроль активности мозга с помощью ЭЭГ производных (SEF 95%, спектральная энтропия) сразу после подключения аппарата искусственного кровообращения в сравнении с активностью ЦНС перед началом искусственного кровообращения и с активностью во время бодрствования. В исследование были включены 64 пациента, которые были разделены на две группы. В исследуемой группе вводилась расчетная доза гипнотика, учитывая объем заполнения экстракорпорального контура аппарата искусственного кровообращения. Почти у половины пациентов контрольной группы подключение искусственного кровообращения сопровождалось снижением уровня глубины анестезии. В исследуемой группе, благодаря дополнительной дозе гипнотика, их количество достоверно уменьшилось ($p<0,01$). Таким образом, предлагаемая методика позволяет непрерывно контролировать и поддерживать стабильный уровень анестезии, и, соответственно, достоверно уменьшить риск хотя и редкого, но возможного и серьезного осложнения. Необходим дальнейший поиск объективных более чувствительных методов контроля глубины анестезии.
Ключевые слова: глубина анестезии, незапланированное пробуждение, искусственное кровообращение.

The goal of our trial was to develop a method for monitoring and preventive measures for anesthesia depth fluctuations during cardiopulmonary bypass (CBP) surgery. The research has been done using brain activity monitoring with EEG derivatives (SEF 95%, spectral entropy). Changes in CNS activity were measured immediately after CBP start, compared with activity before connection, and also compared with its level in awake patient. 64 patients divided between two groups were involved into the study. Patients in the research group received a dose of a hypnotic agent calculated with consideration of distribution volume of extracorporeal circuit of CBP. Almost half of the patients from the control group experienced some deterioration of anesthesia depth during connection of CBP. The portion of such patients in the research group was reliably ($p<0,01$) lower because of the additional dose of the hypnotic agent. In conclusion, the suggested method allows to continuously monitor and maintain stability of anesthesia depth, and therefore lowers the risk of a rare but probable and serious complication. Further research of objective and more sensitive methods of measuring of anesthesia depth is needed.
Keywords: anesthesia depth, anesthetic awareness, cardiopulmonary bypass.

Актуальность. Проблема непреднамеренного пробуждения во время общей анестезии не теряет своей актуальности [5, 6, 11, 24].

При этом надежных клинических методов контроля адекватности глубины современной анестезии нет. По данным Объединенной комиссии по аккредитации организаций здравоохранения (JCAHO, 2004) частота интраоперационных воспоминаний у пациентов во время оперативного вмешательства в США достигает 20 000–40 000 случаев ежегодно, составляя 0,1–0,2% от всех пациентов, подвергающихся общей анестезии [13, 15, 22]. Типичные индикаторы незапланированного пробуждения, в виде высокого артериального давления, тахикардии или движений часто замаскированы из-за применения миорелаксантов, одновременного использования других фармакологических препаратов, таких как бета-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов. Так, в обзоре базы данных, рассмотренных страховых случаев

ASA, представленном K.B.Domino (1999), не выявлено корреляции между измеренными параметрами витальных функций и зафиксированными случаями воспоминаний [8]. В более ранних исследованиях связь между витальными функциями в комплексе с потоотделением и слезотечением и частотой интраоперационных воспоминаний установлена также не была [10, 19, 20].

Особенно велик риск незапланированного пробуждения во время операций на открытом сердце. Это обусловлено изменением концентраций лекарственных средств в крови при использовании аппарата искусственного кровообращения (АИК), в том числе, и в связи с увеличением объема распределения препаратов [25]. Кроме того, по данным K.T.Deepak (2006), пробуждению во время кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения способствуют гемодилюция, гипотония, гипотермия и непульсирующий кровоток. Снижение дозы препаратов с целью уменьшения их кардиодепрессивного действия и слишком быстрое согревание или охлаждение больного, приводящие к градиенту температур, также расцениваются как факторы, способствующие непреднамеренному пробуждению [7]. В силу изложенных причин, по данным Y.Wang с соавт. (2005), аортокоронарное шунтирование и протезирование клапанов в условиях ИК сопровождаются недостаточной глубиной анестезии в 4,7% и 4% случаев, соответственно [24]. Большинство случаев интраоперационных воспоминаний, встречающихся непосредственно в момент подключения АИК или начала искусственного кровообращения, связаны со слуховым восприятием [24], подтверждая изменение концентраций анестетиков при подключении АИК. Существующее положение дел диктует необходимость разработки и применения различных методик стабилизации глубины анестезии при подключении АИК, среди которых дополнительное введение анальгетиков [5], гипнотиков [9], а также использование в контуре АИК дополнительного испарителя ингаляционных анестетиков [2].

Таким образом, разработка методов оценки глубины анестезии, мониторинга, в том числе при кардиохирургических операциях в условиях ИК, на сегодняшний день не прекращается и остается актуальной [4].

Очевидно, что для большей управляемости анестезии и обеспечения безопасности пациента, необходим непрерывный мониторинг ее глубины. Это будет также способствовать предупреждению интраоперационных осложнений, в частности, при подключении аппарата искусственного кровообращения.

Целью данной работы стала разработка метода контроля и профилактики колебаний уровня глубины анестезии при использовании аппарата искусственного кровообращения с помощью введения дополнительной дозы гипнотика и оценки степени угнетения сознания с помощью непрерывного мониторинга функционального состояния ЦНС.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, которым проводились оперативные вмешательства на сердце с использованием АИК. Всего исследованы 64 пациента (средний возраст 55,9±11,8 лет), из них 21 (33%) женщина и 43 (67%) мужчин. Клиническая характеристика пациентов и виды оперативных вмешательств даны в табл. 1 и табл. 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Контрольная группа	Исследуемая группа
Мужчин	17 (58%)	26 (76%)
Женщин	12 (42%)	9 (26%)
Возраст	55,6±12,95	56,2±10,9
Интервал возраста	19–77	30–76
Вес, кг	72,6±11,9	77,7±13,4
Площадь поверхности тела, м^2	1,8±0,18	1,9±0,19
Сумма баллов по шкале EuroScore	4,67±2,21	4,6±2,59
Прогнозируемая летальность по шкале EuroScore, %	4,9±3,98	5,3±6,58
Всего	29	35

В выборку включили пациентов с умеренной или высокой степенью анестезиологического риска, т.е. III–IV классов физиологического состояния по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Анестезиологическое пособие проводили по принятой в клинике методике с использованием пропофола, фентанила, ардуана. Для индукции применяли пропофол в дозе 2 мг×кг$^{-1}$, фентанил — 0,007 мг×кг$^{-1}$, интубация трахеи на фоне миоплегии ардуаном, ИВЛ аппаратом «Drager Fabius» кислородно-воздушной смесью. В дальнейшем анестезию поддерживали постоянной инфузией пропофола в дозе 4–5 мг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$, анальгезию — фракционным введением фентанила, общая доза которого

Таблица 2

Характер оперативного вмешательства

Вид вмешательства	Контрольная группа	Исследуемая группа
Протезирование клапанов	14	18
Протезирование клапанов с АКШ	5	7
Протезирование клапана с протезированием аорты	1	0
АКШ	2	3
АКШ, бандажирование аорты	1	0
Протезирование аорты	0	1
АКШ, вмешательства на сонной артерии	1	1
АКШ, пластика аневризмы ЛЖ	4	4
Другие	1	1
Всего	29	35

за время операции составила 0,018–0,022 мг×кг$^{-1}$. Искусственное кровообращение осуществляли аппаратом «Jostra HL-20» («Jostra», Германия) с использованием оксигенатора «Affinity» («Medtronic», США) с первичным объемом заполнения экстракорпорального контура 1600 мл.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: в I группе (n = 29) использовали стандартную методику анестезии, во II группе (n = 35) дополнительно в состав среды первичного заполнения АИК вводили пропофол из расчета целевой плазменной концентрации (7,5 мг×л$^{-1}$), что составило всего лишь 1,2 мл 1% раствора пропофола. Динамика уровня глубины анестезии оценивалась по степени угнетения ЦНС с помощью электрофизиологической системы «Nic One Monitor» (VIASYS). Регистрация осуществлялась с помощью чашечковых ЭЭГ-электродов. Активные электроды располагались в точках Fp1, Fp2, C3, C4; с референтом на точке Fz (по системе 10–20). Импеданс поддерживался менее 5 кОм. Проводился анализ нативной ЭЭГ (при стандартной развертке 30 мм×с$^{-1}$) и ее производных, выводимых в виде трендов с временным сжатием. Для каждого отведения вычисляли по два производных — 95% частоты спектрального края (SEF) и спектральную энтропию (SEM). Построение трендов осуществлялось с временным разрешением 60 с (минимальный отрезок нативной ЭЭГ, по которому вычислялся индекс, т.е. числовое значение результирующей кривой). Оценивали согласованность (однонаправленность) обеих производных, но количественная оценка производилась по тренду 95% частоты спектрального края, т.к. там наблюдалась более отчетливая динамика. В течение записи все этапы оперативного вмешательства отмечались на кривой регистрации. В дальнейшем анализировались только безартефактные участки. Для оценки влияния искусственного кровообращения на глубину анестезии проводилась оценка параметров 95% частоты спектрального края непосредственно перед подключением АИК (эти данные принимались за исходные) и в течение первых 10 мин искусственного кровообращения. Регистрировалась максимальная степень отклонения показателей в ту или иную сторону. Отклонение тренда вверх соответствовало относительному повышению уровня функциональной активности мозга, отклонение вниз — снижению активности мозга. В конечном итоге был вычислен показатель, отражающий относительное изменение активности ЦНС до и после подключения АИК в сравнении с уровнем ее активности во время бодрствования, т.е. перед началом анестезии. Кроме того, были проанализированы тренды 95% частоты спектрального края (SEF) и спектральной энтропии (SEM) во время наименее травматичных этапов операции с целью оценки пределов изменения активности ЦНС, которые соответствуют стабильному уровню глубины анестезии.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с помощью пакета программ STATISTICA 5.5. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных сравнение качественных характеристик (пол, оценка динамики глубины анестезии, летальность) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2, χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера. Анализ количественных показателей (возраст, вес, активность ЦНС, абсолютные и относительные изменения частоты спектрального края и т.п.) в группах с дополнительной дозой пропофола, добавляемой в прайминг АИК, и со стандартной методикой анестезии, выполнялся с использованием критериев Манна-Уитни, медианного χ^2 и процедур модуля ANOVA. Сопоставление изучаемых показателей в процессе проведенной коррекции (до и после ИК) выполнялось с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона [1].

Результаты исследования. При оценке полученных данных оказалось, что в I группе пациентов, которым проводилась анестезия по стан-

дартной методике, после подключения АИК в 45% наблюдений отмечалось относительное повышение активности ЦНС, в 24% степень угнетения ЦНС оставалась неизменной, в 31% случаев отмечалось относительное понижение активности ЦНС. Таким образом, мы получили подтверждение того, что почти у половины пациентов подключение АИК сопровождается снижением уровня глубины анестезии. Во II группе пациентов, которым проводилось дополнительное введение пропофола в контур АИК, увеличилась доля тех, у кого степень активности ЦНС не изменилась — 46% против 24% в контрольной группе и тех, у кого наблюдалось угнетение активности ЦНС — 46% против 31% в контрольной группе. Доля пациентов с повышением активности ЦНС уменьшилась до 8% против 45% в контрольной группе. Таким образом, добавление в контур АИК 1% раствора пропофола в количестве 1,2 мл привело к снижению числа пациентов, у которых при подключении АИК сохраняется риск пробуждения, и увеличению числа пациентов со стабильной активностью ЦНС (рисунок). По результатам анализа полученных данных достоверно ($p<0,01$) уменьшилось количество пациентов с вероятным риском незапланированного пробуждения и увеличилось количество больных со стабильным уровнем анестезии.

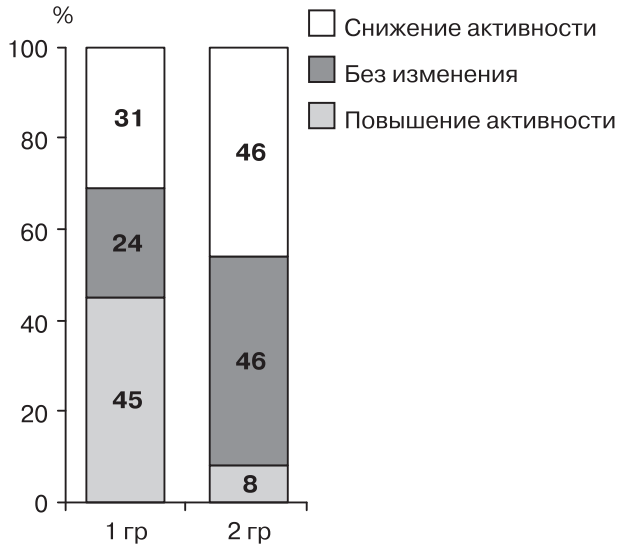

Рисунок. Динамика активности ЦНС в контрольной и исследуемых группах после подключения АИК.

Обсуждение. На сегодняшний день сохраняется много разногласий на предмет признания проблемы незапланированного пробуждения как таковой и методов ее оценки. Профессиональные сообщества и аккредитующие организации расходятся в оценке серьезности проблемы и решениях, которые могли бы быть одновременно эффективными и недорогими. Например, в обзоре K.Lau с соавт. (2006) показано, что только треть анестезиологов имели в своей практике дело с пациентами, которые описывали интраоперационные воспоминания. При этом 86% специалистов признают, что клинические признаки — ненадежные индикаторы пробуждения, но лишь немногие полагают, что мониторы глубины анестезии должны использоваться в повседневной анестезиологической практике [12]. По данным Myles P.S. с соавт. (2003) 50% анестезиологов встречались в своей практике с интраоперационным пробуждением, но при этом определяют эту проблему как не слишком серьезную. С другой стороны, специалисты готовы использовать мониторы глубины анестезии, чтобы предотвратить случаи пробуждения [14].

Ira J.Rampil [18] приводит результаты исследования комиссии по изучению незапланированного интраоперационного пробуждения при ASA, которая опубликовала практические рекомендации, предлагающие опираться на мониторинг жизненных функций, ограничив использование ЭЭГ-мониторинга особыми случаями.

В таком же ключе высказались и авторы Международного стандарта безопасности в анестезиологии (редакции 2008 года), где уровень глубины анестезии рекомендуется оценивать посредством клинического наблюдения. Использование же мониторов функции мозга остается спорным и его следует иметь в виду лишь в случае анестезии высокого риска [3].

Еще более категоричной точки зрения придерживается P.S.Sebel (2004), который считает, что ценность биспектрального индекса для предсказания возможного интранаркозного пробуждения низка и бездоказательна для рутинного контроля подобных событий [21].

Клиническая и инструментальная оценка приводят к значительному разбросу получаемых результатов — от 0,0068% до 25% случаев незапланированного пробуждения. Это, вероятно, происходит из-за различных способов оценки и анализа уровня глубины анестезии. Малые цифры получены в результате клинической оценки (анкетирование пациентов), где только один пациент описал интраоперационные события. Более того, пациенты, испытавшие на себе интранаркозное пробуждение, впоследствии часто избегают контактов с медиками и расспросов на эту тему. Таким образом, истинная частота таких инцидентов может быть выше опубликованных цифр [18].

Намного более высокие показатели частоты незапланированного пробуждения получены при использовании трех различных мониторов глубины анестезии — BIS-монитора, монитора слуховых вызванных потенциалов (AEP), монитора энтропии. Принимая согласованные показания

минимум двух из трех мониторов за корректный результат, глубину анестезии признали недостаточной в 25% случаев применения АИК [23].

Таким образом, не остается сомнений, что необходимы объективные более чувствительные методы контроля глубины анестезии.

Авторы обзора BIS-технологий от октября 2007 года [17], изучившие соответствующие строгим критериям 20 публикаций, 19 из которых основывались на результатах рандомизированных контролируемых клинических испытаний (в общей сложности мета-анализ охватывает 4500 пациентов), выявили клиническую пользу BIS-технологий (меньше расход лекарств, короче время выздоровления и т.д.). Интересно, что организация сестер анестезистов США (AANA) рекомендует ЭЭГ-мониторинг, если он доступен, и, кроме того, считает, что активное выявление случаев пробуждения и направление на последующее лечение улучшит качество жизни для пациентов, которые испытали пробуждение.

В разнообразии существующих мнений, результаты нашего исследования еще раз доказывают, что вероятность незапланированного пробуждения весьма велика, а инструментальный мониторинг может играть существенную роль в безопасности анестезии, «расширяя пределы человеческих ощущений и клиническое мастерство, но ни в коем случае не заменяя их» [3].

С учетом известных ограничений методики оценки качества анестезии с помощью опроса пациентов, в частности, ее ретроспективного характера, используемая нами методика позволяет мониторировать уровень глубины анестезии непрерывно в течение всего времени анестезии, что обеспечивает, при необходимости, быструю коррекцию анестезиологом ее уровня. Используемый нами мониторинг дает также возможность контролировать исходную (нативную) ЭЭГ, и в результате — верифицировать истинные отклонения производных, обусловленные изменением функционального состояния ЦНС, от артефакта. Кроме того, контроль согласованности изменений различных производных ЭЭГ повышает достоверность получаемых результатов.

Мы вводили в прайминг АИК хотя и весьма малую, однако точно рассчитанную по целевой плазменной концентрации дозу гипнотика (пропофола). Можно сказать, что «субклиническая» дозировка была призвана исключить вероятность как непреднамеренного пробуждения пациента, так и незапланированного углубления анестезии. Используя оценку не по абсолютным значениям, а динамику изменений показателей и разные методики введения гипнотического препарата, удалось уменьшить степень разброса уровня активности ЦНС и добиться большей — статистически достоверной — стабильности функционального состояния мозга. Полагаем, что полученные данные могут внести свою лепту в решение проблемы адекватности анестезии и, в частности, определения ее критериев. Отсутствие последних приводит, в том числе, к разногласиям между анестезиологами в отношении риска пробуждения. Это, возможно, связано и с недостаточными знаниями среди специалистов по проблеме незапланированного пробуждения.

Очевидно, что раннее выявление изменений активности ЦНС послужит еще большей управляемости и, в конечном итоге, безопасности анестезии. Предложенная нами методика позволила поддерживать достоверно более стабильный уровень анестезии, и, соответственно, достоверно уменьшить риск хотя и редкого, но потенциально серьезного осложнения.

ВЫВОДЫ

1. Операции с использованием искусственного кровообращения относятся к операциям высокого риска непреднамеренного пробуждения пациента, что делает инструментальный контроль глубины анестезии особенно актуальным именно в этих ситуациях.

2. В связи со значительным разбросом результатов контроля уровня глубины анестезии с помощью различных методов, представляется целесообразным сопоставление нескольких одновременно регистрируемых показателей, с возможностью верификации достоверности их динамики.

3. Добавление в контур АИК дополнительной малой дозы пропофола, рассчитанной по целевой концентрации препарата, ведет к статистически достоверной стабилизации уровня электрической активности головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Реброва О.В.* Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика».– Москва, Медиа Сфера, 2002.–380 С.
2. *Скопец А.А., Ломиворотов В.В., Карахалис Н.Б.* Возможность применения севофлурана при проведении искусственного кровообращения. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.– 2009. Том 2.– № 3.– С. 64–67.

3. *2008* International Standards for a Safe Practice of Anaesthesia. [Электронный ресурс], World Federation of Societies of Anaesthesiologists.– Режим доступа: http://anaesthesiologists.org/en/safety/2008-international-standards-for-a-safe-practice-of-anaesthesia.html.– Проверено 16.12.2009.
4. *Bruhn J., Myles P.S., Sneyd R., Struys M.M.* Depth of anaesthesia monitorinq: what's available, what's validated. What's next? // Br. J. Anaesth.– 2006.– Vol. 97 (1).– P. 85–94.
5. *Celebioglu B., Pamuk A. G., Aypar U., Pasaoglu I.* Use of sevoflurane during cardiopulmonary bypass decreases incidence of awareness // European Journal of Anaesthesiology.– 2002.– V. 19 (4).– P. 283–287
6. *Daunderer M., Schwender D.* Unwanted wakefulness during general anesthesia // Anaesthesist.– 2004.– Vol. 53 (6).– P. 581–592.
7. *Deepak K. Tempe et al.* Awareness During Cardiac Surgery // The Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia.– 2006.– Vol. 13 (2).– P. 214–219.
8. *Domino K.B., Posner K.L., Caplan R.A., Cheney F.W.* Awareness during anesthesia: a closed claims analysis // Anesthesiology.– 1999.– Vol. 90.– P. 1053–1061.
9. *Dowd N.P., Cheng D.C., Karski J.M. et al.* Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia // Anesthesiology.– 1998.– Vol. 89 (5).– P. 1068–1073.
10. *Evans J.M., Bithell J.F., Vlachonikolis I.G.* Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man // Br.J. Anaesth.– 1987.– Vol. 59 (11).– P. 1346–1355.
11. *Gilron I., Solomon P., Plourde G.* Unintentional intraoperative awareness during sufentanil anaesthesia for cardiac surgery // Can. J. Anesthesia.– 1996.– Vol. 43 (3).– P. 295–298.
12. *Lau K., Matta B., Menon D.K., Absalom A.R.* Attitudes of anaesthetists to awareness and depth of anaesthesia monitoring in the UK // European Journal of Anaesthesiology.– 2006.– Vol. 23 (11).– P. 921–930.
13. *Lennmarken C., Sandin R.* Neuromonitoring for Awareness During Surgery // Lancet.– 2004.– Vol. 363 (9423).– P. 1747–1748.
14. *Myles P.S., Symons J.A., Leslie K.* Anaesthetists' attitudes towards awareness and depth-of-anaesthesia monitoring // Anaesthesia.– 2003.– Vol. 58 (1).– P. 11–16.
15. *Osterman J.E., Hopper J., et al.* Awareness under Anesthesia and the Development of Posttraumatic Stress Disorder // Gen Hosp Psychiatry.– 2001.– V. 23 (4).– P. 198–204.
16. *Pollard R.J., Coyle J.P., Gilbert R.L., Beck J.E.* Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data // Anesthesiology.– 2007.– Vol. 106 (2).– P. 269–274.
17. *Punjasawadwonq Y., Boonjeungmonkol N., Phongchiewboon A.A.* Bispectral index for improvinq anaesthtnic delivery and postoperative recovery // Cochrane Database of Systematic Reviews.– 2007; Oct 17 (4): CD003843.
18. *Rampil I.J.* 2008 Update on EEG Monitoring Refresher course lectures, Evroanaesthesia.– 2008.– P. 23–26.
19. *Russel I.F.* Midozolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique // Br. J. Anaesth.– 1993.– Vol. 70 (1).– P. 42–46.
20. *Schwender D., Daunderer M., Klasing S. et al.* Monitoring intraoperativer Wachzustände Vegetative Zeichen, isolierte Unterarmtechnik, Elektroenzephalogramm und akustisch evozierte Potentiale // Der Anaesthesist.– 1996.– Bd. 45 (8).– S. 708–721.
21. *Sebel P.S.* BIS Monitoring: awareness and Catastrophic // Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.– 2004.– Vol. 8 (1).– P. 9–12.
22. *Sebel P.S., Bowdle T.A. et al.* The Incidence of Awareness During Anesthesia: A Multicenter United States Study // Anesth. Analg.– 2004.– Vol. 99 (3).– P. 833–839.
23. *Tiren C., Anderson R.E., Barr G. et al.* Clinical comparison of three different anaesthetic depth monitors during cardiopulmonary bypass // Anaesthesia.– 2005.– Vol. 60 (2).– P.189–193.
24. *Wang Y., Yue Y., Sun Y.H. et al.* Investigation and analysis of incidence of awareness in patients undergoing cardiac surgery in Beijing, China // Chin. Med. J. (Engl).– 2005.– Vol. 118 (14).– P. 1190–1194.
25. *Yoshitani K., Kawaguchi M., Takahashi M. et al.* Plasma propofol concentration and EEG burst suppression ratio during normothermic cardiopulmonary bypass // Br. J.Anaesth.– 2003.– Vol. 90 (2).– P. 122–126.

УДК 616.15-089.5

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ САТУРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА КИСЛОРОДОМ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАНИИ НЕСЕЛЕКТИВНЫМИ АГОНИСТАМИ ПУРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

[2]Д.А.Семенов, [1,2]А.Е.Карелов
[1]Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия
[2]Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

ANALYSIS OF HEMOGLOBIN SATURATION CHANGES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY WITH ANALGESIA BY NON SELECTIVE PURINE RECEPTORS AGONISTS

[2]D.A.Semenov, [1,2]A.E.Karelov
[1]Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
[2]Sokolov Clinical hospital № 122 FMBA, Saint-Petersburg, Russia

© Д.А.Семенов, А.Е.Карелов, 2009 г.

Анальгетическое действие неселективных агонистов пуриновых рецепторов известно на протяжении уже более двух десятилетий и было успешно использовано в клинических ситуациях. Применение аденозинтрифосфата натрия (АТФ-Na) как основного интраоперационного анальгетика во время лапароскопической холецистэктомии нередко ведет к снижению величины сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2) при прочих равных условиях. Для анализа частоты и выявления вовлеченных механизмов выполнено исследование на 31 пациенте, которое выявило, что в интраоперационном периоде снижение SpO_2 более чем на 4% произошло у 30 пациентов (96,8 %). При этом в двух наблюдениях выраженность сдвига показателя вынудила прекратить инфузию АТФ-Na, а в одном случае снижение величины могло быть объяснено лишь падением тонуса мелких сосудов с передачей пульсационной волны на капилляры и негативным влиянием на методологию определения сатурации гемоглобина кислородом в пульсирующем потоке.
Ключевые слова: неселективные агонисты пуриновых рецепторов, аденозинтрифосфат натрия, сатурация гемоглобина.

Analgesic activity of non selective purine receptors agonists is known for more then two decades and it was used successfully in clinical states. Application of sodium adenosine triphosphate (ATP-Na) as the main intraoperative analgesic can lead to decreasing of hemoglobin saturation level (SpO_2). To investigate frequency and recruited mechanisms of such side effect the study was performed in 31 patients. It were revealed that SpO_2 had lowered more then four percent in 30 observations (96,8%). At that ATP-Na infusion was discontinued due to extent of saturation decreasing in two patients. But in one case the fall of hemoglobin saturation level could be explain by the increasing of vessels wall compliance and influence on the base of this parameter assessment which is measured by pulsative flow.
Key words: non-selective purine receptors agonists, sodium adenosine triphosphate, hemoglobin saturation level.

Анальгетическое действие неселективных агонистов пуриновых рецепторов (НАПР) известно уже на протяжении двух десятилетий. Экспериментами на животных доказано, что НАПР уменьшают МАК мощных ингаляционных анестетиков [4]. В последующие годы аденозин и его фосфорилированные производные были успешно применены в клинике в качестве анальгетического компонента общей анестезии [7, 8].

Мониторинг при пуриновой анальгезии обязательно должен включать транскутанную пульсоксиметрию, которая является доступным неинвазивным методом, косвенно контролирующим доставку кислорода, и входит в перечень требований к интраоперационному мониторингу для обеспечения минимального уровня безопасности. Приборы для определения периферической сатурации — пульсоксиметры — уже не являются редкостью и имеются во многих стационарах. Измерение периферической сатурации является достаточно информативным параметром, но главное неудобство его использования

заключается в трудности дифференцирования причин снижения сатурации.

При внедрении в клиническую практику и отработке методики общей анестезии с использованием НАПР аденозинтрифосфата натрия (АТФ-Na) в качестве основного интраоперационного анальгетика было отмечено, что у значительной части пациентов величина насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) снижается больше, чем при фентаниловой методике обезболивания при прочих равных условиях. Это расценено как побочный эффект пролонгированного интравазального введения АТФ-Na.

Цель настоящей пилотной работы — проанализировать частоту этого эффекта и его возможные механизмы развития.

Материалы и методы. В основе настоящей работы лежит опыт проведения 31 общей анестезии с использованием АТФ-Na в качестве основного анальгетика. Анестезии были выполнены у пациентов, у которых выполняли лапароскопическую холецистэктомию с инсуффляцией углекислого газа в брюшную полость под давлением 12 см вод. ст. В исследование вошли 4 мужчины (12,9%) и 27 женщин (87,1%), которые не имели клинических проявлений бронхолегочной или выраженной сердечно-сосудистой патологии, а также анемии, и были отнесены к I–II функциональному классу функционального состояния по ASA. Подготовка пациентов к операции проводилась по общим правилам. Помимо анксиолитических препаратов (диазепам 10 мг) в премедикацию включались H_1 гистаминолитики (20 мг супрастина в/м), м-холинолитики (1 мг метацина в/м), глюкокортикоиды (8 мг дексаметазона в/в) и НПВС (100 мг кетопрофена в/в). Перед индукцией анестезии внутривенно вливали 5–8 мл×кг$^{-1}$ кристаллоидных растворов для компенсации гиповолемии в результате предоперационной подготовки и предотвращения чрезмерной гипотензии во время вводной анестезии. Инфузия АТФ-Na начиналась за 10 мин до начала анестезии с помощью инфузионного насоса в темпе 15–25 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$.

Индукция анестезии включала в себя диазепам 0,20–0,25 мл×кг$^{-1}$ в комбинации с пропофолом (2 мл×кг$^{-1}$). Интубацию трахеи выполняли с использованием прямой ларингоскопии после орошения глотки и голосовых связок 2 мл 2% раствора лидокаина и введения миорелаксантов: дитилина (2–2,5 мл×кг$^{-1}$ с обязательной прекураризацией 1 мг ардуана). Контроль позиции интубационной трубки проводили аускультативным методом. Поддержание общей анестезии у всех пациентов обеспечивалось сочетанием объемно-дозированного введения АТФ-Na в темпе 17–70 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ с ориентацией по уровням ЧСС и АД и ингаляцией смеси закиси азота с кислородом (2,5–3:1). Миорелаксацию поддерживали фракционным внутривенным введением недеполяризующего миорелаксанта — ардуана по 1 мг — ориентируясь на клинические признаки глубины миоплегии. В случае снижения ЧСС до нижней границы нормы, применялись м-холинолитики (0,5 мг метацина внутривенно). Инфузионная терапия на операционном столе проводилась растворами кристаллоидов в среднем темпе 0,25–0,35 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$. Прекращение инфузии АТФ-Na производили непосредственно перед транспортировкой пациента из операционной.

Мониторинг периферической SpO_2, измеряемой пальцевым датчиком, осуществлялся с помощью пульсоксиметра Novametrix 512 (Novametrix medical systems Inc., Wallingford, USA). Регистрация величины SpO_2 производилась при темпе введения АТФ-Na равном 34–36 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ и нормальных значениях АД (±15% от рабочего АД). Данные фиксировалась на 4 этапах (I этап — фоновое значение при дыхании воздухом; II этап — через 5 мин после подключения дозатора с АТФ-Na; III этап — через 5 мин после добавления в газовую смесь N_2O; IV этап — минимальное значение SpO_2 за все время операции после инсуффляции CO_2 в брюшную полость.

У пяти пациенток величина сатурации контролировалась инвазивным исследованием газов крови на анализаторе «ABL-50» (Radiometer AB, Copenhagen, Denmark) на двух этапах: перед операцией и через 5 мин после инсуффляции CO_2 в брюшную полость: величины насыщения гемоглобина кислородом, измеренные различными способами, оказались равными.

Результаты исследования и их обсуждение. Фоновый уровень SpO_2 колебался в пределах от 95 до 99%. После подключения АТФ-Na сатурация снизилась на 2–4% у 25 пациентов (80,6%). После добавления в газовую смесь N_2O уровень SpO_2 упал на 2–4% у 4 пациентов, один из которых не имел предшествующего снижения SpO_2 в ответ на инфузию АТФ-Na. Инсуффляция углекислого газа в брюшную полость провоцировала снижение SpO_2 от 2 до 10% практически у всех пациентов. Исключение составила одна пациентка (3,2%), у которой величина SpO_2 на всех этапах исследования изменялась в пределах 96–98%. Уровень SpO_2 ниже 90% отметили у 5 пациентов (16,1%), а снижение величины SpO_2, потребовавшее изменение схемы анестезии, наблюдали в 2-х случаях (6,5%), когда показатель регистрировался на уровне 84–86%. У одной пациентки после короткого периода снижения цифр пульсоксиметр прекращал определять пульсацию; при переносе датчика на соседний палец прибор возобновлял свою работу, но после непродолжительного временного интервала ситуация повто-

рялась. Только после установки датчика на нос пульсоксиметр стал работать без сбоев, показывая субнормальные значения сатурации (93–95%). Таким образом, инфузия АТФ-Na во время операции сопровождалась снижением SpO_2 разной степени выраженности, но более чем на 4% у 30 пациентов (96,8%).

Исследование SaO_2 в образце артериальной крови показало, что у четырех пациентов величина показателя действительно была ниже 90%, при этом у двух — 85%. В одном случае SaO_2 оказалась на 6% выше, чем при измерении транскутанно.

Анализируя физиологические и фармакологические свойства АТФ-Na и ход лапароскопической холецистэктомии можно выделить несколько возможных причин падения уровня сатурации во время операции.

Наиболее опасным осложнением со стороны органов дыхания при использовании препаратов НАПР, по-видимому, следует считать развитие бронхообструктивного синдрома. Экспериментальными исследованиями показано, что введение пуриновых агонистов сопровождается усилением сопротивления бронхиального дерева за счет бронхоконстикции, но у здоровых лиц эффект выражен слабо [3]. Гораздо более серьезные проявления обнаруживаются у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями [2]. Механизм, лежащий в основе бронхоконстрикторного действия аденозина, опосредован высвобождением гистамина тучными клетками через активацию специфических A_3 рецепторов. Интересно, что в опытах с изолированным участком бронхиального дерева свиньи в состоянии фармакологически усиленного тонуса аденозин, также как и его фосфорилированные производные, продемонстрировал бронходилататорный эффект, видимо, посредством активации A_2 рецепторов. В развитии бронхоконстрикторного эффекта НАПР могут быть задействованы и другие биологически активные субстанции, в частности, простаноиды, лейкотриены и другие. Премедикация H_1 гистаминоблокаторами ингибирует бронхоконстрикторный ответ аденозина [6], что было использовано у всех пациентов, включенных в данное исследование. Для нивелирования констрикторных влияний продуктов метаболизма арахидоновой кислоты их образование у всех пациентов блокировали введением дексаметазона перед началом операции. Клинических признаков бронхоспазма — характерной аускультативной картины, значительного повышения пикового давления ($P_{пик}$) в дыхательных путях (выше 25 см вод. ст.) и/или значительной разницы между $P_{пик}$ и давлением плато-фазы дыхательного цикла аппарата ИВЛ — не было отмечено ни в одном случае. Таким образом, бронхообструкцию можно считать наименее вероятной причиной снижения SpO_2 в исследуемой группе больных.

Характерной особенностью лапароскопических методов оперативных вмешательств является повышенное внутрибрюшное, а потому и внутригрудное, давление в результате инсуффляции углекислого газа в брюшинную полость со сдавлением базальных отделов легких. Последнее обстоятельство провоцирует образование в легких зон гиповентиляции и ателектазирования с рефлекторной гипоперфузией. Легочная вазодилатация, вызываемая НАПР, снимает гипоксическую вазоконстрикцию U. von Euler — G.Liljestrand (1946), являющуюся одним из важнейших механизмов поддержания вентиляционно-перфузионных отношений [1]. В этом случае увеличивается фракция внутрилегочного шунта со снижением парциального давления кислорода и насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови. Данный механизм может играть значительную роль в снижении SpO_2 при пуриновой анальгезии в условиях напряженного пневмоперитонеума или другого патофизиологически сходного состояния.

Еще один возможный механизм снижения SpO_2 вытекает из того, что инфузия НАПР посредством активации A_2 рецепторов вызывает вазодилатацию [5], причем в бóльшей степени это касается сосудов диаметром менее 20 мкм. Повышение комплайенса этих сосудов приводит к тому, что пульсовая волна достигает более дистальных отделов сосудистого русла, вызывая артефакты в определении SpO_2, поскольку изменяется один из принципов, лежащий в основе правильной работы неинвазивного пульсоксиметра — пульсируют только те сосуды, которые содержат артериальную кровь. Именно этим, по нашему мнению, следует объяснять более высокое значения сатурации гемоглобина кислородом в образце крови по сравнению с измерением пальцевым датчиком. Значительное повышение податливости сосудов может проявиться экстремальным вариантом, когда микроциркуляторное русло сдавливается пальцевым датчиком с прерыванием кровообращения, что и было констатировано у одной из пациенток, у которой в анамнезе отмечалась склонность к гипотензивным состояниям.

Добавление закиси азота в дыхательную газовую смесь ведет к увеличению давление в малом круге кровообращения, что в некоторых ситуациях может усугублять нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и проявляться снижением SpO_2.

Нарушение кровообращения на микроциркуляторном уровне, причиной которого могут быть гипотермия, гиповолемия, гипотензия, гиперка-

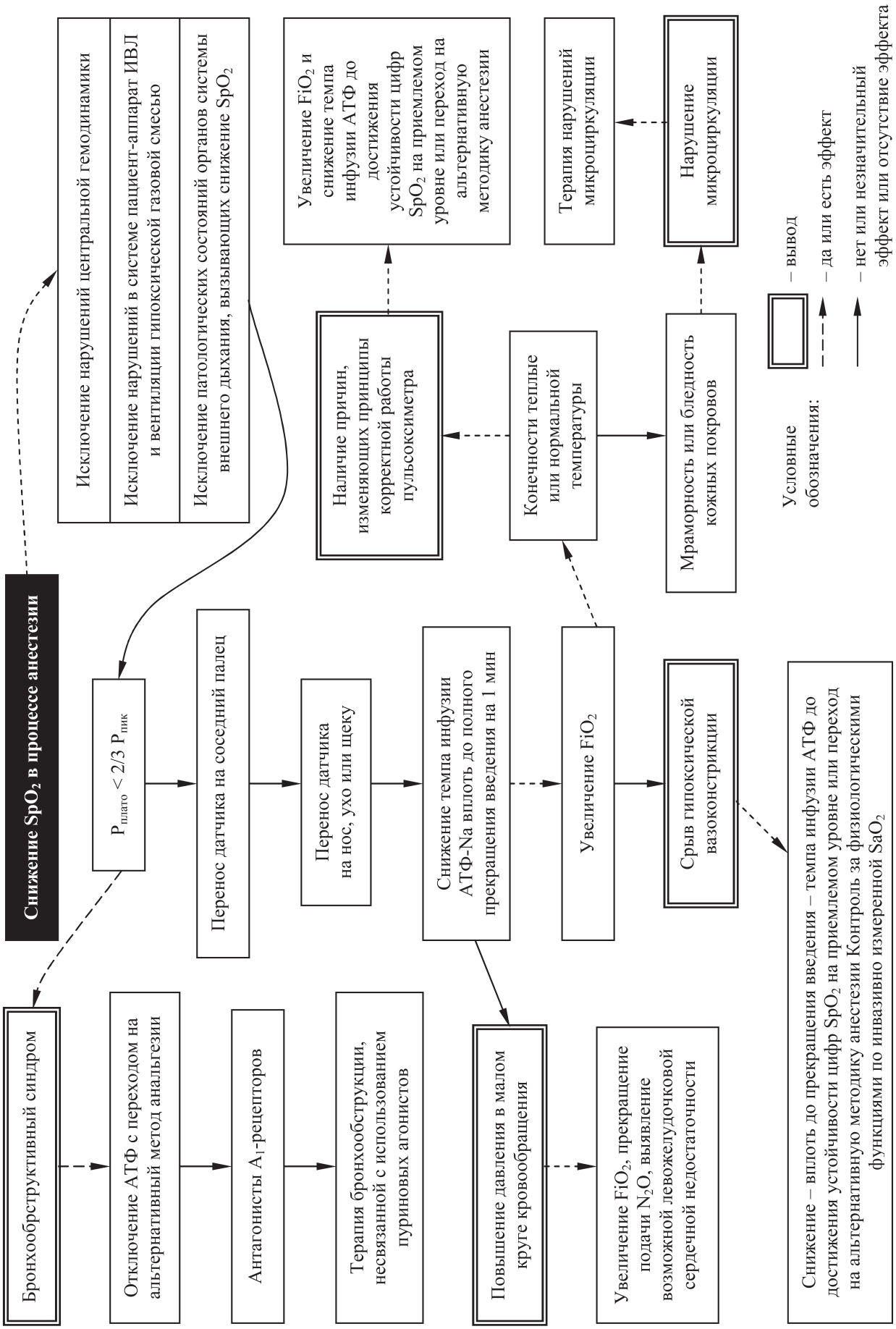

Схема. Алгоритм действий при снижении SpO_2 во время пуриновой анальгезии.

техоламинемия, высокая симпатическая активность и другое, также мешает правильному измерению SpO_2.

Короткий период полувыведения (менее 10 с) и наличие в практике антагонистов пуриновых рецепторов позволяет в большинстве случаев быстро справиться с неблагоприятными эффектами, вызванными пуриновыми агонистами. Антагонистами являются метилированные ксантины, постоянно используемые в клинической практике для терапии бронхоспазма, брадикардии, которые могут быть вызваны аденозином. Один из таких антагонистов — теофиллин — достоверно ускоряет посленаркозное восстановление функций ЦНС, в том числе после применения ингаляционных анестетиков и, естественно, способен нивелировать аденозиновую анальгезию [4]. Таким образом, в случае развития выраженных побочных эффектов показано использование теофиллина (эуфиллина) в дозе 3–4 мг×кг$^{-1}$ с переходом на альтернативную методику анальгезии.

Исходя из вышесказанного, нами предложен представленный на схеме алгоритм действий при снижении SpO_2 во время пуриновой анальгезии (схема).

В заключении следует отметить, что во время общей анестезии с использованием АТФ-Na в качестве интраоперационного анальгетика при лапароскопической холецистэктомии в снижении SpO_2 решающую роль могут играть как нарушение рефлекторной вазоконстрикции в малом круге, так и артефактное определение уровня SpO_2. Снижение SpO_2 до 90% при наличии признаков артефактного определения, по нашему мнению, не требует активного вмешательства. При более выраженном падении уровня SpO_2 следует либо снизить темп введения АТФ-Na, либо взять на анализ образец артериальной крови. Потенциальная возможность бронхообструкции должна поддерживать настороженность врача-анестезиолога в отношении этого состояния и правильно определять противопоказания к применению пуриновой анальгезии.

Выводы:

1. Инфузия АТФ-Na во время лапароскопической холецистэктомии в большинстве случаев сопровождается незначительным снижением SpO_2, что обычно не требует лечения, но обусловливает необходимость более пристального наблюдения за пациентами.

2. Снижение SpO_2 при инфузии АТФ-Na может быть обусловлено специфическими механизмами: развитием бронхоспазма, срывом рефлекторной гипоксической вазоконстрикции в малом круге кровообращения и артефактным определением SpO_2, которые могут проявляться изолированно или в любом сочетании и требуют дифференцирования для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

3. Терапия выраженного падения SpO_2 сводится к снижению темпа инфузии агонистов пуриновых рецепторов вплоть до полного прекращения введения препарата, иногда в сочетании с увеличением FiO_2. В тяжелых случаях терапию следует дополнить введением антагонистов пуриновых рецепторов — метилксантинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Benumof G., Fukunada A. and Tronsdala F.* ATP inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction // Anesthesiology.– 1982.– V. 57, N3.– P. 349–358.
2. *Björck T., Gustafsson L. E. and Dahlen S. E.* Isolated bronchi from asthmatics are hyperresponsive to adenosine, which apparently acts indirectly by liberation of leukotrienes and histamine // Am Rev Respir Dis.– 1992.– V. 145.– P. 1087–1091.
3. *Finney M. J., Karlsson J. A. and Persson C. G.* Effects of bronchoconstrictors and bronchodilators on a novel human small airway preparation // Br J Pharmacol.– 1985.– V. 85.– P. 29–36.
4. *Fukunaga A. F., Taniguchi Y. and Kikuta Y.* Effects of intravenously administered adenosine and ATP on halotane MAC and its reversal by aminophylline in rabbits // Anesthesiology.– 1989.– P. A260.
5. *Kien N. D., White D. A., Reitan J. A. et al.* Cardiovascular function during controlled hypotension induced by adenosine triphosphate or sodium nitroprusside in the anesthetized dog // Anesthesia-analgesia.– 1987.– V. 66.– P. 103–110.
6. *Rutgers S. R., Koeter G. H., Van Der Mark T. W. et al.* Protective effect of oral terfenadine and not inhaled ipratropium on adenosine 5¢-monophosphate-induced bronchoconstriction in patients with COPD // Clin Exp Allergy.– 1999.– V. 29.– P. 1287–1292.
7. *Sollevi A.* Adenosine infusion during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia: indications of perioperative analgesic effect // Anesthesia-analgesia.– 1992.– V. 80, № 6.– P. 595–599.
8. *Zarate E., Sa Rego M. M., White P. F. et al.* Comparison of adenosine and remifentanil infusions as adjuvants to desflurane anesthesia // Anesthesiology.– 1999.– V. 90, № 4.– P. 956–963.

ДОПОЛНЕНИЕ К МАТЕРИАЛАМ V СЪЕЗДА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ НА КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ФЛЕБЭКТОМИИ В СТАЦИОНАРЕ ОДНОГО ДНЯ

Ю.М.Боробов, В.В.Ляшко, А.Е.Карелов
Клиническая больница №122 ФМБА России, Санкт-Петербург,
Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Оперативное лечение варикозного расширения вен нижних конечностей является одним из самых распространенных вмешательств, выполняемых в стационаре одного дня. Помимо общих вопросов, связанных с обеспечением качественной защиты пациента, к анестезии при операциях в амбулаторных условиях предъявляется еще одно важное требование, а именно, обеспечение быстрого полноценного восстановления всех функциональных систем в день хирургического вмешательства, включая высшие корковые функции. Основной класс системных анальгетиков, используемый в современной анестезиологии,— полные агонисты опиоидных рецепторов — обладает значимым отрицательным влиянием на различные аспекты восстановительного процесса. Поэтому появление сведений о возможности интраоперационного обезболивания с помощью неселективных агонистов пуриновых рецепторов, в частности аденозинтрифосфата натрия (Na-ATP), которые, по данным ряда авторов, не уступают опиоидным агонистам по обезболивающей активности (Карелов А.Е. с соавт., 2005; Zarate E. et al., 1999; Fukunaga A.F. et al., 2003), побудило к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — сравнить влияние различных системных анальгетиков на скорость восстановления когнитивных функций пациентов, перенесших флебэктомию в стационаре одного дня.

Материалы и методы. Сто пациентов, перенесших одностороннюю флебэктомию, рандомизированно распределены в четыре группы по 25 человек в зависимости от методики интраоперационного обезболивания. Статистически группы не различались по возрасту, длительности операции и спектру, и тяжести сопутствующей патологии.

Схема премедикации была стандартной. Вводную анестезию проводили с помощью гипнотика пропофола в дозе 2 мг×кг$^{-1}$. Поддержание анестезии осуществляли постоянной инфузией пропофола в среднем темпе 72 мг×час$^{-1}$ и ингаляцией кислородно-закисной смеси в соотношении 1:2–3. Миоплегию для проведения искусственной вентиляции легких обеспечивали фракционным введением недеполяризующего миорелаксанта цисатракуриума.

Схема общей анестезии у пациентов различных групп отличалась лишь составом анальгетического компонента. Пациенты I группы получали в качестве анальгетика фентанил, который вводили со скоростью 0,045–0,09 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$. У больных II группы применяли фентанил в сочетании с кетопрофеном — 100 мг внутривенно за 10 мин до начала индукции анестезии. Обезболивание больных III группы обеспечивали путем непрерывной инфузии Na-ATP со скоростью 40-45 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$, которую начинали за 10 мин до начала вводной анестезии, а фентанил (0,1 мг) использовали только для смягчения вегетативной реакции на интубацию трахеи. Схема анальгезии пациентов IV группы была идентична таковой в III группе с тем отличием, что за 10 мин до старта индукции анестезии вводили 100 мг кетопрофена. В группах пациентов, получавших фентанил, его инфузию прекращали за 10–15 мин до окончания операции на этапе ушивания послеоперационных ран, а в группах пациентов, обезболивание у которых обеспечивали применением Na-АТФ, введение препарата продолжали в течение всей операции и двухчасового периода после операции,

Восстановление когнитивных функций оценивали с помощью теста вычитания «7 из 100», характеризующего скорость мыслительных процессов, и методики «таблицы Шульте», позволяющей оценить устойчивость и переключаемость внимания.

Результаты исследования. Пациенты I группы могли выполнить тест вычитания 7 из 100 со скоростью, сравнимой с исходным значением, в среднем через 69,0±28,2 мин. Этот показатель у пациентов II группы оказался равным 67,8±39,8 мин, III группы — 55,2±14,8 мин, а IV группы — 50,2±13,4 мин. Оценивая способность выполнения теста «таблицы Шульте», было выявлено, что восстановление внимания до исходного уровня происходило в I группе за 103,6±30,6 мин, во II группе — за 99,6±37,2 мин, в III группе — за 89,4±14,7 мин и, наконец, в IV группе — за 86,4±10,2 мин.

При сравнительном анализе полученных результатов с помощью статистических критериев обнаружено, что использование сочетания Na-ATP с кетопрофеном способствует достоверному ($p<0,05$)

ускорению восстановления когнитивной функции пациентов, по сравнению с больными, получавшими альтернативные варианты обезболивания.

Выводы. Периоперационное обезболивание с помощью инфузии Na-АТР, особенно в комбинации с кетопрофеном, характеризуется более быстрым процессом реабилитации когнитивных способностей пациентов, перенесших флебэктомию в стационаре одного дня, и может быть альтернативой традиционной опиоидной анальгезии для амбулаторных условий. Эту возможность, по нашему мнению, следует учитывать и для других групп пациентов, в частности, для лиц с уже нарушенной когнитивной функцией.

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННУЮ КРОВОПОТЕРЮ

А.Е.Карелов, К.М.Лебединский, Д.А.Захаров
Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Метод общей анестезии может оказывать существенное влияние на качественные и количественные характеристики восстановительного периода после операции. Поэтому внедрение в клиническую практику нового класса препаратов для анестезии при наличии теоретических предпосылок требует проведения исследования потенциальной возможности негативно влиять на течение послеоперационного периода.

Благодаря своим уникальным особенностям, а именно, ультракороткому действию (период полувыведения менее 10 с), вазодилататирующему и отрицательному хронотропному, антиадренергическому и противовоспалительному эффектам, неселективные агонисты пуриновых рецепторов (НАПР) могут считаться препаратами выбора при удалении опухоли надпочечника.

Вазодилатация и снижение активности тромбоцитов в рамках противовоспалительного действия НАПР могут способствовать большей кровоточивости, которая субъективно отмечалась хирургом у ряда пациентов, но не имела никаких клинических последствий. Поскольку при удалении надпочечника оперативное вмешательство сопровождается травмой хорошо васкуляризированного забрюшинного пространства, поставленная нами **цель** заключалась в сравнительной оценке количества жидкости, выделившейся по дренажам из забрюшинного пространства в течение первых 24 ч после эндовидеоскопической адреналэктомии при пуриновой и традиционной опиоидной анальгезии.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено у 26 пациентов, перенесших одностороннюю адреналэктомию по поводу опухоли коркового слоя надпочечника. В исследование были включены пациентки с нормальным уровнем тромбоцитемии и не имевшие в анамнезе клинических проявлений геморрагического синдрома. Пациенты были разделены на две группы, которые статистически не различались по возрасту, продолжительности операции, спектру и тяжести сопутствующих заболеваний и объему периоперационной инфузионной нагрузки. Анальгетический компонент анестезии включал либо болюсное введение фентанила в дозе 0,1–0,15 мкг×кг$^{-1}$ перед интубацией трахеи с последующей инфузией в темпе 0,9–0,11 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ (ф-группа — 10 человек), либо инфузию аденозинтрифосфата натрия (АТФ Na) в темпе 17–40 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$, начинавшуюся за 10 мин до индукции анестезии (п-группа — 16 больных). Поддержание общей анестезии у всех пациентов обеспечивалось ингаляцией смеси закиси азота с кислородом (2,5–3:1) в сочетании с объемно-дозированным введением анальгетиков. Введение фентанила прекращали сразу после окончания операции, а инфузию АТФ Na — непосредственно перед транспортировкой из операционной. Все остальные компоненты анестезии в п и ф группах были одинаковыми. Жидкость активно аспирировали из ложа удаленного надпочечника, собирали в закрытую емкость и измеряли ее объем через 24 ч после окончания операции.

Результаты. Темп истечения содержащей эритроциты жидкости, выделившейся по дренажам из забрюшинного пространства в первые 24 ч послеоперационного периода, в п-группе в среднем равнялся 0,06±0,08 мл×кг$^{-1}$×час$^{-1}$, а в ф-группе - 0,08±0,13 мл×кг$^{-1}$×час$^{-1}$ (p=0,98; U критерий Уитни-Манна). Анализ характеристик распределения значимой разницы также не выявил (p=0,9; r критерий Вальда-Вольфовица). Таким образом, никаких статистически достоверных различий между группами получено не было.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что пуриновая анальгезия не приводит к увеличению послеоперационной кровопотери по сравнению с таковой после традиционного опиоидного обезболивания.

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ БЛОКАДА ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ ПРИ ТРАВМАТИЧНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

*А.В.Курносов, Е.Г.Мамаева**
ФГУ РНИИТО им. Р.Р.Вредена,
ГОУ ДПО СПбМАПО*, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на длительное изучение проблемы послеоперационного обезболивания, в настоя-

щее время остается немало нерешенных вопросов. Особенно это относится к адекватности обезболивания. Известно, что последствиями неэффективно контролируемой послеоперационной боли является более медленная реабилитация пациентов вследствие роста числа как общих, так и местных осложнений.

В настоящее время не подвергается сомнению тот факт, что наиболее адекватная блокада ноцицептивной импульсации осуществляется путем применения методов регионарной анестезии, которая прерывает ее поток к задним рогам спинного мозга, препятствует развитию сенситизации и гиперальгезии структур спинного и головного мозга [Mulroy M.F., 2001; Hadzic A., 2005; Reuben S.S., 2006]. Если использование послеоперационной эпидуральной аналгезии давно стало рутиной, то пролонгированная периферическая блокада с помощью катетеризации периневральных пространств, особенно для нервов, обеспечивающих проксимальные отделы конечностей, в частности, верхней, по-прежнему остается не решенной проблемой.

В анестезиологии существует значительное число доступов к плечевому сплетению. К тем из них, которые дают возможность осуществить блокаду всех отделов верхней конечности, относятся следующие.

1. Современный межлестничный доступ предложил A.Winnie в 1970 году. Эффективность блокады колеблется от 79 до 97% [Tamosiunas R., 2004]. Имеет много осложнений, наиболее значимые — блокада звёздчатого узла, диафрагмального нерва (95,72–100%) с возникновением одностороннего паралича диафрагмы, проникновение иглы в межпозвоночное пространство с развитием высокого эпидурального блока. Катетеризация футляра плечевого сплетения из этого доступа достаточно успешна, однако большое число осложнений вряд ли свидетельствует о его предпочтительности.

2. Известны несколько вариантов надключичного доступа к плечевому сплетению. Современная модификация [Winnie A., 1973] не предупреждает осложнения: в 70% случаев отмечается блокада диафрагмального нерва [Neal J.M., 1998], риск пневмоторакса достигает 0,5–6% [Cousins M.J., 1998]. Установка катетера в футляр плечевого сплетения из этого доступа мало эффективна вследствие частой миграции.

3. С целью снижения подобных осложнений было предложено несколько модификаций подключичного доступа. [Raj P.P., 1973; Sims J.K., 1977; Whiffler K., 1981]. В 1995 Kilka предложил вертикальный подключичный блок, получивший большое распространение.

При использовании всех этих доступов обязательно использование нейростимулятора. Осложнений в случаях их использования действительно меньше, однако получить верифицированное стояние иглы весьма сложно вследствие вариабельности прохождения фасциального футляра плечевого сплетения в данной области, что затрудняет его катетеризацию. Кроме того, игла направляется под прямым углом к футляру, что также препятствует как самой катетеризации, так и дальнейшему устойчивому стоянию катетера.

Целью нашего исследования стала разработка нового доступа для пролонгированной блокады плечевого сплетения, обеспечивающего достижение адекватной послеоперационной аналгезии после травматичных вмешательств на всех отделах верхней конечности, снижающего частоту осложнений, связанных с блокадой из известных доступов, а также вероятность миграции катетера и инфекционных осложнений при его длительном использовании.

Материал и методы обследования. Обследовано 80 пациентов, которым были выполнены различные вмешательства на верхней конечности (эндопротезирование плечевого и локтевого суставов, остеосинтез переломов длинных трубчатых костей). Больные были разделены в зависимости от метода проведения послеоперационной анальгезии на 2 группы, не имевшие существенных различий по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии. Пациентам группы сравнения с целью послеоперационного обезболивания вводили НПВС и опиаты по требованию. Пациентам основной группы в качестве послеоперационного обезболивания применялась блокада плечевого сплетения по описанной ниже методике (Патент РФ № 2289433).

Ориентиром места вкола иглы служила проекция межлестничного промежутка на ключицу, определяемая пальпаторно как углубление между передней и средней лестничными мышцами. На уровне этого ориентира отступали на 2 см ниже ключицы и под местной анестезией в асептических условиях вводили иглу. Направление движения иглы было краниальным, ее вводили непосредственно под ключицей до ощущения "провала", который свидетельствовал о проколе фасциального футляра. Таким образом, игла проходила кожные покровы, поверхностную фасцию, подкожную клетчатку (что создавало в дальнейшем туннель для катетера) и стенку футляра плечевого сплетения. Через иглу вводился эластичный катетер на расстояние 2–3 см. Свободное продвижение тонкого эластичного катетера подтверждало его нахождение в футляре. Катетер фиксировали к коже пластырем. Для достижения необходимого эффекта вводили 20 мл раствора ропивакаина 0,75% концентрации дважды в сутки с интервалом 12 часов.

С целью оценки выраженности послеоперационного болевого синдрома проводили оценку субъективных болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), что осуществляли перед введением местного анестетика больным основной группы. Исследовали параметры гемодинамики (АД, ЧСС). Определяли концентрацию кортизола, АКТГ, катехоламинов, дофамина и 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты. Исследование проводили до операции и на протяжении трех суток послеоперационного периода. Длительность стояния катетера составила 5 суток. Для статистического анализа использовали программу Statistica 5.5 (Statsoft, Inc. 1999). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов статистики «Wilcoxon matched pairs test».

Результаты. В ходе исследования у пациентов основной группы были выявлены следующие осложнения катетеризации сплетения: 2 случая мозаичной блокады (5%). Случаев миграции катетера и инфекционных осложнений (при наблюдении до 5 суток) не отмечено.

У пациентов, получавших послеоперационное обезболивание с помощью продлённой блокады, в отличие от пациентов группы сравнения, существенных изменений параметров гемодинамики по сравнению с исходными значениями зарегистрировано не было. В основной группе уровни «стрессовых» гормонов оставались в пределах нормы в течение всего периода наблюдения. В группе сравнения в течение первых трех суток после операции они изменялась существенно и были значимо ((P<0,05) выше нормальных, что свидетельствовало о сохраняющейся интенсивной ноцицептивной импульсации. Показатели ВАШ в течение всего срока наблюдения в основной группе были достоверно (P<0,01) ниже, чем в группе сравнения и не превышали в первые сутки 0,4±0,3 балла. В группе же сравнения в тот же срок они достигали 5,6±0,6 баллов.

Заключение. Полученные данные позволяют полагать, что продлённая регионарная блокада плечевого сплетения новым доступом обеспечивает адекватную послеоперационную антиноцицептивную защиту при травматичных вмешательствах на всех отделах верхней конечности и достоверно снижает частоту осложнений, связанных как с выполнением регионарной анестезии указанного сплетения, так и с катетеризацией его футляра.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

При оформлении статей для печати редакция журнала «Эфферентная терапия» просит придерживаться следующих правил.

1. Направляемый для публикации материал должен быть напечатан на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм) шрифтом *Times New Roman* размером 14 *nm* с полуторным интервалом между строками, абзацным отступом 1,25 см и числом знаков в строке 60–62. На странице должно быть 30 строк, размер полей должен составлять не менее 4 см слева и справа и по 2 см сверху и снизу. Материал должен сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения. Статьи принимаются в двух экземплярах. Помимо этого, в обязательном порядке следует прислать все материалы по электронной почте.

2. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилия автора (авторов); название статьи; данные об учреждении; указываются, в том числе, кафедра, отдел или лаборатория с указанием инициалов, фамилии руководителя; полное название учреждения; город, страна, адрес электронной почты автора, с которым можно связаться читателям. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами на первом листе одного из экземпляров. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, почтовый адрес, адрес электронной почты (обязательно!) и телефон.

3. Рекомендуемый объем статей до 8 страниц, описаний клинических наблюдений или рецензий на книги 3–4 страницы, обзоров литературы и лекций — до 12 страниц, писем в редакцию, информационных и других материалов — до 3 страниц. Рисунки, таблицы, список литературы и резюме в общий счет не учитываются. В некоторых случаях работа может быть опубликована при превышении рекомендуемого размера.

4. Оригинальные исследования должны иметь следующие разделы: введение (оно должно быть кратким и ориентировать читателя в отношении проблемы и ее актуальности), цель, материалы и методы исследования, результаты исследования, их обсуждение, краткое заключение или выводы. Редакция оставляет за собой право сокращения статей.

5. При описании данных используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена авторами: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются после полнотекстовой записи с указанием сокращенной формы в круглых скобках. Пример: артериальное давление (АД).

6. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы, рентгенограммы и т. д.) должны быть представлены в цифровом формате.

7. К статье следует прилагать только необходимые для пояснения текста рисунки. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить на полях квадратной рамкой с номером соответствующего рисунка.

Общие требования к рисункам:

- формат файла рисунка — векторный (расширение *.eps) растровый с разрешение не менее 300 dpi (расширение *.tif); возможно использование сжатия LZW;
- рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от «пыли» и «царапин»;
- ширина рисунка — не более 180 мм;
- высота рисунка — не более 230 мм;
- размер шрифта подписей на рисунке — не менее 7 пунктов;
- носители на основе CD или флэш-карты; обязательно наличие распечатки.

Черно-белые штриховые рисунки:

- режим — bitmap (битовая карта);
- разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм);
- серые и черные заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами:

- цветовая модель — CMYK; не использовать цвета PANTONE;
- разрешение — не более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пикселя на 1 см;

8. Таблицы (на отдельном листе в 2 экз.) должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, цифры и единицы измерения — соответствовать тексту. Воспроизведение одного и того же материала в виде таблицы и рисунка (схемы) не допускается. На страницах с таблицами, списком литературы и резюме, надо писать авторов, название и учреждение.

9. Цитируемая в статье литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов, в том числе в тексте, даются в оригинальной транскрипции. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают по алфавиту среди работ иностранных авторов. Работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, помещают в алфавитном порядке среди работ отечественных авторов. Ссылки на несколько работ одного автора (независимо от того, один он или в коллективе с другими авторами) указывают в порядке возрастания года публикации, а при необходимости к году добавляют буквенный индекс: а/а, б/b, в/с и т. д. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Статья периодического издания, на которую ссылаются авторы, должна быть указана в прилагаемом списке литературы по аналогии со следующим образцом: фамилия, инициалы, (точка) название работы (нет точки, двойная косая черта), название источника в принятом сокращенном виде (точка, тире), год (точка, тире), том и через запятую/или номер (точка, тире), страницы (от, дефис, до). В библиографическом описании приводятся фамилии авторов в количестве до четырех, включительно. В случаях пяти и более авторов указываются три первых автора с добавлением «и соавт.» или «et al.». Пример: *Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н.* Энтеросорбция — механизмы лечебного действия // Эфферентная терапия. — 1997. — Т. 3, № 10. — С. 20–26. Пример: Mequid M.M., Brennan M.F., Aoki T.T. et al. Hormone-substrate interrelationships following trauma // Arch. Surg. — 1974. — Vol. 109. — P. 776-783.

Работа из сборника тезисов, на которую ссылаются авторы, должна быть указана в прилагаемом списке литературы по аналогии со следующим образцом: фамилия(-и), инициалы, (точка) название работы (нет точки, двойная косая черта), название источника в принятом сокращенном виде (точка, тире), год (точка, тире), том и/или номер (точка, тире), страницы (от, дефис, до). Пример: *Суровикин В.Ф., Червяков П.И., Калинин Н.Н., Петров М.М.* Сравнительные характеристики гемосорбентов, применяемых в клинической практике // Сборник материалов международного симпозиума «Адсорбция и хроматография макромолекул». — М., 1994. — С. 120–121. или, *Ветчинкин А.В., Лебединский К.М., Николаев А.В. с соавт.* Мониторинг производительности сердца до и после искусственного кровообращения / Сборник лекций и материалов для обсуждения X съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов / Под редакцией Ю.С. Полушина, А.А. Андреенко, Е.П. Макаренко. — СПб., 2006. — С. 192–193.

При ссылке на книжное издание указывают фамилии и инициалы авторов, название книги, город, название издательства, год издание, общее количество страниц. Пример: *Арсеньев П.А., Соливинский А.А., Тернов Б.Ю. с соавт.* Современные технологии гемосорбции — М.: «Труд», 1987. — 102 с. В случае ссылки на издание под редакцией следует указывать название книги, редактора, город, название издательства, год издание, общее количество страниц. Пример: Гемосорбенты в практике // Под ред. Родина Р.А. — М.: «Октябрь», 1986. — 93 с. При ссылке на главу книжного издания указывают фамилии и инициалы авторов главы, название главы, затем указывают название книги по правилам, описанным в предыдущем параграфе. Пример: *Обухов М.И.* Энтеросорбенты. // В книге: Умайского А.С., Иванова А.А. Эфферентные методы лечения. — СПб.: «Общество», 2003. — С. 249–256 (332 с.). Или, Стасов П.В. Методы энтеросорбции // В книге: Энтеросорбция в хирургии. Под ред. Колина Ю.А. — М.: «Звезда», 1990. — 121 с.

Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

10. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткие резюме без рубрикации и ключевые слова для поиска в электронных библиотеках на русском и английском языках. Перед каждым резюме указываются инициалы и фамилия автора (авторов); название статьи; полное название учреждения; город, страна. Объем каждого из резюме должен в пределах от 200 до 300 слов.

11. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

12. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает редакции право на ее издание и гарантирует ее оригинальность, удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

13. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, регистрироваться и рассматриваться не будут.

14. Корректура авторам не высылается.

15. За достоверность рекламных материалов редакция ответственности не несет.

16. Статьи следует направлять по адресу: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (СПб МАПО), редакционная коллегия журнала «Эфферентная терапия».

Электронный адрес: *et-journal@mail.ru*
Телефон ответственного секретаря: +7 905 214-19-38.

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»
Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.

Верстка макета К.К.Ершов

Подписано в печать 27.12.09 г. Формат 60×90 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Печ. л. 14,75. Тираж 1000 экз.
Цена договорная.
Санкт-Петербург, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.
Отпечатано в ООО «РИП».