

Дифференциальная Терапия

ТОМ 16
2010 **3**

*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
д.м.н. профессор *А. М. Зайчик*
(Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора
д.м.н. профессор *К. М. Лебединский*
(Санкт-Петербург)

Редколлегия журнала

д.м.н. профессор <i>Ю. С. Александрович</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>М. Ю. Киров</i> (Архангельск)
д.м.н. доцент <i>В. А. Глуценко</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>В. Е. Марусанов</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>В. И. Гордеев</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>Б. И. Мирошников</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>Е. В. Григорьев</i> (Кемерово)	д.м.н. профессор <i>А. Г. Мирошниченко</i> (Санкт-Петербург)
к.м.н. доцент <i>А. Ю. Земченков</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>А. В. Смирнов</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>В. А. Корячкин</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>В. В. Шилов</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>А. П. Щербо</i> (Санкт-Петербург)	

Ответственный секретарь
к.м.н. *А. Е. Карелов* (Санкт-Петербург)

Директор журнала
д.м.н. *В. А. Мазурок* (Санкт-Петербург)

СОДЕРЖАНИЕ

<p>РАЗРАБОТКА, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО СОСТАВА И СООТНОШЕНИЯ СОСТАВЛЯЮЩИХ УГЛЕРОДНЫХ И ПРИРОДНЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОРБЕНТОВ <i>С.С.Ставицкая, Т.П.Петренко, Н.В.Сыч, В.М.Викарчук, Е.М.Никипелова, Н.Т.Картель, В.В.Стрелко</i></p>	<p>ELABORATION, PROPERTIES AND APPLICATION OF MEDICAL COMPOSITIONS WITH DIFFERENT CONSTITUENT RATIO OF CARBONACEOUS AND NATURAL INORGANIC ADSORBENTS <i>S.S.Stavitskaya, T.P.Petrenko, N.V.Sych, V.M.Vikarchuk, E.M.Nikipelova, N.T.Kartel, V.V.Strelko</i></p>
<p>МАРС-ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Л.Ф.Еремеева, А.Ф.Ямпольский, И.Б.Заболотских, В.В.Меншиков</i></p>	<p>MARS-THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR FAILURE <i>L.P.Eremeeva, A.P.Yampolskiy, I.B.Zabolotskich, V.V.Menshikov</i></p>
<p>КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАЛООБЪЕМНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>Н.В.Буркова, С.И.Кузнецов, С.П.Нохрин, Н.А.Арсениев</i></p>	<p>CLINICAL EFFECTS OF SMALL VOLUME HEMOPERFUSION IN TREATMENT OF CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES <i>N.V.Burkova, S.I.Kuznetsov, S.P.Nohrin, N.A.Arseniev</i></p>
<p>ДИНАМИКА МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ ПРИ ВЫСОКООБЪЕМНОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ <i>Е.А.Нишатаева, Т.В.Мухоедова, Л.Г.Князькова, Т.А.Могутнова</i></p>	<p>THE DYNAMICS OF MOLECULES ADHESION DURING HIGH VOLUME HEMOFILTRATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTIONS AFTER CARDIAC SURGERY <i>E.A.Nishataeva, T.V.Mukhoedova, L.G.Knyazkova, T.A.Mogutnova</i></p>
<p>ПРИМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНОЙ МАЛООБЪЕМНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ, СВЕТОТЕРАПИИ И ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПАЛЬЦЕВ И КИСТИ <i>Н.В.Буркова, Д.Г.Рутенбург, Н.А.Арсениев, Б.Е.Бутько, С.И.Кузнецов, А.В.Коньчев</i></p>	<p>THE USE OF REGIONAL SMALL VOLUME HEMOPERFUSION, LIGHT THERAPY AND LASER RADIATION IN COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS WITH SUPPURATIVE PATHOLOGY OF FINGERS AND HAND <i>N.V.Burkova, D.G.Rutenburg, N.A.Arseniev, B.E.Butko, S.I.Kuznetsov, A.V.Konychev</i></p>
<p>ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ СХЕМЫ СИСТЕМНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ <i>Ю.М.Боробов, А.Е.Карелов</i></p>	<p>APPROACH TO SYSTEM ANALGESIA SCHEME CHOICE IN AMBULATORY ANAESTHESIOLOGY <i>Y.M.Borobov, A.E.Karelov</i></p>
<p>РОЛЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ В ДЕТЕРМИНАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ФЕТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА <i>В.А.Сергеева, Н.П.Шабалов, Ю.С.Александрович, С.Н.Нестеренко</i></p>	<p>THE ROLE OF ANTIINFLAMMATORY MEDIATORS IN CLINICAL APPEARANCE OF THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROM <i>V.A.Sergeeva, N.P.Shabalov, Y.S.Alexendrovich, S.N.Nesterenko</i></p>
<p>ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОБЩЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ АНЕСТЕЗИЙ ПРИ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНЫХ УДАЛЕНИЯХ ОПУХОЛЕЙ АДЕНОГИПОФИЗА <i>Д.А.Аверьянов, В.Ю.Черebilло, В.И.Шаталов, А.В.Шеголев</i></p>	<p>EVALUATION OF THE IMPACT OF GENERAL AND COMBINED ANESTHESIA ON TRANSSPHENOIDAL PITUITARY SURGERY STRESS-RESPONSE <i>D.A.Averyanov, V.Y.Cherebillo, V.I.Shatalov, A.V.Schegolev</i></p>
<p>АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ И АФФЕКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ <i>Т.Г.Петросян, В.А.Мазурок, Т.В.Решетова, Г.Н.Васильева</i></p>	<p>TREATMENT ALGORITHM OF EARLY POSTOPERATIVE COGNITIVE AND AFFECTIVE DISORDERS IN PATIENTS UNDERWENT HEART SURGERY <i>T.G.Petrosyan, V.A.Mazurok, T.V.Reshetova, G.N.Vasil'eva</i></p>
<p>ШКАЛА РИСКА МЕЖГОСПИТАЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ ДЕТЕЙ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ <i>Е.А.Спиридонова, С.А.Румянцев, Ф.Г.Шаршов, Д.В.Прометной, А.В.Чернозубенко</i></p>	<p>SCALE OF TRANSPORTING RISK IN CHILDREN WITH TRAUMATIC INJURIES <i>E.A.Spiridonova, S.A.Rumyantsev, F.G.Sharshov, D.V.Prometnoy, A.V.Chernozubenko</i></p>
<p>АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН У ДЕТЕЙ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЯМИ <i>А.М.Сергеева, Г.П.Павлова, В.А.Мазурок, И.И.Закиров</i></p>	<p>PREVENTIVE TREATMENT ALGORITHM OF HAEMORRHAGIC COMPLICATIONS DURING THE CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION FOR CHILDREN WITH THROMBOCYTOPENIA <i>A.M.Sergeeva, G.P.Pavlova, V.A.Mazurok, I.I.Zakirov</i></p>
<p>ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ И БЛОКАДЫ ПУРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ СИЛЬНОМ НОЦИЦЕПТИВНОМ РАЗДРАЖЕНИИ У БОДРСТВУЮЩИХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ <i>А.Е.Карелов, Р.Ш.Алеева, К.А.Горохов, И.В.Патлай</i></p>	<p>EFFECTS OF ACTIVATION OR BLOCKADE OF PURINE RECEPTORS DURING STRONG NOCICEPTIVE STIMULATION IN CONCIOS VOLUNTEERS <i>A.E.Karelov, R.S.Aleeva, K.A.Gorohov, I.V.Patlay</i></p>
<p>ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ <i>А.В.Любимова, Л.П.Зуева, А.М.Пулин, Ю.С.Александрович</i></p>	<p>ESSENTIAL COMPONENTS OF INFECTION CONTROL IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS <i>A.V.Lubimova, L.P.Zueva, A.M.Pulin, Yu.S.Aleksandrovich</i></p>

НЕФРОЛОГИЯ И ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

УДК 661.183.1.12.18

Рецензент — профессор А.М.Зайчик

адрес: Ставицкая Светлана Сафоновна, *ispe@ispe.kiev.ua*

РАЗРАБОТКА, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНОГО СОСТАВА И СООТНОШЕНИЯ СОСТАВЛЯЮЩИХ УГЛЕРОДНЫХ И ПРИРОДНЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОРБЕНТОВ

С.С.Ставицкая, Т.П.Петренко, Н.В.Сыч, В.М.Викарчук, Е.М.Никипелова, Н.Т.Картель, В.В.Стрелко

Институт сорбции и проблем эндоэкологии НАН Украины, г. Киев

ELABORATION, PROPERTIES AND APPLICATION OF MEDICAL COMPOSITIONS WITH DIFFERENT CONSTITUENT RATIO OF CARBONACEOUS AND NATURAL INORGANIC ADSORBENTS

S.S.Stavitskaya, T.P.Petrenko, N.V.Sych, V.M.Vikarchuk, E.M.Nikipelova, N.T.Kartel, V.V.Strelko
Institute for Sorption and Endoecology Problems NAS of Ukraine, Kyiv

Разработаны новые композиционные сорбенты на основе специально модифицированной углеродной составляющей (АУВ-М) и палыгорскита (Ультрасорб), угля КАУ и эламина (Карбоксикам) либо донных отложений Черного моря (Карбодон). Изучены их структурные характеристики, сорбционная способность к веществам-маркерам, органическим красителям, ионам тяжелых металлов и радионуклидам (РН), проведены медико-биологические исследования. Такие композиты при поглощении вредных веществ одновременно нормализуют биохимические показатели организма, проявляют высокую селективность сорбции по ^{137}Cs из биологических сред (коэффициент распределения- $K_d \sim 30\,000$), высокую поглотительную способность по ^{90}Sr ($K_d \sim 600$, Ультрасорб), увеличивают ~ на 20% естественную элиминацию инкорпорированных РН (Ультрасорб), обладают антиоксидантными свойствами (Карбоксикам), биологической активностью (Ультрасорб, Карбодон). Показана перспективность использования разработанных сорбентов в медицине.

Ключевые слова: Композиты, структурные характеристики, сорбция, антиоксидантные свойства, биологическая активность

Novel sorption compositions on the base of specially modified carbonaceous constituent (A CF-M) and palygorskite (Ultrasorb), carbon KAU and elamine (Carboxicam) or Black Sea marine sediments (Carbodon) have been elaborated. Their structural characteristics, sorption ability concerning substances-markers, organic dyes, heavy metals ions and radioactive nuclides (RN) have been investigated. Thorough medicobiological researches of synthesized CS have been carried out. Such composites normalize biochemical indices of organism under harmful substances sorption. They show high selectivity relative to ^{137}Cs from biological medium (distribution coefficient — $K_d \sim 30\,000$, high sorption ability concerning ^{90}Sr , Ultrasorb), enlarge natural elimination of incorporated RN for about 20% (Ultrasorb), possess antioxidative properties (Carboxicam), biological activity (Ultrasorb, Carbodon). The application availability of elaborated adsorbents in medicine has been shown.

Key words: compositions, structural characteristics, sorption, antioxidative properties, biological activity.

Введение. Эфферентная (выделительная) медицина, в отличие от традиционных методов лечения, основанных на введении лекарств, позволяет провести активное очищение внутренней среды организма от токсических и балластных веществ с помощью сорбционной терапии. В качестве сорбентов применяют активные угли, полученные на основе природного и синтетического сырья, различные неорганические погло-

тели, полиальдегиды, синтетические ионообменные смолы, пористые сополимеры, некоторые материалы растительного происхождения [1, 2]. Целесообразность и высокая эффективность средств и приемов эфферентной медицины убедительно и неоднократно доказаны.

Метод энтеросорбции приобрел особое значение после Чернобыльской катастрофы в связи с необходимостью выведения из организма чело-

века и животных РН [3]; актуален он и по сей день. Однако при воздействии энтеросорбентов также может иметь место развитие неблагоприятных эффектов. Так, есть данные [4], указывающие на возможность связывания в ЖКТ некоторых пищеварительных ферментов и продуктов гидролиза. В тонкой кишке возможна сорбция биологически активных веществ (регуляторных пептидов, простангландинов, серотонина, гистамина и др.).

Поэтому проблема создания на научных основах синтеза, разработка технологии получения эффективных энтеросорбентов нового типа с улучшенными детоксицирующими и декорпорирующими свойствами была и остается актуальной.

Проведенная нами сравнительная оценка функциональных свойств энтеросорбентов, имеющихся на рынке в Украине, показала [5, 6], что фактически все они относятся к препаратам неспецифического полифункционального действия и не обладают (за исключением ферроциана) выраженной избирательностью хотя бы по радиоцезию, не говоря уже о радиостронции, трансураниевых элементах и большой группы тяжелых металлов [6–8]. С учетом этого в последнее время у нас активно развивается (в том числе и нами) новая концепция энтеросорбции – разработка и внедрение композиционных энтеросорбентов селективного действия, способных, кроме общей детоксикации, обеспечивать селективное удаление из организма радионуклидов и тяжелых металлов, а также нормализовать основные биохимические показатели. Действительно, для решения широкого круга задач сорбционной терапии необходимы новые селективные адсорбционные материалы с полифункциональными и ионообменными центрами.

В ИСПЭ НАН Украины разработаны теоретические основы, дано научное обоснование созданию и получены новые эффективные композиционные сорбенты (КС); в лабораторных и опытно-промышленных условиях отработаны основные элементы технологий синтеза комбинированных энтеросорбентов, в которых успешно сочетаются свойства двух и более компонентов, взаимно дополняющих друг друга. Среди таких препаратов следует отметить в первую очередь сорбенты Ультрасорб и Карбоксикам (субстанции и лекарственные средства в форме порошка, капсул, таблеток), разработанные нами под руководством академика НАН Украины В.В.Стрелко. Их основой являются специальным образом модифицированные углеродные сорбенты типа АУВ-М с комплексообразующей функцией и глинистый минерал палыгорскит, обладающий свойствами избирательного неорганического катионита, а также пищевые добавки — пектины, альгинаты, крахмал и др. (Ультра-

сорб) [8–16], катионзамещенные формы окисленного угля и эламина (Карбоксикам) [17–20].

Материалы и методы исследования. Комбинированный препарат Ультрасорб представляет собой смесь модифицированных специальным образом природного сорбента палыгорскита и окисленного углеродного волокнистого материала АУВ-М в определенном соотношении. При получении лекарственной формы препарата в виде таблеток в качестве связующего вещества вводили добавку пищевого пектина, крахмала либо декстрина.

Композиционный сорбент Карбоксикам состоит из специально модифицированного добавками К, Mg, Cu, Se окисленного до определенной статической емкости (СОЕ) в жидкой фазе 25%-ной HNO_3 угля из фруктовой косточки (КАУ) и второй составляющей — природного сорбента эламина.

Разрабатываемый сейчас новый препарат Карбодон получается на основе модифицированного микроэлементами (К, Mg, Zn, Cu) угля КАУ из природной фруктовой косточки и биологически активных компонентов донных осадков Черного моря [7, 8, 21–25].

При получении комбинированных сорбентов их компоненты перемешивали в диспергаторе на высоких скоростях в определенном соотношении. Затем приготовленный материал просеивали на сите 0,16–0,25 мм.

Структурно-сорбционные свойства исходных компонентов и готовых композиционных материалов изучали с помощью общепринятых методов [26]. По сорбции паров бензола определяли удельный объем сорбционных пор W_s . На высокоскоростном газовом сорбционном анализаторе NOVA 2200E получали изотермы низкотемпературной (77К) сорбции и десорбции азота на исследуемых сорбентах, рассчитывали величины объемов микропор (V_{mi}) и поверхность последних (S_{mi}), дифференциальное и интегральное распределение пор по радиусам.

Для получения количественных данных о селективности сорбции ионов металлов композициями и их составляющими опыты проводили в статических условиях при непрерывном перемешивании сорбента (до установления равновесного состояния — не менее 4 ч) с раствором соответствующей соли с разными начальными концентрациями на фоне стандартного солевого раствора Рингера-Локка. Соотношение твердой и жидкой фаз составляло 1:200. Исходные и равновесные концентрации ионов металлов определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе КАС-120.1 (Selmi, Украина). Изотермы адсорбции ионов тяжелых металлов получали при 20°С; из них рассчитывали коэффициенты распределения ионов (K_d , мл/г)

в стандартных условиях при равновесных концентрациях растворов, равных 1 мМ/л в пределах физиологической нормы содержания каждого иона в крови организма [27].

Радиоактивность ^{137}Cs и ^{90}Sr в растворе до и после контакта с сорбентом определяли на γ -радиометре РУГ-4. Использовали растворы с исходной концентрацией радионуклидов $\sim 2,55\text{--}5,25$ кБк/л [15,20].

Исследования, характеризующие безвредность изучаемых веществ, проводили в соответствии с методологическими рекомендациями Фармакологического комитета МЗ Украины [28] и методологическими рекомендациями по доклинической оценке сорбентов [29]. Действие препаратов изучали при их однократном внутрижелудочном введении (острая токсичность), 10-кратном пероральном введении при скормливании (подострая токсичность; двухмесячном введении в желудок при скормливании (хроническая токсичность) [8].

Работа выполнена на лабораторных грызунах (крысы, мыши, морские свинки) — взрослых нелинейных животных обоего пола, которых содержали в стандартных условиях вивария. Состояние животных оценивали по группе интегральных показателей [30]. Статическую обработку данных проводили с использованием критерия «t» Стьюдента.

При исследовании в остром опыте на каждую дозу сорбента брали по 10 крыс и мышей, 5 морских свинок. Максимально возможная при дробном введении доза составляла 500 мг/кг. Во время изучения подострой токсичности препарат вводили ежедневно на протяжении 10 дней в дозе 10 000 мг/кг при скормливании. Хроническую токсичность исследовали в опытах на крысах в дозе 100 мг/кг (указанная доза превышает рекомендуемую суточную терапевтическую дозу для человека \sim в 40 раз). Оценивали общее состояние животных, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек на основании биохимических, электрофизических, гематологических и других методов; изучали возможное влияние препаратов на генеративную функцию (эмбриотоксичность и тератогенность), а также его алергизирующее действие [12]. Через две недели, месяц спустя два месяца после прекращения воздействия препарата животных декапитировали для патоморфологических и других исследований.

Влияние композитов на ЦНС и функциональное состояние печени определяли «метаболической» пробой по Сперанскому [29]. Она проводилась путем внутрикишечного введения раствора тиопентала натрия в дозе 0,74 мг сухого вещества на 100 г массы тела животного. Учитывали время засыпания в минутах после введения барбитуратов, что характеризовало влияние ком-

позитов на ЦНС, и продолжительность медикаментозного сна в минутах, которая свидетельствовала о влиянии исследуемого препарата на антитоксическую способность печени.

Кроме того, определялся механизм мочеобразования по скорости фильтрации первичной мочи и по проценту реабсорбированной воды в канальцах нефрона почек, которые определяются по клиренсу эндогенного креатинина; на специальных приборах измеряли объем суточного диуреза и реакция мочи (ее pH).

Результаты и их обсуждение. С учетом того, что энтеросорбент Ультрасорб предназначен для выведения радионуклидов (РН), было проведено [9, 10] сравнительное изучение сорбционных свойств таблетированного материала различного состава по отношению к основным долгоживущим изотопам ^{137}Cs и ^{90}Sr , а также найдены коэффициенты их распределения (Kd) (табл. 1).

Из всех синтезированных сорбентов лучше всего выводили РН (особенно цезий) композиты со связующим-декстрином, хорошо проявили себя в этом плане и таблетки, содержащие крахмал и желатин в качестве связующего, чуть хуже были пектинсодержащие композиты.

Конечные свойства полученного препарата определяются скорее всего химической природой углеродной составляющей: окисление поверхности (придание катионзамещенной способности) приводят к увеличению значений Kd радиоцезия в 5 раз по сравнению, например, с желатинсодержащими таблетками на основе активированной ткани (табл. 1).

Впервые были получены данные [11, 12] о сорбируемости ионов тяжелых металлов (F e, Co, Cd, Pb, Zn, Cu, Ni) и радиоактивного цезия из солевого раствора Рингера сорбентом Ультрасорб (рис. 1а, б). Были определены ряды селективности сорбции токсичных металлов на основе рассчитанных значений Kd в стандартных условиях: $\text{Pb} > \text{Fe} > \text{Co}, \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Cd} > \text{Zn}$.

Опыты показали, что индивидуальный глинистый компонент палыгорскит практически не сорбирует ионы тяжелых металлов. На диаграмме (рис. 2) приведены рассчитанные значения Kd для ионов, приведенные к стандартным условиям (темные прямоугольники), когда $\text{Cp} = 1$ мМ/л, и для значений Cp, равным физиологическому содержанию ионов в жидких средах организма (светлые прямоугольники). Приведенная диаграмма характеризует комбинированный сорбент Ультрасорб как достаточно высокоизбирательный материал по отношению к ионам тяжелых металлов, особенно к свинцу, железу, меди и кобальту.

В случае поглощения цезия углеродный материал наоборот абсолютно не селективен в цезию (Kd=40), тогда как для модифицированного палыгорскита Kd достигают значений более 60 000.

Таблица 1

Сорбция ^{137}Cs и ^{90}Sr из раствора Рингера – Локка комбинированными сорбентами и их составляющими

Составляющие	^{137}Cs		^{90}Sr	
	A (Бк/г)	Kd	A (Бк/г)	Kd
Исходные материалы				
АУТ	1096	27,2	230	28
ОУТ-1 (СОЕ* = 2,6 мг-экв/г)	3270	54	490	43
ОУТ-2 (СОЕ = 4,0 мг-экв/г)	4650	99	840	195
Палыгорскит модифицированный	4765	3520	315	30
Пектин	—	252	572	58
Комбинированные таблетки с желатином				
АУТ	6443	693	730	82
ОУТ-1	6747	2019	589	74
ОУТ-2	8284	3945	607	87
ОУТ-2 (К, Mg, Zn-форма)	8415	3659	825	142
Комбинированные таблетки с пектином				
АУТ	4061	1195	—	—
ОУТ-1	4157	1665	1070	173
ОУТ-2 (К, Mg, Zn-форма)	5127	3662	966	284
Комбинированные таблетки с крахмалом				
ОУТ-1(К, Mg, Zn-форма)	4168	2193	886	181
ОУТ-2 (К, Mg, Zn-форма)	3620	3630	413	129
Комбинированные таблетки с декстрином				
ОУТ-1(К, Mg, Zn-форма)	2926	4180	810	324
ОУТ-2 (К, Mg, Zn-форма)	2997	4408	808	385

АУТ — активированная углеродная ткань; ОУТ-1 и ОУТ-2 — окисленная углеродная ткань с различной обменной емкостью.

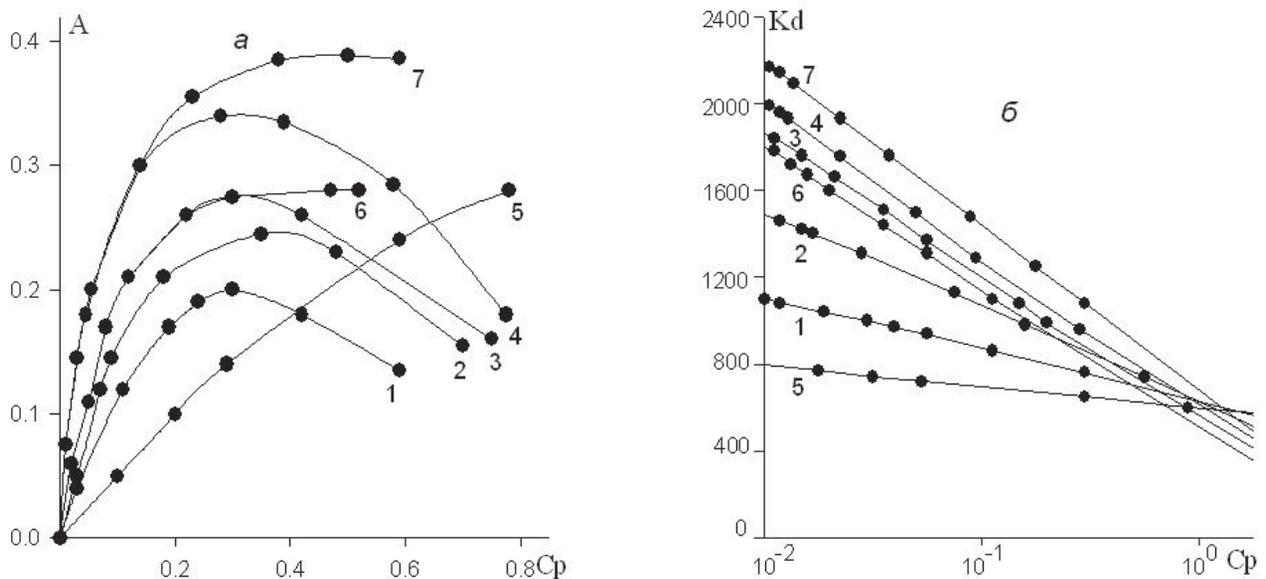


Рис. 1. Изотермы сорбции (A, мМ/л) ионов Cd^{2+} (1), Ni^{2+} (2), Co^{2+} (3), Fe^{3+} (4), Zn^{2+} (5), Cu^{2+} (6), Pb^{2+} (7) из солевого раствора Рингера (а) и зависимости коэффициентов их распределения ионов (Kd, мл/г) (б) от равновесной концентрации (Cp, мМ/л) для комбинированного сорбента Ультрасорб.

За счет снижения содержания палыгорскита в Ультрасорбе Kd по цезию снижается, но незначительно. Однако даже при соотношении глинистой и углеродной компоненты 1:3 Kd был на

уровне 30 000, что является вполне подходящим для использования Ультрасорба в качестве адсорбирующего радиоактивные изотопы цезия из биологических сред организма.

В Институте гигиены труда НАН и АМН Украины были проведены медико-биологические исследований Ультрасорба на 3-х видах животных (мышьях, крысах, морских свинках). Целью исследований было выявление возможных неблагоприятных проявлений действия энтеросорбента при введении внутрь лабораторным животным. Изучали возможную токсичность препарата при одно-, 10-ти и многократном внутрижелудочном введении.

Из табл. 2 видно, что исследуемый препарат не приводит к существенным изменениям показателей гомеостаза. В течение всего периода наблюдения Ультрасорб не вызывает достоверных измене-

На препарат Ультрасорб получен патент [9]. Сейчас он выпускается промышленностью и продается в аптечной сети.

Вторым перспективным для коррекции биохимического статуса организма по показателям электролитного, белкового и липидного обменов оказался разработанный нами препарат Карбоксикам на основе катионзамещенных форм окисленного угля (K, Mg, Cu, Se) и эламина. Наличие (по сравнению с Ультрасорбом) ионов меди и анионов SeO_3^{2-} обеспечивало более выраженный лечебный эффект. Эламин выбран в качестве компонента с известной высокой комплексообразующей способностью по отношению

Таблица 2

Гематологические показатели белых крыс при воздействии Ультрасорба в дозе 10 000 мг/кг в течение 10 дней, введенного *per os*

Показатели	Группы животных	Сроки исследования	
		через 10 дней после начала опыта	через 2 недели после окончания воздействия
Гемоглобин, г/л	Контроль	194,0±3,09	206,0±0,9
	Опыт	193,0±3,00	201,0±2,06
Эритроциты, ×10 ¹²	Контроль	7,770±0,11	7,890±0,14
	Опыт	7,780±0,20	7,740±0,09
Лейкоциты, ×10 ⁹	Контроль	8,210±0,42	8,420±0,35
	Опыт	8,150±0,40	8,520±0,34
СОЭ, мм/ч	Контроль	4,0±0,62	5,0±0,62
	Опыт	4,6±0,41	4,7±0,62
Тромбоциты, ×10 ⁹	Контроль	575,8±17,20	577,0±28,70
	Опыт	566,4±21,30	560,9±18,80
Эозинофилы, %	Контроль	5,2±0,82	5,3±1,03
	Опыт	5,4±0,82	5,4±0,93
Лимфоциты, %	Контроль	66,4±4,12	65,0±3,29
	Опыт	69,3±2,98	67,4±2,68
Моноциты, %	Контроль	5,4±0,82	3,9±0,31
	Опыт	4,1±0,62	4,75±0,08

ний содержания гемоглобина и эритроцитов, лейкоцитов, количества тромбоцитов, СОЭ. Проводились также исследования биохимических показателей животных под влиянием Ультрасорба [8].

Под влиянием Ультрасорба не претерпевают каких-либо существенных изменений такие биохимические показатели гомеостаза как содержание глюкозы и мочевины в крови, активность ферментов аспартат- и аланинаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, общего белка, билирубина, общих липидов и др.

Проведенные исследования показали, что исследуемый препарат Ультрасорб относится к 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76 и может быть рекомендован для клинических испытаний, которые наш энтеросорбент у спешно прошел в 3-х независимых клиниках Украины [13].

к ионам тяжелых металлов, а также к нормализации гормонального статуса.

Нами показано, что при совместном использовании выше указанных компонентов в одном лекарственном препарате, предназначенном для интенсивной терапии отравлений тяжелыми металлами, наблюдается наилучший сорбционный и лечебный эффекты [18]. На диаграмме (рис. 3) приведены полученные данные по селективной сорбции ионов свинца, кадмия и стронция из многокомпонентного раствора Рингера-Локка. Показано, что лучший сорбционный эффект наблюдался при объединении свойств исходных составляющих в единый комбинированный сорбент.

Положительная роль Карбоксикама подтверждается снижением количества продуктов свободно-радикального перекисного окисления

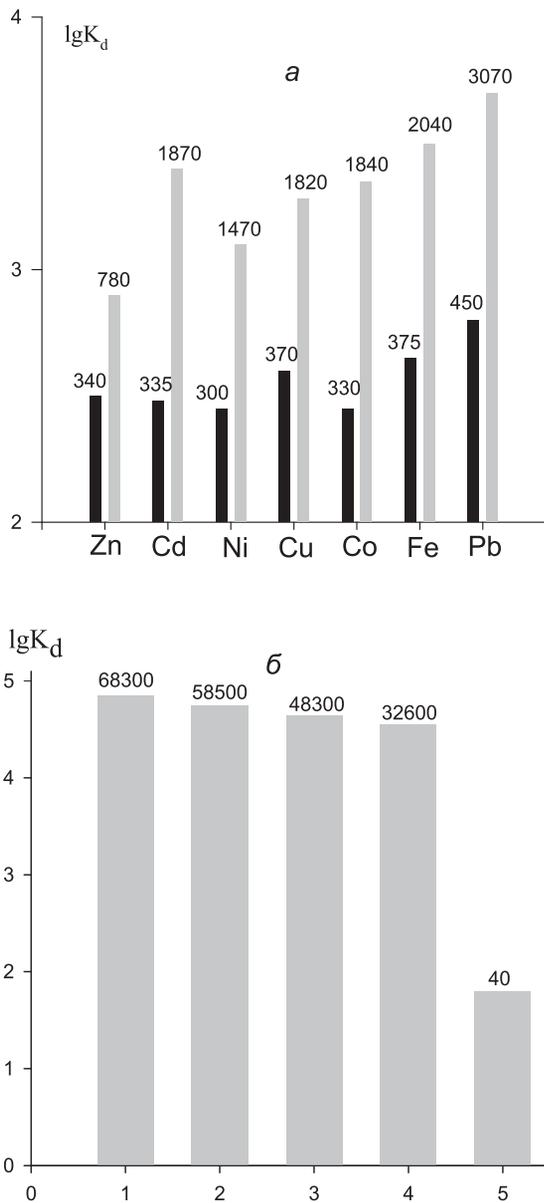


Рис. 2. Диаграмма значений коэффициентов распределения (K_d) при адсорбции ионов тяжелых металлов сорбентом Ультрасорб в стандартных условиях (а) (темные прямоугольники — $Sr = 1$ ммоль/л; светлые прямоугольники — Sr — физиологическая норма содержания иона в организме) и радиоактивного цезия (б) адсорбентами палыгорскит-М (1), АУВ-М (5) и композициями палыгорскит модифицированный- АУВ-М в соотношении 3:1 (2), 1:1 (3) и 1:3 (4).

липидов и стимуляцией антиоксидантной защиты организма, в частности, активности глутатионовой системы. Благодаря выраженной каталазной активности угля происходит резкое снижение количества малонового альдегида — конечного продукта пероксидного окисления диеновых конъюгатов в мембранах эритроцитов (табл. 3). Влияние сорбента на антиоксидантную систему организма проявляется в достоверном по-

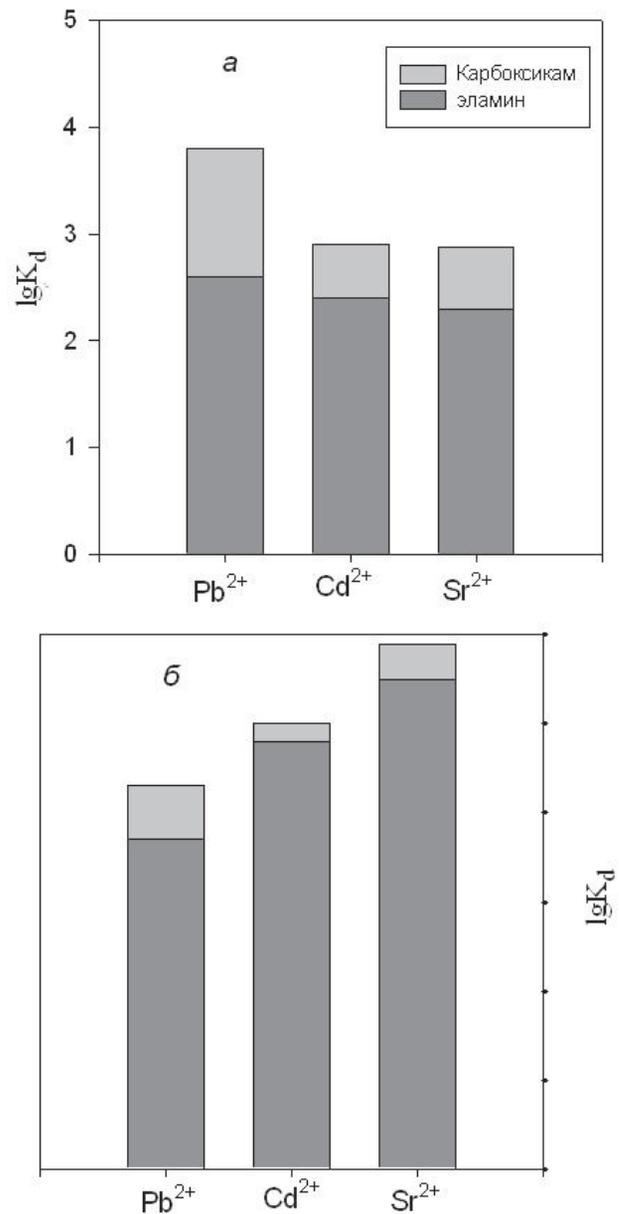


Рис. 3. Диаграммы значений коэффициентов распределения (K_d) при адсорбции ионов тяжелых металлов природным сорбентом эламин и сорбентом Карбоксикам: а) стандартный раствор ($Sr = 1$ мм/л), б) физиологическая норма содержания иона в организме.

вышению концентрации восстановленного глутатиона, глутатион-пероксидазы при резком падении глутатион-редуктазы и каталазы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что профилактический и лечебный прием Карбоксикама существенно улучшает показатели антиоксидантной системы крови и пероксидного окисления липидов, под его влиянием происходит очищение организма от разных радиотоксичных пероксидной природы. Его можно также использовать как эффективный детоксикант при интенсивной терапии отравлений ионами тяжелых металлов с выраженным влиянием на физиологические процессы в организме. Он также

Таблица 3

Основные показатели крови животных при проведении доклинических испытаний сорбента Карбоксикам

№№ п/п	Показатели	До приема сорбента	После приема сорбента	Примечание***
1	Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,07 \pm 0,12$	$4,95 \pm 0,10$	
2	Гемоглобин, г/л	132 ± 3	157 ± 3	+
3	Количество лейкоцитов, $10^9/л$	$6,8 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,4$	
4	Объем эритроцитов, нм	92 ± 2	91 ± 3	
5	Количество тромбоцитов, $10^9/л$	184 ± 8	188 ± 11	+
Белковый состав				
6	Общий белок, г/л	$72,5 \pm 1,4$	$72,7 \pm 1,4$	+
7	Альбумин, %	$58,1 \pm 0,8$	$53,0 \pm 1,2$	+
8	АГ-индекс	$1,14 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,08$	
Показатели азотистого обмена				
9	Мочевина, ммоль/л	$5,8 \pm 0,28$	$5,07 \pm 0,5$	+
10	Креатинин, мкмоль/л	117 ± 5	112 ± 7	+
Показатели липидного обмена				
11	Общие липиды, ммоль/л	$6,12 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,67$	+
12	β -липопротеиды, мг/л	$5,77 \pm 4,19$	$5,17 \pm 4,9$	
13	β/α - индекс	$1,52 \pm 0,13$	$1,24 \pm 0,24$	
14	Холестерин, ммоль/л	$6,75 \pm 0,55$	$4,46 \pm 0,42$	+
15	Триглицериды, ммоль/л	$1,33 \pm 0,11$	$0,85 \pm 0,12$	+
Ферментный состав				
16	Общий билирубин, мкмоль/л	$11,6 \pm 0,9$	$11,7 \pm 0,06$	+
17	Глутатионпероксидаза, мкмоль GSH*/г×Hb×хв	$12,34 \pm 0,29$	$14,84 \pm 0,22$	+
18	Глутатионредуктаза АДРН**/г×Hb×хв	$4,45 \pm 0,15$	$1,09 \pm 0,15$	
19	Обновленный глутатион мкмоль/л эритроцитной массы	$1,94 \pm 0,04$	$2,98 \pm 0,06$	+
20	Малоновый диальдегид, мкМ/л	$11,4 \pm 1,9$	$5,8 \pm 0,5$	
21	Каталаза, обн.ед.	$0,281 \pm 0,004$	$0,241 \pm 0,006$	+
Электролитный состав				
22	Калий, ммоль/л	$3,8 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,4$	+
23	Магний, ммоль/л	$0,768 \pm 0,05$	$1,416 \pm 0,15$	+
24	Кальций, ммоль/л	$2,34 \pm 0,05$	$2,41 \pm 0,02$	+

* — Обновленный глутатион. ** — Никотинамидаденин динуклеотидфосфат обновленный. *** — Значком + обозначены положительные сдвиги в биохимическом составе крови животного.

обладает корригирующим действием на биохимический статус организма по электролитному, белковому и липидному составу (табл. 4).

Состав и технология энтеросорбента Карбоксикам запатентованы нами [18]. Также как и препарат Ультрасорб, Карбоксикам можно считать перспективным в медицинской практике экстремальных ситуаций (медицине катастроф).

В последнее время рынок лечебных материалов, аппликационных и косметических средств вырос за счет использования для этих целей новых дешевых минеральных ресурсов Черного и Азовского морей, илов и грязей озер и лиманов — биологически активных дисперсных минералов и других составляющих донных отложений. Биологически активный органический компонент вместе с минеральной частью дейст-

вительно дает уникальный природный органико-минеральный комплекс с потенциально возможными лечебными свойствами.

Учитывая опыт предыдущих лет [9, 18], нами впервые были разработаны методы получения [24], проведены исследования свойств новых композитов с оптимальным составом на основе модифицированного угля КА У и биологически активных компонентов донных осадков Черного моря в качестве предполагаемых лечебных и бактерицидных форм [7], для их использования в дальнейшем в травматологии, ревматологии, при лечении кожных заболеваний, воспалительных процессов в суставах, при радикулите, остеохондрозе, полиартрите и т.п.

Донные отложения (лечебные грязи) относятся к полезным ископаемым. В процессе их обра-

Таблица 4

Сдвиг биохимических показателей крови в относительных единицах к контрольным величинам, что характеризует влияние разных энтеросорбентов на антиоксидантную систему организма

Энтеросорбент	Глутатион-пероксидаза	Обновленный глутатион	Диеновые конъюгаты	Гидропероксиды	Малоновый диальдегид		Супероксидисмутаза	eS***
					в плазме	в эритроцитах		
КАУ-К, Mg	+0,12	-0,005	-0,28	-0,06	-0,03	-1,27	+3,8	5,61
СКН-Se*	-0,7	-0,12	+0,39	-0,13	+0,27	-0,50	+0,6	2,71
СКНО-Se**	-0,7	-0,04	+0,11	+0,1	-0,05	-2,1	-0,2	3,3
СКН-Cu, Se	-0,34	+0,03	+0,32	+0,02	-0,13	-0,48	+3,2	4,52
СКН-Cu	+0,5	+0,04	+0,49	-0,04	+0,09	+1,87	-1,1	4,13
СКН-К, Mg, Cu, Se	-0,8	-0,13-0,007	0	+0,04	+0,83	0	1,87	
Карбоксикам	+0,6	+0,42	-0,31	0	+0,20	-0,03	-0,04	1,6

* — Образцы синтетического угля СКН (для сравнения), содержащие 0,02% селена; ** — СКНО — окисленный уголь СКН с 0,04% селена; *** — Близкие к контролю показатели, которые считаются наилучшими.

зования участвуют разнообразные природные факторы, под влиянием которых формируются определенный тип пелоида; для всех имеются общие закономерности в их лечебном действии. Они оказывают выраженное терапевтическое действие, благодаря теплофизическим свойствам, особому органоминеральному составу, содержанию биологически активных соединений, а также гормоно-, антибиотико- и витаминоподобных веществ. Лечебные грязи обладают бактерицидными и бактериостатическими свойствами [24, 31]. Во всех видах грязей, донных осадках находится огромное число микроорганизмов, принимающих участие в расщеплении органических веществ. Условия нахождения глубоководных пелоидов — постоянная низкая температура, отсутствие света, специфические для таких условий микроорганизмы-деструкторы, наличие сероводородного слоя-экрана на глубинах 200–400 м — позволяют говорить о длительной консервации таких систем и об их природной экологической чистоте. Наши опыты по установлению элементного состава пелоидов подтверждают это [21].

Лечебные эффекты глубоководных морских пелоидных систем обусловлены рядом факторов. Кроме теплового, присущего всем видам лечебных грязей и некоторым аппликационным материалам (парафину, озокериту), здесь присутствуют физико-химический, химический и биологический факторы [24, 31]. Грязелечение улучшает иммунологические и восстановительные процессы, оказывает благоприятное влияние на белковый, углеводный и водный обмен. Грязевые аппликации воздействуют на рецепторный аппарат кожи и слизистых оболочек, рефлекторно влияют на нервно-эндокринные, нервно-сосудистые механизмы. Тепло лечебной грязи оказывает антисептическое, обезболивающее и противовоспалительное действие, повышается иммунитет и сопротивляемость организма к различным неблагоприятным факторам окружающей среды и болезням.

Углеродные же сорбенты издавна и успешно применяются в энтеросорбции при отравлениях солями тяжелых металлов, алкалоидами, при пищевых интоксикациях (поглощают яды, препятствуя их всасыванию), при метеоризме и т.п. и, что важно в нашем случае, — в качестве эффективных лечебных повязок и бактерицидных аппликаторов [1, 2].

Впервые нами синтезированы композиционные сорбенты (КС) разного состава на основе пелоида (глубина залегания 2020 м) и специально модифицированного жизненно важными катионами металлов (К, Mg, Zn, Cu) угля КА У из фруктовой косточки. Было получено ~14 образцов КС с соотношением уголь-пелоид 1:1, 1:1,5; 1:2, 2:1, 1:100, и 1:500. В отдельных случаях использовали активированный и окисленный в Н-форме уголь.

Были изучены их структурные характеристики (рис. 4, табл. 5), получены кривые распределения пор по радиусам, сорбционная способность по отношению к веществам-маркерам (табл. 6), ионам тяжелых металлов (рис. 5), органическим красителям разной молекулярной массы [23], рассчитаны коэффициенты распределения разных ионов (табл. 7).

Полученный ряд сорбированности: Cu>Co>Zn, Ni>Pb>Cd является типичным для большинства окисленных углей и практически совпадает с данными для Ультрасорба. Установлено что глинистая компонента фактически не изменяет природу сорбции изученных ионов. Сделано предположение о возможности снижения концентрации указанных ионов до физиологически допустимых норм в организме с помощью комбинированных материалов на основе донных осадков.

Синтезированные композиты, названные Карбодоном, являются микропористыми с радиусами пор от 20 до 70 нм, удельной поверхностью 20–670 м²/г. За счет наличия углеродной составляющей структурно-сорбционные характери-

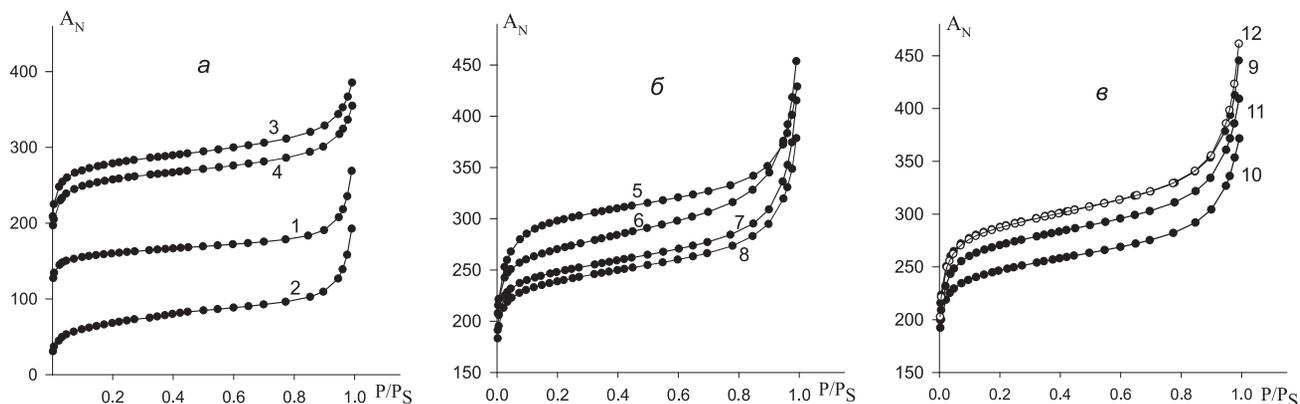


Рис. 4 а, б, в. Изотермы сорбции азота на образцах КС разного состава.

Таблица 5

Структурно-сорбционные свойства композиционного сорбента Карбодон и его составляющих

№№ опыта	Образец	Ws по C ₆ H ₆ , см ³ /г	Суд, м ² /г	Сми, м ² /г	Vми, см ³ /г	г пор нм,
1	Донные осадки Черного моря, ДО (пелоид)	0,001	37	27	0,05	20;50
2	Озерный ил	0,09	43	14	0,01	10;20
3	КАУ	0,49	670	43	0,10	10;25
4	КАУ-окислен	0,35	560	58	0,18	10;20
5	Карбодон	0,18	635	77	0,11	20;70

Таблица 6

Сорбционные свойства композита Карбодон и его составляющих по отношению к веществам-маркерам и азоту

№№ п/п	Образец	Адсорбция		
		МГ, мг/г	V ₁₂ , мг/г	N ₂ , см ³ /г
1	ДО Черного моря (пелоид)	7	8	9
2	Озерный ил	268	10	37
3	КАУ	270	—	28
4	КАУ-О	650	55	365
5	Карбодон	420	40	378

ДО — донные осадки, МГ — метиленовый голубой, V₁₂ — витамин В₁₂. КАУ — О-окисленный уголь КАУ.

стики Карбодона отличались в лучшую сторону от исходного пелоида [21].

В Украинском НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины впервые были проведены доклинические (фармакологические, физиологические и токсикологические) исследования образцов Карбодона разного состава и с разным соотношением углеродной к минеральной составляющей. Определялось общее действие препаратов на организм животных (тесты по поведению, нервно-мышечной возбудимости, рефлексии и вегетативным эффектам), а также влияние препаратов на центральную нервную систему (по продолжительности наркотического сна, табл. 8) и функциональное состояние печени. Кроме того, определялся механизм мочеобразования по показателям скорости ее фильтрации, количеству реабсорбированной воды в канальцах нефрона почек.

Полученные данные свидетельствуют о том, что препараты на основе донных отложений по-разному влияют на функциональное состояние ЦНС и печени. Так, препарат КС-7 влияет на время засыпания мышей после введения им барбитуратов, достоверно уменьшает его ($p < 0,02$). Но при этом в 1,6 раза увеличивается продолжительность наркотического сна, по сравнению с исходными значениями этого показателя ($p < 0,001$), что свидетельствует о торможении этим препаратом антитоксической способности печени. Препарат КС-8 не имеет влияния на ЦНС, о чем свидетельствует отсутствие изменений времени засыпания животных после введения им барбитуратов. Под влиянием препарата КС-9 уменьшается время засыпания животных, которое характеризует наличие седативного действия его на ЦНС ($p < 0,05$). При этом в 1,9 раз сокращается и продолжительность наркотического

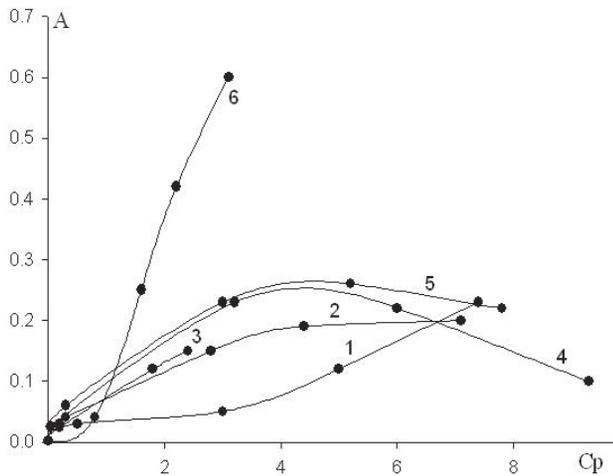


Рис. 5. Изотермы сорбции (А, мМ/г) ионов тяжелых металлов на комбинированном сорбенте КС: 1 — Cd, 2 — Ni, 3 — Pb, 4 — Zn, 5 — Co, 6 — Cu. Навеска сорбента — $m = 0,25$ г; объем сорбированного раствора $V = 25$ мл, C_p — равновесная концентрация (мМ/л), $T = 20^\circ \text{C}$.

особенно композит КС-9. Эти исследования конечно же следуют продолжить и перейти в дальнейшем к клиническим испытаниям.

Таким образом, на протяжении ~15 лет были разработаны и исследованы три полноценных препарата на углеродной основе, предложены технологии для их промышленного изготовления (Ультрасорб), на Карбоксикам для Фармкомитета Украины имеется разработанная нами и оформленная соответствующая документация. Продолжаются необходимые медицинские испытания Карбодона с перспективой его выпуска в дальнейшем для лечебных целей.

Выводы. 1. Разработаны теоретические подходы, дано научное обоснование созданию и получены новые эффективные композиционные сорбенты (КС). Их основой являются специальным образом модифицированные углеродные сорбенты типа А УВ-М с комплексообразующей функцией и глинистый минерал палыгорскит, обладающий свойствами избирательного неор-

Таблица 7

Сорбционная активность (K_d) к ионам различных тяжелых металлов на фоне солевого раствора Рингера адсорбционного препарата Карбодон, его составляющих и (для сравнения) энтеросорбентов Ультрасорб и Карбоксикам

№№ п/п	Композиции или их составляющие	K_d , мл/г					
		Cd	Co	Zn	Ni	Cu	Pb
1	Ультрасорб	325	11 700	1650	3250	17 000	31 500
2	Карбоксикам	520	—	—	—	—	46 000
3	КАУо-модифицированный	170	10 000	2400	4100	12 100	34 800
4	Донные осадки	452	—	—	—	—	51 000
5	Карбодон	593	14 000	6000	6000	32 450	58 500

сна ($p < 0,05$), что свидетельствует о стимуляции антитоксической способности печени.

Препарат КС-10 практически не имеет влияния ни на функциональное состояние ЦНС ($p < 0,2$), ни на метаболические процессы в печени ($p < 0,5$).

Физиологические исследования показали, что все изученные образцы по-разному влияют на состояние животных. Так, практически неактивным оказался образец КС-7, последние 3 препарата безвредны, но препарат КС-10 не проявил биологической активности. Очень слабую биологическую активность имеет композит КС-8. Лучше всего действовал сорбент КС-9, где отсутствовали модифицирующие уголь ионы. Вероятно, в дальнейшем для получения оптимального композиционного сорбента на основе пелоида необходимо использовать окисленный уголь КАУ не в метало-, а в Н-форме. А для достижения необходимого терапевтического эффекта довольно наличие биологически активных ионов в самом пелоиде [21].

Таким образом, лечебными свойствами могут обладать несколько из исследуемых образцов,

органического катионита, а также пищевые добавки — пектины, альгинаты, крахмал и др. (Ультрасорб), катионзамещенные формы окисленного угля и эламина (Карбоксикам), модифицированного микроэлементами (К, Mg, Zn, Cu) угля КАУ из природной фруктовой косточки и биологически активных компонентов донных осадков Черного моря (Карбодон).

2. В лабораторных и опытно-промышленных условиях отработаны основные элементы технологий синтеза комбинированных энтеросорбентов (с различным соотношением составляющих), в которых успешно сочетаются свойства двух и более компонентов, взаимно дополняющих друг друга.

3. Изучены структурно-сорбционные свойства исходных компонентов и полученных на их основе КС. Определены их удельная поверхность ($S_{уд}$), общий объем сорбционных пор по бензолу (W_s), найдены изотермы сорбции веществ-маркеров и азота при 77К; на их основе рассчитаны величины объемов микропор ($V_{ми}$) исследуемых сорбентов, их поверхности ($S_{ми}$).

Таблица 8

Кожно-резорбтивное влияние препаратов на основе донных отложений Черного моря на функциональное состояние ЦНС и печени

Образцы (состав)	Этапы опытов	Время сна, мин		Продолжительность сна, мин	
		($M_1 \pm m_1$)	n	($M_1 \pm m_1$)	n
КС-7 (КАУ _м :ДО) 1:500	контроль	3,60±0,55	5	66,20±1,47	5
	опыт	1,90±0,10	5	108,50±5,30	5
	D	-1,760		+42,30	
	p	<0,02		<0,001	
КС-8 (КАУ _м :ДО) 1:100	контроль	2,75±0,23	5	54,60±1,30	5
	опыт	2,70±0,27	5	36,50±8,32	5
	D	-0,05		-18,10	
	p	>0,5		>0,05	
КС-9 (КАУ _о :ДО) 1:500	контроль	3,50±0,12	5	55,60±1,05	5
	опыт	2,90±0,20	5	29,40±9,60	5
	D	-0,60		-26,40	
	p	<0,05		<0,05	
КС-10 (КАУ _{актив.} :ДО) 1:500	контроль	3,30±0,35	5	40,30±3,91	5
	опыт	2,80±0,35	5	41,60±5,34	5
	D	-0,50		+1,30	
	p	>0,2		>0,5	

Условные обозначения: M — среднее арифметическое; m — ошибка среднее арифметического; D — разница; p — вероятность; n — количество мышей. КАУ_м — модифицированный уголь КАУ; КАУ_о — окисленный уголь в H-форме, КАУ_{актив.} — активированный уголь КАУ; ДО — донные осадки.

Найдено улучшение показателей пористой структуры разработанных КС по сравнению с их исходными материалами.

4. Установлено, что синтезированные таблетированные формы энтеросорбента Ультрасорб эффективно поглощают радиоизотопы цезия из модельных растворов, имитирующих биологические среды организма, обладают биологической активностью (Ультрасорб, Карбодон) и антиоксидантными свойствами (Карбоксикам).

5. Проведены всесторонние медико-биологические исследования — фармакологические, физиологические, токсикологические (доклинические и клинические) синтезированных КС, которые показали, что синтезированные сорбенты обладают корригирующим действием на биохимический статус организма лабораторных животных по электролитному, белковому и липидному составу; они безвредны и могут быть использованы для нужд энтеросорбции.

6. Получен ряд сорбированности ионов тяжелых металлов (Cd^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+}) на синтезированных КС. Установлено, что глинистая компонента фактически не изменяет природу сорбции изученных ионов, характерную для обычных окисленных углеродных сорбентов. Сделано предположение о возможности снижения концентрации указанных ионов до физиологических норм в организме с помощью комбинированных материалов на углеродной и неорганической основе.

7. Получены количественные характеристики (коэффициенты распределения по каждому из ионов, Kd), демонстрирующие избирательность сорбции композиционными сорбентами ионов тяжелых металлов и радиоцезия. Эти данные необходимы для объективной оценки свойств исследуемых сорбентов, являющихся лекарственной субстанцией, при сравнении с известными аналогами, а также для обоснования правильной дозировки их приема в дальнейшем как лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова. — Л.: ЦСТ, 1991. — 336 с.
2. Давыдов В.И., Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т. Энтеросорбция: состояние, проблемы и перспективы применения. Препринт ИСПЭ 93/09. — Киев, 1993. — 67 с.
3. Купчик Л.А., Картель М.Т. . Тестування ентеросорбентів за селективністю до органічних забруднювачів різної молекулярної маси //Збірник на ук.практ. семінару «Планета без стійких органічних забруднювачів (СОЗ)». — Киев, 2005. — С. 79–82.

4. Ставицкая С.С., Викарчук В.М., Цыба Н.Н. и др. Сорбционное извлечение органических загрязнителей различной молекулярной массы донными осадками и глинистыми сорбентами // Экотехнологии и ресурсосбережение.— 2006.— № 6.— С. 58–63.
5. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Викарчук В.М. и др. Сорбционные и бактерицидные свойства композиционных материалов из донных отложений и модифицированных углей // Экотехнологии и ресурсосбережение.— 2008.— № 1.— С. 21–27.
6. Пинчук Л.Б., Серкиз Я.И., Николаев В.Г. Модифицирующее влияние сорбционных методов очистки организма на костномозговое кроветворение в эксперименте на животных, находящихся в условиях постоянного действия малых доз ионизирующих излучений различного качества низких интенсивностей // Тез. докл. на учено-практ. конф. «Активация кроветворения и радиорезистентность организма».— Обнинск.— 1990.— С. 59–61.
7. Беляков Н.А., Леванова В.П., Шабанова Л.Ф. Влияние энтерального адсорбента полифепана на систему гомеостаза при длительном применении // Физиол.журн.— 1989.— Т. 34, № 3.— С. 83–88.
8. Ставицкая С.С., Петренко Т.П., Герасименко Н.В. и др. Влияние нового комбинированного энтеросорбента «Ультрасорб» на биохимические и морфологические показатели крови // Укр. биохим. журн.— 1996.— Т. 68, № 4.— С. 95–100.
9. Патент № 20718 А 1997. Адсорбирующий препарат «Ультрасорб» для извлечения радионуклидов из организма / Стрелко В.В., Картель Н.Т., Ставицкая С.С., Петренко Т.П., Герасименко Н.В., Давыдов В.И.
10. Герасименко Н.В., Ставицкая С.С., Петренко Т.П. и др. Элиминация радионуклидов из организма людей с высоким уровнем загрязненности комбинированным адсорбирующим препаратом «Ультрасорб» // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 4.— С. 66–71.
11. Картель Н.Т., Ставицкая С.С., Викарчук В.М. и др. Сорбция ионов тяжелых металлов и радиоцезия композиционным сорбентом «Ультрасорб» // Теоретич. и эксперим. химия.— 2000.— Т. 35, № 1.— С. 53–57.
12. Ставицкая С.С., Картель Н.Т., Стрелко В.В. и др. Оценка селективности сорбции ионов токсичных металлов композиционным сорбентом «Ультрасорб» и его составляющими компонентами // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 1.— С. 60–63.
13. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т. и др. Оценка эффективности и переносимости препарата Ультрасорб в комплексной терапии при интоксикации различного генезиса // Эфферентная терапия.— 2005.— № 2.— С. 27–35.
14. Stavitskaya S.S., Davydov V.I. Composites based on porous modified carbon fibres and mineral adsorbents, their properties and application // 22th Biennial Conf. on Carbon, «Carbon-95». USA.— San Diego.— 1995.— P. 536–537.
15. Stavitskaya S.S., Kartel N.T., Strelko V.V., Petrenko T.P. Adsorption of radioactive cesium by composite sorbent «Ultrisorb» // Sorption methods and technologies in settlement of ecological and endoecological problems of the chernobyl accident. 14–17 July. Ukr.— Kiev.— 2000.— P. 61–63.
16. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т., и др. Синтез и исследование нового композиционного энтеросорбента «Ультрасорб» // Тез. докл IX Междун. конф. по теоретическим вопросам адсорбции и адсорбционной хроматографии «Соврем. состояние и перспективы развития теории адсорбции». 23–27 апреля. Москва. Клязьма. 2001.— С. 136–140.
17. Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т. и др. Новые комбинированные энтеросорбенты для декорпорации радионуклидов, тяжелых металлов и нормализации основных биохимических показателей организма // 3-я Междун. конф. «Медицинські наслідки Чорнобильської катастрофи: підсумки 15-річних досліджень». 4–8 липня.— Київ.— 2002.— С. 296.
18. Патент № 80423. Адсорбційний препарат Карбоксикам та спосіб його одержання. / Стрелко В.В., Картель Н.Т., Ставицкая С.С., Петренко Т.П.
19. Картель Н.Т., Ставицкая С.С., Купчик Л.А., и др. Комбинированный энтеросорбент Карбоксикам для профилактики и лечения ишемической болезни сердца // Эфферентная терапия.— 2004.— № 4.— С. 66–69.
20. M. T. Kartel, V. Strelko, S. Stavitskaya et al. Combined adsorption preparations from active carbons, clay minerals and natural plant products // Combined and Hybrid Adsorbents/ Eds. J.M. Loureiro and M.T. Kartel.— Kiev, 2006.— P. 165–179.
21. Ставицкая С.С., Картель Н.Т., Цыба Н.Н. и др. Изучение минерального, химического состава, структурно-сорбционных свойств донных осадков как основных компонентов энтеросорбентов и аппликационных материалов // ЖПХ.— 2007.— Т. 80, № 3.— С. 381–387.
22. Ставицкая С.С., Картель Н.Т., Цыба Н.Н. и др. Природные минеральные донные отложения Черного моря как базовая основа новых лечебных средств // Экотехнологии и ресурсосбережение.— 2007.— № 5.— С. 65–71.
23. Ставицкая С.С., Викарчук В.М., Цыба Н.Н. и др. Тестирование селективности некоторых минеральных сорбентов, а также морских и речных отложений по органическим красителям различной молекулярной массы // ЖПХ.— 2007.— Т. 80, № 1.— С. 49–53.
24. Патент № 84246. Адсорбційний препарат на основі активованого вугілля і пелюїду та спосіб його одержання / Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Картель Н.Т., Петренко Т.П., Прокопенко В.А., Никипелова Е.М., Викарчук В.М.

25. *Ставицкая С.С., Викарчук В.М., Петренко Т.П и др.* Оптимизация соотношения и состава новых композиций «донные осадки-модифицированный уголь», их структурно-сорбционные свойства // Тез. докл. XII Всерос. симп. «Актуальные проблемы теории адсорбции, пористости и адсорбционной селективности и хроматографии». 16–20 апреля.– М.– Клязьма.– 2007 г.– С. 72.
26. *Кельцев Н.В.* Основы адсорбционной техники.– Л.: Химия, 1984.– 592 с.
27. *Некоторые* вопросы токсичности ионов металлов /под ред. Х.Зигеля, А.Зигеля.– М.: Мир, 1993.– 126 с.
28. *Методические* рекомендации по представлению документации на лекарственные средства в Фармакологический комитет МЗ Украины.– Киев, 1993.– 35 с.
29. *Разработки* и доклиническая оценка сорбентов медицинского назначения // Методические рекомендации.– Киев, 1988.– 19 с.
30. *Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А.* Проблема нормы в токсикологии.– М.: Медицина, 1991.– 208 с.
31. *Верба О.Ю., Потапова О.В., Курнявкин В.Н. и др.* Молекулярно-клеточные механизмы противовоспалительного действия пелоидов //Бюлл. СО РАН.– 2005.– № 2 (116).– С. 134–138.

УДК 616.36-008.4-085

Рецензент — профессор В.В.Шилов

адрес: *Еремеева Любовь Филипповна, ablps@mail.ru*

МАРС-ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л.Ф.Еремеева, А.Ф.Ямпольский, И.Б.Заболотских, В.В.Менщиков
Краевой нефрологический центр, Краснодар, Россия

MARS-THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR FAILURE

L.P.Eremeeva, A.P.Yampolskiy, I.B.Zabolotskich, V.V.Menshikov
Center of nephrology, Krasnodar, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Обследованы пациенты (41 чел.) с печеночно-клеточной недостаточностью, которые в комплексе интенсивной терапии получали лечение экстракорпоральными методами — I группа (n=17) (МАРС-терапия) и II группа (n=24) (плазмасорбция). Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по шкалам APACHE III, SOFA, MODS и Child-Pugh. Продемонстрированы возможности МАРС-терапии и плазмасорбции. МАРС-терапия обеспечивает исчезновение цитолиза, рост общей концентрации сывороточного альбумина и улучшение его транспортной функции, позволяет проводить коррекцию электролитных нарушений и кислотно-основного гомеостаза. Проведение МАРС является процедурой выбора при лечении пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью. Проведение МАРС-терапии снижает летальность на 18,9% по сравнению с плазмасорбцией.

Ключевые слова: МАРС-терапия, плазмасорбция.

The study included 41 patients with hepatocellular insufficiency, which in a complex of intensive therapy were treated with extracorporeal methods — I group (n = 17) (MARS-therapy) and group II (n=24) (plasmatorption). Assessment of severity of patients was carried out by APACHE III, SOFA, MODS and Child-Pugh. The possibilities of MARS therapy and plasmatorption. MARS-therapy provides disappearance of cytolysis, the growth of the total concentration of serum albumin and improvement of its transport function, allows for correction of electrolyte disorders and acid-base homeostasis. Conducting Mars is the procedure of choice for treatment of patients with hepatocellular insufficiency. Conducting MARS therapy reduces mortality by 18,9% compared with plasmatorption.

Key words: MARS-therapy, plasmatorption.

Идеальная система очистки крови для поддержки печени должна быть способной к удалению липид-, водорастворимых и белоксвязанных токсинов/метаболитов, но и главное достигать адекватной их элиминации, способствовать восстановлению функций печени. Летальность при печеночно-клеточной недостаточности достигает 50–85% [8, 20, 21, 26] и увеличивается с развитием осложнений, которые включают отек мозга, почечную недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых, коагулопатию и инфекции [4, 13, 14, 18].

До недавнего времени при поражении печени традиционно применялись несколько методов экстракорпоральной детоксикации таких как гемофильтрация или гемодиализ, плазмаферез, гемо- или плазмасорбция с использованием угольных или полимерных сорбентов [12, 16, 17, 27].

Впервые у спешно применили гемосорбцию Ю.М.Лопухин и соавторы в 1978 году [5]. Плазмасорбция (ПС) — сочетает в себе все преимущества таких методик как плазмообмен и гемосорб-

ция, и, в тоже время метод лишен отрицательных факторов воздействия, свойственных этим методикам по отдельности. ПС — это метод выведения из крови экзогенных и эндогенных патологических субстанций путем экстракорпорального разделения крови на фракции, выделение плазмы, ее перфузии через сорбент и возврата в кровоток. Отмечают улучшение общего состояния, уменьшение симптомов интоксикации, исчезновение явлений токсической энцефалопатии и кожного зуда при проведении плазмасорбции у больных с печеночной недостаточностью, а также концентрация веществ средней молекулярной массы (ВСММ) снижалась на 55%, общий билирубин на 35%, активность ферментов печеночного профиля уменьшалась на 47% [3, 10].

Mitzner S.R. и Stange J. [22] разработали метод, названный ими «молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система» — МАРС. МАРС-терапия позволяет радикально снизить летальность у пациентов с печеночной недостаточностью, способствует более быстрому и пол-

ноценному восстановлению функций печени и позволяет достичь периода ожидания трансплантата печени до 30 дней у 25% больных [23]. В последние годы использование МАРС сыграло важную роль в лечении больных с печеночной недостаточностью [7, 29]. Метод основан на транспорте лигандов через высокопроницаемую мембрану с использованием в качестве диализата 20% раствора альбумина [24].

Восстановление функций печени один из важнейших факторов выживаемости больных при поражении печени.

Цель работы: провести сравнительную характеристику основных параметров гомеостаза при проведении плазмосорбции (ПС) и молекуляр-

выжившие пациенты, подгруппу Б — умершие. В I Б подгруппе 2 человека умерло к исходу 1-х суток после проведенной МАРС-терапии, 3 больных — до 3-х суток и 2 пациента — до 5-го дня после процедуры.

В II Б подгруппе 3 человека умерло к исходу 1-х суток после проводимой ПС, 5 пациентов — до наступления 3-х суток, 5 человек — до 5-х суток после терапии.

Характеристика больных, пролеченных экстракорпоральными методами лечения (альбуминовым диализом и плазмосорбцией) представлена в табл. 1.

Обследование больных включало рутинные клинико-биохимические тесты по стандартным

Таблица 1

Характеристика больных, пролеченных экстракорпоральными методами лечения (альбуминовым диализом и плазмосорбцией)

Нозология	I группа		II группа	
	Кол-во чел.	Летальность чел/%	Кол-во чел.	Летальность чел/%
Отравление бледной поганкой	5	3/60	—	—
Острый вирусный гепатит	3	1/33	10	6/60
Жировой гепатоз беременных	2	0/0	—	—
Острый панкреатит, панкреонекроз	1	1/100	2	2/100
Токсический гепатит	2	0/0	7	3/43
Политравма	2	0/0	1	1/100
Сепсис	1	0/0	2	1/50
Лекарственный гепатит	—	—	2	0/0
Карцинома	1	1/100	—	—
Итого	17	6/35,3	24	13/54,2

ной адсорбционно-рециркуляционной системы (МАРС) у больных с печеночно-клеточной недостаточностью.

Материал и методы исследования. Обследован и пролечен 41 пациент с острой печеночно-клеточной недостаточностью. Все больные в комплексе интенсивной терапии получали лечение экстракорпоральными методами — МАРС или ПС. Тяжесть состояния оценивали по системе APACHE III [15], MODS [19] и по шкале Child-Pugh [25].

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 10 мужчин, 7 женщин (n=17) с печеночно-клеточной недостаточностью, которым в комплексе интенсивной терапии применялась МАРС. Возраст больных составлял от 18 до 58 лет.

Вторая группа — 24 человека, у которых заместительная терапия включала проведение ПС (мужчин — 19, женщин — 5).

Сравнение системы гемостаза проводилось у выживших пациентов. Для этого группы разделены на 2 подгруппы. Подгруппу А составили

методикам на биохимическом анализаторе «Olympus AU640» (Япония). Гематологические параметры и количество тромбоцитов исследовались на автоматическом анализаторе Sysmex KX-21N (Япония), концентрация веществ средней молекулярной массы (BCMM) — на спектрофотометре UNICO-82100UV (США), глюкозы — Biosen C-line (Германия). Исследование общей (ОКА) и эффективной концентраций альбумина (ЭКА) проводили на анализаторе «Зонд-2» (Россия). Кислотно-основной гомеостаз и электролиты — соответственно, на анализаторе ABL5 «Радиометр» (Дания) и ионометре 3EF-НК (Германия).

Кровь на исследование бралась непосредственно перед началом экстракорпоральной процедуры, на 1, 3 и 5-е сутки по окончании процедуры. Время между госпитализацией в блок интенсивной терапии и началом процедуры не превышало 12 часов, в среднем составило $6,7 \pm 3,2$ часа.

Всем больным проводился «стандартный» комплекс интенсивной терапии при данной патологии.

Продолжительность процедуры альбуминового диализа составляла 10 часов, что, по мнению Ямпольского А.Ф. [6, 7], обеспечивает оптимальное функционирование МАРС-системы. Для проведения процедуры использовался аппарат для молекулярной адсорбционно-рециркуляционной системы «МАРС» «Teraclin» (Германия) и стандартные расходные материалы: гемодиализатор (MARS-flux), массообменник с катионообменной смолой (diaMARS IE 250) и с углеродным сорбентом (diaMARS AC 250). В данном исследовании все пациенты получали МАРС терапию в совокупности с гемодиализацией и для обеспечения её проведения мы производили замену МАРС low-flux диализатор (dia FLUX) на высокопроницаемый, высокопоточный гемодиализатор HdF100S (Фрезениус, Германия). При проведении всех процедур использовался бикарбонатный диализирующий раствор. Время процедуры МАРС составляло 10 часов, скорость потока крови составлял 250–280 мл/мин, поток диализата — 500 мл/мин, использовался бикарбонатный диализирующий раствор.

В комплексе интенсивной терапии пациенты могли получать лечение другими экстракорпоральными методами (гемосорбция, плазмаферез, гемодиализация) до процедуры МАРС, но по клиническим и лабораторным данным в дальнейшем принималось решение о применении альбуминового диализа. У 2-х пациентов перед МАРС-терапией были проведены плазмаферез, сочетанное применение плазмафереза и гемосорбции зарегистрировано также в 2-х случаях до поступления пациентов в специализированное отделение нефроцентра. По одному пациенту получили по 2 и 3 процедуры, 15 больных по одной МАРС-терапии.

Процедура ПС проводилась с использованием плазмодифильтра PlasmaFlux PSu1S (Fresenius, Германия) и угольного сорбента «Карбокол» (Киев, Украина). Процедура плазмодифильтрации и сорбции проводилась одновременно с использованием двух роликовых насосов. Плазма, получаемая путем плазмодифильтрации, подавалась на гемосорбент путем роликового насоса и затем сразу возвращалась в кровеносное русло больного. Продолжительность процедуры составляла 2–3 часа. Скорость ролика до плазмодифильтра составляла 100 мл/мин, скорость второго ролика — 50 мл/мин. Замещения плазмой или альбумином во время процедур не производилось.

Во 2 группе исследуемых больных методы гемодиализации и гемосорбции не применялись, в комплексе интенсивной терапии применялась только плазмосорбция. Частота применения экстракорпоральных методов в этой группе больных составила от 1 до 5 процедур за период лечения.

В качестве антикоагулянта во всех процедурах использовались низкомолекулярные гепарины. Сосудистым доступом служили двухпросветные катетеры для гемодиализа.

Статистическая обработка материала произведена с использованием программного обеспечения Primer of Biostatistics Version 4.03 и Microsoft Excel. Производили вычисление медианы (Me) и перцентилей (P25, P75). Достоверность различий полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов статистики. Для определения внутригрупповых изменений использован критерий Уилкоксона, а для сравнения между исследуемыми группами использован критерий Крускала – Уоллиса. Проведена ранговая корреляция по Спирмену [2].

Результаты и их обсуждение. Учитывая количество пациентов в подгруппах В, не проводилась их сравнительная оценка с больными подгруппы А.

Динамика балльной оценки по шкале APACHE III у выживших пациентов представлена на рис. 1. Позитивные изменения (нормализация электролитного и кислотно-основного баланса, уменьшение гипербилирубинемии) после проведения МАРС-терапии (IA подгруппа) подтвердились снижением балльной оценки тяжести состояния по шкале APACHE III (рис. 1). Анало-

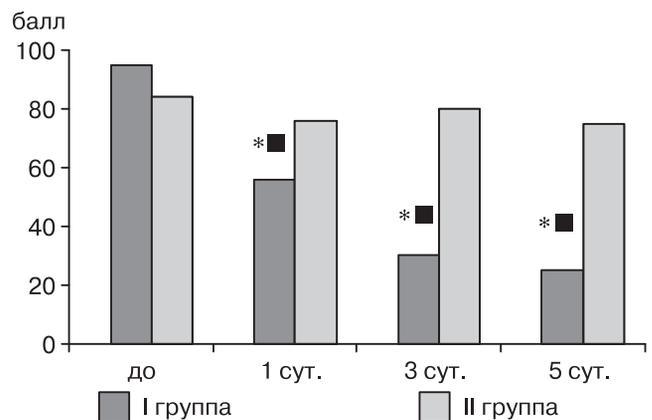


Рис. 1. Динамика балльной оценки по шкале APACHE III.

* — достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).

■ — достоверность межгрупповых различий на этапах ($p < 0,05$).

гичная динамика отмечена и по шкалам MODS и Child-Pugh (рис. 2). Во II А подгруппе больных балльные оценки по трем шкалам незначительно отличались от исходных значений, свидетельствуя об отсутствии значимого эффекта процедуры плазмосорбции.

Динамика некоторых биохимических параметров при проведении экстракорпоральных методов лечения представлена в табл. 2.

В обеих группах (подгруппы А и В) отмечена гипопропротеинемия и гипоальбуминемия, досто-

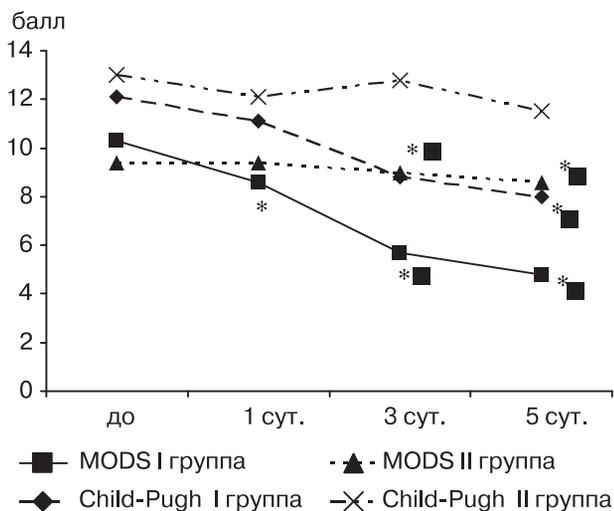


Рис. 2. Динамика балльной оценки по шкалам MODS и Child-Pugh.

* — достоверность различий по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).
 ■ — достоверность межгрупповых различий на этапах ($p < 0,05$).

верных различий в изменении этих показателей в подгруппах А после проведения МАРС-терапии и ПС не отмечено. Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) у исследуемых больных была существенно ниже его общей концентрации, что было обусловлено высокой степенью связывания альбумина токсичными лигандами и, отчасти, снижением его общей концентрации. Достаточно интересно выглядела динамика ЭКА при проведении экстракорпоральных методов, которая достоверно и существенно возростала по окончании процедуры МАРС (IA подгруппа), удерживаясь в дальнейшем без дополнительной программной коррекции донорским альбумином или свежзамороженной плазмой. Важно отметить, что полученные изменения при проведении МАРС-терапии удерживались практически на достигнутом уровне в течение 1–5-х суток постперфузионного периода. Разумеется, отделить влияние гемодиализационного и собственно альбуминового компонентов процедуры МАРС на улучшение транспортных функций альбумина в нашем исследовании не представлялось возможным. У пациентов ПА подгруппы этот показатель оставался на прежнем уровне.

Концентрация глюкозы крови у больных при поражении печени может быть очень низкой и представляет серьезную опасность. Гликемия связана с нарушениями синтеза гликогена в печени и глюконеогенеза. В результате нарушения углеводного обмена в печени исчерпываются запасы гликогена, поэтому она не в состоянии энергетически обеспечить основной обмен. Нарушается энергетический баланс и тканевой метаболизм. У исследованных нами пациентов обе-

Таблица 2
 Динамика некоторых биохимических параметров при проведении экстракорпоральных методов лечения у пациентов исследованных групп

Параметры	Норма показателей	Группа	До процедуры					Через 3-е сутки после процедуры		Через 5 суток после процедуры	
			4				5	6	7		
Общий белок	60–78 г/л	IA	55,1 (54,3–58,5)	53,3 (47,8–56,5)	54,5 (52,0–56,5)	57,1 (52,5–61,5)	—	—	—	—	
		IB	50,5 (45,5–56,3)	48,0 (46,8–49,5)	—	—					
		IIA	52,8 (48,3–56,7)	54,08 (52,28–58,71)	53,12 (50,8–57,78)	52,60 (52,02–57,04)					
		PIB	50,0 (46,5–52,2)	52,2 (50,3–55,1)	51,7 (48,2–53,6)	—					
Сывороточный альбумин	35–50 г/л	IA	35,5 (35,0–36,9)	34,7 (32,8–38,0)	39,0 (35,5–43,3)*	37,0 (29,5–39,8)	—	—	—	—	
		IB	38 (33–43)	38,5 (36–39)	—	—					
		IIA	32,1 (29,0–35,8)	30,2 (20,1–32,7)*†	32,7 (30,4–36,9)†	32,8 (29,1–37,1)†					
		PIB	29,2 (24,7–32,4)	21,5 (18,8–23,5)	22,2 (20,1–26,6)	—					
ЭКА	35–50 г/л	IA	19,0 (15,3–24,8)	23,0 (21,3–25,5)*	25 (23,3–29)*	27,5 (22,0–33,3)*	—	—	—	—	
		IB	17,5 (16,5–20,0)	18,0 (17,5–19,0)	—	—					
		IIA	19,1 (17,2–21,0)	20,1 (16,5–23,8)	17,9 (14,1–20,4)†	17,3 (13,0–19,2)*†					
		PIB	18,7 (16,5–20,4)	18,3 (17,8–19,3)	16,7 (13,4–17,9)	—					

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
Общий билирубин	3,4–20,5 мкмоль/л	IA	73,5 (48–121,5)	60,5 (37,5–99,5)	66,8 (31,8–116,3)	57,7 (29,8–91,9)*
		IB	292,5 (126,8–467,8)	250,5 (94,8–461,0)	—	—
		IIA	93,4 (66,7–221,2)	105,2 (87,5–218,8) ¹	100,8 (80,3–191,7) ¹	90,5 (50,3–187,6) ¹
		PIB	182,5 (87,3–213,5)	167,9 (79,1–253,2)	201,4 (81,3–233,5)	—
Непрямой билирубин	1,7–17,1 мкмоль/л	IA	43,3 (33,8–74,3)	31,1 (13,8–58,9)*	20,2 (12,1–44,2)*	17,3 (11,3–35,1)*
		IB	173,3 (73,8–244,3)	131,1 (103,8–168,9)*	—	—
		IIA	65,4 (40,2–147,1)	61,1 (43,8–131,2) ¹	55,3 (38,9–102,4) ¹	50,1 (32,8–92,2)* ¹
		PIB	84,2 (57,3–143,5)	78,7 (49,1–145,1)	81,3 (61,3–167,3)	—
АСаГ	до 0,5 мкмоль/л	IA	27,2 (19,5–65,3)	8,2 (6,4–12,9)*	2,4 (1,5–3,5)*	1,0 (0,9–2,6)*
		IB	21,4 (20,5–51,6)	13,5 (7,8–22,8)	—	—
		IIA	29,7 (17,0–31,1)	27,3 (23,1–50,7) ¹	19 (12,6–35) ¹	15,2 (9,8–27,2)* ¹
		PIB	31,4 (27,0–41,4)	37,3 (25,1–50,7)	39 (21,4–45,9)	—
АЛаГ	до 0,7 мкмоль/л	IA	32,7 (25,9–41,9)	28,8 (26,9–30,0)	9 (4,7–14,5)	3,5 (2,9–4,5)
		IB	41 (39,2–87)	24 (20,8–31,6)	—	—
		IIA	37,7 (23,8–47,1)	23 (16,5–44,0)	14,8 (13,2–35,2)* ¹	13,9 (12,3–33)* ¹
		PIB	41,2 (29,2–53,2)	37,6 (27,1–51,1)	34,1 (22,1–38,9)	—
Глюкоза	3,5–5,5 ммоль/л	IA	3,3 (2,9–5,1)	5,52 (5,09–6,72)*	5,52 (5,09–6,72)*	5,02 (4,3–6,2)*
		IB	3,1 (2,8–4,5)	4,5 (4,0–4,8)	—	—
		IIA	3,84 (3,1–4,8)	4,74 (4,09–5,09)*	4,94 (4,27–5,57)*	5,4 (4,67–5,8)*
		PIB	3,54 (2,0–5,1)	4,6 (3,49–5,1)	4,64 (4,1–5,17)	—
Абсолютное число лим- фоцитов	2000–4500 у.е.	IA	948 (801,8–1123)	1565 (1263–2152,5)	1488 (1173–1788)	2100 (1587–2207)
		IB	689,5 (462,8–773,6)	640,5 (1442,5–889,8)	—	—
		IIA	979,2 (673,0–1201,4)	972,5 (709,3–1504,3) ¹	1023,6 (899,2–1487,2) ¹	1242,6 (900,8–1596,2)* ¹
		PIB	1001,2 (701,4–1345,3)	984,3 (618,8–1290,5)	1022,2 (774,3–1130,1)	—
Натрий	135–145 ммоль/л	IA	136,5 (134,3–138)	135,4 (134,5–137,5)	136,0 (133,5–141,5)	138,7 (134,5–144,9)
		IB	127,3 (118,3–132,9)	132,9 (126,8–135,1)	—	—
		IIA	135,3 (133,7–139,1)	136,7 (134,5–139,9)	138,9 (134,7–142,3)	137,2 (135,3–143,2)
		PIB	132,1 (130,2–134,4)	134,7 (131,6–137,1)	135,0 (133,1–138,2)	—
Лактатде-гидрогеназа	100–248 Е/л	IA	895,0 (271,8–1720,3)	528,5 (200,6–1320)	406,3 (276,2–520,6)*	443,3 (361,9–601,2)*
		IB	5430 (3757–1113)	1070 (1010–1160)	—	—
		IIA	1015,2 (452,5–1605,2)	1108,3 (879,2–1431,5)	917,0 (432,2–1201,2)	816,4 (391,6–901,3)*
		PIB	1281,9 (749,3–1671,4)	1409,1 (863,2–1921)	1592,3 (798,6–2001)	—

* — достоверность различий по отношению к исходному уровню (p<0,05); ¹ — достоверность межгрупповых различий на этапах (p<0,05)

их групп концентрация глюкозы крови была на нижней границе нормы, которую удавалось компенсировать при проведении интенсивной терапии и экстракорпоральных методов.

Обследованные пациенты обеих групп характеризовались увеличением концентрации билирубина крови в 5–10 раз, преимущественно за счет непрямого. Наиболее выраженными токсическими свойствами обладает именно непрямой (неконъюгированный) билирубин, помимо церебротоксического влияния оказывающий прямое влияние на митохондрии, угнетая тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование [1]. Динамика билирубина у пациентов при проведении МАРС-терапии соответствовала данным опубликованными другими авторами, т.е. примерно 25–50% снижение его концентрации к концу процедуры [8, 27]. У больных I A подгруппы концентрация билирубина превышала норму в 2 раза к исходу 5-х суток после МАРС-терапии. При проведении ПС (II A подгруппа) отмечено незначительное снижение этого показателя (табл. 3), уровень его оставался достаточно высоким даже к 5-м суткам постперфузионного периода.

В обеих группах отмечались достаточно стабильные показатели артериального давления, которые не имели достоверных отличий за период наблюдения. Однако у части больных I группы, имевших нестабильную гемодинамику с гипотензией, требовавшей постоянной инфузии вазопрессоров, их доза уменьшалась или необходимость в их введении исчезала к концу процедуры. Положительное влияние МАРС на гемодинамику показана и другими исследователями [28]. Во II группе такого влияния ПС на гемодинамику не отмечено.

Абсолютное число лимфоцитов было исходно снижено по отношению к норме у исследуемых больных и достоверно возрастало уже к 1-м суткам после процедуры МАРС, нормализуясь к 5-му дню, отражая эффект стимуляции клеточного иммунитета. Во II группе отмечен рост абсолютного числа лимфоцитов только к 5-м суткам постперфузионного периода.

Исходный уровень веществ средней молекулярной массы у исследованных пациентов был выше нормы в 2 раза. Повышение их свидетельствует о накоплении метаболитов и нарушении

Таблица 3

Гомеостатические системы и их изменения после проведения МАРС и ПС у больных с острой печеночно-клеточной недостаточностью

Параметры, выявленные у исследуемых пациентов	Эффект процедуры	
	МАРС-терапия	Плазмасорбция
Проявления цитолиза	Купирование явлений цитолиза	Сохранение цитолиза
Гипербилирубинемия	Снижение на 50–70% от исходного уровня	Сохранение гипербилирубинемии
Гипоальбуминемия	Рост общей концентрации альбумина	Сохранение гипоальбуминемии
Транспортные свойства альбумина	Улучшение транспортной функции (делигандизация) альбумина	Высокая лигандизация альбумина
Гемодинамические нарушения	Стабилизация гемодинамики, снижение потребности в инотропной поддержке	Сохранение гипотензии на фоне введения вазопрессоров
Нарушения кислотно-основного состояния	Компенсация алкалоза/ацидоза	Сохранение ацидоза/алкалоза
Абсолютное число лимфоцитов	Стимуляция клеточного иммунитета	Дефицит клеточного иммунитета
Электролитные нарушения		Нормализация
Гипогликемия		Нормализация

Пациенты A подгрупп I и II групп исходно имели высокий уровень активности трансаминаз (повышенный в десятки раз), свидетельствующий о выраженном цитолизе печеночных клеток. Активность аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансаминаз достоверно снижалась в процессе МАРС-терапии и к 5-м суткам превышала физиологические значения только в 2 раза. Купирование явлений агрессивного цитолиза уже к концу первых суток в IA подгруппе. Проведение ПС (IIA подгруппа) не привело к достоверным изменениям этих показателей.

их деградации и экскреции у лиц с дисфункцией и/или недостаточностью двух и более органов/систем. Достоверных отличий в их динамике при проведении экстракорпоральных методов лечения нами не отмечено.

Несмотря на то, что сравнение между подгруппами A и B не проводилось в связи с малым количеством больных в подгруппе B, хотелось бы отметить, что эти пациенты отличались исходно более высокими уровнями билирубина и лактатдегидрогенезы, гипонатриемией и сохранением цитолиза печеночных клеток после

проведения экстракорпоральных методов лечения.

По полученным нами данным, существенное влияние на течение печеночной энцефалопатии и нормализацию функций печени оказывает процедура МАРС в отличие от ПС (табл. 3).

Применение МАРС-терапии в сочетании с базисной интенсивной терапией у больных с печеночно-клеточной недостаточностью позволяет значительно улучшить прогноз (летальность в I группе составила 35,3%, во II группе — 54,2%).

Выводы. Таким образом, МАРС-терапия в отличие от ПС, обеспечивает снижение цитолиза, гипербилирубинемии, рост общей и эффективной концентраций сывороточного альбумина и, как следствие, улучшение его транспортной функции, нормализацию параметров коагуляционного гемостаза, электролитных нарушений и кислотно-основного гомеостаза, стимуляцию клеточного иммунитета. Проведение МАРС-терапии снижает летальность на 18,9% по сравнению с плазмосорбцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова И. В., Первакова Э. И., Васина Н. В., и соавт.* . Комплексная экстракорпоральная коррекция печеночной недостаточности. Сборник материалов. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» // М.: 2006.— С. 34.
2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика // М.: «Практика».— 1999.—459с.
3. *Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова.* Способ лечения заболеваний печени // Патент на изобретение № 2002103462/14 от 27.11.2003.
4. *Дэвенпорт А.* Гепаторенальный синдром. Сборник материалов 4-ой международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» // М.: 2004.— С. 5–13.
5. *Краковский А. И., Магарян Ю. А., Пискунов В. П.* . Лечение печеночной недостаточности и механической желтухи // Хирургия.— 1983.— С. 31–36.
6. *Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н.* Гемосорбция. // М.: «Медицина» 1978.— 301 с.
7. *Ямпольский А.Ф.* Молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (МАРС) — новый метод лечения печеночной недостаточности. Первый собственный опыт // Нефрология и диализ.— 2003.— № 5.— С. 15–20.
8. *Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф.* . Заместительная терапия при синдроме печеночной недостаточности // Анестезиология и реаниматология.— 2006.— № 6.— С. 26–30.
9. *Alam S., Azam G., Mustafa G., et al.* Natural course of fulminant hepatic failure: The scenario in Bangladesh and the differences from the west // Saudi journal of gastroenterology. —2009.— Vol. 15.— P. 229–233.
10. *Awad S. S., Rich P. B., Kolla S., et al.* Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin // ASAIO.— 1997.— Vol. 43.— P. 745–749.
11. *Bachli E. B., Schuepbach R. A., Maggiorini M., et al.* Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications // Liver International.— 2007.— Vol. 27.— P. 475–484.
12. *Blanchard R. A., Furie B. C., Jorgenson M., et al* Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease // New England journal of medicine.— 1981.— Vol. 305.— P. 242–248.
13. *Chang T. M. S.* Artificial Cells. // Springfield «Thomas Publisher» 1972.— 207 с.
14. *Harrison P. M., O'Grady J., Keays R. T., et al* . Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure // British medical journal.— 1990.—Vol. 301.—P. 964–966.
15. *Knaus W. A., Wagner D. P., Draper E. A. et al* . The APACHE-III prognostic system // Chest.— 1991.— Vol. 100.— P. 1619–1636.
16. *Kondrup J., Almdal T., Vilstrup H. et al.* High-volume plasma exchange in fulminant hepatic failure // International journal of artificial organs.— 1992.— Vol. 15.— P. 669–676.
17. *Larsen F.S., Hansen B.A., Jorgensen L.H. et al* . High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure // Transplantation proceedings.— 1994.— Vol. 26.— P. 1788.
18. *Lisman T., Leebeek F. W., De Groot P . G.* Haemostatic abnormalities in patients with liver disease // Journal of Hepatology.— 2002.— Vol. 37.— P. 280–287.
19. *Marshall J. C., Cook D. J., Christou N. V., et al* . Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome // Critical care medicine.— 1995.— Vol. 23.— P. 1638–1652.
20. *Marudanayagam R., Shanmugam V., Gunson B., et al.* Aetiology and outcome of acute liver failure. // HPB.— 2009.— Vol. 11.— P. 429–434.
21. *Mas A., Rodes J.* Fulminant hepatic failure // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 1081–1085.
22. *Mitzner S. R., Stange J., Klammt S., et al.* Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure // Journal of American society of nephrology— 2001.— Vol. 12.— P. 75–82.
23. *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 transplantation.— 2000.— Vol. 6.— P. 277–286.

24. *Panasiuk A., Prokopowicz D., Zak J., et al.* Reticulated platelets as a marker of megakaryopoiesis in liver cirrhosis. Relation to thrombopoietin and hepatocyte growth factor serum concentration // *Hepatogastroenterology*– 2004.– Vol. 51.– P. 1124–1128.
25. *Pugh R. N. H., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., et al.* Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices // *British journal of surgery*.– 1973.– Vol. 60.– P. 649.
26. *Rusu E.E., Voiculescu M., Zilisteanu D.S., et al.* Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre // *Journal of gastrointestinal and liver Diseases*.– 2009.– Vol. 18.– P. 311–316.
27. *Schmidt L.E., Sorensen V.R., Suendsen L. B., et al.* Improvement of systemic vascular resistance and arterial pressure in patients with acute or chronic liver failure during treatment with the molecular adsorbent recycling system // *Hepatology*.– 2000.– Vol. 32.– P. 401.
28. *Stange J., Mitzner S., Freytag J. et al.* Extracorporeal liver support therapy for patients suffering from acute or chronic hepatic failure (A OCHF) results in an improvement of Child-Turcotte-Pugh (CTP) // *Journal of hepatology*.– 1999.– Vol. 30.– P. 79.

УДК 612.13:616.748-005.4

Рецензент — профессор М.Ю.Киров

адрес: Буркова Наталья Владимировна, n.burk@list.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАЛООБЪЕМНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹Н.В.Буркова, ²С.И.Кузнецов, ³С.П.Нохрин, ⁴Н.А.Арсениев

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
Министерства Здравоохранения и социального развития РФ»

²ФГУ «Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова»

³ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе

⁴ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

CLINICAL EFFECTS OF SMALL VOLUME HEMOPERFUSION IN TREATMENT OF CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES

¹N.V.Burkova, ²S.I.Kuznetsov, ³S.P.Nohrin, ⁴N.A.Arseniev

¹State Educational Institution of Higher Professional Education «Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Ministry of Public Health and Social Development of RF»

²Federal State Institution «V.A.Almazov Center of Heart, Blood and Endocrinology», St.Petersburg, Russia

³Dzanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St.Petersburg, Russia

⁴State Educational Institution of Advanced Professional Education «Saint Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Education, Federal Agency for Public Health and Social Development»

© Коллектив авторов, 2010 г.

Доказана высокая эффективность гемосорбции как метода удаления из крови различных токсических продуктов. Однако, в процессе гемосорбции происходит не только элиминация токсических продуктов, но и активация гуморальных и клеточных систем крови. Для достижения наибольшего лечебного эффекта активированную контактным способом кровь целесообразно направлять непосредственно в регион, где расположены патологически измененные органы и ткани. Оптимальным для этого может быть малообъемная гемоперфузия.

Кровь, активированную на сорбенте СКТ-6А-ВЧ, вводили в бассейн бедренной артерии больных критической ишемией нижних конечностей. Курс лечения приводил к улучшению кровоснабжения пораженного региона. Целевая малообъемная гемоперфузия в комплексной терапии больных с критической ишемией нижних конечностей уменьшала количество высоких ампутаций с 67,5% до 34,1% в течение 6 месяцев после лечения.

Ключевые слова: малообъемная гемоперфузия, гемосорбент СКТ-6А-ВЧ, критическая ишемия нижних конечностей.

High efficiency of hemosorption as a method of elimination of different toxic products from blood has been proved. However, the hemosorption process not only eliminates toxicants but also activates the humoral and cellular blood systems. In order to achieve the maximum therapeutic effect it is advisable to direct the blood activated by the contact method exactly to the region where pathologically changed organs and tissues are located. Small volume hemoperfusion may be optimum for this purpose.

The blood activated on sorbent SKT-6A-VCH was injected into the basin of the femoral artery in the patients with critical ischemia of the lower extremities. The therapeutic course resulted in the improvement of the blood supply in the affected region. Special small volume hemoperfusion used in the complex therapy of the patients with critical ischemia of the lower extremities decreases the number of high amputations from 67,5% to 34,1% during the period of 6 months after the treatment.

Key words: small volume hemoperfusion, hemosorbent SKT-6A-VCH, critical ischemia of the lower extremities.

Введение. Атеросклероз и другие облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей встречаются у 3–4% населения развитых стран, причем пациенты с критической ишемией конечностей составляют 40–65% [5]. Хроническая

критическая ишемия конечностей в основном поражает лиц старшего возраста [2, 19] Даже в специализированных ангиохирургических центрах доля ампутаций конечностей составляет от 10 до 30%, а летальность достигает 70% в течение

ние 5 лет. Лишь 12–30% больным с критической ишемией удаётся избежать высокой ампутации конечности [4, 7, 16, 19].

При лечении больных в стадии критической ишемии оптимальным принято считать адекватно проведенную реконструкцию поражённого сегмента артерии. Однако не всегда удаётся провести максимальную реваскуляризирующую операцию. Подобная ситуация часто возникает при поражении дистальных отделов артериального русла, либо при тяжёлой сопутствующей патологии [8, 18, 20, 21]. У больных с III–IV степенью ишемии нижних конечностей (по классификации Фонтена–Покровского) отдалённые положительные результаты после простой реваскуляризации составляют не более 25%. Консервативная терапия в этой стадии заболевания также мало эффективна [14, 16]. Для решения данной проблемы используют различные экстракорпоральные методы лечения (гемосорбция, плазмаферез и т.п.), что, в случае нарушения детоксицирующих систем организма, даёт возможность временного их замещения [6]. Но при гемосорбции происходит не только детоксикация, но и активация клеточных элементов крови: как непосредственно при их контакте с поверхностью гранул сорбента, так и опосредованно, через воздействие гуморальных факторов [9–12]. С этих позиций логично предположить, что местные и системные механизмы повышения резистентности организма при различных видах патологии можно инициировать перфузией через сорбенты малого объема крови, а выраженность активации гуморальных и клеточных систем крови будет определяться физико-химическими свойствами твердофазных препаратов с одной стороны, и реакцией клеток и систем организма — с другой. Для достижения наибольшего лечебного эффекта активированную контактным способом кровь целесообразно направлять непосредственно в регион, где расположены патологически изменённые органы и ткани. Оптимальной для данной патологии формой терапии может быть применение целевой малообъёмной гемоперфузии [3, 13].

Целью исследования являлось повышение результативности лечения больных критической ишемией нижних конечностей при использовании в комплексном лечении метода целевой малообъёмной гемоперфузии.

Материалы и методы. В исследование включен 131 пациент, проходивший обследование и лечение в клинике сердечно-сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе. Все больные страдали окклюзирующими заболеваниями магистральных артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии (классификация Фонтена–Покровского). Длительность заболевания в обеих группах составила $4,8 \pm 1,09$ лет.

Контрольную группу составили 75 человек: 48 мужчин и 27 женщин в возрасте от 29 до 82 лет. Данные пациенты получали лишь «базисную» терапию: антикоагулянты, антиагреганты, декстраны (реополиглюкин), никотиновую кислоту, пентоксифиллин.

В основную группу вошли 56 человек, которым помимо «базисной» терапии проводили курс ЦМОГ. Данная группа состояла из 35 мужчин и 21 женщины в возрасте от 34 до 85 лет.

Методика целевой малообъёмной гемоперфузии (ЦМОГ) заключалась в пункции бедренной артерии поражённой конечности, заборе крови в специальную колонку, содержащую гемоконтактный препарат (СКТ-6А-ВЧ), активации крови путём ротации колонки и возврате активированной крови через ту же пункционную иглу. Процедура занимала 3–5 мин. Объём перфузируемой крови — до 50 мл. Курс лечения включал 3–4 процедуры ЦМОГ с интервалом 1–2 дня.

Интенсивность боли оценивали по шкале вербальных оценок, где 1 баллу соответствовала слабая боль; 2 — умеренная; 3 — сильная; 4 — самая сильная.

Исследования регионарной гемодинамики осуществлялись с помощью методов ультразвуковой доплерографии с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и многоточечной термометрии [15]. Внимание акцентировали на дистальной части артериального русла нижней конечности.

Отдалённые результаты лечения оценивали по времени, в течение которого пациентам с критической ишемией нижних конечностей удавалось сохранить поражённую конечность.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 6.0. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Опыт применения целевой малообъёмной гемоперфузии у больных с окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии показал, что данная процедура вызывает стабильный терапевтический эффект. У всех пациентов отмечали уменьшение воспалительного отека голени и стопы, отграничение очагов некроза, отторжение некротизированных тканей и эпителизацию язв на стопе.

Как видно из табл. 1, регресс болевого синдрома в основной группе больных, которым проводили ЦМОГ, более чем в 3 раза выше, чем в контрольной. Следует отметить, что уже после первого сеанса ЦМОГ у 80% больных значительно уменьшились боли покоя, в контрольной группе подобного не отмечалось.

Таблица 1

Клинические признаки критической ишемии нижних конечностей

Показатели	Единицы измерения	До лечения		После лечения	
		основная группа	контроль	основная группа	контроль
Болевой синдром	усл. ед.	2,98±0,025 (n=75)	2,64±0,037 (n=56)	0,98±0,056*	1,52±0,078*
Площадь трофической язвы	см ²	7,94±0,208 (n=33)	8,01±0,364 (n=27)	5,48±0,141*	6,24±0,531*

* — Различия достоверны в основной и контрольной группах до и после лечения ($p < 0,05$).

Исследование кровотока пораженной конечности выявило, что после курса ЦМО Г кровоснабжение тканей ишемизированного сосудистого региона возрастало. По результатам ультразвуковой доплерографии в основной группе после курса ЦМО Г линейная скорость дистального кровотока увеличилась на 77%, величина лодыжечно-плечевого индекса по сравнению с исходными значениями возросла на 45%. В контрольной группе подобной динамики регионарного кровотока выявлено не было (табл. 2).

Известно, что улучшение кровоснабжения тканей сопровождается увеличением кожной

стопы ишемизированной конечности повышалась на 0,25° С, в то время как температура интактной — снижалась на 0,5° С ($p < 0,05$). Увеличение температуры кожи бедра в перфузируемой конечности сочеталось с тенденцией к повышению температуры противоположной конечности.

Анализ применения целевой малообъемной гемоперфузии в клинике показал, что в контрольной группе пациентов максимальное число ампутаций (67,5%) пришлось на период наблюдения в сроки до 6 месяцев от момента выписки. В группе больных, которым выполнялись сеансы ЦМОГ, число ампутаций составило 34,14% (рис. 2).

Таблица 2

Гемодинамические показатели по данным ультразвуковой доплерографии

Показатели измерения	Норма	До лечения		После лечения	
		основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Vs (см/с)	27,9–57,9	11,6±0,06 (n=21)	12,4±2,71 (n=12)	20,5±1,43*	16,3±1,89 (n=12)
ЛПИ (усл.ед.)	0,9–1,2	0,31±0,02 (n=36)	0,29±0,01 (n=51)	0,55±0,02*	0,40±0,04 (n=51)

Примечание: Vs — линейная скорость дистального кровотока больной конечности.

* — Различия достоверны по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$).

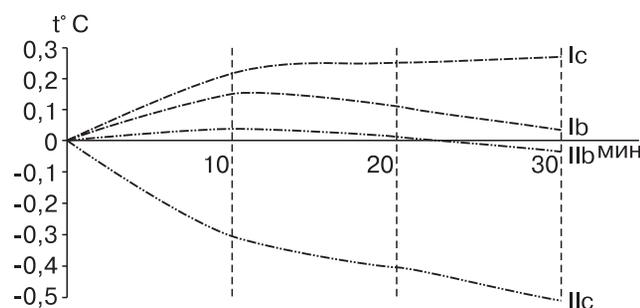
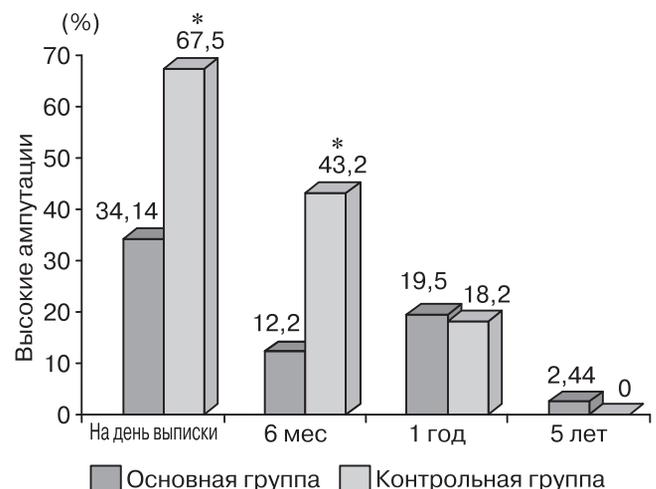


Рис. 1. Динамика изменений температуры нижних конечностей после целевой малообъемной гемоперфузии. I — перфузируемая конечность; II — интактная конечность; с — стопа; b — бедро.

температуры. На рис.1 представлена динамика повышения температуры кожи пораженной и контрлатеральной конечностей после целевой малообъемной гемоперфузии. Установлено, что через 30 мин после процедуры температура кожи



* Различия между показателями достоверны ($p < 0,05$).

Рис. 2. Сохранность пораженной конечности пациентов основной и контрольной групп в отдаленные сроки наблюдения

Таким образом, методом ЦМО Г в сочетании с «базисной» терапией с высокой эффективностью удается достичь регрессии критической

ишемии, что выражается в снижении числа ампутаций с 67,5% до 34,1% в течение 6 месяцев после лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абышов Р.С., Закирджиев Э.Д. Ближайшие результаты «больших» ампутаций у больных с окклюзивными заболеваниями артерий нижних конечностей // Хир.— 2005.— № 11.— С. 15—19.
2. Асланов А.Д., Михайлов И.Г., Жулин Д.В. и др. Сравнительная оценка различных способов лечения хронической критической ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возрастов // Вестн. хир.— 2003.— Т. 162, № 4.— С. 87—89.
3. Багненко С.Ф., Курьгин А.А., Киселев В.А., Нохрин С.П., Кузнецов С.И., Джурко Б.И., Крецер И.В., Буркова Н.В., Эйсмонт Ю.А., Кузнецова Л.А., Канаев П.А., Сорока В.В. Лечение критической ишемии нижних конечностей методом целевой малообъемной гемоперфузии // Методические рекомендации.— СПб., 2003.— 7с.
4. Бельков Ю.А., Макеев А.Г., Шинкевич Э.В. Гнойно-септические осложнения реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей // Хирургия.— 2004.— № 4.— С. 13—15.
5. Бурлева Е.П., Смирнова О.А. Размышление по поводу хронической ишемии конечностей // Ангиология и сосуд. хирургия.— 1999.— № 1.— С. 17—21.
6. Гуревич К.Я., Беляков Н.А., Соколов А.А. Современные направления развития развития экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия.— 2004.— Т. 10, № 3.— С. 23—36.
7. Гусинский А.В., Шломин В.В., Седов В.М. и др. Сравнительная оценка различных методов хирургического лечения атеросклероза нижних конечностей // Мед. академ. ж.— 2007.— Т. 7, № 1.— С. 158—165.
8. Гуч А.А., Клименко И.Т., Влайков Г.Г., Шувалова И.Н. Изменения регионарной гемодинамики и микроциркуляции в тканях нижних конечностей у больных с облитерирующим атеросклерозом в I—II стадии // Клини. хирургия.— 2003.— № 6.— С. 25—27.
9. Кузнецов С.И. Эффекторные механизмы гемоперфузии // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 28—31.
10. Кузнецов С.И., Тюкавин А.И., Буркова Н.В. и др. Реакции органного и тканевого кровотока на гемоперфузию через сорбенты // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 3.— С. 27—32.
11. Кузнецов С.И., Буркова Н.В., Тюкавин А.И., Эйсмонт Ю.А. Способ улучшения кровоснабжения тканей активированными гуморальными и клеточными элементами крови. / Патент РФ № 2203098. Приоритет от 19.11.2001 г.
12. Кузнецов С.И. Твердофазная контактная гемомодуляция (иммуномодуляция) // Аллергология и иммунология.— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 17—18.
13. Кузнецов С.И., Нохрин С.П., Буркова Н.В. и др. Метод целевой малообъемной гемоперфузии в комплексном лечении больных с критической ишемией нижних конечностей // Медицинский академический журнал.— 2003.— Т. 3, № 2 (прилож. 3)— С. 170—171.
14. Кошкин В.М. Консервативная терапия хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей // РМЖ.— 1998.— Т. 6, № 13.— С. 10—18.
15. Крецер И.В., Нохрин С.П., Кузнецов С.И. и др. Диагностические возможности метода многоточечной термометрии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Науч. Конф. «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике».— СПб, 2004.— С. 127—129.
16. Лазаренко В.А., Симоненков А.П., Лазарев Е.В. Лечение критической ишемии нижних конечностей с использованием серотонина // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2003.— № 2.— С. 26—29.
17. Нохрин С.П. Оптимизация диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с высоким хирургическим риском Автореф. дисс. докт. мед. наук.— СПб, 2007.— 52 с.
18. Deja W. Wczesne i odlegle następstwa obrazu naczyń obwodowych u chorych po zabiegach rekonstrukcyjnych // Ann. Acad. med. Gedan., 2005.— Vol. 35.— P. 35—52
19. Hobot J. et al. Wczesne i odlegle następstwa obrazu naczyń obwodowych u chorych po zabiegach rekonstrukcyjnych // Ann. Acad. med. Gedan., 2005.— Vol. 35.— P. 35—52
20. Kroger K., Stang A., Kondratieva J. et al. Prevalence of peripheral arterial disease — results of the Heinz Nixdorf Recall Study // Eur. J. Epidemiol. 2006.— Vol. 21.— № 4.— P. 279—285.
21. Wasiak K., Paczkowski P.M., Garlicki J.M. Surgical resulting of leg amputation according to Ghormley's technique in the treatment of chronic lower limb ischaemia // Ann. Acad. med. Gedan., 2005.— Vol. 35.— P. 35—52.

УДК 616.12-089:616.1/8-008.64

Рецензент — профессор Е.В. Григорьев

адрес: Нишатаева Евгения Александровна, nishae@mail.ru

ДИНАМИКА МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ ПРИ ВЫСОКООБЪЕМНОЙ ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАННЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ

Е.А. Нишатаева, Т.В. Мухоедова, Л.Г. Князькова, Т.А. Могутнова

Новосибирский Научно-исследовательский институт патологии кровообращения Росмедтехнологий,
г. Новосибирск

THE DYNAMICS OF MOLECULES ADHESION DURING HIGH VOLUME HEMOFILTRATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTIONS AFTER CARDIAC SURGERY

E.A. Nishataeva, T.V. Mukhoedova, L.G. Knyazkova, T.A. Mogutnova

State Research Institute of Circulation Pathology. Novosibirsk, Russian Federation

© Коллектив авторов, 2010 г.

Обоснование. В патогенезе полиорганной дисфункции общепризнанна концепция неконтролируемого системного воспаления (SIRS), индуцированного множественными биологическими медиаторами, в том числе молекулами межклеточной адгезии. По контрасту с множеством публикаций о динамике цитокинов при высокообъемной гемофильтрации (ВОГФ), литературных данных о динамике молекул межклеточной адгезии практически нет. Цель исследования: изучить у больных в критическом состоянии после кардиохирургических вмешательств динамику молекул адгезии E-selectin, ICAM-1 при лечении ВОГФ и корреляции с клиническим течением заболевания. Методы. Проспективный анализ данных у 12 кардиохирургических больных с сердечно-легочной дисфункцией как компонентом полиорганной недостаточности. Всем пациентам проводилась ВОГФ 50 мл/кг×час. Исследовали сыворотку крови на молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и E-selectin методом иммуноферментного анализа. Результаты: достоверных различий в концентрации E-selectin у умерших и выживших пациентов, как и убедительной динамики E-selectin при ВОГФ не найдено. По контрасту, установлено более высокое содержание ICAM-1 у умерших, по сравнению с выжившими. У половины пролеченных ВОГФ найдено достоверное снижение ICAM-1 на 65%. Параллельно у большинства больных к концу ВОГФ достигнуто улучшение клинических показателей: снижение инотропной поддержки в 2 и более раза, перевод на самостоятельное дыхание. Вывод: ВОГФ благоприятно влияет на течение легочно-сердечной и полиорганной недостаточности, что ассоциировано с достоверным снижением уровня ICAM-1 в системной циркуляции.

Ключевые слова: высокообъемная гемофильтрация, молекулы межклеточной адгезии, системное воспаление, постперфузионный синдром.

Background. The acute inflammatory response is composed an cascade of both proinflammatory and anti-inflammatory mediators. Aim of the study: to evaluate dynamics molecules of intracellular adhesion E-selectin and ICAM-1 in patients received high volume hemofiltration (HVHF) and relationship with outcomes. Methods. Prospective study of 12 patients treated by HVHF 50 ml/kg×hr on 2,8±0,5 day after cardiac surgery. Duration of HVHF 79±17 hours. Results. Dynamics of serum E-selectin in HVHF was not founded. In contrast concentration of serum ICAM-1 decreased substantially near 65% in half of the patients (p<0,05). Substantial improvement of cardio-pulmonary functions achieved in most patients: decrease of inotropic support after 48 h of HVHF, and 8 of 12 patients were weaned from mechanical ventilation. Conclusions. HVHF has beneficial effect on cardiac-pulmonary dysfunction that associates with decrease serum level ICAM-1.

Key words: high volume hemofiltration, molecules intracellular adhesion, systemic inflammatory response syndrome, postbypass syndrome.

Уровень летальности при сепсисе и полиорганной дисфункции любого генеза, септического и неинфекционного, остается высоким, несмотря на значительные достижения интенсивной терапии. Согласно современной концепции,

в патогенезе системного воспаления (systemic inflammatory response syndrome, или SIRS) и SIRS-индуцированных органных дисфункций участвует целый ряд компонентов — цитокинов, фракций комплемента, молекул адгезии, кини-

нов и лейкотриенов, миокарддепрессивного фактора и др. [13]. Их конкретная роль и биологическая иерархия в различных клинических ситуациях остается неясной, хотя с конца 70 гг. ключевое место традиционно отводится провоспалительным цитокинам. Главной мишенью любых медиаторов воспаления является сосудистый эндотелий, а генерализованная эндотелиальная дисфункция признана краеугольным камнем тканевого повреждения [3]. Еще в 50 гг. исследования С. Р. Alade сосудистой стенки и Н. Govana, изучавшего взаимодействие между лимфоцитами и эндотелием посткапиллярных венул, стимулировали последующие работы в этом направлении. В результате сформировался взгляд на эндотелий как динамичный и гетерогенный орган, имеющий жизненно важные синтетическую, метаболическую, секреторную и иммунную функции [5]. Именно в этом аспекте значительный интерес представляет семейство молекул адгезии как участников и маркеров эндотелиальной дисфункции [14]. Молекулы межклеточной адгезии — это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом. Все молекулы межклеточной адгезии можно разделить на пять структурно-родственных семейств:

- интегрины — гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы;

- адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, которые участвуют в межклеточной адгезии и особенно важны в эмбриогенезе, заживлении ран и иммунном ответе;

- селектины — адгезивные молекулы, лектинподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам;

- кадгеринины — кальцийзависимые гомофильные межклеточные адгезивные белки;

- хоминговые рецепторы — молекулы, обеспечивающие попадание лимфоцитов в специфическую лимфоидную ткань.

Параллельно острой эндотелиальной дисфункции при SIRS многочисленные работы выявили роль молекул межклеточной адгезии в патогенезе хронических сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Аналогичные результаты приводятся в публикациях, посвященных сахарному диабету, осложненному ангиопатией и ретинопатией. Общим для всех авторов является тот же вывод, что активированные кубические эндотелиоциты экспрессируют ряд молекул межклеточной адгезии, преимущественно из суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1) или из семейства селектинов (E-selectin). При хроническом воспалении высоко-

эндотелиальные венулы направляют в очаг воспаления по принципу хемотаксиса специализированные субпопуляции T-лимфоцитов.

По обширным литературным данным, при острых SIRS-индуцированных органных дисфункциях методом иммуномодуляции призна на постоянная заместительная почечная терапия [8]. Ключевой механизм иммуномодуляции заключается в длительном удалении биологически активных медиаторов высокопроницаемыми мембранами, что приводит к некоторому снижению уровня медиаторов в циркуляции и органопротективному эффекту (гипотеза «пика концентрации»). Как впервые показано в 2000 г., клиническая эффективность гемофильтрации имеет дозозависимый эффект и для увеличения выживаемости скорость ультрафильтрации должна быть не менее 35 мл/кг×час [11]. Позже установлено, что конвективная доза 35 мл/кг×час — это только «ренальная» доза и недостаточна для адекватной элиминации провоспалительных субстанций при тяжелом сепсисе с органными дисфункциями. Так появилась и получила быстрое распространение в лечении различных критических состояний «высокообъемная гемофильтрация» (ВО ГФ) с конвективной дозой 45–100 мл/кг×час [10]. В механизмах ВО ГФ предполагается увеличенная элиминация медиаторов воспаления, в том числе из интерстициального сектора и тканей [6].

Цель исследования: изучить динамику плазменного уровня молекул межклеточной адгезии E-selectin и ICAM-1 при ВОГФ и оценить влияние ВОГФ на показатели сердечно-легочной недостаточности после кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. Проведен проспективный анализ данных у 12 взрослых больных (1 группа), оперированных в условиях искусственного кровообращения длительностью от 101 до 332 мин (204,8±27,9), время пережатия аорты от 78 до 224 мин (146±21), с послеоперационной сердечно-легочной недостаточностью (табл. 1). Критерием исключения был сахарный диабет I–II типа. Среди оперативных вмешательств преобладали сосудистые и сочетанные, на втором месте клапанная хирургия. У всех больных сердечно-легочная недостаточность была компонентом полиорганных дисфункций. Во всех случаях установлена острая почечная недостаточность (ОПН) в стадии Injury/Failure по международной классификации RIFLE [2]. Диагностические критерии острого легочного повреждения и респираторного дистресс-синдрома также соответствовали международным (АЕСС, 1994), т.е. индекс оксигенации PaO₂/FiO₂ на начало гемофильтрации составлял менее 300 (174,9±19,6), рентгенологически имелись признаки перегруз-

Таблица 1

Характеристика больных, пролеченных ВОГФ (n = 12)

Признак	Данные
Возраст, лет	60,3±3,4
АРАСНЕ II, баллы	30,3±1,6
Число органных дисфункций	3,5±0,2
Потребность в ИВЛ	12 (100%)
ОЛП/ ОРДС	10 (83%)
Сердечная недостаточность (вазоактивная поддержка 2–3 препаратами)	12 (100%)
ОПН	12 (100%)

ки малого круга кровообращения или двусторонняя инфильтрация в легких [4]. Давление в легочной артерии (ДЛА) от 19 до 23 мм рт. ст., давление заклинивания в легочных артериолах (ДЗЛА) от 16 до 22 мм. рт. ст. Центральное венозное давление (ЦВД) также было повышенным до 19–25 мм. рт. ст. Все больные находились на механической вентиляции (ИВЛ) в режиме SIMV. При проведении респираторной поддержки использовались общемировые рекомендации, соблюдалась, так называемая, концепция «безопасной» вентиляции:

- дыхательный объем — 6–8 мл/кг
- частота дыхания и минутный объем подбирались индивидуально, под контролем PaCO₂
- фракция кислорода в дыхательной смеси — минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации.
- РЕЕР соответствовал в среднем 10–13 см. вод. ст.
- синхронизация больного с аппаратом ИВЛ.

Объем инфузионной терапии варьировал в зависимости от потребностей больного (инотропная поддержка, коллоиды, кристаллоиды, аминокислоты, при необходимости дополнительно аль-

баланса 100–250 мл/час. Замещение проводилось растворами с лактатным и бикарбонатным буфером (HF23, PrismaSol 2). Антикоагуляция нефракционированным гепарином под контролем АСТ, в 2 случаях цитратная антикоагуляция. Продолжительность лечения составила 79±17 часов.

У всех больных исследовали сыворотку крови на молекулы межклеточной адгезии E-selectin, ICAM-I методом иммуноферментного анализа непосредственно перед ВОГФ и через 2 суток после начала ВОГФ. В клиническом течении учитывали: показатели легочной недостаточности (потребность в ИВЛ, индекс оксигенации, рентгенологические данные) и сердечной недостаточности (потребность в вазоактивной поддержке и ее доза).

Во 2 группу включено 14 пациентов с ишемической болезнью сердца, все с признаками мультифокального атеросклероза. У всех больных хроническая сердечная недостаточность была сопоставима с исследуемой группой и соответствовала IIБ–III функциональному классу по классификации NYHA. Определялась плазменная концентрация E-selectin и ICAM-I только до оперативного вмешательства (табл. 2). Средний возраст больных между группами не различался.

Таблица 2

Плазменная концентрация молекул межклеточной адгезии во 2 группе у оперированных больных в дооперационном периоде

Признак	2 группа	Доноры
E-селектин, нг/мл	168,4±20,8	23–79
ICAM-1, нг/мл	430,9±33,3	129,9–296

бумин, антибактериальные препараты, парентеральное питание). Существенных внутригрупповых различий в объеме и составе терапии.

Всем пациентам проводилась ВОГФ на аппаратах Multifiltrate, PrismaFlex, полисульфоновых / полиакрилэтерсульфоновых мембранах (гемофилтры AV-600, AV-1000, HF-1000, HF-1400). Начало терапии на 2,8±0,5 сутки после операции, сосудистый доступ обеспечивали двухпросветными диализными катетерами 11F. Конвективная доза ВОГФ составила 50,8±4,1 мл/кг×час, кровотоков 200–250 мл/мин, скорость негативного

В статистической обработке определялась M±m (средняя ошибка стандартного отклонения), достоверность различий по парному t-критерию.

Результаты и их обсуждение. В 1 группе у 9 из 12 больных наблюдалось четкое улучшение клинического течения к концу ВОГФ: снижение дозы инотропной поддержки в 2 и более раза, 8 из 12 пациентов переведены на самостоятельное дыхание. Достигнута регрессия острого легочного повреждения и стабилизация легочной гемодинамики (табл. 3). Нормализация азотемии на-

Таблица 3

Динамика показателей легочной недостаточности при лечении ВОГФ

Признак	До ВОГФ	После ВОГФ
ДЗЛА, мм.рт.ст.	20,5±1,8	17,8±1,6
ЦВД, мм.рт.ст.	11,5±1,018	9,8±1,5
раО ₂ /FiO ₂	174,9±19,59	260,3±25,51
Рентгенография органов грудной клетки	Двусторонние инфильтраты, застойные явления	Положительная динамика

ступила у всех больных к концу 2–3 суток ВОГФ: мочевины 8,3±2,4 vs. 24,8±5,1 ммоль/л; креатинин 103,7±16,4 vs. 315,3±28,6 мкм/л ($p < 0,05$).

Менее однозначной была динамика молекул адгезии. Во-первых, у больных 1 группы средний исходный уровень E-selectin и ICAM-1 в послеоперационном периоде практически не различался с дооперационным уровнем у больных 2 группы. Исходный уровень E-selectin также достоверно не различался и убедительной динамики E-selectin при ВОГФ не найдено (табл. 4).

стоянной гемофильтрации per se и, в частности, ВОГФ. Между тем этот вопрос представляет немалый интерес, особенно в кардиохирургии, поскольку значительная часть пациентов с постперфузионными органными дисфункциями — это больные с сосудистой патологией как ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, т.е. предположительно уже с исходно повышенным содержанием молекул адгезии.

Наши данные, во-первых, полностью соответствуют зарубежным публикациям, из которых

Таблица 4

Динамика плазменной концентрации молекул адгезии при лечении ВОГФ

Показатель	до ВОГФ	На 2 сутки ВОГФ
E-селектин, нг/мл	131,7±9,5	131,2±17,8
ICAM-1, нг/мл:		
всего	342,3±47,3	256,5±42,8
из них в 50%	394±73	133±31*

* — различия в динамике достоверны ($p < 0,01$)

По контрасту, уровень ICAM-1 у умерших, хотя и недостоверно, превышал таковой у выживших (на 34%). У половины больных, пролеченных ВОГФ, регистрировалось достоверное снижение ICAM-1, в среднем, на 65% ($p < 0,05$) (табл. 4). Интересно, что степень снижения была убедительнее у больных с исходно более высокой концентрацией ICAM-1.

В последние годы ВОГФ вызывает значительный интерес в лечении тяжелого сепсиса и других гиперкатаболических состояний, включая септический шок, панкреатит и др. [10]. В небольших контролируемых и рандомизированных исследованиях получены доказательства регрессии рефрактерного септического и кардиогенного шока, острого легочного повреждения и респираторного дистресс-синдрома при ВОГФ, с одновременным снижением плазменного уровня некоторых цитокинов, главным образом, интерлейкина-6 [9]. Кроме того, имеются единичные публикации, демонстрирующие снижение системного уровня терминальных фракций компонента при ВОГФ во время искусственного кровообращения в детской кардиохирургии [1]. Наряду с этим, практически нет исследований, касающихся динамики молекул адгезии при по-

следует, что повышенный уровень молекул адгезии характерен для ряда сердечно-сосудистых заболеваний как специфический маркер хронической эндотелиальной дисфункции воспалительного генеза [12]. Недостатком нашего предварительного исследования является отсутствие контроля динамики молекул адгезии в послеоперационном периоде во 2 группе. Тем не менее, полученные данные демонстрируют, что средний уровень молекул межклеточной адгезии в послеоперационном периоде в 1 группе, несмотря на несомненные признаки SIRS с полиорганными дисфункциями, не превышал повышенный «фоновый» дооперационный уровень во 2 группе.

Другой интересной находкой является гетерогенная динамика ICAM-1, по контрасту с отсутствием влияния ВОГФ на содержание E-selectin. Ассоциация более высокого послеоперационного уровня ICAM-1 с летальными исходами может свидетельствовать об их значительном участии в формировании тяжелых полиорганных дисфункций, в частности, сердечно-легочной недостаточности, что соответствует классической концепции патогенеза ОЛП и ОРДС [13, 15]. В условиях острого воспаления дезинтеграция и нару-

шение проницаемости эндотелия приводит к активации системы комплемента с последующей экспрессией молекул межклеточной адгезии, облегчающих прилипание активированных лейкоцитов к поврежденному участку и миграцию в подлежащие ткани [12]. Более того, дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца. В свою очередь, нарушения регионарного кровообращения, как ишемия или венозный застой, также могут усугублять дисфункцию эндотелия (например, острое легочное повреждение, или так называемое «шоковое легкое») [7, 16].

По данным нашего анализа впервые установлено, что достоверное снижение уровня ICAM-1 при ВО ГФ происходило параллельно регрессии полиорганных дисфункций. Поскольку исследуемые молекулы адгезии имеют достаточно большой молекулярный вес (E-селектин 95–115 kDa, ICAM-1 85–110 kDa), они не могут удаляться

конвективным способом на мембранах, поры которых имеют «коэффициент отсечки» 20–30 kDa. Снижение уровня циркулирующих ICAM-1 могло происходить вследствие двух механизмов: регрессии острого воспаления и адсорбции на высокопроницаемой мембране. Согласно литературным данным, ВО ГФ существенно способствует обоим механизмам, что дает основания рассматривать найденное снижение циркулирующих ICAM-1 как положительный эффект ВОГФ.

Заключение. По нашим предварительным результатам, для кардиохирургических больных характерно высокое фоновое содержание молекул адгезии (в 1,6 раза от донорских значений), что может способствовать развитию послеоперационной сердечно-легочной недостаточности и полиорганных дисфункций. Высокообъемная гемофильтрация благоприятно влияет на течение легочно-сердечной и полиорганной недостаточности, что ассоциировано с достоверным снижением уровня ICAM-1. Для окончательной интерпретации результатов требуются продолжение исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Andreasson S., Gothberg S., Berggren H. et al.* Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants // *Ann. Thorac. Surg.*— 1993.— Vol. 56, № 6.— P. 1515–1517.
2. *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al.* Acute renal failure — Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.*— 2004.— Vol. 8.— P. 204–212.
3. *Bottiger B.W., Motsch J., Braun V., Martin E., Kirschfink M.* Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans // *Crit. Care Med.*— 2002.— Vol. 30, № 11.— P. 2473–2480.
4. *Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al.* The American — European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol. 149, № 3.— P. 818–824.
5. *Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., et al.* Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood.*— 1998.— Vol. 91, № 10.— P. 3527–3561.
6. *Di Carlo J.V., Alexander S.R.* Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: The mediator delivery hypothesis // *Int. J. Artif. Organs.*— 2005.— Vol. 28.— P. 777–786.
7. *Fishman A.P., Fishman M.C., Freeman B.A., et al.* Mechanisms of proliferative and obliterative vascular diseases insights from the pulmonary and systemic circulations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— Vol. 158.— P. 670–674.
8. *Hirasawa H., Sugai T., Oda S., et al.* Continuous hemodiafiltration removes cytokines and improves respiratory index and oxygen metabolism in patients with acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.*— 1998.— Vol. 26, № 1.— P. 120A.
9. *Honore P.M., Ernst Y., Jomez J. et al.* Very high volume haemofiltration sustained during a 4 hour period of time can remove by filtration significantly higher amounts of cytokine compared with low volume haemofiltration and is accompanied by a significant drop in cytokines only in haemodynamical responders and survivors during early severe septic shock // *Critical Care.*— 2003.— Vol. 7, № 2.— P. 215.
10. *Joannes-Boyau O., Honore P.M., Boer W., Collin V.* Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2009.— Vol. 24.— P. 354–357.
11. *Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // *Lancet.*— Vol. 356, № 9223.— P. 26–30.
12. *Sampson M., Davies I., Brown J., Ivory K., Hughes D.* Monocyte and Neutrophil Adhesion Molecule Expression During Acute Hyperglycemia and After Antioxidant Treatment in Type 2 Diabetes and Control Patients // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*— 2002.— Vol. 22.— P. 1187.

13. *Steeber D.A., Tang M.L., Green N.E., et al.* Leukocyte entry into sites of inflammation requires overlapping interactions between the L-selectin and ICAM-1 pathways // *The Journal of Immunology* .— 1999.— V ol. 163.— P. 2176–2186.
14. *Ward P.A., Lentsch A.B.* The Acute Inflammatory Response and Its Regulation // *Arch. Surg.* —1999.— V ol. 134.— P. 666–669.
15. *Whalen M.J., Doughty L.A., Carlos T.M., et al* . Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure // *Crit. Care Med.*— 2000.— Vol. 28, № 7.— P. 2600–2607.
16. *Zimmerman G.A., Albertine K.H., Carveth H.J et al.* Endothelial Activation in ARDS // *CHEST.*— 1999.— Vol. 116, № 1.— P. 18S–24S.

УДК 616.13:615.831/849.19:616.717.7/9-002.3

Рецензент — профессор Е.В. Григорьев

адрес: Буркова Наталья Владимировна, n.burk@list.ru

ПРИМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНОЙ МАЛООБЪЕМНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ, СВЕТОТЕРАПИИ И ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПАЛЬЦЕВ И КИСТИ

¹Н.В. Буркова, ²Д.Г. Рутенбург, ²Н.А. Арсениев, ³Б.Е. Бутько, ⁴С.И. Кузнецов, ²А.В. Коньчев

¹Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Министерства
Здравоохранения и социального развития РФ,

²Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,

³СПб ГУЗ «Городская больница № 14»,

⁴ФГУ «Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

THE USE OF REGIONAL SMALL VOLUME HEMOPERFUSION, LIGHT THERAPY AND LASER RADIATION IN COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS WITH SUPPURATIVE PATHOLOGY OF FINGERS AND HAND

¹N. V. Burkova, ²D. G. Rutenburg, ²N. A. Arseniev, ³B. E. Butko, ⁴S. I. Kuznetsov, ²A. V. Konychev

¹State Educational Institution of Higher Professional Education «Saint Petersburg State Chemical-
Pharmaceutical Academy, Ministry of Public Health and Social Development of RF»,

²State Educational Institution of Advanced Professional Education «Saint Petersburg Medical Academy of
Post-Graduate Education, Federal Agency for Public Health and Social Development»,

³Saint Petersburg State Institution of Public Health «City Hospital № 14»,

⁴Federal State Institution «V. A. Almazov Center of Heart, Blood and Endocrinology»

© Коллектив авторов, 2010 г.

В работе представлены результаты исследования динамики метаболитов арахидоновой кислоты больных с гнойной патологией пальцев и кисти при использовании регионарной малообъемной гемоперфузии (РМОГ), лазерной и светотерапии на фоне проводимого комплексного лечения. В динамике лечения регистрировали уровни простагландина E₂, 6-кето-простагландина F1α, лейкотриенов C₄/D₄/E₄ и тромбоксана B₂ в пробах крови из локтевой вены. Оценка параметров течения гнойно-воспалительного процесса на фоне проводимого комплексного лечения больных показала, что применение РМОГ и лазерной терапии на разных этапах лечения больных дает положительный клинический эффект. В процессе данных курсов отмечено уменьшение продолжительности пребывания больных в стационаре и снижение осложнений при некоторых видах гнойной патологии кисти по сравнению с контролем. Применение системы светотерапии «Биоптрон» у больных с гнойной патологией пальцев и кисти по результатам исследований оказалось нецелесообразным.

Ключевые слова: регионарная малообъемная гемоперфузия, гелий-неоновый лазер, светотерапия «Биоптрон», гнойная патология пальцев и кисти.

The paper presents the results of studying the dynamics of arachidonic acid metabolites in the patients with suppurative pathology of fingers and hand when administering regional small-volume hemoperfusion (RSVH), laser and light therapy with concomitant complex treatment. Prostaglandin E₂, 6-keto-prostaglandin F1α, leukotriens C₄/D₄/E₄ and thromboxane B₂ levels were recorded in blood samples from the ulnar vein in the dynamics of treatment. The assessment of pyoinflammatory process parameters during the concomitant complex treatment of patients has shown that the use of RSMH and laser therapy at different stages of treatment of patients results in a positive clinical effect. Shortened duration of patients' stay at the hospital and decreased rate of complications among the patients with some types of hand suppurative pathology were observed as compared to the control group during these courses. Based on the results of the studies the use of the «Biopttron» light therapy system proved to be not advisable for patients with suppurative pathology of fingers and hand.

Key words: regional small volume hemoperfusion, He-Ne laser, «Biopttron» light therapy, suppurative pathology of fingers and hand.

Введение. Гнойные заболевания верхней конечности представляют собой актуальную медико-социальную проблему. Отмечено, что пациенты с хирургической инфекцией верхней конечности

чности составляют 45–50% больных, обращающихся в подразделения амбулаторного звена [2, 8]. Определяется возрастание количества случаев, связанных с гнойным поражением глубоких тканей верхней конечности (костного, костно-суставного и/или сухожильного аппаратов, лимфатических узлов). В результате развития гнойной инфекции возникают значительные анатомические, косметические и функциональные дефекты верхней конечности, нарушающие трудоспособность больных. В ряде случаев больные вынуждены сменить привычное место работы или получают группу инвалидности [2, 10]. Регистрируется не всегда адекватное использование современных малоинвазивных методов лечения гнойных заболеваний верхней конечности, направленных на оптимизацию течения раневого процесса и скорейшее купирование симптомов гнойной инфекции [1–11].

Цель исследования: определить влияние регионарной малообъемной гемоперфузии (РМО Г), лазерного облучения (ЛГН-303) раны и световой терапии «Биоптрон Компакт III» на содержание вазотропных метаболитов арахидоновой кислоты и характер клинического течения раневого процесса.

Материалы и методы: исследовали 51 больного с осложненными гнойными заболеваниями верхней конечности (костный панариций, флегмона кисти, пандактилит), получавшего стационарное лечение в СПб ГУЗ «Городская больница № 14». Лечение пациентов осуществляли в 2 этапа. На первом этапе проводили хирургические операции, направленные на санирование и дренирование гнойных очагов. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную терапию по общепринятым схемам с применением антибиотиков широкого спектра действия. Больные, предварительно проинформированные о дополнительных малоинвазивных методах лечения, были разделены на три группы. В лечении больных первой группы (n=31) использовали РМОГ, второй группы (n=10) — лазерную терапию (ЛГН-303), третьей группы (n=10) — световую терапию лампой «Биоптрон Компакт III» (Zepter, Швейцария). Лечение гнойных ран данными методами проводили в фазе активного роста грануляций после купирования острого воспалительного процесса.

Метод РМОГ основан на принципе активации крови при контакте с углеродным гемосорбентом СКТ-6А-ВЧ. Для проведения РМОГ использовали специальный набор (Патент РФ № 33869, 2003 г.). Процедуру РМОГ осуществляли следующим образом. На плечо пораженной конечности накладывали жгут, пунктировали локтевую вену, по коммуникационной системе медленно забирали кровь в колонку с СКТ-

6А-ВЧ, активировали путем ротации. Через 1–2 минуты кровь медленно возвращали в вену, накладывали второй жгут на дистальную треть предплечья на 15–20 мин, первый жгут снимали. Курс лечения состоял из 3–4 процедур через 1–2 дня.

Для светового лечения использовали систему светотерапии «Биоптрон Компакт III» (Zepter, Швейцария) с удельной мощностью света 40 мВт/см², длиной волны 480–3400 нм, плотностью потока световой энергии 2,4 Дж/см². Воздействие на раневую поверхность осуществляли с расстояния 10 см при экспозиции 10 мин.

Для лазерного воздействия на рану применяли постоянный (30–35 мВт) гелий-неоновый лазер ЛГН-303 в диапазоне 620–850 нм с длиной волны 0,83 мкм. Время экспозиции — 10 минут. Курс лечения в том и другом случае состоял из 10 ежедневных процедур на фоне стандартной для данной патологии терапии.

Оценивали активность кровоснабжения региона на основе определения содержания вазотропных метаболитов арахидоновой кислоты, которые, в зависимости от характера активационного стимула, могли быть представлены как вазоконстрикторами, так и вазодилататорами, оказывая соответствующее влияние на тонус сосудов и микроциркуляцию. Было исследовано содержание вазодилататоров (простагландин Е₂ и 6-кето-простагландин F_{1α}) и вазоконстрикторов (лейкотриены С₄/D₄/E₄ и тромбоксан В₂). Концентрации эйкозаноидов оценивали до РМОГ, через 20 и 80 минут после первой процедуры, до второй и третьей РМОГ и через 80 минут после четвертой гемоперфузии. При применении лазерного и светового лечения: до воздействия, через 20 и 80 минут после окончания первого сеанса, до третьего, пятого, через 80 минут после восьмого и десятого сеанса.

Для клинической оценки эффективности неоперативных методов лечения осложненных гнойных заболеваний верхней конечности были использованы следующие общие и местные критерии:

— выраженность болевого синдрома, оцененная по визуально-аналоговой шкале в сантиметрах. Интенсивность боли определяли до и в конце курса РМОГ, лазерного воздействия или световой терапии лампой «Биоптрон»;

— интенсивность роста грануляционной ткани в период начала роста краевого эпителия. Использовали следующую условную градацию:

- «+» — единичные мелкие очаги роста грануляционной ткани, наличие патологических грануляций;
- «++» — множественные мелкие очаги роста грануляционной ткани, местами носящие сливной характер;

• «+++» — более 70–80% площади раны выстлано грануляциями.

— сроки перехода раны в фазу краевой эпителизации.

Результаты исследования: концентрации эйкозаноидов в плазме крови пациентов до начала РМОГ были приняты за точку отсчета и выражены диаграммой в виде круга, разделенного на четыре равных сектора по 25% для каждого исследуемого вещества. Суммарное содержание всех эйкозаноидов принято за 100%. Процентное соотношение вазоконстрикторов и вазодилляторов соответствовало — 50/50. Диаметр круга прямо пропорционален суммарной концентрации исследуемых эйкозаноидов.

Через 20 минут после РМО Г баланс вазотропных эйкозаноидов изменился. Общая концентрация метаболитов арахидоновой кислоты возросла на 11,8% и произошло смещение в сторону вазодилляторов (44/56): доля простаглицина снизилась с 25% до 19,1%, а содержание простаглицина E_2 возросло с 25% до 36,9%. Изменилось и соотношение констрикторов: тромбксана B_2 — с 25% до 27,7%; лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ — с 25% до 16,3%. Через 80 минут после РМО Г содержание метаболитов арахидоновой кислоты не изменилось. Регистрировали увеличение общей концентрации эйкозаноидов на 11% и смещение спектра метаболитов в сторону дилляторов (45/55). Соотношение тромбксана B_2 и лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ составило 23,2% и 21,8% соответственно, при этом возросла доля простаглицина E_2 (до 46,7%) и снизилось содержание 6-кето-простаглицина $F1\alpha$ (до 8,3%). Перед началом второй РМОГ общая концентрация метаболитов составила 137,6% от исходной. Увеличилось смещение баланса сосудистых производных в сторону вазодилляторов (36,5/64,5). Доли тромбксана B_2 и лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ составляли 23,2% и 12,3% соответственно, а 6-кето-простаглицина $F1\alpha$ и простаглицина E_2 — 20,8% и 43,7% соответственно. До начала третьей процедуры РМО Г содержание метаболитов арахидоновой кислоты практически не изменилось. Соотношение констрикторы/дилляторы составляло 37,2/62,8.

После четвертой РМОГ общая концентрация эйкозаноидов превысила исходные показатели в 1,5 раза (155,1%). Отношение вазоконстрикторов к вазодилляторам сохранялось (36,2/63,8). Не изменилось и соотношение вазоконстрикторов (тромбксан B_2 /лейкотриены $C_4/D_4/E_4$ — 23,1/13,1). При этом существенно изменился спектр вазодилляторов: доля простаглицина E_2 снизилась в 2 раза и составила 23,2%, в то время как содержание простаглицина (6-кето-простаглицина $F1\alpha$) достигло 40,6% (рис. 1).

Таким образом, малообъемная гемоперфузия региона влияла на содержание метаболитов ара-

хидоновой кислоты. Это выражалось в увеличении суммарной концентрации вазотропных метаболитов, смещении спектра в сторону преобладания вазодилляторов и, на заключительном этапе, инверсии вазодилляторов.

Данные, полученные при изучении содержания эйкозаноидов плазмы крови до лазерного лечения ЛГН-303, были обработаны по методике, указанной выше. Через 20 минут после воздействия лазером на рану суммарное содержание метаболитов арахидоновой кислоты составляло 76,4% от исходного уровня. При этом соотношение констрикторов и дилляторов сместилось в сторону последних (43/57). Зарегистрировано преобладание 6-кето-простаглицина $F1\alpha$ (6-кето-простаглицин $F1\alpha$ /простаглицин E_2 — 36,3/20,7). Спустя 80 минут после лечебного сеанса лазером суммарное количество эйкозаноидов увеличилось (88,4%). Баланс констрикторов и дилляторов восстановился (49,7/50,3), но среди вазоконстрикторов преобладал тромбксан B_2 (30,3%), среди дилляторов доминировал 6-кето-простаглицин $F1\alpha$ (36,0%). Перед началом третьего сеанса суммарное количество изучаемых производных арахидоновой кислоты составило 75,1% его исходных значений. Соотношение констрикторы/дилляторы составило 48/52. Наблюдалось преобладание тромбксана B_2 (27,6%) и 6-кето-простаглицина $F1\alpha$ (38,2%). В пробе крови до пятого сеанса суммарная концентрация производных арахидоновой кислоты составила 105,4%. Сохранилось доминирование вазодилляторов (40,9/59,1). Структура спектра метаболитов была прежней: среди констрикторов преобладал тромбксан B_2 (24,2%), среди дилляторов — 6-кето-простаглицин $F1\alpha$ (37,2%). Через 80 мин после восьмого сеанса концентрации исследованных эйкозаноидов составили лишь 68,2% от исходных значений. Баланс констрикторы/дилляторы вернулся к исходным величинам (49,3/50,7). Среди дилляторов доминировал 6-кето-простаглицин $F1\alpha$, а содержание лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ возросло почти в два раза (32,1%). Через 80 минут после десятого сеанса суммарная концентрация эйкозаноидов составила 44,4% от исходного уровня. Увеличился суммарный процент дилляторов (57,5%), при этом преобладали 6-кето-простаглицин $F1\alpha$ (40,6%) и пул лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ (29,6%) (рис. 2).

Таким образом, воздействие лазерного излучения на раневую поверхность приводило к изменениям концентраций и спектра метаболитов арахидоновой кислоты в пробах крови, полученных на протяжении всего курса лечения. В отличие от РМОГ, суммарная концентрация исследованных эйкозаноидов на протяжении всего курса была ниже исходных значений. Лазерное воздействие смещало спектр метаболитов в сторону

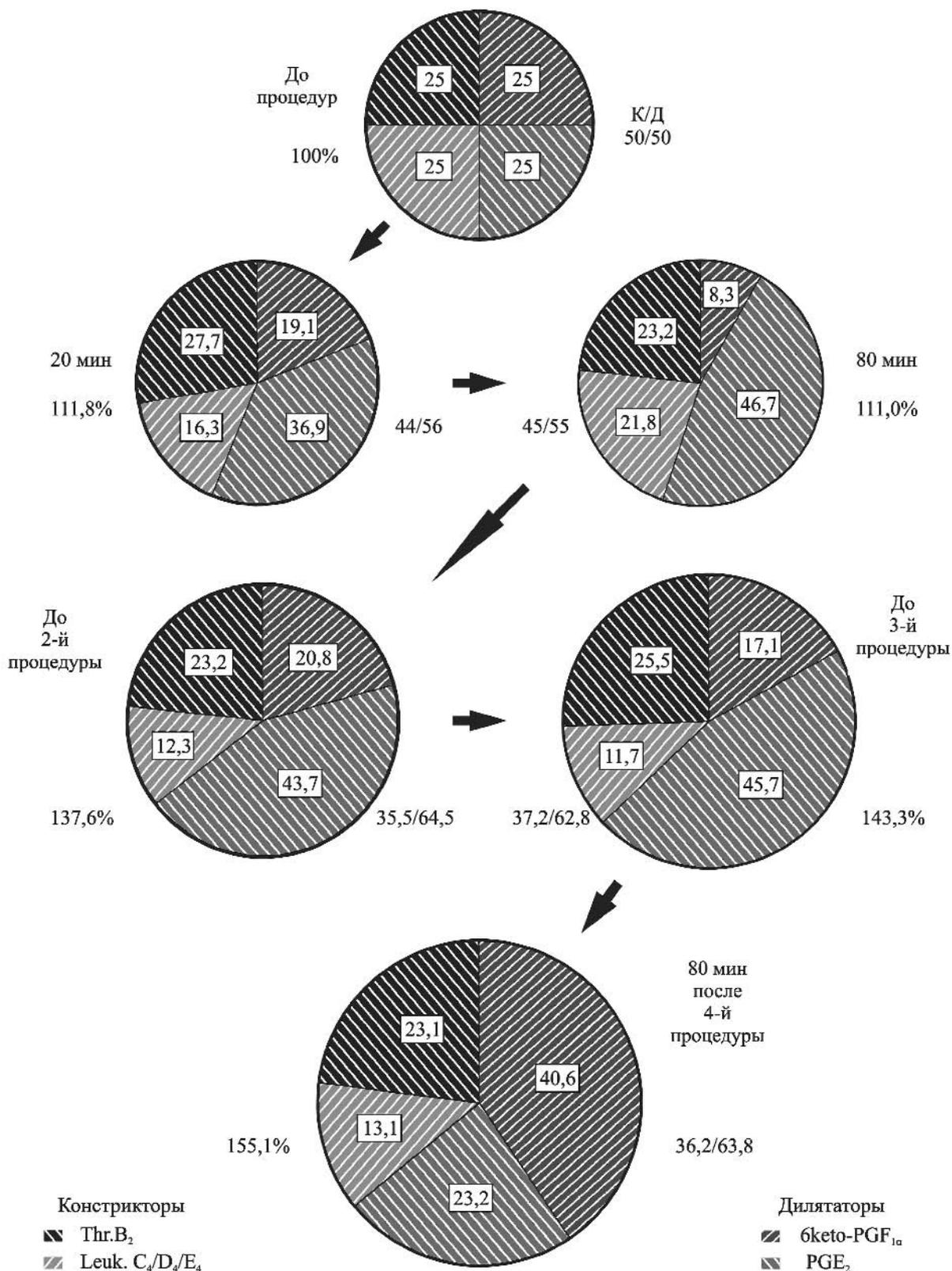


Рис. 1. Динамика соотношений вазотропных эйкозаноидов при лечении пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти с применением РМОГ.

вазодилататоров, но в меньшей степени, чем процедура РМО Г. Среди дилататоров во всех пробах крови преобладал 6-кето-простагландин F_{1α}. Среди констрикторов в начале курса доминировал тромбосан В₂, а в двух последних про-

бах произошла инверсия и начал лидировать пул лейкотриенов С₄/D₄/E₄.

Данные, полученные при изучении содержания эйкозаноидов плазмы крови до световой терапии лампой «Биоптрон», были обработаны по

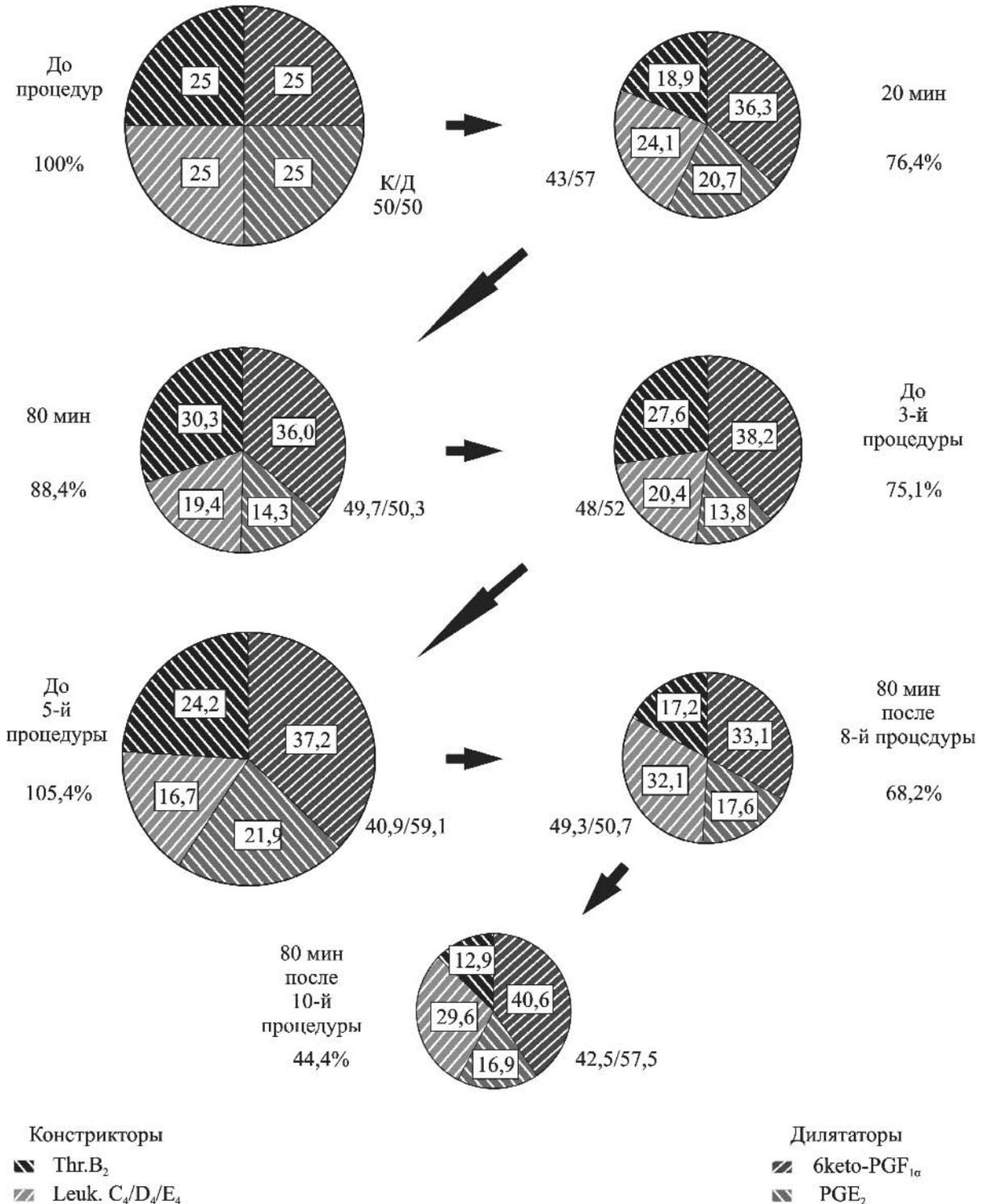


Рис. 2. Динамика соотношений вазотропных эйкозаноидов при лечении пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти с применением гелий-неонового лазера ЛГН-303.

методике, указанной ранее. Спустя 20 минут после завершения первого сеанса световой терапии суммарная концентрация метаболитов снизилась более чем в два раза и составила 44,6% от исходного значения. При этом соотношение вазотропных производных арахидоновой кислоты сместилось (констрикторы/дилататоры — 61,2/38,8), из которых ведущее положение зани-

мал пул лейкотриенов C₄/D₄/E₄ (41,5%). Через 80 минут после сеанса суммарный пул эйкозаноидов составил 61,9%. Отношение констрикторы/дилататоры — 57,6/42,4. Обращало на себя внимание, что доли вазодилаторов были равными (20,4 и 22,0%), а среди констрикторов доминировал пул лейкотриенов C₄/D₄/E₄. Перед третьим сеансом световой терапии «Биоптрон»

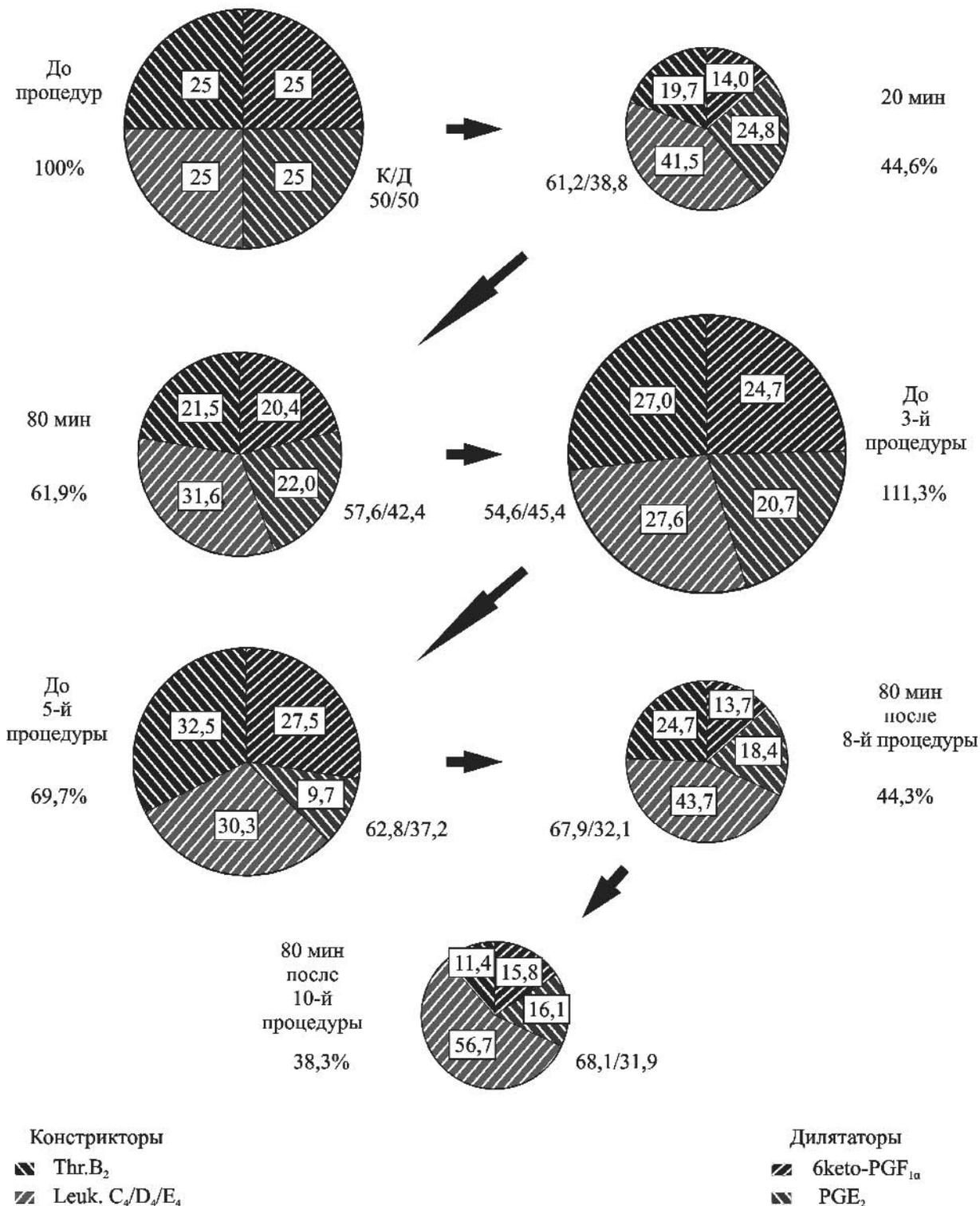


Рис.3. Динамика соотношений вазотропных эйкозаноидов при лечении пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти с применением световой терапии «Биоптрон».

общая концентрация эйкозаноидов составила 111,3%. Во всех последующих пробах регистрировали снижение суммарного пула метаболитов: на пятый день — 69,7%, на восьмой — 44,3%, на десятый день — 38,3%. При анализе спектра изучаемых производных арахидоновой кислоты отмечено преобладание вазоконстрикторов, от-

носительное содержание которых увеличивалось от сеанса к сеансу. Так, до третьего сеанса соотношение констрикторы/дилататоры было равно 54,6/45,4, до пятого — 62,8/37,2, после восьмого — 67,9/32,1, после десятого — 68,1/31,9. При этом возрастало относительное содержание лейкотриенов C₄/D₄/E₄ (до третьего сеанса —

27,6%, до пятого — 30,3%, после восьмого — 43,7% и после десятого — 56,7%) (рис. 3).

Таким образом, облучение раневой поверхности лампой «Биоптрон» приводило к снижению суммарного пула метаболитов арахидоновой кислоты. Под воздействием лампы, в отличие от лечения лазером и РМОГ, спектр вазотропных эйкозаноидов смещался в сторону преобладания вазоконстрикторов. При этом в качестве ведущего метаболита выступал суммарный пул лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$.

Приведенные примеры свидетельствовали, что любой из апробированных способов неоперативного лечения оказывал влияние на метаболизм арахидоновой кислоты, в результате которого менялся баланс вазотропных эйкозаноидов с разнонаправленным действием на функциональное состояние сосудистого региона. Воздействие лампы «Биоптрон» на раневой процесс сопровождалось снижением общей концентрации эйкозаноидов в крови с увеличением пула лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ с 27,6% до 56,7%.

губляла вазоконстрикторные реакции, характерные для «фатального» течения панариция.

Клиническая семиотика тяжелой хирургической инфекции кисти и пальцев представлена в таблице. При анализе полученных данных отмечено, что все изученные способы неоперативной коррекции обладали обезболивающим эффектом разной степени выраженности. Интенсивность болевого синдрома после окончания курса РМРГ была достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными. При этом были определены выраженные анестетические свойства РМО Г. Отмечали активизацию роста грануляционной ткани. Так, относительное число больных с интенсивностью роста грануляций «+++» после РМО Г составило 32,2%, лазерного лечения — 50%, световой терапии — 30%, в контроле — лишь 10%. Продолжительность фазы активного роста грануляций и фазы краевой эпителизации и формирования рубца у больных первой и второй группы была достоверно ниже по сравнению с данным показателем в контроле ($p < 0,05$). Длительность второй фа-

Таблица

Клиническая оценка эффективности неоперативных методов лечения гнойных заболеваний верхней конечности

Группа	Метод	Выраженность болевого синдрома, (см)		Активность роста грануляций			Переход в третью фазу (сутки)
		До лечения	После лечения	+	++	+++	
Первая группа (n=31)	РМОГ	12,3±2,6	3,6±0,3*	6 19,4%	15 48,4%	10 32,2%	11,0±2,6*
Вторая группа (n=10)	Лазер ЛГН-303	12,9±2,1	4,8±0,5*	2 20%	2 20%	6 60%	12,3±1,9*
Третья группа (n=10)	«Биоптрон»	11,9 ±2,0	6,2±1,1*	3 30%	4 40%	3 30%	13,1±2,3

* — Различия достоверны ($p < 0,05$)

Воздействие лазером ЛГН-303 в меньшей степени снижало общую концентрацию эйкозаноидов в крови, при этом незначительно преобладали метаболиты с вазодилататорными свойствами.

Наиболее выраженное изменение содержания метаболитов арахидоновой кислоты наблюдали при использовании РМО Г. Отмечали прогрессивный рост уровня исследуемых эйкозаноидов, среди которых от 55 до 64,5% составляли метаболиты с сосудорасширяющими свойствами. Следует отметить, что в результате проведенного курса РМОГ преобладал 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$.

Таким образом, РМО Г обладала наиболее выраженным патогенетическим воздействием на гнойные заболевания кисти и пальцев, способствовала усилению кровоснабжения тканей конечности и улучшению в них микроциркуляции, что являлось одним из основных моментов в процессе саногенеза болезни и регенерации тканей. Влияние лазерного излучения на микроциркуляцию пораженного региона было значительно меньше. Световая терапия лампой «Биоптрон» лишь у су-

зы раневого процесса при использовании световой терапии лампой «Биоптрон» и в контрольной подгруппе не отличалась. Возможно, низкая эффективность лечебного воздействия лампы «Биоптрон» на репаративный потенциал раны обусловлена падением содержания сосудорасширяющих производных арахидоновой кислоты.

Выводы: 1. В результате проведенного исследования установлено, что такие неоперативные методы лечения как РМО Г и лазер ЛГН-303, являлись высокоэффективными, безболезненными, малоинвазивными способами коррекции осложненных гнойных заболеваний верхней конечности. При умеренной тяжести гнойного процесса данные способы лечения могут быть использованы как альтернатива реконструктивной операции.

2. Преобладание эйкозаноидов с вазоконстрикторными свойствами при использовании световой терапии лампой «Биоптрон» явилось причиной недостаточной эффективности данной процедуры при воздействии на раны, находившиеся в фазе роста грануляций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляр С.А. Биоптрон — новая технология лечения/ С.А.Г уляр // Цептер-новости. — К.: Цептер, 1999.— № 6.— С. 10—11.
2. Гуляр С.А. Боль и Биоптрон: лечение болевых синдромов поляризованным светом / С.А.Г уляр, Ю.П.Лиманский, З.А.Тамарова — К.: Цептер, 2000.— 80 с.
3. Кару Т.И. Клеточные механизмы низкоинтенсивной лазерной терапии/ Лазерная медицина, 5(1).— 2001.— 108с.
4. Коннычев А.В. Гнойно-воспалительные заболевания верхней конечности / А.В.Коннычев. — СПб.: Невский диалект, 2002.— 351 с.
5. Кузнецов С.И. Практические аспекты принципа твердофазной контактной активации крови / С.И.Кузнецов // Успехи соврем. естествознания.— 2006.— № 2.— С. 31—32.
6. Кузнецов С.И. Твердофазная контактная гемомодуляция (иммуномодуляция) / С.И. Кузнецов // Аллергология и иммунология.— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 17—18.
7. Кузнецов С.И. Твердофазная контактная модуляция крови / С.И.Кузнецов // I Съезд физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека»: Сб. науч. тр.— Сочи, 2005.— С. 14—15.
8. Кузнецов С.И. Эффекторные механизмы гемоперфузии / С.И.Кузнецов // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 28—31.
9. Лисицын А.С. Комплексное лечение панариция / А.С.Лисицын, В.В.Воробьев, А.Д.Бадиков // Хирургия.— 1989.— № 7.— С. 9—12.
10. Попова Л.А., Чакушина И.В. Результаты лечения лампой «Биоптрон» (Швейцария)/В сб. Результаты использования и методики применения прибора «БИОПТРО Н» в клинической практике российских врачей.— 2000.— С. 33—38.
11. Чадаев, А.П. Гнойные заболевания пальцев и кисти / А.П.Чадаев, А.Ц.Буткевич, Г.Г.Савзян.— М.: Геликон.— 1996.— 148 с.
12. Monstrey S., Hoeksema H. et al. Use of polarized light for treatment of purulent pathology / European J. of Plastic Surgery.— 2002.— № 24 (8).— P. 377—382.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК 616-009.624:616-089.5

Рецензент — профессор В.А.Корячкин

адрес: Боробов Юрий Михайлович — borobovu@mail.ru

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ СХЕМЫ СИСТЕМНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹Ю.М.Боробов, ^{1,2}А.Е.Карелов

¹Клиническая больница № 122 ФМБА России, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

APPROACH TO SYSTEM ANALGESIA SCHEME CHOICE IN AMBULATORY ANAESTHESIOLOGY

¹Y.M.Borobov, ^{1,2}A.E.Karelov

¹Clinical Hospital № 122 FMBA of Russia,

²Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

© Боробов Ю.М., Карелов А.Е., 2010 г.

Основными анальгетиками, применяемыми для обезбоживания в периоперационном периоде, продолжают оставаться опиоиды. Однако, все представители данной группы обладают целым рядом побочных эффектов, которые способствуют увеличению восстановительного послеоперационного периода, снижают удовлетворенность пациентов качеством проводимого обезбоживания. Для уменьшения частоты побочных эффектов опиоидов активно ведется поиск альтернативных схем системной анальгезии. Повсеместное признание в качестве компонента анальгетической терапии завоевали нестероидные противовоспалительные средства. Существенное внимание уделяется на возможность применения в качестве анальгетического компонента центральных альфа-2-адреноагонистов, которые обладают реальной анальгетической активностью. Антагонисты NMDA-рецепторов находят широкое применение в анестезиологии, демонстрируя высокую антиноцицептивную активность. Но вызываемый ими психоэмоциональный дискомфорт ограничивают их применение в амбулаторной работе. Использование неселективных агонистов пуриновых рецепторов может оказаться перспективным направлением в амбулаторной анестезиологии, что обусловлено сравнимой с опиоидами анальгетической активностью при низкой частоте у них побочных эффектов. Разрозненные сообщения о применении различных адъювантов, в частности, антиконвульсантов, солей магния, β-блокаторов, не дают четкого представления об возможности их рутинного применения у амбулаторных пациентов. Таким образом, в настоящее время нельзя признать какую-либо схему анальгезии в качестве эталонной, что обуславливает необходимость поиска новых методик обезбоживания.

Ключевые слова: амбулаторная анестезиология, периоперационное обезбоживание, анальгетики, опиоиды, анальгетические адъюванты

Development of ambulatory surgery urges to searching of optimal scheme of perioperative pain management. Opioids are common drugs for perioperative pain management that demonstrate a number of adverse effects. The latter can prolong a period of rehabilitation and length of patients' stay in hospital. Moreover, it makes limits of opioids administration and provoke more severe postoperative pain syndrome. The alternative is a using of NSAIDs, COX II inhibitors, paracetamol, NMDA-antagonists, and analgesic adjuvants such as alfa-2-adrenergic agonists, β-blockers, anticonvulsants, magnesium, and others. Each of them has demonstrated substantial negative action to pain, while they also have side effect. Non-selective purine receptors agonists have the potential to be perioperative analgesic medicine. Thus, currently there are no methods of pain management that are appropriated for ambulatory anaesthesiology absolutely. This state induces to continue searching of new analgesic strategies for perioperative period.

Key words: ambulatory anaesthesiology, perioperative pain management, analgesics, opioids, analgesic adjuvants.

Амбулаторная хирургия, бурно развивающаяся в течение нескольких последних десятилетий, поставила перед анестезиологией задачу, заключающуюся в обеспечении качественного общего обез-

боживания с минимальным количеством побочных эффектов и максимально коротким восстановительным периодом. Внедрение в клиническую практику современных ингаляционных и неинга-

ляционных анестетиков, мышечных релаксантов отчасти позволило решить эту проблему. И хотя частота незапланированной госпитализации, связанной с так называемыми «малыми» осложнениями общей анестезии, снизилась с 9–10% — начало 1980-х гг. — до 3–4%, даже и этот уровень, тем не менее, является существенным мотивом к поиску новых способов оптимизации схемы анестезии при амбулаторных операциях.

Успехи фармакологии препаратов, используемых для проведения общей анестезии, привели к вычерчиванию проблемы, связанной с выбором и выполнением рациональной периоперационной обезболивающей терапии, поскольку побочные эффекты применяемых анальгетиков зачастую и являются причиной незапланированной госпитализации амбулаторных больных. Региональные методы обезболивания — эпидуральная и спинальная анестезия — также обладают рядом побочных эффектов, в частности, постпункционная головная боль, задержка мочеиспускания, моторный блок, которые могут приводить к незапланированной госпитализации. Вследствие этого и относительно частых отказов пациентов от проведения данных методик анестезии они мало пригодны для применения в амбулаторной хирургии и могут не считаться реальной альтернативой.

Учитывая вышесказанное, становится понятным интерес анестезиологов к вопросу о выборе схемы системной анальгезии во время оперативных вмешательств, выполняемых в стационаре одного дня.

В настоящее время в периоперационном периоде в качестве анальгетиков широко используются наркотические препараты — агонисты опиоидных рецепторов — и ненаркотические анальгетики, к которым принято относить нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), парацетамол и метамизол, селективные ингиби-

Отсутствие объективного критерия оценки не позволяет однозначно охарактеризовать эффективность используемого в амбулаторной анестезиологической практике анальгетика. Одной из возможностей выхода из такой ситуации является использование интегративной системы оценки эффективности анальгетика, заключающейся в анализе нескольких основных параметров: качества антиноцицептивного/анальгетического эффекта в интра-/послеоперационном периоде, скорости восстановления психомоторных функций в послеоперационном периоде, частоте побочных эффектов, приводящих к незапланированной госпитализации, экономической целесообразности. Гемодинамический профиль не является предметом обсуждения, поскольку решающее значение он приобретает у пациентов высокого риска, которые, как очевидно, не должны получать хирургическое лечение в стационаре одного дня. Именно с этих позиций мы попытаемся взглянуть на выбор анальгетиков в современной амбулаторной анестезиологии.

Таким образом, целью настоящего обзора является обсуждение современных возможностей периоперационного обезболивания в амбулаторной анестезиологической практике.

Опиоиды

Ведущим элементом схемы периоперационной обезболивающей терапии в амбулаторных условиях по-прежнему остаются агонисты опиоидных рецепторов [6]. Наибольшее распространение сегодня получили препараты группы фенилпиперидина. Фентанил — один из представителей данной группы — является базовым препаратом в отечественной анестезиологии. В западных странах, помимо фентанила, нередко используют его производные — ремифентанил, альфентанил и суфентанил.

Таблица

Период полужизни агонистов опиоидных рецепторов в плазме

Название препарата	Фентанил	Альфентанил	Суфентанил	Ремифентанил
Период полувыведения, мин	185–220	70–100	70–100	10–20

торы циклооксигеназы 2 типа (сиЦОГ-2) и антагонисты NMDA-рецепторов [49]. Кроме перечисленных групп препаратов, в схему периоперационного обезболивания могут быть включены фармакологические средства, которые формально не относятся к анальгетикам и называются анальгетическими адьювантами, в частности, агонисты центральных альфа-2-адренорецепторов [48], антиконвульсанты и некоторые другие вещества [49]. Значительным обезболивающим потенциалом обладают неселективные агонисты пуриновых рецепторов [29], которые также можно относить к адьювантным препаратам.

Широкому распространению этих препаратов способствовало наличие у них ряда уникальных качеств. Во-первых, фентанил и его аналоги обладают высокой жирорастворимостью, что обеспечивает быстрое наступление анальгетического эффекта. Во-вторых, сила этого эффекта указанных опиоидных агонистов значительно превосходит таковую эталонного наркотического анальгетика морфина. Так, фентанил и ремифентанил мощнее морфина в 80–100 раз, альфентанил — в 10–20 раз, а суфентанил — в 1000 раз [6]. В-третьих, принципиальную важность имеет тот факт, что фентанил и его производные обладают

коротким периодом полужизни в плазме (таблице), что, в свою очередь, обуславливает отличную управляемость их действия.

Интраоперационное применение того или иного опиоидного агониста проявляется качественными различиями в послеоперационном периоде, в частности, они по-разному влияют на послеоперационный болевой синдром (ПОБС). Так, при использовании фентанила и альфентанила, по оценке пациентов, интенсивность ПОБС гораздо ниже, чем при применении ремифентанила, что связано с быстрой элиминацией последнего. Однако, ремифентанил выделяется способностью вызывать острую опиоидную толерантность [32], которая снижает эффективность послеоперационного обезболивания другими опиоидами и, зачастую, приводит к пролонгированию периода пребывания пациента в клинике, нивелируя таким образом преимущества препарата перед аналогами [41]. В педиатрической практике наблюдается аналогичная ситуация, где основным опиоидным анальгетиком также считается фентанил, а остаточная анальгезия является дополнительным аргументом для его использования [25].

Ведущую роль в качестве системного анальгетика длительное время играл морфин, который после появления в клинической практике фентанила практически полностью потерял свое значение для интраоперационного обезболивания. Главными недостатками морфина являются относительно слабая анальгетическая активность, длительный период полувыведения, выраженные побочные эффекты [34]. Это обстоятельство объясняет нецелесообразность применения данного анальгетика в стационаре одного дня, ставшую очевидной еще в 70-х годов прошлого столетия. Другие нефенилпиперидиновые агонисты опиоидных рецепторов, например, трамадол [39], промедол [3], также редко используют в амбулаторной анестезиологии по тем же причинам.

Несмотря на то, что хирургия одного дня базируется на использовании малоинвазивных оперативных методик, во время таких операций, тем не менее, требуется применение стандартных доз опиоидов; это обеспечивает надежную анальгезию, но сопряжено с риском развития характерных побочных эффектов [8].

Фентанил и его аналоги обладают достаточно широким спектром побочных эффектов. Им придается большое значение при работе в амбулаторных условиях, поскольку этот фактор способствует незапланированной госпитализации и увеличению стоимости лечения больных. К наиболее значимым побочным эффектам относятся: депрессия дыхания, седация, послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР), задержка мочеиспускания, обстипация, кожный зуд [18].

Особое внимание заслуживает возможность развития на фоне действия агонистов опиоидных рецепторов потенциально жизнеугрожающего состояния, связанного со снижением чувствительности нейронов дыхательного центра к углекислому газу, угнетением рефлексов с верхних дыхательных путей и выраженной седацией. Это создает существенные ограничения для применения этих препаратов при проведении общей анестезии у пациентов с сохраненным спонтанным дыханием [11]. И хотя, как считается, современные опиоиды не обладают способностью вызывать длительную респираторную депрессию, с этой проблемой можно столкнуться в ближайшем послеоперационном периоде. Поэтому заключительную часть операции нередко выполняют под остаточным действием наркотических препаратов, следствием чего является сильная боль при пробуждении [11]. Степень депрессивного влияния на ЦНС, проявляющегося в виде сонливости, нарушения когнитивной (познавательной) функции, в ряду опиоидов фенилпиперидиновой группы значительно различается. В порядке возрастания их угнетающего действия препараты можно расположить в следующей последовательности: ремифентанил — альфентанил — суфентанил — фентанил [6]. Следует подчеркнуть, что применение ремифентанила из-за быстрого метаболизма практически полностью исключает развитие этих побочных эффектов после прекращения его инфузии, но, в то же время, как отмечалось выше, создает серьезные неудобства при обеспечении обезболивания после операции [37].

Одной из самых значимых и обсуждаемых проблем, связанной с использованием опиоидов в амбулаторной практике, является развитие тошноты и рвоты в послеоперационном периоде (ПОТР). Эта проблема остро встала перед анестезиологией именно в связи с внедрением и прогрессом стационар-замещающих технологий, а применение опиоидов считается одной из доказанных причин развития данного осложнения [42]. Все опиоиды в эквивалентных по силе дозах в одинаковой степени вызывают тошноту и рвоту [11]. Сравнительные исследования групп пациентов, у которых применяли разные дозы опиоидов, продемонстрировали четкую зависимость частоты ПОТР от количества введенного препарата [34]. При этом, период полувыведения препарата не сказывался на тяжести ПОТР, а, даже наоборот, замена фентанила инфузией ремифентанила увеличивала потребность в антиэметиках [17]. Поэтому, в связи с малой эффективностью периоперационной антиэметической терапии, несмотря на продолжающийся поиск ее оптимальной схемы, в настоящее время для снижения частоты ПОТР ряд авторов настоятельно

рекомендует снижение дозы опиоидных анальгетиков [14, 50]. Это находит отражение в применении схем системной анальгезии без включения в них агонистов опиоидных рецепторов [5,23]. В частности, среди пациентов, у которых агонисты опиоидных рецепторов были заменены ненаркотическими анальгетиками, было продемонстрировано статистически достоверное снижение частоты ПОТР [22].

Задержка мочеиспускания является еще одним фактором, который увеличивает длительность пребывания пациентов в клинике, и может способствовать их незапланированной госпитализации. Однако, частота госпитализации, обусловленной этой причиной, не превышает 1% [44].

К другим менее распространенным побочным эффектам опиоидных анальгетиков относятся кожный зуд и обстипация, которые практически не влияют на длительность пребывания пациента в лечебном учреждении.

В условиях коммерческой медицины выбор препаратов и методик может определяться экономической целесообразностью. Фармакоэкономический анализ применения препаратов наркотического ряда в стационаре одного дня выявил, что оптимальный уровень соотношения затраты-эффективность обеспечивает использование фентанила. По данным Beers R.A. et al., (2000) [16], стоимость общей анестезии на основе фентанила практически в два раза меньше стоимости анестезии с использованием ремифентанила при сопоставимой частоте послеоперационных осложнений и хорошей анальгезии. Инфузия альфентанила на 10–11% уменьшает затраты по сравнению с применением ремифентанила, при этом не было обнаружено какой бы то ни было разницы в длительности восстановительного периода и частоте возникновения послеоперационных осложнений [40].

Использование контролируемой пациентом анальгезии в амбулаторной анестезиологии не нашло широкого применения вследствие выполнения малотравматичных операций, купирование болевого синдрома после проведения которых возможно с помощью пероральных анальгетиков. В случае развития выраженных болевых ощущений, требовавших неоднократного введения парентеральных форм обезболивающих препаратов, пациенты госпитализируются в стационар, что автоматически исключает их из категории амбулаторных.

Подводя промежуточный итог, следует отметить, что при использовании альфентанила и ремифентанила для предотвращения проявления их отрицательных сторон должны учитываться особенности их фармакологии и экономические аспекты. Суфентанил с его мощным анальгетическим эффектом, зачастую не востребованным при

выполнении амбулаторных операций, способствует увеличению продолжительности восстановительного послеоперационного периода за счет относительно более высокой частоты угнетения дыхания и развития ПОТР по сравнению с аналогами, а поэтому редко применяется в стационаре одного дня [26]. Благодаря всей совокупности свойств, ведущим наркотическим анальгетиком в амбулаторной анестезиологии остается фентанил. Появление пероральной и трансдермальной форм препарата, расширяющих спектр показаний к его применению, способствует дополнительно повышению интереса к этому анальгетику.

Неопиоидные анальгетики

Все более значимую роль в амбулаторной хирургии играют ненаркотические анальгетики. В первую очередь это связано с наличием серьезных побочных эффектов у агонистов опиоидных рецепторов. Кроме того, препараты наркотического ряда не могут быть назначены вне стен медицинского учреждения. Эти обстоятельства заставляют разрабатывать и внедрять схемы обезболивания с неопиоидными анальгетиками.

В настоящее время к неопиоидным анальгетикам относятся препараты различных фармакологических групп, в том числе: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), сЦОГ-2, парацетамол, антагонисты NMDA-рецепторов, другие классы препаратов.

Нестероидные противовоспалительные средства. Этот класс препаратов получил крайне широкое распространение среди пациентов, оперируемых в стационаре одного дня. Их анальгетическая активность обусловлена способностью ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ), которая ответственна за образование медиаторов воспаления простагландинов, которые, в свою очередь, вызывают периферическую сенситизацию [34]. Несмотря на очевидную возможность достижения потолочного эффекта действия, когда весь пул ЦОГ будет лишен своей ферментативной активности, различные представители класса демонстрируют различную силу обезболивающего эффекта. Этот факт объясняется способностью препаратов оказывать обезболивающее действие другим путем, отличным от ингибирования синтеза простагландинов. Более того, нередко отмечается то, что чем сильнее анальгетический эффект у препарата, тем менее выражены его противовоспалительные свойства. Таковой феномен назван противовоспалительно-анальгетической диссоциацией. Тем не менее, в литературе нет убедительных данных о преимуществе какого-либо НПВС перед другими представителями класса в периоперационном периоде [20].

Анальгетическая сила современных НПВС настолько мощна, что сравнима с силой обезбо-

ливания полных опиоидных агонистов со слабой активностью, частичных опиоидных агонистов и агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. Введением НПВС может быть значительно снижена потребность в сильных опиоидах. Так, по данным Осиповой Н.А. (2005) [10], применение НПВС в периоперационном периоде у онкологических пациентов приводит к снижению дозы наркотических анальгетиков в среднем на 30%. Кроме того, в аналогичных по задачам исследованиях сходные выводы были получены при использовании ксефокама [7], кетопрофена [2], кеторолака [27].

Учитывая особенности амбулаторной хирургии, НПВС являются основой борьбы с болевым синдромом в периоперационном периоде. Фармакологический профиль, практическая доступность, высокая эффективность этого класса препаратов делают их незаменимыми для пациентов стационара одного дня. Как было показано, НПВС — диклофенак, кеторолак — с успехом применяли при выполнении артроскопических [38], лапароскопических гинекологических [30] и хирургических [36] вмешательств в отделениях амбулаторной хирургии. И в этих работах НПВС также позволили снизить потребность в наркотических анальгетиках и улучшить показатели, характеризующие функциональное состояние системы дыхания в послеоперационном периоде.

В клинической анестезиологии большое внимание уделяется проведению упреждающей анальгезии. Суть метода заключается в предотвращении образования веществ, увеличивающих чувствительность ноцицепторов к внешнему воздействию, введением препаратов до нанесения повреждения. Это действие особенно эффективно в тех клинических ситуациях, когда область операции не затрагивает зоны, которые иннервируются из ганглиев вегетативной нервной системы [1, 2].

НПВС не могут ослабить ноцицептивную реакцию, связанную с повреждением, но препятствуют развитию периферической сенситизации, связанной с образованием в месте травмы медиаторов воспаления простагландинов. А поскольку это утверждение верно, то мы согласны с J.C.Eisenach в том, что такую методику следует называть «упреждающей гиперальгезией» [28].

Несмотря на доказанные положительные эффекты, обусловленные применением НПВС, необходимо учитывать наличие серьезных побочных эффектов, присущих препаратам данной группы. К числу таковых относятся возможность развития: эрозий и язв слизистой желудочно-кишечного тракта, интерстициального нефрита, холестаза, диспепсии, тошноты, рвоты, диареи, панкреатита, гемолитической анемии, агранулоцитоза, аллергических реакций, пневмонита, снижения клубочковой фильтрации.

Надо отметить, что, по мнению некоторых авторов, метамизол не следует относить к классу НПВС, поскольку в используемых в клинике концентрациях он практически не снижает активность циклооксигеназы [20].

В результате многочисленных исследований был предложен ряд рекомендаций, выполнение которых будет способствовать максимальной безопасности при использовании НПВС [4]. Во-первых, необходимо строгое соблюдение режима дозирования препаратов данной группы. Во-вторых, тщательное выявление противопоказаний к применению НПВС у каждого конкретного пациента. В-третьих, проведение профилактики развития осложнений, опосредованных приемом данных препаратов.

Парацетамол. Парацетамол, как ненаркотический анальгетик, является одним из наиболее часто применяемых препаратов в амбулаторной практике. Изначально, до появления в клинике парентеральных форм препарата, парацетамол использовался в качестве средства для премедикации и послеоперационного обезболивания. Внедрение в клиническую практику внутривенной формы парацетамола привело к самому широкому использованию данного препарата в периоперационном периоде, что обусловлено минимальной токсичностью, выраженным анальгетическим эффектом.

В настоящее время его обезболивающее действие связывают с ингибированием ЦОГ 3 типа, которая локализуется за гематоэнцефалическим барьером [9].

Многочисленные исследования выявили четкий дозозависимый эффект при применении парацетамола. Назначение парацетамола в дозе до 10 мг/кг обладает минимальным опиоид-сберегающим эффектом, а внутривенное введение парацетамола в периоперационном периоде в дозе 30 мг/кг у взрослых пациентов достоверно снижало потребность в наркотических анальгетиках после операции [50].

Токсичность парацетамола связана, главным образом, с грубым нарушением в режиме дозирования препарата, что может привести к развитию острого центрлобулярного некроза гепатоцитов [19].

Обладая хорошим анальгетическим потенциалом и минимальной частотой побочных эффектов, внутривенная форма парацетамола сегодня включена в стандарты лечения ПООС, в т.ч., в амбулаторной анестезиологии [31].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2. С целью минимизировать побочные эффекты классических НПВС и повысить безопасность применения ненаркотических анальгетиков в периоперационном периоде, в клиническую практику были внедрены сиЦОГ-2 [46]. Использование мелоксикама

[12], парекоксиба [47] характеризуется выраженным обезболивающим эффектом, и этот класс препаратов мог бы стать альтернативой НПВС. Однако, накопленные в процессе использования данные выявили, что сиЦОГ-2, призванные снизить побочные эффекты от применения классических НПВС, сами обладают специфическими побочными эффектами. В частности, они отличаются наличием негативного влияния на сердечно-сосудистую систему: при их использовании риск развития инфаркта миокарда возрастает более чем в два раза, в связи с чем препараты данной группы запрещены к применению в некоторых странах [21]. Кроме того, ряд авторов утверждают, что обезболивающий эффект сиЦОГ-2 уступает лучшим представителям традиционных НПВС. Эти факты заставляют с осторожностью высказываться о перспективах применения сиЦОГ-2 у пациентов амбулаторного профиля.

Антагонисты NMDA-рецепторов. Только один представитель этого класса фармакологических средств разрешен к использованию в клинической практике в нашей стране — это кетамин. Считается, что этот препарат вызывает анальгезию, достаточную для обезболивания хирургического вмешательства даже в качестве единственного анальгетика. В анестетических дозах кетамин обладает побочными эффектами, которые делают его использование нежелательным в амбулаторных условиях. Введение же малых его доз позволяет добиться удовлетворительного обезболивания [15]. Тем не менее, после первых сообщений о способности кетамина предупреждать развитие гипералгезии, результаты последующих рандомизированных исследований [13, 24] не смогли подтвердить эффективность такого упреждающего эффекта. И хотя этот анестетик обладает уникальными свойствами, в частности, кетамин является симпатомиметиком, не вызывает депрессии дыхания, этот препарат все же не может считаться препаратом выбора в амбулаторной хирургии из-за его психотомиметической активности.

Агонисты центральных альфа-2-адренорецепторов. Применение агонистов альфа-2-адренорецепторов в амбулаторной практике обусловлено наличием доказанного опиоид-сберегающего эффекта. Согласно данным [49], использование клонидина при малых полостных операциях приводило к снижению интраоперационной дозы опиоидов и повышало удовлетворенность пациентов качеством проводимого обезболивания. Попытка использования клонидина для послеоперационного обезболивания, однако, оказалась неудачной [45].

Применение дексмететомидина в периоперационном периоде не удлиняет период пробуждения, приводит к снижению интенсивности пос-

леоперационной боли и потребности в наркотических анальгетиках [48].

Тем не менее, рутинное применение этого класса препаратов пока не рекомендуется, поскольку требуется более глубокое изучение их возможностей в качестве периоперационного анальгетика. А дексмететомидин вообще не имеет разрешения к применению на территории нашей страны.

Неселективные агонисты пуриновых рецепторов (НАПР). Единственным показанием в клинической практике к применению НАПР — аденозина, аденозинмонофосфата, аденозинтрифосфата — является суправентрикулярная тахикардия [33]. Однако представители этого класса препаратов обладают еще одним клинически важным эффектом — они способны снижать интенсивности болевых ощущений, что стало известно с 1980-х годов.

За это время было выявлено, что сила антиноцицептивного эффекта НАПР в интраоперационном периоде достаточна для обеспечения защиты от хирургического вмешательства, и сила такой защиты сопоставима с опиоидными препаратами [5]. Более того, использование инфузии НАПР во время операции приводило к снижению потребности в агонистах опиоидных рецепторов в послеоперационном периоде [29]. Таким образом, результаты вышеуказанных исследований продемонстрировали перспективность применения этого класса препаратов в амбулаторной хирургии.

Анальгетические адьюванты. Сравнительно недавно выяснилось, что некоторые препараты, принадлежащие различным фармакологическим группам, традиционно не относящимся к анальгетикам, способны уменьшить выраженность болевых ощущений в послеоперационном периоде. Например, оказалось, что премедикация габапептином значительно снижает потребность в анальгетиках и количество побочных эффектов, обусловленных введением опиоидных агонистов, в послеоперационном периоде [43]. Как показали другие авторы, применение солей магния при выполнении абдоминальной гистерэктомии и травматичных ортопедических операций [35] сопровождалось выраженным опиоид-сберегающим эффектом. Также было продемонстрировано, что интраоперационная инфузия в-блокатора эсмолола в качестве анальгетика при выполнении лапароскопических вмешательств позволила добиться сопоставимого по качеству с ремифентанилом обезболивания, а пациенты этой группы отмечали более низкую интенсивность боли в послеоперационном периоде [23]. Таким образом, сегодня очевидно, что эффективность традиционной схемы обезболивающей терапии может быть усилена, что, как ожидается,

приведет к снижению интенсивности ПОБС и частоты развития побочных эффектов с повышением удовлетворенности пациентов лечением. Подходы к выбору означенных препаратов для включения его в схему терапии ПОБС, однако, остаются неисследованными.

В заключение следует выделить несколько моментов. Во-первых, несмотря на высокий риск развития побочных эффектов, приводящих к незапланированной госпитализации пациентов, в настоящее время агонисты опиоидных рецепторов остаются основными препаратами в схеме общего обезболивания при проведении оперативных вмешательств в амбулаторных условиях. Во-вторых, НПВС и парацетамол занимают ведущее место в схеме обезболивающей те-

рапии в периоперационном периоде у амбулаторных пациентов. В-третьих, включение в схему анальгетической терапии антагонистов NMDA-рецепторов в амбулаторной анестезиологической практике сопряжено с повышенным риском развития когнитивных расстройств в послеоперационном периоде, задержке восстановления и необходимости незапланированной госпитализации, хотя и демонстрирует достаточную анальгетическую активность. И, наконец, применение в амбулаторных условиях в качестве анальгетиков агонистов пуриновых рецепторов, габапептина и других адьювантов имеет хорошие перспективы, однако, на данный момент недостаточно данных, позволяющих сделать какие-либо определенные выводы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // РМЖ — 2007.— Т. 15., № 29.— С. 2206—2211.
2. Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Гриненко Т.Ф. и др. Анестезиология и интенсивная терапия // М., «Литтерра.»— 2005.— С. 148—155.
3. Ершов А.В., Севрюков В.И., Зимин В.Н. Опыт проведения анестезии в условиях стационара кратковременного пребывания // Амб. Хирургия.— 2005.— Т. 17, №1.— С. 36—39.
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП — ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ.— 2006.— Т.14, №15 — С. 1073—1078.
5. Карелов А.Е., Лебединский К.М., Краснов Л.М. Пуриновая анальгезия: метод выбора в малоинвазивной хирургии? // Материалы конференции «Проблемы анестезии в малоинвазивной хирургии».— 2006.— С. 41—43.
6. Морган-мл. Дж. Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология // М. Бином — Т. 1.— С. 185—191.
7. Неймарк М.И. Применение ксефокама в амбулаторной анестезиологической практике // Регионарная анестезия и лечение острой боли.— 2007.— Т. 1, № 2.
8. Оболенский С.В., Солонович Е.И. Анестезиологические проблемы амбулаторной хирургии // Амбулаторная хирургия — 2005.— № 1 (17) — С.3—6.
9. Овечкин А.М. Послеоперационный болевой синдром: клиничко-патофизиологическое значение и перспективные направления терапии // Consilium medicum — 2007.— Т. 7.
10. Осипова Н.А. Неопиоидные анальгетики в системе защиты пациента от боли в хирургии // Хирургия — 2005.— Приложение №2.
11. Ферранте М.Ф., Вейд Бонкор Т.Р. Послеоперационная боль // М., «Медицина», 1998.— С. 142—202.
12. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов — селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 // Провизор.— 2005.— №2.— стр. 22—28.
13. Adam F., Libier M., Oszustowicz T. et al. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy // Anesth. Analg.— 1999.— Vol. 89.— P. 444—447.
14. Apfelbaum J.L., Gan T.J., Zhao S. Reliability and Validity of the Perioperative Opioid-Related Symptom Distress Scale // Anesth. Analg.— 2004.— Vol. 99.— P. 699—709.
15. Aydin O.N., Ugur B., Ozgun S. et al. Pain prevention with intraoperative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or adenotomy // J. Clin. Anesth.— 2007.— Vol.19(2).— P. 115—119.
16. Beers R.A., Calimlim J.R., Uddoh E. et al. A Comparison of the Cost-Effectiveness of Remifentanyl Versus Fentanyl as an Adjuvant to General Anesthesia for Outpatient Gynecologic Surgery // Anesth. Analg.— 2000.— Vol.91.— P. 1420—1425.
17. Bekker A. Y., Berklyd P., Osborn I. et al. The recovery of cognitive function after remifentanyl-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients // Anesth. Analg.— 2005.— Vol.91(1).— P.117—122.
18. Bowdle T.A. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia // Drug. Saf.— 1998.— Vol. 19.—P.173—189.
19. Brodner G., Metres N., Buerkle H. et al. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients // Eur. J. Anaesth.— 2004.— Vol. 17.— P. 566—575.
20. Camu F., Greer I.A., Forrest J.B. et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery // Br. J. Anaesth. — 2002.— V. 88.— P. 227—233.
21. Clark D., Layton D., Shakir S. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology // Drug. Saf.— 2004.— Vol.27.— P. 427—456.

22. *Collard C.D., Palmer S.N., Giesecke N.M. et al.* Pharmacogenetics of anesthetic and analgesics agents // *Anesth.* — 2005. — Vol. 102. — P. 663–671.
23. *Coloma M., Chiu J.W.* The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanyl During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery // *Anesth. Analg.*— 2001.— Vol.92.— P. 352–357.
24. *Dahl Vol., Ernoe P.E., Steen T. et al.* Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? // *Anesth. Analg.*— 2000.— Vol.90.— P. 1419–1422.
25. *Davis P.J., Finkel J.C., Orr J.R.* A Randomized, Double-Blinded Study of Remifentanyl Versus Fentanyl for Tonsillectomy and Adenoidectomy Surgery in Pediatric Ambulatory Surgical Patients // *Anesth. Analg.*— 2000.— Vol.90.— P. 863 — 871.
26. *Djian M.C., Blanchet B., Pesce F.* Comparison of the time to extubation after use of remifentanyl or sufentanyl in combination with propofol as anesthesia in adults undergoing nonemergency intracranial surgery: a prospective, randomized, double-blind trial // *Clin. Ther.*— 2006.— Vol. 28.— P. 560–568.
27. *Ding Y., White P.F.* Comparative effects of ketorolac, dezocine, and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia // *Anesth. Analg.*— 1992.— Vol. 75 — P. 566–571.
28. *Eisenach J.C.* Preemptive hyperalgesia, not analgesia? // *Anesth.* — 2000. — Vol. 92. — P. 308–309.
29. *Gan T.G., Habib A.S.* Adenosine as a Non-opioid Analgesic in the Perioperative Settings // *Anesth. Analg.*— 2007.— Vol. 105.— P. 487–494.
30. *Gillberg L.E., Harsten A.S., Stahl L.B.* Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain // *Can. J. Anaesth.*— 1993.— Vol. 40.— P. 406–408.
31. *Gorocs T.S., Lambert M., Rinne T. et al.* Efficacy and tolerability of ready-to-use intravenous paracetamol solution as monotherapy or as an adjunct analgesic therapy for postoperative pain in patients undergoing elective ambulatory surgery: open, prospective study // *Int. J. Clin. Pract.*— 2009.— Vol. 63.— P. 112–120.
32. *Guignard B., Bossard A.E., Coste C. et al.* Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement // *Anesth.*— 2000.— Vol. 93.— P. 409–417.
33. *Ho K.Y., Wilson N.J., Smith W.M.* Acute treatment of paroxysmal tachycardia by adenosine // *Aust. N. Z. J. Med.*— 1994. — V. 24. — P. 176–181.
34. *Kehlet H., Wilmore D.W.* Multimodal strategies to improve surgical outcome // *Am. J. Surg.*— 2002.— Vol. 183(6).— P. 630–641.
35. *Levaux C., Bonhomme Vol., Dewandre P.Y. et al.* Effect of intraoperative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery // *Anaesth.*— 2003.— Vol. 58.— P. 131–135.
36. *Liu J., Ding Y., White P.F. et al.* Effects of ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopic cholecystectomy // *Anesth. Analg.*— 1993.— Vol. 76.— P. 1061–1066.
37. *Mathews D.M., Gaba V., Zaku B.* Can remifentanyl replace nitrous oxide during anesthesia for ambulatory orthopedic surgery with desflurane and fentanyl? // *Anesth. Analg.*— 2008.— Vol. 106(1).— P. 101–108.
38. *McLoughlin C., McKinney M.S., Fee J.P.H., Boules Z.* Diclofenac for day-care arthroscopy surgery: comparison with standard opioid therapy // *Br. J. Anaesth.*— 1990.— Vol. 65.— P. 620–623.
39. *McQuay H., Edwards J.* Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain // *Eur. J. Anesthesiol.*— 2003.— Vol. 28.— P. 19–22.
40. *Ozcoş Z., Yalcin C.O.* Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early postoperative pain control and costs of remifentanyl versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA) // *J. Clin. Anesth.*— 2002.— Vol. 14(3).— P. 161–168.
41. *Philip B.K., Scuderi P.E., Chung F.* Remifentanyl compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanyl/Alfentanil Outpatient TIVA Group // *Anesth. Analg.*— 1997.— Vol. 84(3).— P. 515–521.
42. *Rama-Maceiras P., Ferreira T.A., Molins N.* Less postoperative nausea and vomiting after propofol + remifentanyl versus propofol + fentanyl anaesthesia during plastic surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.*— 2005.— Vol. 49(3).— P. 305–311.
43. *Rorarius M.G., Mennander S., Suominen P. et al.* Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy // *Pain* — 2004.— Vol. 110.— P. 175–181.
44. *Sherigar J.M., Irwin G.W., Rathore M.A. et al.* Ambulatory laparoscopic cholecystectomy outcomes // *J.S.L.S.*— 2006.— Vol. 10(4).— P. 473–478.
45. *Striebel W.H., Koenigs D.I., Kramer J.A.* Intravenous clonidine fails to reduce postoperative meperidine requirements // *J. Clin. Anesth.*— 1993.— Vol. 5.— P. 221–225.
46. *Sun T., Sacan O., White P.F. et al.* Perioperative versus postoperative celecoxib on patient outcomes after major plastic surgery procedures // *Anesth. Analg.*— 2008.— Vol. 106(3).— P. 950–958.
47. *Tang J., Chen X., White P.F. et al.* Abstract effect of parecoxib, a new cyclooxygenase-2 inhibitor on the postoperative analgesia requirement // *Anesth. Analg.*— 2001.— Vol. 92.— P. 270.
48. *Unlugenc H., Gunduz M., Guler T. et al.* The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine // *Eur. J. Anaesthesiol.*— 2005.— Vol. 22(5).— P. 386–391.
49. *White P.F.* The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain // *Anesth. Analg.*— 2005.— Vol. 101.— P. 5–22.
50. *Zhou T.J., Tang J., White P.F.* Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement // *Anesth. Analg.*— 2001.— Vol. 92.— P. 1569–1575.

УДК 616018.74008.6:616.94]053.31

Рецензент — профессор В.И.Гордеев

адрес: *Сергеева Вера Алексеевна, verasergeeva@mail.ru*

РОЛЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ В ДЕТЕРМИНАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ФЕТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

¹*В.А.Сергеева, ²Н.П.Шабалов, ³Ю.С.Александрович, ¹С.Н.Нестеренко*¹Курский государственный медицинский университет²Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова³Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

THE ROLE OF ANTIINFLAMMATORY MEDIATORS IN CLINICAL APPEARANCE OF THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROM

¹*V.A.Sergeeva, ²N.P.Shabalov, ³Y.S.Alexendrovich, ¹S.N.Nesterenko*¹Kursk State Medical University²Military Medical Academy named by S.M.Kir ov³Sankt-Petersburg State Pediatric Medical Academy

© Коллектив авторов, 2010 г.

С целью изучения роли противовоспалительного компонента в детерминации клинических проявлений системного воспалительного ответа произведено изучение содержания ряда воспалительных медиаторов в периферической венозной крови 59 новорождённых, потребовавших госпитализации в отделение новорождённых в 1-е сутки жизни. Контрольную группу составили 24 ребёнка с физиологическим течением раннего неонатального периода. У 89% детей основной группы были обнаружены маркеры синдрома фетального воспалительного ответа (СФВО) — повышение в крови содержания интерлейкина-8 более 70 пг/мл и/или воспаление пупочного канатика и/или васкулит сосудов пуповины. Анализ противовоспалительного ответа у детей основной группы позволил выявить корреляцию выраженности полиорганной недостаточности с содержанием интерлейкина (ИЛ)-10 ($r=0,546$, $p<0,001$), его исходное повышение по сравнению с детьми контрольной группы (8,3 [4,6–37,7] и 3,4 [2,0–5,6] пг/мл, $p<0,001$) при отсутствии существенной динамики к моменту выздоровления, а также его более высокое содержание у умерших детей по сравнению с выжившими (12,4 [6,3–53,3] и 7,3 [3,7–14,7] пг/мл, $p=0,029$). Установлено повышение уровня растворимой формы молекулы клеточной адгезии 1 (sICAM-1) (34,8 [24,8–49,1] и 69,4 [35,8–108,0] пг/мл, $p=0,012$) и корреляция с содержанием ИЛ-10 к моменту выписки ($r=0,668$, $p<0,001$), что свидетельствует о нарастании активации эндотелия и сохранении иммуносупрессорной направленности иммунного ответа у новорождённых с СФВО к концу неонатального периода.

Ключевые слова: интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-17 (ИЛ-17), трансформирующий фактор роста бета (ТФР-бета), sICAM-1, sE-селектин, СРБ, тканевой активатор плазминогена, синдром фетального воспалительного ответа (СФВО), эндотелиальная дисфункция.

To establish the role of anti-inflammatory component in determination of clinical appearance of systemic inflammation we examined venous blood concentration of same pro- and anti-inflammatory mediator in 59 neonates who were hospitalized in NICU in day 1 after birth, (group 1) in comparison with 24 healthy neonates (group 2). In 89% of neonates of the group 1 we found at least one marker of the fetal inflammatory response (elevated level of interleukin (IL)-8 (>80 pg/ml) and/or funicitis and/or vasculitis of the umbilical vessels). It was typical for neonates from the group 1 the association of the level of IL-10 with severity of multiple organ dysfunction ($r=0,546$, $p<0,001$), higher initial level of IL-10 comparing with neonates of the group 2 (8,3 [4,6–37,7] and 3,4 [2,0–5,6] pg/ml, $p<0,001$) without its falling by the week 3 of life and more high its level in survivors comparing with non-survivors (12,4 [6,3–53,3] and 7,3 [3,7–14,7] pg/ml, $p=0,029$). We found the elevation of sICAM-1 level by week 3 of life (34,8 [24,8–49,1] and 69,4 [35,8–108,0] pg/ml, $p=0,012$) and its correlation with IL-10 level ($r=0,668$, $p<0,001$) that appoints to suppressive immune response and endothelial activation by the end of neonatal period.

Key words: interleukine-8, interleukine-10, interleukine-17, transforming gross factor beta (TGF-beta), sICAM-1, sE-selectine, C reactive protein, tissue plasminogen activator (t-PA), fetal inflammatory response syndrome (FIRS), endothelial dysfunction.

Внутриутробная инфекция является одной из наиболее частых причин невынашивания и смертности детей в неонатальном периоде [5]. Высокая, несмотря на достижения современной антибактериальной и противовирусной терапии, летальность [1] может быть связана с трудностями диагностики и неопределённостью критериев назначения специфической терапии. Результаты исследования особенностей иммунного ответа новорождённых при инфекционной патологии позволяют задуматься о необходимости проведения иммуномодулирующей терапии [2, 3], точки приложения которой у новорождённых ещё чётко не определены.

В последние годы в зарубежной литературе получил распространение взгляд на патогенез возникающих при внутриутробном контакте с инфекционным агентом или его антигенной структурой изменений в организме плода с позиции синдрома фетального воспалительного ответа (СФВО) [6, 14, 15, 18]. Инфекционное поражение амниона с распространением воспалительного процесса на фетальные ткани приводит к активации цитокинового каскада в организме плода, что является причиной системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности (ПОН), причину возникновения которой видят в супрессии компенсаторного противовоспалительного ответа. Подтверждением этому служит ряд исследований, показавших значительное снижение в организме новорождённого по сравнению с взрослыми продукции противовоспалительных медиаторов ИЛ-10 и ТФР-бета [17, 23]. Однако наряду с этим установлено, что для новорождённых характерно превалирование Тх-2 иммунного ответа [24], отличающегося иммуносупрессорной направленностью и отвечающего за формирование аллергических и атопических заболеваний [28]. Кроме того, обнаружено значительное повышение ИЛ-10 при сепсисе и предложено использовать уровень этого цитокина в качестве прогностического критерия летального исхода [25].

Учитывая противоречивость данных о роли противовоспалительных медиаторов в индукции клинических проявлений СФВО, нами было проведено изучение содержания ряда медиаторов, в том числе ИЛ-10 и ТФР-бета, в крови новорождённых, потребовавших госпитализации в отделение реанимации, у которых совокупность клинических симптомов позволяла трактовать патологический процесс, обуславливающий тяжесть их состояния, как синдром системного воспалительного ответа (ССВО).

Материалы и методы исследования. Обследование новорождённых проводилось на базе Областного и Городского перинатальных центров, родильного отделения МУЗ «Городская клиническая

больница № 4», Детской городской больницы № 2 г. Курска в период с 2008 по 2009 годы. После получения информированного согласия родителей в исследование включались доношенные и недоношенные дети, у которых в 1-е сутки жизни наблюдались клинические симптомы, требовавшие исключения манифестации внутриутробной инфекции: повышение температуры тела, отёчный синдром, респираторный дистресс, нарушение центральной и периферической гемодинамики, синдром угнетения ЦНС, пищевая интолерантность, парез желудочно-кишечного тракта, воспалительные изменения в общем анализе крови. Дети с тяжёлой асфиксией в родах, аспирацией мекония, гемолитической болезнью новорожденных, генетическими аномалиями, врождёнными пороками сердца с декомпенсацией гемодинамики в исследование не включались.

В первую группу вошли 59 детей, у которых в первые сутки жизни наблюдалась манифестация синдрома системного воспалительного ответа, для диагностики которого мы использовали предложенные Международной консенсусной конференцией по педиатрическому сепсису (2005) критерии [13]: наличие как минимум двух из следующих признаков: 1) температура $> 38,5^{\circ}\text{C}$ или $< 36,0^{\circ}\text{C}$; 2) число сердечных сокращений > 180 или < 100 в минуту; 3) тахипноэ > 50 в минуту; 4) лейкоцитоз $> 34 \times 10^9$ в л или соотношение ранних форм нейтрофилов к сегментоядерным (нейтрофильный индекс) $> 0,2$. Эти дети были госпитализированы в отделение реанимации новорождённых родильного дома, потребовали проведения искусственной вентиляции лёгких, гемодинамической поддержки и/или полного парентерального питания.

В контрольную вторую группу были включены 24 новорождённых ребёнка с физиологическим течением раннего неонатального периода.

В 1–3-е сутки жизни и затем в возрасте примерно 3 недель жизни в рамках клинического лабораторного исследования производился отбор венозной крови новорождённого. После центрифугирования сыворотка крови замораживалась и хранилась при температуре -70°C . В сыворотке крови определяли содержание противовоспалительных медиаторов — ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР-бета-1), а также провоспалительных медиаторов — интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-17 (ИЛ-17), С реактивного белка (СРБ), простагландина Е2 (ПГЕ2), маркеров повреждения эндотелия — растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) и Е-селектина (sE-селектин) и тканевого активатора плазминогена (t-РА). Исследование осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Bender MedSystem (Австрия) для СРБ, sE-селек-

тина, sICAM-1, ТФР-бета 1; BIOSOURCE (США) для ИЛ-8 и ИЛ-10, Вектор-Бест (Россия) для ИЛ-17, Technoclone (Австрия) для t-PA, R&DSYSTEM (США) для Pg E2. Уровень чувствительности тест-систем для определения ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, sE-селектина, sICAM-1, СРБ, антигена t-PA, активности t-PA, ТФР-бета 1 составил 5 пг/мл, 1 пг/мл, 2 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл, 3 нг/мл, 0,1 нг/мл, 0,05 ед/мл, 9 пг/мл соответственно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Biostat. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи U-критерия Манна-Уитни, а в зависимых совокупностях — с использованием критерия Крускала-Уоллисса (полученные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля). Корреляция оценивалась по результатам коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В первую группу вошли 30 доношенных и 29 недоношенных детей, во вторую группу — 22 доношенных и 2 недоношенных ребёнка. Как следует из данных, представленных в табл. 1, новорождённые 1-й группы отличались меньшим сроком гестации, весом и более низ-

Таблица 1

Характеристика обследованных новорождённых

Показатель	1 группа, n=59	2 группа, n=24	P
Мальчики (%)	32	46	>0,05
Гестация (нед.)	35,1±1,4	38,7±7,8	0,002
Вес (г)	2368±927	3368±601	0,018
Апгар 1 мин	5,4±2,0	7,0±1,2	0,006
Апгар 5 мин	6,8±1,5	8,2±0,8	0,008
Беременность (n)	2,7±2,1	2,9±2,4	>0,05
Роды (n)	1,6±0,9	2,1±2,2	>0,05
Кесарево сечение (%)	17	16	>0,05
Хориоамнионит (%)	43	30	0,004
Фуникулит (%)	13	17	>0,05
Зрелая плацента (%)	43	69	>0,05

кой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. При гистологическом исследовании плаценты матерей детей 1-й группы признаки зрелой плаценты наблюдались реже, чем во 2-й группе, хотя это различие не достигло уровня статистической значимости ($p=0,073$). Различий в паритете беременности и родов и частоте оперативного родоразрешения не установлено.

Среди клинических симптомов, обуславливавших тяжесть состояния новорождённых в 1-й

группе (табл. 2), лидировал синдром дыхательных нарушений, проявившийся увеличением частоты и нарушением структуры дыхания, необходимостью в проведении оксигенотерапии или респираторной терапии для поддержания удовлетворительных показателей насыщения крови кислородом, а ускультативной симптоматикой. Данные симптомы наблюдались у 83% новорождённых 1-й группы, при этом 90% детей нуждались в проведении оксигенотерапии, а 37% детей — в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). В связи с невозможностью во всех случаях выполнить рентгенологическое обследование в 1-е сутки жизни новорождённого, проводя сравнительный анализ мы не дифференцировали дыхательные расстройства по этиологической структуре и обозначили их как респираторный дистресс.

Таблица 2

Этиологическая структура заболеваний и клинические синдромы, наблюдавшиеся у новорождённых 1-й группы

Показатель	1 группа, n=59
Респираторный дистресс, n	36
Синдром энтеральной недостаточности, n	33
Желудочно-кишечное кровотечение, n	10
Сепсис, n	19
Пиодермия, n	1
Конъюнктивит, n	2
Гипертермия, n	9
Артериальная гипотензия, n	5
ЗВУР, n	11
Тимомегалия, n	5
Отёчность структур головного мозга по данным УЗИ, n	33

Вторым по частоте встречаемости был синдром энтеральной недостаточности. Он наблюдался у 54% новорождённых 1-й группы и проявлялся вздутием живота, срыгиванием, нарушением толерантности к энтеральной нагрузке, застойным отделяемым по зонду. Среди этих детей у каждого третьего (33%) наблюдались разной степени выраженности проявления геморрагического синдрома — от положительной реакции на скрытую кровь в стуле до геморрагического отделяемого по зонду, что позволило трактовать данное состояние как проявление некротического энтероколита (НЭК).

Нарушения центральной и периферической гемодинамики наблюдались у 26% новорождённых 1-й группы и проявились серым колоритом или мраморностью кожных покровов, нарушением терморегуляции, тахикардией и артериальной гипотензией, что требовало проведения инфузионной терапии и, в большинстве слу-

чаев, назначения гемодинамической поддержки катехоламинами.

Такие нарушения как гипогликемия, тромбоцитопения, олигоанурия, гепатоспленомегалия, повышение уровня прямого билирубина и трансаминаз, тромбоцитопения и гипокоагуляция наблюдались в единичных случаях. Однако, оценивая степень выраженности полиорганной недостаточности по числу подвергшихся дисфункции систем и органов, было установлено, что в среднем у новорождённых 1-й группы отмечалась дисфункция $4,0 \pm 2,6$ систем, что может свидетельствовать о формировании у них ПО Н. У 32% новорождённых по результатам микробиологического исследования крови, определения уровня прокальцитонина или, в случае летального исхода, по результатам патологоанатомического исследования был установлен диагноз

рождённых результаты обследования крови методом полимеразной цепной реакции на ВПГ, хламидии и токсоплазму оказались отрицательными. Только у двух новорождённых 1-й группы удалось детектировать ДНК ЦМВ.

Следует отметить, что у 40% обследованных новорождённых, в плаценте матерей которых обнаружены признаки воспаления плодовой части (фуникулит и/или васкулит сосудов пуповины), были положительными результаты бактериологического исследования биологического материала (кровь, моча, кал, аспират из трахеи), в то время как у новорождённых без признаков плацентарного воспаления возбудители выявлялись только в 9% случаев ($p=0,011$). Среди верифицированных микроорганизмов лидировали *Streptococcus epidermalis* (50%), *Escherichia coli* (18%), *Staphylococcus aureus* (9%).

Таблица 3

Содержание исследуемых медиаторов у обследованных новорождённых (Ме, 25 и 75 перцентили)

Показатель	1 группа, n=59		2 группа, n=24	P ₁₋₃	P ₁₋₂
	1 сутки (1)	3 неделя (2)	1 сутки (3)		
ИЛ-10, пг/мл	8,3 [4,6–37,7]	6,0 [4,1–7,8]	3,4 [2,0–5,6]	<0,001	>0,05
ТФР-бета 1, пг/мл	12192 [3510–23898]	8343 [2550–12177]	12150 [7279–17688]	>0,05	>0,05
ИЛ-8, пг/мл	183 [66–451]	45 [30–11]	27,6 [22,5–41,3]	<0,001	<0,001
СРБ, нг/мл	1096 [228–1929]	979 [215–1643]	43,4 [32,3–71,1]	0,05	>0,05
ИЛ-17, пг/мл	11,1 [10–12,9]	13,3 [11,4–14,8]	10,2 [8,1–11,1]	>0,05	>0,05
ПГЕ2, пг/мл	1106 [618–1658]	1531 [1022–1856]	1651 [1274–1678]	>0,05	>0,05
sICAM-1, нг/мл	34,8 [24,8–49,1]	69,4 [35,8–108,0]	18,3 [17,2–21,9]	0,015	0,012
sE-селектин, нг/мл	237 [126–339]	287 [219–348]	245 [187–312]	>0,05	>0,05
Антиген t-РА, нг/мл	6,3 [1,8–12,4]	3,5 [1,8–6,1]	1,9 [1,3–6,7]	>0,05	>0,05
Активность t-РА, ед/мл	0,083 [0,046–0,410]	0,067 [0,03–0,350]	0,043 [0,022–0,089]	>0,05	>0,05

сепсис. Летальный исход наблюдался в 15 случаях (25%) среди детей 1-й группы.

Исследование крови новорожденных методом ИФА с целью выявления специфических иммуноглобулинов к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу су (ЦМВ), токсоплазме и хламидии было проведено у 29% детей 1-й группы и 20% детей 2-й группы. Ни в одном случае не обнаружено специфического иммуноглобулина М. Иммуноглобулин G к ВПГ обнаружен у 76% обследованных новорождённых 1-й группы и 80% — 2-й группы. Специфический иммуноглобулин G к ЦМВ обнаружен соответственно в 75% и 40% случаев, к токсоплазме — в 64% и 40% случаев и к хламидии — в 39% и 40% случаев. Статистически значимых различий как по частоте выявления, так и по концентрации иммуноглобулинов у обследованных новорождённых не выявлено, однако, имелась тенденция к более высокой частоте выявления иммуноглобулина G к ЦМВ у детей 1-й группы по сравнению с 2-й группой ($p=0,084$). У всех ново-

Как следует из представленных в табл. 3 данных, содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 было значительно повышено у новорождённых 1-й группы. При этом различий в содержании ТФР-бета-1 не установлено. Дети 1-й группы отличались более высоким уровнем ИЛ-8 и СРБ, что указывало на выраженность воспалительного процесса и позволяло предположить антенатальную стимуляцию иммунной системы плода, о чём свидетельствовало и более высокое по сравнению с новорождёнными 2-й группы содержание фактора активации эндотелия sICAM-1.

Наблюдение за новорождёнными в динамике позволило выявить значительное снижение содержания ИЛ-8 у детей 1-й группы и увеличение sICAM-1, в то время как уровень ИЛ-10 существенно не изменялся (табл. 3).

Учитывая выявленные у новорождённых 1-й и 2-й групп различия в сроке гестации и оценке по шкале Апгар, нами проведено исследование корреляционной зависимости данных показателей

с содержанием ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ, sICAM-1. Установлено, что содержание указанных медиаторов не зависело от гестационного возраста, но определялось оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте — уровень ИЛ-10 ($r=-0,489$, $p=0,003$), ИЛ-8 ($r=-0,41$, $p=0,011$), sICAM-1 ($r=-0,354$, $p=0,022$) увеличивался по мере снижения балльной оценки.

К признанным маркерам фетального воспалительного ответа относят воспалительное поражение плодовой части плаценты в виде фуникулита и/или васкулита сосудов пуповины [15], а также повышение уровня ИЛ-8 более 70 пкг/мл [16]. В нашем исследовании у новорождённых 1-й группы они встречались у 82% детей, в отличие от 35% детей 2-й группы ($p=0,006$). Обнаружение гистологических маркеров фуникулита и/или васкулита сосудов пуповины коррелировало с уровнем ИЛ-10 ($r=0,529$, $p=0,003$), ИЛ-8 ($r=0,498$, $p=0,001$), sICAM-1 ($r=0,491$, $p=0,003$), содержанием антигена t-PA ($r=0,393$, $p=0,003$) и активностью t-PA ($r=0,302$, $p=0,025$).

С целью изучения роли исследуемых медиаторов в детерминации ПОН нами проведен регрессионный анализ их содержания в крови новорождённых со случаями выявления отдельных клинических симптомов. Установлена корреляция уровня ИЛ-8 и ИЛ-10 с выраженностью ПОН ($r=0,515$, $p<0,001$ и $r=0,546$, $p<0,001$ соответственно), а также частотой респираторного дистресса ($r=0,682$, $p<0,001$ и $r=0,516$, $p=0,006$), синдрома энтеральной недостаточности ($r=0,578$, $p<0,001$ и $r=0,562$, $p=0,003$), угнетения ЦНС ($r=0,357$, $p=0,03$ и $r=0,531$, $p=0,002$), нарушения микроциркуляции ($r=0,382$, $p=0,022$ и $r=0,36$, $p=0,029$), артериальной гипотензии ($r=0,358$, $p=0,024$ и $r=0,518$, $p=0,001$), желудочно-кишечного кровотечения ($r=0,5$, $p=0,001$ и $r=0,45$, $p=0,006$), гепатомегалии ($r=0,496$, $p=0,001$ и $r=0,459$, $p=0,005$), гипертермии ($r=0,39$, $p=0,013$ и $r=0,492$, $p=0,002$).

Большое число корреляционных связей у установлено также в отношении sICAM-1. По мере увеличения содержания в крови новорождённых данного маркера активации эндотелия увеличивалась частота респираторного дистресса ($r=0,432$, $p=0,007$), синдрома энтеральной недостаточности ($r=0,434$, $p=0,05$), синдрома угнетения ЦНС ($r=0,473$, $p=0,002$), гипертермии ($r=0,492$, $p<0,001$), а также количество моноцитов в периферической крови ($r=0,502$, $p=0,002$).

Известно, что ИЛ-8 относится к признанным медиаторам СФВО [17], и его повышение в крови характеризует не только выраженность воспалительного ответа, но и системную активацию эндотелия [4]. Однако у обследованных нами новорождённых в 1-е сутки жизни удалось обнаружить только тенденцию к наличию зависимости между содержанием ИЛ-8 и маркера эн-

дотелиального повреждения sICAM-1 ($r=0,062$, $p=0,683$), что не позволяет предположить линейный характер их взаимодействия. При этом обращает на себя внимание наличие положительной корреляционной связи между содержанием противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и уровнем ИЛ-8 ($r=0,814$, $p<0,001$), а также активностью t-PA ($r=0,313$, $p=0,018$).

При повторном исследовании крови в возрасте примерно 3 недель жизни (22 ± 7 дней) сохранялась корреляция содержания ИЛ-10 и ИЛ-8 ($r=0,547$, $p=0,006$), а также определялась выраженная корреляционная зависимость уровней ИЛ-10 и sICAM-1 ($r=0,668$, $p<0,001$), а также sE-селектина ($r=0,807$, $p<0,001$).

Как было отмечено выше, летальный исход в 1-й группе наблюдался у 15 новорождённых. При проведении сравнительного анализа между выжившими и умершими детьми 1-й группы различий в сроке гестации, весе, оценке по шкале Апгар и частоте встречаемости отдельных симптомов не выявлено, так же как и не обнаружено различий в содержании ИЛ-8 и sICAM-1 (табл. 4). Напротив, исходный уровень ИЛ-10 был значительно выше у детей с летальным исходом ($p=0,029$). Установлено также, что в группе умерших детей наблюдался рост содержания ИЛ-8, ИЛ-10, sICAM-1, sE-селектина, антигена и активности t-PA и снижение уровня ТФР-бета, однако, небольшое число наблюдений не позволило нам установить статистическую значимость полученных результатов (данные не представлены).

У выживших новорождённых 1-й группы на момент второго забора крови отмечалось существенное снижение уровня ИЛ-8 (179 [65–425] и 43 [30–82] пкг/мл, $p<0,001$) и повышение sICAM-1 (36 [26–55] и 65 [35–107] нг/мл, $p=0,012$), при этом существенной динамики содержания ИЛ-10 не наблюдалось (7,3 [3,7–14,7] и 5,5 [4,1–7,4] пкг/мл, $p=0,216$).

Обсуждение полученных результатов. Объектом нашего исследования явились новорождённые, у которых в раннем неонатальном периоде наблюдалась манифестация ССВО и ПОН. В исследование не входили новорождённые с тяжёлой интранатальной асфиксией и синдромом аспирации мекония, что позволило нам в определённой степени исключить постнатальную стимуляцию иммунного ответа как причину ССВО.

Анализ цитокинового статуса и результатов исследования плаценты позволил заподозрить наличие СФВО у 82% этих детей, что может указывать на антенатальную детерминацию системной воспалительной реакции. Подтверждением этому служит и выявленная корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-8, ИЛ-10, sICAM-1 и обнаружением гистологических мар-

Таблица 4

Сравнительная характеристика клинических данных и уровня исследуемых медиаторов у выживших и умерших новорождённых 1-й группы (M+m) и (Me, 25 и 75 перцентили)

Показатель	Выжившие, n=44	Умершие, n=15	P
Срок гестации, нед.	35,6±3,9	33,5±3,9	>0,05
Оценка по Апгар на 1-я мин, баллы	5,8±1,8	4,7±2,5	>0,05
Оценка по Апгар на 5-я мин, баллы	6,9±1,4	6,4±1,9	>0,05
Вес, г	2490±880	2020±1025	>0,05
Фуникулит, %	12	27	>0,05
Зрелая плацента, %	50	62	>0,05
ИЛ-10, пг/мл	7,3 [3,7–14,7]	12,4 [6,3–53,3]	0,029
ТФР-бета 1, нг/мл	13,0 [3,5–24,2]	12,9 [4,7–27,7]	>0,05
ИЛ-8, пг/мл	179 [65–425]	123 [70–216]	>0,05
ИЛ-17, пг/мл	10,2 [9,7–12,8]	12,1 [11,2–13,1]	0,05
СРБ, нг/мл	1218 [228–1929]	872 [442–1647]	>0,05
ПГЕ2, пг/мл	1128 [590–1692]	1065 [683–1116]	>0,05
sICAM-1, нг/мл	36 [26–55]	28 [22–33]	>0,05
sE-селектин, нг/мл	252 [137–379]	122 [87–202]	>0,05
Антиген t-РА, нг/мл	5,9 [1,8–10,1]	10,4 [2,1–23,1]	>0,05
Активность t-РА, ед/мл	0,085 [0,064–0,468]	0,083 [0,036–0,507]	>0,05

керо фуникулита и/или васкулита при исследовании плаценты.

Известно, что воспалительное поражение плодовой части плаценты является отражением восходящего пути инфицирования при внутриутробной инфекции преимущественно бактериальной этиологии [22]. Внутриутробное проникновение липополисахарида грамотрицательных бактерий, а также антигенных структур иных возбудителей является мощным стимулом для цитокинового ответа плода, а также может быть причиной аутоиммунного повреждения и эндотелиальной дисфункции [9]. В этой связи нельзя исключить, что обнаруженная нами отрицательная корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-8, ИЛ-10, sICAM-1, t-РА и оценкой по шкале Апгар не только отражает роль интранатальной гипоксии в стимуляции иммунного ответа [19], но и может указывать на снижение резервных способностей организма и нарушение формирования общих адаптационных механизмов у новорождённых с СФВО.

Отличительной особенностью новорождённых 1-й группы по сравнению с новорождёнными с физиологическим течением раннего неонатального периода было значительное повышение содержания в крови провоспалительных медиаторов ИЛ-8, СРБ, sICAM-1. По мнению ряда авторов, причиной прогрессирующего системного воспалительного ответа, в том числе СФВО, является несбалансированность провоспалительного и компенсаторного противовоспалительного ответов [30]. В связи с этим мы проанализировали содержание в кро-

ви новорождённых противовоспалительных медиаторов ИЛ-10 и ТФР-бета, продуцируемых Foxp3+ T-регуляторными клетками [12].

Нам не удалось установить наличие корреляционных связей с исследуемыми клиническими и лабораторными параметрами и статистически значимых различий в содержании ТФР-бета. Возможно, это является следствием сниженной продукции данного медиатора или ограниченностью детекционных возможностей метода ИФА, который мы использовали для определения содержания данного медиатора. Это, в частности, подтверждается исследованиями Schultz С. С. и соавт., продемонстрировавшими возможность обнаружения ТФР-бета в детектируемых количествах только в цитоплазме и на клеточной поверхности методом поточной цитометрии [26].

Отражением сниженной продукции ИЛ-10 могут быть полученные нами данные о том, что у новорождённых 1-й группы продукция ИЛ-10 возросла только в 2–3 раза по сравнению со здоровыми, в то время как содержание ИЛ-8 увеличивалось в 5–7 раз. Известно, что моноциты новорождённых при стимуляции липополисахаридом продуцируют значительно меньшее количество ИЛ-10, чем необходимо для подавления продукции ИЛ-8 [10], что, возможно, и обуславливает неспособность компенсаторного воспалительного ответа противостоять системной активации воспаления.

Наряду с этим существуют данные о том, что ИЛ-10 в присутствии липополисахарида на 300% увеличивает продукцию ИЛ-8 [11]. Это не позволяет ограничивать роль ИЛ-10 только участием

в супрессии воспалительного ответа. Выявленная нами корреляция между уровнем ИЛ-10 и выраженностью ПОН, более высокое исходное содержание ИЛ-10 в крови умерших новорождённых по сравнению с выжившими, а также нарастание его уровня в динамике у умерших новорождённых позволяет предполагать его роль в развитии неблагоприятного исхода. Подтверждением этому могут служить результаты ряда исследований, продемонстрировавших прогностическую значимость повышения уровня ИЛ-10 в крови новорождённых в развитии сепсиса [27] и бронхолёгочной дисплазии [8, 20].

Определённый интерес представляет отсутствие у новорождённых 1-й группы существенной динамики содержания ИЛ-10 по мере снижения примерно в 4 раза уровня ИЛ-8 и стихания клинических проявлений ССВО. Это сопровождалось двукратным повышением концентрации sICAM-1 и появлением выраженной корреляци-

онной зависимости между содержанием ИЛ-10 и маркеров активации эндотелия sICAM-1, sE-селектина. Наряду с этим у выживших новорождённых 1-й группы отмечался рост уровня ИЛ-17, что благоприятствует формированию аутоиммунного повреждения [29].

Таким образом, клиническое улучшение состояния обследованных нами новорождённых с ССВО сопровождалось формированием определённых иммунологических паттернов, а именно супрессорной направленностью иммунного ответа и активацией эндотелия, что позволяет предполагать их роль в хронизации воспалительного процесса и развитии иммунопатологических заболеваний у детей раннего возраста. Проведение дальнейших исследований в этом направлении может позволить установить механизмы возможного иммуномодулирующего воздействия, направленного на гармонизацию иммунного ответа у новорождённых, перенесших ССВО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гриноу А., Осборн Дж., Сазерленд Ш. Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции.— М.: Медицина.— 2000.— 288 с.
2. Дегтярёва М.В., Володин Н.Н., Бахтиян К.К. и соавт. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология.— 2000.— Т 2., №1.— С. 69–75.
3. Малиновская В.В., Гусева Т.С., Паршина О.В. и соавт. Интерфероновый статус недоношенных новорождённых с клиническими признаками внутриутробной инфекции и его коррекция препаратом рекомбинантного интерферона-А2 (Вифероном). Российский аллергологический журнал.— 2008.— №6.— С. 74–81.
4. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция.— СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.— 184 с.
5. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2-х т. / Н.П. Шабалов.— Т. II.— 4-е изд., испр. и доп.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 656 с.
6. Bashiri A., Burslein E., Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review // J. Perinat. Med.— 2006.— Vol. 34.— P. 5–12.
7. Blahnik M., Ramanathan R., Riley C.R. et al. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and IL-10 production by lung macrophages from preterm and term neonates // *Pediatr. Res.*— 2001.— Vol. 50.— P 726–731.
8. Caringo A., Tesoriero L., Cayabyab R. et al. Constitutive IL-10 expression by lung inflammatory cells and risk for bronchopulmonary dysplasia // *Pediatr. Res.*— 2007.— Vol. 61.— P. 197–202.
9. D'Alquen D., Kramer B.W., Seidenspinner S. et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funicitis // *Pediatr. Res.*— 2005.— Vol. 57.— P. 263–269.
10. Davidson D., Miskolci V., Clark D.C. et al. Interleukin-10 production after pro-inflammatory stimulation of neutrophils and monocytic cells of the newborn. Comparison to exogenous interleukin-10 and dexamethason levels needed to inhibit chemokine release // *Neonatology.*— 2007.— Vol. 92(2)— P. 127–133.
11. Debeaux A.C., Maingay J.P., Ross J.A. et al. Interleukin-4 and interleukin-10 increase endotoxin-stimulated human umbilical vein endothelial cell interleukin-8 release // *J. Interferon Cytokine Res.*— 1995.— Vol. 15.— P. 441–445.
12. Fernandez M.A., Puttur F.K., Wang Y.M. T regulatory cells contribute to the attenuated primary CD8+ and CD4+ T cell response to herpes simplex virus type 2 in neonatal mice // *The Journal of immunology.*— 2008.— Vol. 180.— P. 1556–1564.
13. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 6(1)— P. 2–8.
14. Gomez R., Chezzi F., Romero R. et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1997.— Vol. 176.— P. 514.
15. Gomez R., Romero R., Chezzi F. et al. The fetal inflammatory response syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1998.— Vol. 179.— P. 194–202.
16. Haque K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn // *Pediatr. Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 6 (Suppl. 1)— P. 545–549.

17. *Krishnaswamy G., Kelley J., Yerra L., et al.* Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease // *Journal of interferon and cytokine research.*— 1999.— Vol. 19.— P. 91–104.
18. *Lahra M.M., Gordon A., Jeffery H.E.* Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2007.— Vol. 196.— P. 229.e1–229.e4.
19. *Okazaki K., Nishida A., Kato M. et al.* . Elevation of cytokine concentrations in asphyxiated neonates // *Biol. Neonate.*— 2006.— Vol. 89(3).— P. 183–189.
20. *Paananen R., Husa A.K., Vuolteenaho R. et al.* Blood cytokines during peri-natal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.*— 2009.— Vol. 154(1).— P. 39–43.
21. *Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E. et al.* Funicitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.*— 2002.— Vol. 11.— P. 18–25.
22. *Park C., Moon K.C., Park J.S. et al.* The involvement of human amnion in histologic chorioamnionitis is an indicator that a fetal and an intra-amnionic inflammatory response is more likely and severe: clinical implications // *Placenta.*— 2009.— Vol. 30.— P. 56–61.
23. *Peoples J.D., Cheung S., Nesin M. et al.* Neonatal cord blood subsets and cytokine response to bacteria antigens // *Am. J. Perinatol.*— 2009.— Vol. 26(9).— P. 647–657.
24. *Philbin V.J., Levy O.* Development biology of the innate immune response: implications for neonatal and infant vaccine development // *Pediatr. Res.*— 2009.— Vol. 65(5 Pt 2).— P. 98R–105R.
25. *Romagnoli C., Frezza C., Cingolani A. et al.* . Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis // *Eur. J. Pediatr.*— 2001.— Vol. 160(6).— P. 345–350.
26. *Schulz C., Temming P., Bucsky P. et al.* Immature anti-inflammatory response in neonates // *Clin. Exp. Immunol.*— 2004.— Vol. 135.— P. 130–136.
27. *Shervin C., Broadbent R., Young S. et al.* . Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis // *Am. J. Perinatol.*— 2008.— Vol. 25(10).— P. 629–636.
28. *Skapenko A., Leipe J., Lipsky P.J. et al.* The role of the T cells in autoimmune inflammation // *Arthritis research and therapy.*— 2005.— Vol. 7, Suppl. 2.— P. S4–S14.
29. *Wilson N.J., Boniface J.R., Chan B.S. et al.* . Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells // *Nat. Immunol.*— 2007.— Vol. 8.— P. 930–937.
30. *Zhang B., Ohtsuka Y., Fujii T. et al.* Immunological development of preterm infants in early infancy // *Clinical and experimental immunology.*— 2005.— Vol. 140.— P. 92–96.

УДК 616-089.5:616.432-006

Рецензент — профессор В.А.Корячкин

адрес: *Аверьянов Дмитрий Александрович, dimonmed@mail.ru*

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОБЩЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ АНЕСТЕЗИЙ ПРИ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНЫХ УДАЛЕНИЯХ ОПУХОЛЕЙ АДЕНОГИПОФИЗА

Д.А.Аверьянов, В.Ю.Чербило, В.И.Шаталов, А.В.Щеголев
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

EVALUATION OF THE IMPACT OF GENERAL AND COMBINED ANESTHESIA ON TRANSSPHENOIDAL PITUITARY SURGERY STRESS-RESPONSE

D.A.Averyanov, V.Y.Cherebillo, V.I.Shatalov, A.V.Schegolev
Kirov Russian Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Актуальность: При трансфеноидальной хирургии гипофиза развивается выраженная стресс-реакция организма больного, трудно купируемая фентанилом. Целью исследования явилось определение этапа оперативного вмешательства, во время которого развивается стресс-реакция и оценка вклада дополнительной местной анестезии в попытке справиться с этой реакцией. Методы: 62 пациентам была выполнена операция на гипофизе с помощью эндоназального эндоскопического трансфеноидального доступа. Всем больным индукция в анестезию выполнялась с пропофолом и поддерживалась вентиляцией закисно-кислородной смесью и севофлураном. Аналгезия достигалась болюсным введением фentanila. Больные были разделены на 2 группы. Больным 2 группы в дополнение к общей анестезии под контролем эндоскопа проводилась инфильтрация места коагуляции 2% лидокаином. Для миорелаксации использовался пипекуроний. Одновременное повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений и метаболизма расценивались как стресс-реакция. Результаты: у первой группы больных максимальная стресс-реакция наблюдалась во время коагуляции слизистой и резекции передней стенки клиновидной пазухи. У второй группы стресс-реакция отсутствовала. Имело место клинически не выраженное, но статистически значимое увеличение частоты сердечных сокращений. Заключение: местная инфильтрационная анестезия лидокаином может быть использована для профилактики стресс-реакции во время трансфеноидальных удалений новообразований гипофиза.

Ключевые слова: трансфеноидальная хирургия, гипофиз, анестезия, севофлуран.

Background: There is a known severe stress-response during transsphenoidal pituitary surgery, which is hardly coped with fentanyl. The aim of this study was to determine the stage of the operation during which this stress-reaction takes place and evaluate contribution of additional local anesthesia in elimination of it. Methods: 62 patients underwent endonasal endoscopic transsphenoidal microsurgery. In all the patients, general anaesthesia was induced with propofol and maintained with nitrous oxide-oxygen, sevofluran. Analgesia was achieved with phentanyl boluses. Patients were divided into 2 groups, where the second group have got an additional mucosal 2% lidocaine infiltration of further coagulation place under endoscopic control. Pipecuronium was used for neuromuscular blockade. Stress-response was determined as a simultaneous arterial blood pressure, heart rate, metabolism elevation. Results: In the first group, maximum stress-response occurred on the stage of mucosal coagulation and anterior sphenoidal wall resection. In the second group stress-response didn't occur. There was a statistically but not clinically significant heart rate response. Conclusion: Local nasal lidocaine infiltration can be used to avoid stress-response during endonasal endoscopic transsphenoidal pituitary surgery.

Key words: transsphenoidal, pituitary, stress-response, anesthesia, sevofluran.

Частота встречаемости новообразований гипофиза составляет по данным разных авторов от 6,7% до 24% от всех новообразований головного мозга [4]. Для большинства пациентов с этой патологией единственным вариантом лечения яв-

ляется хирургическое удаление опухоли. В настоящее время в практику внедрена методика эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления этих новообразований. Данный способ оперативного вмешательства обла-

дает преимуществом перед резекцией аденом транскраниальным доступом в связи со своей низкой травматичностью, что позволило существенно улучшить результаты оперативных вме-

рандомизации. Распределение больных по возрасту, полу, общесоматическому состоянию, оценивавшемуся по ASA, характеру опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам

Характеристики		Средние значения показателей	
		группа 1	группа 2
Пол	мужчины, (n)	19	18
	женщины, (n)	12	13
Средний возраст, (лет)		40 (33–47)	47 (38–55)
Средний индекс массы тела, (кг/м ²)		26 (23–28)	25 (22–29)
Тяжесть состояния по ASA, (n)	I	8	9
	II	23	22
Соматотропиномы, (%)		21	30
Пролактиномы, (%)		13	23
Гормонально неактивные, (%)		66	57

шательств, уменьшить летальность, количество рецидивов заболевания, послеоперационных осложнений, снизить количество койко-дней [5].

Для анестезиологического обеспечения данного вида вмешательств применяется общая анестезия, проводимая по тем же принципам, которые используются для других нейрохирургических операций, сопровождающихся краниотомиями [5]. Одной из особенностей эндоскопических эндоназальных трансфеноидальных аденомэктомий является развитие в интраоперационном периоде гемодинамических сдвигов, которые выходят за пределы допустимых колебаний и плохо поддаются медикаментозной коррекции [3]. Причины этих сдвигов являются не совсем ясными. К наиболее вероятным из них следует отнести недостаточный уровень анальгезии, который не обеспечивает необходимую антиноцептивную защиту организма, или изменение гормонального фона пациента в момент манипуляции на железе.

В большинстве руководств, так или иначе затрагивающих тему анестезии при операциях трансфеноидальным доступом [1, 2, 6, 7, 8], нет однозначных рекомендаций о выборе наиболее оптимальной методики, позволяющей профилировать развитие нежелательных гемодинамических сдвигов. Кроме того, практически нет исследований, посвященных их сравнительному анализу.

Целью исследования явилось сравнение влияния на гемодинамику общей комбинированной анестезии и сочетанной анестезии, проведенной по той же методике, с добавлением местной инфильтрационной анестезии лидокаином.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 больных мужского и женского пола с новообразованиями гипофиза. Все пациенты были разделены на две группы методом простой

Таким образом, из представленных данных видно, что группы были исходно сопоставимы по этим показателям.

Всем больным в предоперационном периоде выполнялась стандартная премедикация, включавшая пероральный прием препаратов группы бензодиазепинов вечером накануне операции и внутримышечное введение трамадола, димедрола и сибазона за 45 минут до операции. По прибытию в операционную эффект премедикации у всех обследуемых больных был удовлетворительным. На столе премедикация дополнялась введением атропина в расчетных дозировках 0,006 мг/кг.

Во время операции осуществлялось неинвазивное измерение артериального давления (АД), мониторинг ЭКГ с подсчетом частоты сердечных сокращений (ЧСС), непрерывная пульсоксиметрия, мониторинг вдыхаемых/выдыхаемых газов, включавший O₂, CO₂ и применявшиеся в ходе анестезии ингаляционные анестетики. Кроме того, проводилась оценка глубины анестезии с применением методики анализа среднелатентных слуховых вызванных потенциалов с расчетом индекса AAI монитором Alaris.

В обеих группах индукция в анестезию выполнялась внутривенным введением пропофола 1 мг/кг, фентанила 5 мкг/кг. Миорелаксация обеспечивалась введением ардуана 0,06 мг/кг. После выполнения интубации трахеи поддержание анестезии проводилось ингаляцией закиси азота (etN₂O=66%), севофлюрана (etSev=0,8–1,1) с целевыми цифрами индекса AAI=15–25. Анальгетический компонент обеспечивался за счет дробного введения фентанила по 0,1 мг перед началом коагуляции слизистой и далее через каждые 20 минут. Кроме того, во 2 группе хирургом под контролем эндоскопа выполнялась местная ин-

фильтрационная анестезия раствором лидокаина 2% — 6 мл слизистой задней стенки носоглотки в зоне последующего оперативного доступа.

Искусственная вентиляция легких проводилась аппаратом Drager Fabius с параметрами вентиляции, подобранными для обеспечения нормокапнии до начала хирургических манипуляций, и неизменными в течение всего времени анестезии.

Для оценки характера анестезии были выбраны следующие этапы анестезии: I — стабилизация состояния после индукции в анестезию до начала хирургических манипуляций (исходное состояние), II — коагуляция слизистой и резекция передней стенки клиновидной пазухи, III — резекция задней стенки и разрез твердой мозговой оболочки, IV — резекция аденомы гипофиза.

Статистическая обработка полученных данных производилась путем внутригруппового и межгруппового сравнения. В связи с распределением, отличающимся от нормального, были использованы непараметрические критерии Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты исследования. При анализе полученных результатов в первой группе было установлено, что во время II этапа у большинства больных наблюдалась одновременное быстрое возрастание АДср, ЧСС и etCO_2 (табл. 2). Полученные различия при внутригрупповом сравнении носили статистически значимый характер ($T=4$,

При межгрупповом сравнении АДср на I этапе статистических различий выявлено не было ($U=136$, $Z=-0,445$, $p=0,656$). На II этапе АДср в первой группе было статистически значимо выше, чем во второй группе и в среднем превышало его на 24% ($U=85$, $Z=-2,125$, $p=0,034$). Уровень etCO_2 в первой группе на этапе коагуляции слизистой и резекции передней стенки клиновидной пазухи так же было достоверно выше, чем во второй ($U=57,5$; $Z=-5,932$, $p<0,001$). На остальных этапах исследования различий по этим показателям выявлено не было. Значения ЧСС в обеих группах не отличались между собой на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, все эпизоды гемодинамических сдвигов, возникших в первой группе, проявившихся в увеличении АДср, ЧСС, а также возрастание etCO_2 , произошли на этапе коагуляции слизистой и резекции передней стенки клиновидной пазухи, т.е. на этапе доступа к новообразованию.

Увеличение АД и ЧСС является одним из типовых вариантов реакции организма на болевой раздражитель. На основании увеличения etCO_2 делался вывод о возрастании у пациента метаболизма. С учетом полученных данных, принимая во внимание тот факт, что глубина анестезии в этот момент была достаточной и никаких манипуляций непосредственно на железе не проводилось, нами было предположено, что основной причиной выявлен-

Таблица 2

Динамика АДср, ЧСС, etCO_2 на этапах исследования

Показатель	Группа	I этап	II этап	III этап	IV этап
АДср, (мм.рт.ст)	1	75 (61–81)	99 (85–107)*	84 (75–95)	79 (72–86)
	2	80 (63–100)	75 (65–80)	83 (72–92)	80 (71–90)
ЧСС, (уд. в мин.)	1	66 (57–79)	75 (61–81)*	67 (57–79)	70 (60–79)
	2	65 (60–83)	75 (64–91)*	66 (57–79)	67 (62–74)
etCO_2 , (мм.рт.ст)	1	35±1	38±1*	35±1	34±1
	2	35±1	35±1	34±1	34±1

* — статистически значимые различия по сравнению с I этапом ($p<0,05$).

$Z=-4$, $p<0,001$; $T=0$, $Z=-3,74$, $p<0,001$; $T=1,5$, $Z=-4,78$, $p<0,001$ соответственно). К III этапу эти различия утрачивались и значения АДср, ЧСС и etCO_2 статистически не отличались от исходных. На IV этапе также не было выявлено изменений исследуемых показателей в сравнении с I этапом. При этом на протяжении всей операции индекс ААИ оставался в пределах 15–25.

Во второй группе изменения исследуемых показателей не носили статистически значимого характера на всех этапах исследования за исключением увеличения ЧСС в момент коагуляции слизистой и резекции передней стенки клиновидной пазухи ($T=6,5$, $Z=-2,5$, $p=0,011$). При этом индекс ААИ также как и в первой группе оставался в пределах 15–25.

ных изменений является формирование у пациента стресс-реакции вследствие недостаточной аналгезии. Дополнительным фактом, подтверждающим наше предположение, является отсутствие этих изменений при проведении сочетанной анестезии, дополняющей аналгетический компонент за счет местного введения анестетика в зону доступа.

Выводы:

1. Наиболее травматичным этапом хирургического вмешательства при трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза является этап коагуляции слизистой и трепанации передней стенки клиновидной пазухи.

2. Комбинированная анестезия с использованием севофлюрана, закиси азота, фентанила не позволяет в полной мере обеспечить достаточ-

ный уровень анальгезии во время трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза.

3. Для уменьшения стресс-реакции организма больного во время наиболее травматичного эта-

па операции в дополнение к анестезии с применением севофлюрана, закиси азота, фентанила целесообразно использовать местную инфильт-рационную анестезию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Морган Дж. Эдвард, Мэвид С. Михаил* Клиническая анестезиология — Москва: «Бином», 2005 г.
2. *Руководство по анестезиологии и реаниматологии* // Под ред. Полушина Ю.С. — СПб. : «Литер», 2005 г.
3. *Рылова А.В., Лубнин А.Ю., Салова Е.М., Файзуллаев Р.Б.* Ксеноновая анестезия при трансназальном эндоскопическом удалении гигантских аденом гипофиза // Тезисы 9-й сессии МНОАР.— 2008 г.— С. 34.
4. *Чербило В.Ю., Полежаев А.В., Гофман В.Р.* Совершенные аспекты эндоскопической трансфеноидальной хирургии опухолей гипофиза / Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии / Под ред. В.Е.Парфенов, Д.В.Свистов.— СПб., 2008.
5. *Чербило В.Ю.* Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза // Автореф.дисс. ... докт. мед. наук.— СПб: [б.н.], 2008 г.
6. *Lim M., Williams D., Maartens N.* Anaesthesia for pituitary surgery // *Journal of Clinical Neuroscience.* — 2006. — Т. 13. — P. 413–418.
7. *Nemergut E.C., Dumont A.S., Barry U.T., Laws E.R.* Perioperative Management of Patients Undergoing Transsphenoidal Pituitary Surgery // *Anesth Analg.*— 2005.— Vol. 101.— P. 1170–1181.
8. *Smith M., Hirsch N.P.* Pituitary disease and anaesthesia. // *Br J Anaesth.*— 2000.— Vol. 85.— P. 3–14.

УДК 615.851:616.12-089.168.1

Рецензент — профессор В.А.Корячкин

адрес: Тигран Петросян, *drtigran@mail.ru*

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ И АФФЕКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Т.Г.Петросян, В.А.Мазурок, Т.В.Решетова, Г.Н.Васильева

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

TREATMENT ALGORITHM OF EARLY POSTOPERATIVE COGNITIVE AND AFFECTIVE DISORDERS IN PATIENTS UNDERWENT HEART SURGERY

T.G.Petrosyan, V.A.Mazurok, T.V.Reshetova, G.N.Vasil'eva

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

© Коллектив авторов, 2010 г.

Показано, что когнитивные и аффективные нарушения в периоперационном периоде у кардиохирургических больных встречаются с высокой частотой вне зависимости от использования ИК и вида оперативного вмешательства. Их развитие может приводить к немотивированным, иногда фатальным, действиям: удалению катетеров и т.д. Прогностическим фактором развития пограничных расстройств ЦНС является высокий балл по системе оценки риска летальности EuroSCORE. Привлечение родственников больных в раннем послеоперационном периоде — важный немедикаментозный реабилитационный ресурс, уменьшающий ситуационную тревожность, улучшающий социальную устроенность пациентов и снижающий психоэмоциональную нагрузку персонала.

Ключевые слова: когнитивная дисфункция, аффективные нарушения.

Perioperative cognitive and affective disorders in patients underwent open heart surgery appear very often, and cardiopulmonary bypass usage or type of surgery do not affect its frequency. Cognitive dysfunction may be the cause of their unmotivated acts (catheter removal and etc.) with sometimes fatal consequences. High EuroSCORE figure is the prognostic risk factor of cognitive dysfunction development. Patients' relatives staying at ICU are important non-drug resource for social wellbeing improving and personnel psychoemotional burden decreasing.

Key words: cognitive disorders, affective dysfunction.

Послеоперационные расстройства центральной нервной системы (ЦНС), проявляющиеся в нарушении познавательной и аффективной сфер (послеоперационная когнитивная дисфункция, астения, депрессия, тревожность), являются серьезной и дорогостоящей проблемой в современной кардиохирургии (Roach G.W. et al., 1996). Эмоциональные и когнитивные расстройства могут ухудшать течение послеоперационного периода и, что не менее важно, отрицательно влиять на качество жизни пациентов, перенесших операцию на открытом сердце (Смулевич А.Б., 2003; Newman M.F. et al., 2001; Gao L. et al., 2005). Частота послеоперационной когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций, согласно данным разных авторов, составляет от 50 до 80% на момент выписки, от 20 до 50% — через 6 недель после операции, и от 10 до 30% — через 6 месяцев после операции (Selnes O.A., 1999; Newman M., et al., 2001). Очевидно, что такой разброс показателей обусловлен, с одной стороны, сложностью в вы-

явлении послеоперационных аффективных и когнитивных расстройств, а с другой — отсутствием единообразия в трактовке послеоперационных когнитивных и эмоциональных нарушений.

В руководствах и периодических публикациях основное внимание уделяется психопатологическим расстройствам пациентов после перевода из блока интенсивной терапии (Смулевич А.Б., 2003; Murkin J.M., et al., 1995; Selnes O.A., 1999; Newman M., et al., 2001), тогда как исследований, направленных на выявление и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) в период нахождения кардиохирургических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), найти не удалось. Актуальность данной проблемы для анестезиологов-реаниматологов обусловлена тем, что ранние послеоперационные когнитивные и аффективные нарушения у пациентов увеличивают и сложность работы, и психоэмоциональную нагрузку на персонал ОРИТ (Cubriilo-Turek M., et al. 2006).

Интерес к изучению этих послеоперационных осложнений остается высоким. Свидетельством тому является значительное количество как зарубежных, так и отечественных публикаций, появившихся в последние годы. Тем не менее, до настоящего времени нет единого мнения о возможных причинах и факторах риска, способствующих возникновению послеоперационных когнитивных и аффективных нарушений, методах их профилактики и коррекции, что актуализирует исследования в данном направлении (Murkin J.M., et al., 1995; Arrow smith J.E., et al., 2000; Gao L., et al., 2005).

Цель исследования — оптимизация ведения кардиохирургических больных в периоперационном периоде с учетом когнитивных и аффективных нарушений.

Материалы и методы. 146 кардиохирургических пациентов были включены в проспективное исследование.

Больных, перенесших реваскуляризацию миокарда на работающем сердце (95 чел.), разделили на следующие группы: 33 пациентам (1 группа) во время анестезиологического обеспечения и в послеоперационном периоде коррекцию аффективных и когнитивных нарушений не проводили; у 21 больного (2 группа) во время анестезии использовали лидокаин в максимальных антиаритмических дозах по методике D.Wang и соавт. (2002) — за 5 мин до вскрытия перикарда внутривенно медленно вводили лидокаин в дозе 1,5 мг/кг с последующей постоянной инфузией со скоростью 4 мг × мин⁻¹ в течение всей операции; 21 пациенту (3 группа) в послеоперационном периоде провели 10-дневный курс лечения инстеноном (по 2,0 мл внутримышечно 1 раз в день).

В 4 группу включили 20 пациентов, которым провели немедикаментозную коррекцию когнитивных и аффективных нарушений. Родственников пациентов обучили доступным методам диагностики неадекватного поведения больных и психологической поддержке, соответствующей тактике содружественных с персоналом методам психологической коррекции. У пациентов этой группы дополнительная психологическая поддержка со стороны близких начиналась во время нахождения в ОРИТ.

Пациентов (51 человек), перенесших кардиохирургические вмешательства с использованием экстракорпорального кровообращения (ЭКК), распределили на 2 группы: у 21 больного (5 группа) выполнена реваскуляризация миокарда; у 30 (6 группа) — коррекция клапанного дефекта.

Всем больным проводили однотипное анестезиологическое пособие: премедикация (бензодиазепины), тотальная внутривенная анестезия (пропофол, фентанил), миоплегия (пипекурониум бромид) и управляемое дыхание.

В двух контрольных точках — за день до операции и перед выпиской из стационара — изучали качество жизни, когнитивную и аффективную сферы. Перед переводом пациента из ОРИТ на профильное отделение оценивали только когнитивную функцию. Исследование качества жизни осуществляли с помощью опросника Kurihara M. (1990), адаптированного для использования у россиян (Гурин Н.Н., 1999).

Изучение когнитивной сферы проводили с помощью теста свободной сортировки Гарднера, субтеста А «Trail-Making test», методики исключения слов и воспроизведения цифр — 5-й субтест «Методики Векслера для исследований интеллекта взрослых (W AIS)». Снижение количественного показателя хотя бы по одной методике более чем на 20% от исходного дооперационного уровня трактовали как когнитивную дисфункцию.

Аффективную сферу оценивали шкалами: депрессии Готланд; астении (из ММПИ); реактивной и личностной тревожности Спилберга — Ханина.

Не включали в исследование больных с предшествующими кардиохирургическими операциями, тяжелыми неврологическими расстройствами и психическими заболеваниями (в т.ч. наркотической и алкогольной зависимостью), а также серьезным дефицитом зрения и слуха.

Группы были сопоставимы по демографическим и основным клиническим характеристикам.

Статистический анализ выполнялся в пакетах статистических программ Excel и SigmaStat 3.0. Использовались критерии Стьюдента, Мак-Нимара, Уилкоксона, Манна-Уитни, Крускала-Уоллисса, χ^2 , точный метод Фишера. Связь между признаками оценивалась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У обследованных пациентов не было выявлено грубых церебральных нарушений (делирий, острый психоз, транзиторная ишемическая атака, инсульт) в послеоперационном периоде.

Аффективные нарушения были выявлены у значительной доли изученных пациентов. Признаки депрессии на дооперационном этапе обнаружены у 18 (12,3%) из 146 кардиохирургических больных, перед выпиской из стационара — у 19 (13,0%). Высокая ситуационная тревожность определялась у 67 (45,9%) из 146 пациентов до операции и у 53 (36,6%) — после операции. Дооперационная высокая личностная тревожность выявлялась у 70 (47,9%) из 146 кардиохирургических больных, послеоперационная — у 71 (48,6%).

Когнитивная дисфункция отмечалась во всех группах пациентов на этапах перевода из блока

кардиореанимации на профильное отделение (60,0–76,2%) и при выписке из стационара (46,7–66,7%).

Статистический анализ показал, что на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции не оказывают влияния возраст, пол, уровень образования, вредные привычки (курение), наличие сопутствующей патологии. Не были диагностически и прогностически значимы и показатели клинического и биохимического исследования крови, фракция изгнания левого желудочка.

Особенности интра- и послеоперационного периодов: дозы препаратов для анестезии (фентанила, пропофола, пипекурониума бромида); длительность пережатия коронарных артерий, объем кровопотери и трансфузии эритроцитов, параметры ЭКК, потребность в катехоламинах,

логистической системы оценки риска EuroSCORE с до- и послеоперационными уровнями депрессии, ситуационной и личностной тревожностью. Согласно полученным данным, в случае набора 5 и более баллов по шкале EuroSCORE, у больных в периоперационном периоде аффективные нарушения выявляются с высокой частотой: послеоперационная депрессия в более чем 20% случаев; высокие уровни ситуационной и личностной тревожности — в более чем 80% случаев.

Кроме того, определялась достоверная обратная корреляционная зависимость оценки по системе EuroSCORE с периоперационными результатами воспроизведения цифр — 5-й субтест «Методики Векслера для исследования интеллекта взрослых (WAIS)» (табл. 1).

Таблица 1

Статистически значимые корреляционные взаимосвязи системы EuroSCORE с результатами воспроизведения цифр

Сравниваемые с EuroSCORE показатели (n=84)	rs (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)	p
Результаты воспроизведения цифр до операции	–0,273	<0,05
Результаты воспроизведения цифр в ОРИТ	–0,313	<0,01
Результаты воспроизведения цифр перед выпиской из стационара	–0,277	<0,05

так же как и продолжительность респираторной поддержки и длительность лечения в ОРИТ и пребывания в стационаре не выявили диагностического или прогностического значения в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции.

Во всех группах больных не выявлялись статистически значимые взаимосвязи ПOKД с до- и послеоперационными показателями качества жизни, астении, депрессии, ситуационной и личностной тревожности. Исключение составили пациенты, перенесшие коррекцию клапанного порока сердца в условиях ЭКК (6 группа). Выявляющаяся на момент выписки когнитивная дисфункция была достоверно взаимосвязана с низкими дооперационными показателями работоспособности ($p < 0,05$) и высокой личностной тревожностью ($p < 0,01$). Эта взаимосвязь сохранялась и с низкой работоспособностью ($p < 0,05$), и ситуационной тревожностью ($p < 0,01$) после выполненного вмешательства. Кроме того, в 6 группе познавательные нарушения перед выпиской из стационара были достоверно взаимосвязаны с пониженными в послеоперационном периоде общими показателями качества жизни ($p < 0,01$) и состояния здоровья ($p < 0,01$).

В 1, 5 и 6 группах больных (84 человека), где коррекция пограничных расстройств ЦНС не проводилась, были выявлены достоверные ($p < 0,05$) прямые корреляционные взаимосвязи

Отличий в аффективной сфере и качестве жизни как до, так и после операции так же не было выявлено и между группами. Исключение составили пациенты 4 группы, с которыми предварительно провели беседу и обеспечили дополнительную опеку родственниками. Перед выпиской из стационара у этих больных достоверно улучшились показатели социальной устроенности ($p < 0,01$) и уменьшилась ситуационная тревожность ($p < 0,01$) по сравнению с дооперационными данными.

Согласно нашим данным, применение искусственного кровообращения (ИК) не влияло на частоту развития когнитивной дисфункции на этапах пребывания в ОРИТ и выписки из стационара, что подтверждается отсутствием межгрупповых и внутривнутригрупповых отличий при сравнении с больными, перенесшими реваскуляризацию миокарда на работающем сердце. Этот факт согласуется с результатами недавних работ, где так же не выявилась взаимосвязь ЭКК с ПOKД (Hernandez F. et al., 2007; Sw eet J. et al., 2008; van Dijk D. et al., 2004).

Анализ полученных результатов позволяет предположить, что у больных с клапанной патологией предикторами сохраняющейся на момент выписки из стационара ПOKД являются высокая дооперационная личностная тревожность и низкие показатели работоспособности (один из критериев качества жизни). Отсутствие подобных

взаимосвязей у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, возможно, объясняется выраженностью проявлений системного атеросклероза. По мнению некоторых авторов, нарушения липидного обмена являются самостоятельным фактором риска развития ПОКД (Roach G. et al., 1996), что может затушевывать взаимосвязь познавательной дисфункции с аффективным статусом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Напротив, отсутствие церебрального атеросклероза у пациентов с клапанной коррекцией позволяет лучше выявлять возможную связь аффективных и когнитивных расстройств.

Негативное влияние послеоперационных познавательных нарушений на общий показатель качества жизни и общее состояние здоровья у пациентов, перенесших коррекцию клапанного дефекта, еще раз подтверждает результаты зарубежных исследований, где было показано, что послеоперационные пограничные расстройства ЦНС отрицательно влияют на качество жизни больного (Gao L. et al., 2005; Newman M. et al., 2001). С учетом того, что пациент оценивает у спешность лечебно-диагностического процесса, в частности, с точки зрения того, насколько лучше или хуже становится его самочувствие в результате вмешательства (Логунов К.В., 1999), — послеоперацион-

В нашем исследовании отсутствовал эффект от фармакологической коррекции пограничных расстройств ЦНС. Возможно, это объясняется методологическим отличием проведенного нами исследования от работ D.Wang с соавт. (2002) и Н.Ю.Ефимовой с соавт. (2002), где лидокаин и инстенон применялись у пациентов с реваскуляризацией миокарда в условиях ЭКК.

Не менее значимым представляется тот факт, что в группе пациентов с дополнительной опекой со стороны родственников (4 группа) мы выявили статистически значимое улучшение показателей ситуационной тревожности и социальной устроенности (один из критериев, оценивающих качество жизни) перед выпиской из стационара. Это демонстрирует возможность эффективной коррекции ранних послеоперационных когнитивных и аффективных нарушений посредством немедикаментозных ресурсов.

Наконец, полученные нами данные позволяют предположить, что у пациентов с суммой баллов по системе оценки риска EuroSCORE 5 и более (высокий риск) вероятность наличия аффективных расстройств значимо повышается. У таких больных целесообразно проведение дополнительного психоневрологического обследования с целью ранней диагностики и возможной



Рисунок. Алгоритм ведения кардиохирургических больных с периоперационными когнитивными и аффективными нарушениями.

ное ухудшение качества жизни (вне зависимости от того, какое осложнение послужило причиной) может поставить под сомнение эффективность выполненного вмешательства и, в свою очередь, будет способствовать снижению комплаентности к послеоперационным рекомендациям.

Во всех группах больных высокая частота проявления когнитивной дисфункции на этапе перевода из ОРИТ в профильное отделение, в сравнении с ПОКД перед выпиской из стационара, вероятно, объясняется остаточным действием препаратов, использовавшихся в анестезиологическом обеспечении, а так же хирургическим стрессом.

коррекции пограничных расстройств ЦНС. Полученные данные демонстрируют диагностическую значимость системы EuroSCORE, распространяющуюся за пределы прогнозирования возможных осложнений и летального исхода.

Полученные нами результаты и данные литературных источников позволили создать алгоритм ведения кардиохирургических больных с периоперационными когнитивными и аффективными нарушениями (рисунок).

Отправной точкой предлагаемого алгоритма является оценка риска летальности по системе EuroSCORE.

1. В случае набора 5 баллов и выше по системе EuroSCORE пациентам на дооперационном этапе необходимо исследование уровней тревожности и депрессии. Экспресс-диагностику эмоциональной сферы целесообразно осуществлять с использованием шкалы депрессии Готланд и методики исследования тревожности Спилбергера-Ханина.

2. При выявлении высоких уровней тревожности или признаков депрессии необходимо провести оценку познавательной сферы, так как аффективные нарушения часто становятся следствием когнитивных расстройств, олицетворяя, таким образом, тесную взаимозависимость между ними — своего рода порочный круг («не понимаю, поэтому злюсь»).

3. Оптимальным диагностическим инструментом в этом случае является методика исключения слов и воспроизведения цифр — 5-й субтест «Методики Векслера для исследований интеллекта взрослых (WAIS)». Очень часто аффективные нарушения становятся следствием когнитивных расстройств, олицетворяя, таким образом, тесную взаимозависимость между ними — своего рода порочный круг («не понимаю, поэтому злюсь»).

4. К кардиохирургическому пациенту, набравшему 5 и более баллов по шкале EuroSCORE, и, особенно, в случае подтверждения когнитивных отклонений, требуется особая настороженность со стороны персонала ОРИТ в связи с риском непредсказуемых действий в раннем послеоперационном периоде.

5. Предложенный алгоритм построен на осознании того факта, что «неадекватное» поведение кардиохирургического больного в раннем послеоперационном периоде не всегда свидетельствует о грубом когнитивном расстройстве (делирий, психоз и т.д.) и назначение препаратов с седативным действием (опиаты, нейролептики, бензодиазепины) здесь не всегда показано, так как достоверно известно, что последние усиливают послеоперационную когнитивную дисфункцию.

6. Фармакотерапия ранних послеоперационных когнитивных нарушений (инстенон, лидокаин) — неэффективна.

7. Вследствие того, что внешне «адекватный» пациент способен совершать немотивированные поступки (особенно опасные с учетом нахождения больного в ОРИТ!) целесообразно раннее привлечение к уходу близких пациента, специально обученных психологическому сопровождению. Присутствие родных в период нахождения больного в ОРИТ в подавляющем большинстве случаев позволяет избежать фиксации пациента и назначения препаратов с седативным действием.

8. Учитывая тот факт, что анестезиолог-реаниматолог общается с пациентом и его родствен-

никами преимущественно за день до операции, для обучения последних целесообразно пользоваться «памяткой» (табл. 2). В разработанной нами «памятке» кратко и доступно описываются симптомы послеоперационных эмоциональных и интеллектуальных нарушений, а так же даются рекомендации по уходу за кардиохирургическим пациентом и в каких случаях необходимо обратиться к медицинскому персоналу.

Таким образом, суть предложенного алгоритма основана на понимании причинно-следственных взаимоотношений и возможности усиления аффективных и когнитивных нарушений: аффективные расстройства ↔ когнитивная дисфункция → усиление аффективных расстройств. Кроме того, есть все основания полагать, что использование созданного алгоритма у кардиохирургических больных с когнитивными и аффективными нарушениями позволяет уменьшать психоэмоциональную и физическую нагрузку на персонал ОРИТ и снизить финансовые затраты за счет отказа от необоснованного использования препаратов с седативным действием.

Выводы.

1. Когнитивная дисфункция встречается у большинства кардиохирургических больных (у 69,2%) на этапе перевода из блока интенсивной терапии в профильное отделение и при выписке из стационара (у 54,6%). Высокая ситуационная и личностная тревожность определяется у 36,3–48,6% кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде. Признаки депрессии на дооперационном этапе выявляются у 12,3% кардиохирургических больных, перед выпиской из стационара — у 13%.

2. У пациентов, перенесших операции на открытом сердце, не выявляется взаимосвязей между особенностями анестезиологического обеспечения, видом оперативного вмешательства, использованием искусственного кровообращения и развитием аффективных и когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде.

3. Систему оценки риска EuroSCORE можно использовать в качестве прогностического инструмента выявления периоперационных когнитивных и аффективных расстройств у кардиохирургических больных.

4. Привлечение к уходу родственников кардиохирургических больных, перенесших реваскуляризацию миокарда на работающем сердце, в раннем послеоперационном периоде с целью психологического сопровождения — уменьшает ситуационную тревожность и улучшает социальную устроенность пациентов.

5. Применение лидокаина и инстенона при операциях реваскуляризации миокарда на работающем сердце для снижения когнитивных

Памятка родственникам пациента

УВАЖАЕМЫЕ РОДСТВЕННИКИ, ДРУЗЬЯ И БЛИЗКИЕ ПАЦИЕНТА!

Спасибо за то, что Вы готовы дать пациенту самое главное для него: Ваше время и поддержку. Если требуется, персонал отделения в любой момент придет Вам на помощь.

После кардиохирургических вмешательств у некоторых больных могут отмечаться эмоциональные и интеллектуальные нарушения. Обычно такого рода отклонения кратковременны и исчезают через 3-5 дней после операции. Однако, в ближайшем послеоперационном периоде такие расстройства представляют наибольшую опасность.

Эмоциональные нарушения проявляются в виде перепадов настроения, раздражительности, беспокойстве, конфликтности. В случае возникновения подобных ситуаций не переубеждайте пациента, лучше всего постарайтесь успокоить его и отвлечь.

Возможны ситуации, когда пациент порой плохо понимает собеседника, забывает рекомендации медицинского персонала, удивляться этому не следует. При общении необходимо говорить **спокойно и отчетливо, короткими простыми предложениями**, не повышая тона. Избегайте, пожалуйста, «детского лепета», «телеграфного», «приказного» или «сюсюкающего» стилей общения.

Каждый хочет услышать то, что он хочет услышать: на вопросы пациента о будущем чаще отвечайте: «Всё должно быть хорошо».

Необходимо следить за диетой, количеством выпитой и выделенной жидкости, ежедневно контролировать вес в раннем послеоперационном периоде.

Ваша задача — помочь своему близкому вместе пережить сложности послеоперационного периода, но иногда от Вас зависит скорость оказания не только психологической поддержки, а и медицинской помощи.

Вам необходимо **сразу** обратиться к медицинскому персоналу:

- При отказе больного соблюдать рекомендации лечащего врача
- При любой неадекватности мышления, поведения
- Если пациент сегодня путает дату (месяц, год)
- Если пациент сегодня плохо ориентируется, где он находится
- Если тревога пациента не имеет оснований, а он тревожен
- Если у больного сегодня отмечается эмоциональная лабильность
- Если пациент сегодня импульсивен или вспыльчив
- Если пациент отказывается от общения с Вами. Высказывается о «чувстве обиды, жалости к себе», «чувстве усталости, бессилия»
- Если больной высказывает суицидальные мысли.

Персонал отделения анестезиологии и реанимации убежден, что вместе с Вами добьется успеха в лечении.

и аффективных нарушений в раннем послеоперационном периоде неэффективно.

б. Заблаговременное обучение родственников пациентов доступным методам психодиагностики и психологической поддержки для профилактики развития когнитивных и аффективных нарушений в ближайшем послеоперационном пе-

риоде, раннее привлечение родственников к уходу, представляя собой компоненты разработанного и апробированного алгоритма ведения кардиохирургических больных с когнитивными и эмоциональными нарушениями, позволяют снижать риск опасных осложнений, вызванных неадекватным поведением больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гурин Н.Н., Логунов К.В., Деркачев С.Н. с соавт.* Качество жизни пациентов с язвенной болезнью желудка // Российский семейный врач.— 1999.— № 1.— С. 26—30.
2. *Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. с соавт.* Профилактика нарушений мозговой перфузии и нейрокognитивной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование // Патология кровообращения и кардиохирургия.— 2002.— № 3.— С. 17—21.
3. *Логунов К.В.* Оценка эффективности лечебных и диагностических методов. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 1999.— 26 с.
4. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях. Москва: Медицинское информационное агентство, 2003.— 432 с.
5. *Cubriilo-Turek M., Roman Urek R., Turek S.* Burnout Syndrome — Assessment of a Stressful Job among Intensive Care Staff // Collegium Antropologicum — 2006.— Vol. 30.— № 1.— P.131—135.

6. *Arrowsmith J.E., Harrison M.J.G., Newman S.P. et al.* Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients // *Stroke* — 1998.— Vol. 29.— P. 2357–2362.
7. *Gao L., Taha R, Gauvin D. et al.* Postoperative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery // *Chest* — 2005.— Vol. 128.— P. 3664–3670.
8. *Hernandez F., Brown J. R., Likosky D. S. et al.* Neurocognitive Outcomes of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass: A Prospective Randomized Controlled Trial // *Ann. Thorac. Surg* — 2007.— Vol. 84.— № 6.— P. 1897–1903.
9. *Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A.* Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery // *Ann Thorac Surg* — 1995.— Vol. 59.— P. 1289–95.
10. *Newman M., Kirchner J.L., Phillips-Bute B. et al.* Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery // *N Engl J Med* — 2001.— Vol. 344.— P. 395–402.
11. *Newman M.F., Grocott H.P., Mathew J.P. et al.* Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery // *Stroke* — 2001.— Vol. 32.— № 12.— P. 2874–2881.
12. *Roach G.W., Kanchuger M., Mangano C.M. et al.* Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Bypass Surgery // *N Engl J Med* — 1996 — Vol. 335.— № 25 — P. 1857–1863.
13. *Selnes O.A., Goldsborough M.A., Borowicz L.M. et al.* Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass // *Lancet* — 1999.— Vol. 353.— P. 1601–1606.
14. *Sweet J. J., Finnin E., Wolfe P. W. et al.* Absence of Cognitive Decline One Year After Coronary Bypass Surgery: Comparison to Nonsurgical and Healthy Controls // *Ann Thorac Surg* — 2008.— Vol. 85 — P. 1571–1578.
15. *van Dijk D., Moons K.G.M., Keizer A.M.A. et al.* Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery // *Heart* — 2004.— Vol. 90.— P. 431–434.
16. *Wang D., Wu X., Li J. et al.* The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery // *Anesth. Analg* — 2002.— Vol. 95.— P. 1134–1141.

УДК 616-001.365

Рецензент — профессор Ю.С.Александрович

адрес: Прометной Дмитрий Владимирович, *prometey_d@aaanet.ru*

ШКАЛА РИСКА МЕЖГОСПИТАЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ ДЕТЕЙ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

*1,2,3 Е.А.Спиридонова, 1С.А.Румянцев, 4Ф.Г.Шаршов, 4Д.В.Прометной, 4А.В.Чернозубенко*¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Россздрава, г. Москва, Россия,²Кафедра анестезиологии-реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета, г. Москва, Россия,³Кафедра скорой медицинской помощи и интенсивной терапии Учебно-научного Центра Управления делами Президента, г. Москва, Россия,⁴Государственное учреждение здравоохранения «Областная детская больница», г. Ростов-на-Дону, Россия

SCALE OF TRANSPORTING RISK IN CHILDREN WITH TRAUMATIC INJURIES

*1,2,3 E.A.Spiridonova, 1S.A.Rumyantsev, 4F.G.Sharshov, 4D.V.Prometnoy, 4A.V.Chernozubenko*¹Federal Scientific Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation²Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russian Federation³Educational and Scientific Center of Administration of President of Russian Federation, Moscow, Russian Federation⁴Regional Children Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

© Коллектив авторов, 2010 г.

Целью настоящего исследования явилась разработка и оценка эффективности шкалы риска межгоспитальной транспортировки детей с тяжелой механической травмой. В ее основу положена шкала оценки витальных функций взрослых пострадавших в критических состояниях И.В. Братищева. В отличие от шкалы И.В. Братищева, предлагаемая шкала оценивает каждый критерий функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы в баллах: 0 — компенсация, 1 — декомпенсация. Проявлением декомпенсации являлось отклонение показателя от средневозрастных значений.

Общая оценка риска транспортировки определялась суммой баллов по каждому из критериев (минимальная оценка — 0 баллов, максимальная — 12). Эффективность указанной шкалы выполнена в группе пострадавших с тяжелой травмой (n=112): переведенных в Областную детскую больницу (n=75), а также умерших на этапе оказания квалифицированной медицинской помощи (n=37). Выделены группы риска транспортировки: умеренного (0–3 балла), высокого (4–9 баллов) и крайне-высокого риска (10–12 баллов). Установлено, что тяжелые краниocereбральные повреждения, торакальная и абдоминальная травмы, сопровождающиеся выраженными гемодинамическими нарушениями, являлись ведущими в определении крайне-высокого риска. Пациенты указанной группы при отсутствии экстренных показаний к переводу в профильное лечебное учреждение требуют отсрочки эвакуации на этап специализированной помощи до стабилизации состояния.

Ключевые слова: дети, тяжелая травма, межгоспитальная транспортировка, квалифицированный этап медицинской помощи.

The aim of the investigation is development and research of effectiveness of the Scale of interhospital transporting risk in children with severe mechanical trauma. We research of 112 patients: 75 from patients were evacuated in Rostov regional children hospital and 37 were died on the stage of qualify medical care. In our Scale included tree groups of risk: moderate (0–3 points), high (4–9 points) and extreme high (10–12 points). The severe cranio-cerebral, thoracal and abdominal failures with internal hemorrhage determined extreme high risk of transporting. The group of patient may transporting only after stabilized.

Key words: children, severe trauma, interhospital transporting, qualified medical aid.

Детский травматизм является актуальной медико-социальной проблемой, так как, несмотря на более низкую распространённость, по сравнению со взрослыми и подростками характеризуется более высоким уровнем летальности [1, 2, 3, 4]. Ранний постагрессивный период тяжёлой травмы является наиболее значимым: характеризуются высокой скоростью патологических реакций, которые определяют высокое число летальных исходов в первые сутки после госпитализации — до 67% [5]. Особое влияние патологические процессы, происходящие в указанный период, оказывают на детей младшего возраста, компенсаторные механизмы которых быстро истощаются [6, 7, 8]. Большинство случаев травмы происходит вне крупных населённых пунктов и вдали от специализированных медицинских центров. Экстренная медицинская помощь пострадавшим оказывается в близлежащих лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), как правило, общего профиля [9, 10]. Указанная система является эффективной, однако, данные стационары имеют ограниченные диагностические, лечебные возможности, а также опыт работы с педиатрическим контингентом [11]. Всё изложенное выше свидетельствует о необходимости привлечения сил и средств специализированных ЛПУ для оказания помощи детям с тяжёлой травмой в учреждениях квалифицированного этапа. Одной из составляющих специализированной медицинской помощи является транспортировка ребенка на специализированный этап. Очевидно, что принятие положительного решения об эвакуации пострадавшего невозможно без определения риска межгоспитальной транспортировки по формализованной шкале.

Данные, опубликованные в литературе свидетельствуют о том, что, несмотря на более чем 20-летний опыт использования наиболее распространенных предиктивных шкал у детей (PRISM и PIM), их постоянное усовершенствование и разработку новых, указанные шкалы остаются несовершенными и имеют значительные ограничения повседневного применения. Осуществляемая в рамках подготовки больного в критическом состоянии к межгоспитальной транспортировке оценка степени его тяжести выполняется по принятым в интенсивной терапии шкалам: Rapid Acute Physiology Score (RAPS), Rapid Emergency Medicine Score (REMS), SAPS II and APACHE II [12]. Однако ни одна из перечисленных шкал не обеспечивает достоверного прогноза благоприятного исхода транспортировки, что определило необходимость расширения анализируемых параметров за счет лабораторных методов исследования [13]. Столь же очевидно, что применительно к проблеме межгоспитальной транспортировки, вопрос об иерархичности данных мониторинга и их взаимосвязи со столь вариабельной

клиникой течения критической ситуации приобретает особую актуальность. Дискуссия в данном направлении, как правило, базируется на результатах кластерного анализа, определивших диагностическую роль конкретных показателей в прогнозе развития критической ситуации [14]. Однако формирование перечня показателей, совокупность которых позволяет повысить степень объективности в оценке тяжести состояния при межгоспитальной транспортировке больных реанимационного профиля, до настоящего времени осуществляется эмпирически.

Для практических врачей использование указанных шкал представляет определённые трудности, а полученный результат зачастую интерпретируется неправильно. Учитывая данный факт, в подавляющем большинстве отечественных стационаров, в том числе и оказывающих реанимационную помощь педиатрическому контингенту, применяется качественная система оценки состояния пострадавшего: средней тяжести, тяжёлое, очень тяжёлое и крайне тяжёлое. Недостаток такой системы оценки очевиден: широкая вариабельность интерпретации терминов вследствие различного восприятия врачами различного профиля, участвующими в оказании помощи детям и, как следствие, низкая степень воспроизводимости [15]. Актуальной представляется разработка и внедрение в практическую деятельность универсальной шкалы риска межгоспитальной транспортировки.

Целью исследования явилась разработка шкалы риска межгоспитальной транспортировки детей с тяжелой механической травмой и оценка ее эффективности.

Материалы и методы. Апробация шкалы была выполнена в ходе проспективных и ретроспективных исследований в группе из 112 пострадавших в возрасте от 1 месяца до 18 лет, первично госпитализированных в ЛПУ квалифицированного этапа на территории Ростовской области в период с 2006 по 2009 годы: в группе больных, переведенных в Областную детскую больницу с целью оказания специализированных видов медицинской помощи (n=75), а также в группе больных, умерших на этапе оказания квалифицированной помощи (n=37). Включение в исследование последней группы больных обусловлено целесообразностью конкретизации группы пострадавших с крайне-высоким риском транспортировки. Оценка выполнялась при первичной консультации реаниматологом РКЦ.

Большинство пострадавших (табл. 1) школьного возраста: от 7 до 11 лет — 27,7% (31 из 112), от 12 до 18 лет — 48,2% (54). Дети мужского пола составили 66,1% (74 из 112). В структуре повреждений преобладала сочетанная травма — 74,1% (83 из 112), изолированная травма имела место

Таблица 1

Характеристика пациентов квалифицированного этапа с тяжелой травмой по полу и возрасту

		Переведенные на этап специализированной медицинской помощи (n=75; 100%)		Умершие (n=37; 100%)		Всего (n=112; 100%)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст	1–12 месяцев	2	2,7	0	0,0	2	1,8
	1–3 года	8	10,7	5	13,5	13	11,6
	4–6 лет	12	16,0	0	0,0	12	10,7
	7–11 лет	26	34,7	5	13,5	31	27,7
	12–18 лет	27	36,0	27	73,0	54	48,2
Пол	Мальчики	50	66,7	24	64,9	74	66,1
	Девочки	25	33,3	13	35,1	38	33,9

у 25,9% (29) детей (табл. 3). Ведущей являлась черепно-мозговая травма, диагностированная у 94,6% (106 из 112) пациентов; скелетная травма имела место в 52,7% (59), торакальная — в 37,5% (42), абдоминальная — 33% (37), спинальная — 3,6% (4). В структуре черепно-мозговых повреждений преобладал ушиб головного мозга — 79,5% (89 из 112), с формированием внутречерепных гематом у 27,7% (31) пострадавших. В 96,4% (108 из 112) отмечалось отклонение частоты сердечных сокращений от средневозрастных значений, в 74,1% (83) — частоты дыхания. Тяжелые нарушения сознания (≤ 9 баллов по шкале ком Глазго) имели место у 62,5% (70) пострадавших; отклонения от средневозрастных показателей артериального давления наблюдались в 51,8% (58) случаев, ЦВД — 48,2% (54), ВЕ — 36,6% (41). Указанные нарушения требовали использования допмина в 37,5% (42), искусственной вентиляции легких — 68,8% (77) с применением ПДКВ более 5 см вод.ст. в 21,4% (24), а также FiO_2 более 60% — в 39,3% (44).

В основу предлагаемой нами шкалы (табл. 2) положена шкала оценки витальных функций взрослых пострадавших в критических состояниях И.В.Братищева [16].

Критериями оценки функционирования сердечно-сосудистой системы являлись показатели артериального давления, в том числе, среднее, частоты сердечных сокращений, величина центрального венозного давления, доза допмина, необходимая для коррекции гемодинамики, и показатель ВЕ (base excess) — характеризующий циркуляторный статус пострадавших. Состояние дыхательной системы характеризовалось частотой дыхания, сатурацией гемоглобина кислородом, процентом кислорода во вдыхаемой смеси и величиной положительного давления в конце выдоха у пострадавших в условиях ИВЛ. В качестве критерия оценки ментального статуса использовался уровень нарушения сознания, степень последнего оценивали по шкале ком Глазго.

В отличие от шкалы И.В.Братищева, предлагаемая нами шкала оценивает каждый критерий в баллах: 0 — компенсация, 1 — декомпенсация. Проявлением декомпенсации являлось отклонение показателя от средневозрастных значений. Общая оценка риска транспортировки определялась суммой баллов по каждому из критериев (минимальная оценка — 0 баллов, максимальная — 12).

Выделение групп риска межгоспитальной транспортировки выполнено путем вычисления межквартильных интервалов по стандартной методике [17]. Первый межквартильный интервал составил 0–3 балла, второй — 4–6, третий — 6–9, четвертый — 10–12. Соответственно вычисленным интервалам критерием умеренного риска являлась сумма баллов от 0 до 3, высокого — от 4 до 9, крайне-высокого — от 10 до 12 баллов.

В указанных группах риска выполнен сравнительный анализ характера повреждений и нарушений витальных функций.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). Проверка однородности трех групп выполнялась путем вычисления критерия хи-квадрат. Различия считались достоверными при $p \leq 0,01$. В случае опровержения нулевой гипотезы, характер различий в каждой из групп оценивался при помощи одностороннего F-критерия Фишера. Различие признавалось достоверным при $p \leq 0,05$.

Следует отметить, что в зависимости от характера травмы отдельные критерии представленной шкалы могут быть ведущими в определении тяжести состояния пострадавшего, другие — носить второстепенный характер. Однако именно совокупность перечисленных факторов позволяет конкретизировать критерии оценки риска транспортировки.

Очевидно, что тяжесть состояния больного и, следовательно, риск межгоспитальной транспортировки, во многом определяется степенью

Таблица 2

Критерии оценки степени риска межгоспитальной транспортировки детей с тяжелой травмой

Системы	Показатели	Критерии	Баллы	Возрастная группа				
				1–12 месяцев	1–3 года	4–6 лет	7–11 лет	12–18 лет
Сердечно-сосудистая система	1. АД, мм рт. ст.	Норма Декомпенсация	0 1	70–90/60 <70/<48 >90/>78	80–95/64 <80/<51 >95/>84	80–100/65 <80/<52 >100/>86	90–110/65 <90/<52 >110/>86	100–120/68 <100/<54 >120/>92
	2. АД ср., мм рт. ст.	Норма Декомпенсация	0 1	57–70 <70	76 <75	78 <77	78 <77	85 <84
	3. ЦВД, см вод. ст.	Норма Декомпенсация	0 1	4–12 <2–3 >12–14	4–12 <2–3 >12–14	4–12 <2–3 >12–14	4–12 <2–3 >12–14	4–12 <2–3 >12–14
	4. ЧСС в 1 мин.	Норма Декомпенсация	0 1	120–160 <120 >160	110–125 <110 >125	90–105 <90 >105	75–85 <75 >85	72–82 <72 >82
	5. Допмин, мкг/кг/мин	Норма Декомпенсация	0 1	— >5	— >5	— >5	— >5	— >5
	6. BE, ммоль/л	Норма Декомпенсация	0 1	2,5 <-5	2,5 <-5	2,5 <-5	2,5 <-5	2,5 <-5
Дыхательная система	1. ЧД в 1 мин	Норма Декомпенсация	0 1	30–60 <30->60	25–35	25–30 30	20–25 <20->25	15–20 <15->20
	2. ИВЛ	Норма Декомпенсация	0 1	— ИВЛ	— ИВЛ	— ИВЛ	— ИВЛ	— ИВЛ
	3. Sat O ₂ , % при дыхании атм. воздухом	Норма Декомпенсация	0 1	Более 94 Менее 94				
	4. FiO ₂ , %	Норма Декомпенсация	0 1	Min необходимая 30–35 Более 60				
	5. ПДКВ, см вод. ст.	Норма Декомпенсация	0 1	5 10 и более				
ЦНС	Оценка по ШКГ, баллы	Норма Декомпенсация	0 1	15 ≤9	15 ≤9	15 ≤9	15 ≤9	15 ≤9

Таблица 3

Характер повреждений и исход травматической болезни в группах пострадавших

	Умеренный риск 0–3 балла (группа I) (n=32)		Высокий риск 4–9 баллов (группа II) (n=53)		Крайне высокий риск 10–12 баллов (группа III) (n=27)		Всего (n=112)		Достоверность				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	p _{I,II} *	p _{I,III} **	p _{II,III} **	p _{I,II+III} **	
Умерло	—	—	11	20,8	26	96,3	37	33,0	<0,001	—	<0,001	—	—
Сочетанная травма	18	56,3	41	77,4	24	88,9	83	74,1	0,01	—	—	—	0,007
Изолированная травма	14	43,8	12	22,6	3	11,1	29	25,9	—	—	—	—	—
ЧМТ, в том числе:	29	90,6	50	94,3	27	100,0	106	94,6	0,28	—	—	—	—
— сотрясение головного мозга	12	37,5	8	15,1	3	11,1	23	20,5	—	—	—	—	—
— ушиб головного мозга	20	62,5	45	84,9	24	88,9	89	79,5	0,02	—	—	—	0,007
— субарахноидальное кровоизлияние	6	18,8	12	22,6	1	3,7	19	17,0	0,1	—	—	—	—
— внутричерепные гематомы	1	3,1	20	37,7	10	37,0	31	27,7	0,001	—	—	—	<0,001
Спинальная травма	1	3,1	3	5,7	—	—	4	3,6	0,43	—	—	—	—
Скелетная травма	13	40,6	30	56,6	16	59,3	59	52,7	0,26	—	—	—	—
Торакальная травма	4	12,5	21	39,6	17	63,0	42	37,5	0,002	0,006	0,04	<0,001	—
Абдоминальная травма	4	12,5	18	34,0	15	55,6	37	33,0	0,002	—	—	—	0,002

Примечание: * — достоверность различий между тремя группами риска, вычисленная путем расчета критерия хи-квадрат; ** — достоверность различий между соответствующими группами, вычисленная путем расчета точного критерия Фишера для таблиц вида 2×2.

выраженности ведущего травматологического повреждения. Так при тяжелой изолированной черепно-мозговой травме ведущим критерием в определении высокого риска транспортировки, по нашему мнению, будет служить степень нарушения сознания. Известно, что при изолированной травме ЦНС значительной кровопотери не отмечается. В ряде случаев артериальная гипертензия, тахикардия, а в тяжелых случаях брадиаритмия и нарушение биомеханики дыхания характеризуют не столько степень гиповолемии, сколько клинику дислокационного синдрома и свидетельствуют о тяжести повреждения структур головного мозга. В тоже время, у пострадавших с изолированной травмой спинного мозга выраженных нарушений со стороны ментального статуса не отмечается, но при этом, вследствие снижения симпатического влияния, отмечается брадикардия, снижение контрактной способности миокарда; гиповолемия обусловлена прежде всего снижением общего периферического сопротивления и минутного объема крови. В этой связи ведущими критериями в оценке тяжести пострадавшего будут служить показатели гемодинамики.

Нарушения ментального статуса являются одним из существенных критериев, определяющих высокий риск транспортировки. Ментальный статус больного может изменяться как в связи с непосредственным повреждением структур головного мозга при черепно-мозговой травме, так и в результате развития различных видов гипоксий в процессе травматической болезни — гипоксической, гемической, циркуляторной. Сама кровопотеря, в зависимости от ее степени, может сопровождаться нарушением ментального статуса от легкого беспокойства и возбуждения до выраженной сонливости и снижения реакции на боль при шоке.

Из большого числа классификаций тяжести ком наибольшее клиническое распространение получила шкала ком Глазго — как наиболее простая и доступная. Она имеет четкую прогностическую направленность. Оценка 9 баллов подтверждает тяжелое повреждение нервной системы.

Таблица 4

Риск транспортировки в зависимости от тяжести пострадавших

Критерии	Умеренный риск 0–3 балла (группа I) (n=32)		Высокий риск 4–9 баллов (группа II) (n=53)		Крайне высокий риск 10–12 баллов (группа III) (n=27)		Всего (n=112)		Достоверность							
	%		%		%		%		p _{I,II,III} *		p _{I,II} **		p _{I,III} **		p _{II,III} **	
	Абс.		Абс.		Абс.		Абс.		Абс.		Абс.		Абс.		Абс.	
Сердечно-сосудистая система	АД	—	31	58,5	27	100,0	58	51,8	p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—	—	—
	Аср	—	35	66,0	27	100,0	62	55,4	p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—	—	—
	ЦВД	—	27	50,9	27	100,0	54	48,2	p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	—	—	—
	ЧСС	30	93,8	51	96,2	27	100,0	108	96,4	p=0,43	—	—	—	—	—	—
	Допмин	—	15	28,3	27	100,0	42	37,5	p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	BE	—	14	26,4	27	100,0	41	36,6	p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Дыхательная система	ЧД	11	34,4	47	88,7	25	92,6	83	74,1	p<0,001	—	—	—	<0,001	<0,001	<0,001
	ИВЛ	1	3,1	49	92,5	27	100,0	77	68,8	p<0,001	—	—	—	<0,001	<0,001	<0,001
	SatO ₂	1	3,1	9	17,0	24	88,9	34	30,4	p<0,001	—	—	—	—	—	<0,001
	FiO ₂	—	—	17	32,1	27	100,0	44	39,3	p<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	ПДКВ	—	—	8	15,1	16	59,3	24	21,4	p<0,001	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	ШКГ	2	6,3	44	83,0	24	88,9	70	62,5	p<0,001	—	—	—	—	<0,001	<0,001

Примечание: * — достоверность различий между тремя группами риска, вычисленная путем расчета критерия хи-квадрат; ** — достоверность различий между соответствующими группами, вычисленная путем расчета точного критерия Фишера для таблиц вида 2x2.

При множественной и сочетанной травме ведущими чаще выступают критерии, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, обусловленные кровопотерей вследствие повреждений паренхиматозных органов, костей таза и травм, сопровождающихся наружными кровотечениями.

У детей с преимущественным повреждением органов грудной клетки (при наличии адекватного обезболивания и отсутствия выраженной кровопотери) нарушения частоты дыхания свидетельствует о дыхательной недостаточности, что служит критерием высокого риска транспортировки. Факт применения ИВЛ в комплексной интенсивной терапии свидетельствует о тяжести травмы, а используемые режимы ИВЛ позволяют конкретизировать степень сопутствующей дыхательной недостаточности.

Острая дыхательная недостаточность является частым осложнением тяжелой сочетанной травмы [18, 19]. В первую очередь это связано непосредственно с повреждением паренхимы легких, развитием пневмо- и/или гемоторакса, обтурацией бронхов, развитием ателектазов легких и прочее.

Как свидетельствуют морфологические исследования [20, 21], при тяжелой сочетанной травме признаки интерстициального и альвеолярного отека регистрируются уже через 2–3 часа после травмы. Через 6–8 часов показатель внесосудистой воды в легких превышает физиологические значения, в то время как рентгенологические признаки острого повреждения легких в этот период не выявляются.

Помимо непосредственной травмы органов грудной клетки, решающая роль в повреждении легких при тяжелой сочетанной травме и массивной кровопотере принадлежит реперфузии и реоксигенации тканей после тяжелых и терминальных состояний [9].

В этой связи одним из факторов высокого риска транспортировки является степень выраженности повреждения легких при сочетанной травме. Важными критериями, позволяющими объективно оценить состояние системы органов дыхания и определить риск транспортировки, по нашему мнению, являются показатели FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси и SpO₂ — степень насыщения гемоглобина кислородом. В настоя-

шее время в клинической медицине для лечения гипоксических состояний, а также для ИВЛ во время проведения наркоза используют концентрацию кислорода в пределах 35–55%. Это позволяет поддерживать PO_2 на уровне 70 мм рт. ст. и более, а SpO_2 выше 92%, чего вполне достаточно для оксигенации крови в здоровых неповрежденных легких. Столь же очевидно, что необходимость назначения более высоких концентраций кислорода с целью поддержания удовлетворительных показателей PO_2 и SpO_2 является диагностическим критерием, позволяющим косвенно судить о тяжести состояния ребенка с травмой. Объективным критерием респираторной дисфункции, наряду с индексом оксигенации, является необходимость в кислороде или использование FiO_2 более 50% для поддержания сатурации $>92\%$ [22].

Необходимость использования высоких концентраций кислорода свидетельствует о тяжести состояния пострадавшего и степени выраженности повреждений респираторного аппарата. Однако известно, что увеличение фракции кислорода во вдыхаемой смеси более 60% приводит к разрушению легочного сурфактанта, коллабированию альвеол и развитию ателектазов. Нарушаются вентиляционно-перфузионные отношения и газообмен [23, 24].

Ключевым фактором, определяющим количество O_2 связанного с гемоглобином, является показатель степени насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови — SaO_2 . Уровень SaO_2 является интегральным показателем газообмена и транспорта кислорода и довольно точно отражает степень дыхательной недостаточности различного генеза. По данным авторов [25], снижение $SaO_2 < 90\%$ на фоне проводимой оксигенотерапии является дополнительным критерием для перевода пациента на ИВЛ.

Известно, что применение ПДКВ приводит к восстановлению функциональной остаточной емкости легких и увеличению комплайнса, уменьшению работы дыхания; снижению давления в системе *a. pulmonalis* за счет уменьшения легочной вазоконстрикции вследствие устранения гипоксии и улучшения оксигенации. ПДКВ более 15 см водного столба является достаточно высоким, так как показанием к его применению является стойкая гипоксемия, не устраняемая при «обычном» ПДКВ (до 15 см водного столба) [26].

Общеизвестно, что дети более чувствительны к кровопотере, особенно новорожденные и дети раннего возраста — потеря 10–15% ОЦК вызывает у них развитие геморрагического шока.

Кровопотеря до 7% ОЦК у грудных детей, до 10% у детей среднего, до 15% — старшего возраста, а также у взрослых, как правило, существенно не влияет на показатели артериального да-

вления и не сопровождается тахикардией. Появление тахикардии свыше 15–20% возрастной нормы отмечается при кровопотере 10–15% ОЦК у детей раннего возраста и 15–20% старшего возраста. Развитие артериальной гипотензии, сопровождающейся тахикардией выше 20–30% от возрастной нормы, ЦВД равно нулю или отрицательному, олигурии — соответствует потере 15–20% ОЦК у детей раннего возраста; 25–30 у детей среднего возраста и 30–40 ОЦК — старшего и взрослых [27].

Таким образом, показатель артериального давления, в зависимости от возраста пострадавшего, может нести различную по степени значимости информацию: чем младше ребенок, тем менее значимым становится данный показатель в определении степени шока. Характерная клиника гиповолемии и шока у данной категории пациентов: тахикардия, снижение периферического пульса по сравнению с центральным, нарушение периферической перфузии, клинически проявляющиеся холодными конечностями, положительным симптомом «бледного пятна» — пять секунд и более, периферическим цианозом, «мраморностью», разницей центральной и периферической температуры кожных покровов более $20^\circ C$, метаболическим лактат-ацидозом.

В настоящее время разработано множество таблиц и формул расчета возрастных показателей центральной гемодинамики, как отечественных, так и зарубежных авторов [28, 29, 30].

Так, применительно к характеристике кардиоваскулярной системы при сепсисе разработана шкала, характеризующая возрастспецифические пороговые диагностические значения синдрома системного воспалительного ответа [22]. Согласно данной шкале, тахикардией считается частота сердечных сокращений более 180 в одну минуту у детей младшего возраста, более 140 у детей среднего возраста и 110 и более — старшего возраста и взрослых. Брадикардией — менее 100, 80 и 60 сердечных сокращений в одну минуту, соответственно.

Критическая величина систолического давления составляет 65–75 мм рт. ст. у пациентов в возрасте до одного года, менее 85 мм рт. ст. у детей среднего возраста и 95 мм рт. ст. и менее у старших детей и взрослых.

Определение пороговых значений позволило сформулировать критерии шока, несмотря на внутривенное болюсное введение изотонической жидкости в дозе >40 мл/кг

— снижение артериального давления менее 5 возрастного перцентиля или систолическое давление снижено на два квадратичных отклонения от нормы;

— или необходимость в вазопрессорах для поддержания артериального давления в пределах нор-

мы (допамин >5 мкг/кг×мин или добутамин, адреналин или норадреналин в любой дозировке);

— или два из пяти ниже перечисленных симптомов: необъяснимый метаболический ацидоз, дефицит оснований $>5,0$ mEq/L; увеличение содержания лактата в артериальной крови более чем в два раза; олигоурия (диурез менее $0,5$ мл/кг×час); удлинение времени капиллярного наполнения более чем на пять секунд; разница между центральной и периферической температурой кожных покровов $>30^\circ$ С.

Одним из критериев высокого риска транспортировки нами использовано среднее артериальное давление — интегральный показатель, характеризующий циркуляторный статус пострадавшего. Являясь производным двух составляющих — минутного объема кровообращения и общего периферического сопротивления, данный показатель напрямую зависит от объема циркулирующей крови, являющегося основой травматического шока. В зависимости от возраста этот показатель составляет от 70 до 85 мм рт. ст.

Общеизвестно, что значения центрального венозного давления определяются соотношением между насосной функцией сердца и величиной венозного возврата. Данный показатель отражает преднагрузку правого желудочка. По данным Gelman S. [31], только экстремальное значение ЦВД может быть «полезным» индикатором гемодинамического статуса и иметь важное клиническое значение, так как возможна мобилизация объема крови из спланхнических вен — таким образом, потеря 10–12% объема циркулирующей крови не во всех случаях приводит к снижению ЦВД. Массивная инфузия жидкости может также быть компенсирована путем аккумуляции объема крови в спланхнические вены — без каких бы то ни было изменений центральной гемодинамики, включая ЦВД. У детей критическими цифрами ЦВД следует считать показатели менее 2–3 мм рт. ст., причинами которого может быть гиповолемия и шок. ЦВД более 8 мм рт. ст. у новорожденных, 12–14 мм рт. ст. и более у детей старшего возраста может свидетельствовать о снижении сократительной способности миокарда [29].

Дефицит оснований (base excess) — количество ммоль NaHCO_3 , которое нужно ввести или удалить для нормализации кислотно-щелочного равновесия. Характерные для шока метаболические расстройства регистрируются при дефиците ОЦК в 20%, а клинические признаки шока отчетливо проявляются только при 30–40% дефиците ОЦК. Метаболический ацидоз, обусловленный гипоперфузией и снижением доставки кислорода тканям, является хорошим маркером циркуляторного статуса пострадавшего.

В качестве критерия, характеризующего функциональное состояние сердечно-сосудистой сис-

темы, по мнению Братищева И.В. [16] и нашему мнению, является доза допмина, необходимая для коррекции гемодинамики у пострадавшего. Такой дозой, характеризующей высокий риск транспортировки, по нашему мнению является доза допмина составляющая 5 мкг/кг×мин и более. Доза допмина свыше 10 мкг/кг×мин оказывает преимущественно α -адреномиметические эффекты, что вызывает артериальную вазоконстрикцию и увеличение артериального давления.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования установлено (табл. 3, 4), что в группе умеренного риска сочетанная травма отмечалась в 56,3% (18 из 32), изолированная — 43,8% (14). Данная группа характеризовалась краниocereбральными повреждениями — 90,6% (29), скелетными — 40,6% (13), абдоминальными — 12,5% (4), торакальными — 12,5% (4). Черепно-мозговая травма характеризовалась сотрясением головного мозга — в 37,5% (12) случаев, ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести — 62,5% (20).

У 6,3% (2) уровень нарушения сознания по шкале ком Г лазго составил ≤ 9 баллов. Для пострадавших группы умеренного риска транспортировки было характерно отклонение частоты сердечных сокращений от средневозрастных значений отмечавшееся в 93,8% (30) случаев, при этом отклонений показателей артериального давления и ЦВД не регистрировалось. Частота встречаемости декомпенсации по критерию ЧД имела место у 34,4% (11) в указанной группе; необходимость в проведении ИВЛ была у 3,1% (1).

Высокий риск транспортировки (от 4 до 9 баллов) имел место в 47,3% (53 из 112). В большинстве случаев отмечалась сочетанная травма — 77,4% (41), изолированная соответственно в 22,6% (12). Черепно-мозговая травма отмечалась в 94,3% (50 из 53). У подавляющего большинства пострадавших диагностирован тяжелый ушиб головного мозга — 84,9% (45) с формированием эпи- и субдуральных гематом — 37,7% (20), а также контузионных очагов 2–3 типа. Повреждения опорно-двигательного аппарата констатированы в 56,6% (30) случаев, торакальная травма — 39,6% (21), абдоминальная — 34% (18), спинальная — 5,7% (3).

Указанные повреждения характеризовались тяжелыми нарушениями сознания (≤ 9 баллов по шкале ком Глазго) — 83% (44), гемодинамическими нарушениями — артериального давления в 58,5% (31), ЦВД в 50,9% (27), ВЕ в 26,4% (14). Необходимость в вазопрессорной поддержке была у 28,3% (15). Торакальная травма и краниocereбральные повреждения, а также гемодинамические нарушения требовали проведения ИВЛ в 92,5% (49) случаев, а в 15,1% (8) — применения высокого уровня ПДКВ.

Крайне-высокий риск транспортировки имел место у 24,1% (27 из 112) детей. Сочетанные повреждения отмечались в 88,9% (24 из 27) случаев, изолированные — 11,1% (3). В 100% (27) случаев отмечалась тяжелая черепно-мозговая травма, в 63% (17) — торакальная травма, в 59,3% (16) — скелетная, в 55,6% (15) — абдоминальная. Краниocereбральные повреждения в 88,9% (24) сопровождались тяжелым нарушением сознания. Тяжесть торакальных и абдоминальных повреждений была обусловлена нарушением анатомической целостности внутренних органов и развитием внутреннего кровотечения: легких у 18,5% (5 из 27), сердца — в 3,7% (1), гортани — 3,7% (1), трахеи — 7,4% (2), развитием гемопневмоторакса в 40,7% (11) случаев, печени в 18,5% (5), селезенки — 14,8% (4), кишечника — 7,4% (2), почек — 33,3% (9), мочевого пузыря и уретры — 11,1% (3). В 11,1% (3) случаев отмечалось формирование забрюшинной гематомы. В 100% (27) случаев указанные повреждения сопровождались травматическим шоком III–IV степени и тяжелой дыхательной недостаточностью, что требовало проведения ИВЛ.

Сравнительный анализ характера повреждений (см. табл. 3, 4) в группах риска межгоспитальной транспортировки показал, что сочетанные повреждения существенно чаще ($p=0,01$) наблюдались в группах высокого и крайне-высокого риска — 77,4% (41 из 53) и 88,9% (24 из 27) соответственно по сравнению с группой умеренного риска — 56,3% (18 из 32). Установлено, что в группах высокого и крайне высокого рисков транспортировки краниocereбральные повреждения достоверно чаще ($p<0,02$) характеризовались ушибом головного мозга с формированием внутричерепных гематом. Среди пострадавших с высоким и крайне-высоким риском транспортировки также существенно чаще отмечались торакальные повреждения — 39,6% (21 из 53) и 63,0% (17 из 27) по сравнению с пациентами группы умеренного риска — 12,5% (4 из 32) и абдоминальные травмы — в группе высокого риска в 34% (18 из 53), крайне-высокого в 55,6% (15 из 27), умеренного риска — 12,5% (4 из 32).

Нами выявлена зависимость частоты летальных исходов от степени риска транспортировки: доля умерших в группе крайне высокого риска существенно выше (96,3%), по сравнению с группой высокого риска (20,8%); при этом в группе умеренного риска летальных исходов не отмечалось ($p<0,001$).

Проведение сравнительного анализа в группе пострадавших с тяжелой травмой показало, что гемодинамические нарушения были ведущими и определяли крайне высокий риск транспортировки у 100% пострадавших третьей группы. При этом частота декомпенсации в указанной

группе была существенно выше по сравнению с группой высокого риска: для показателя ВЕ — 100% и 26,4%, артериального давления — 100% и 58,5%, ЦВД — 100% и 50,9%, допмина — 100% и 28,3% соответственно. Установлено, что тяжелая степень дыхательной недостаточности, требующая проведения ИВЛ во время транспортировки, существенно чаще отмечалась у пациентов с высоким и крайне высоким риском транспортировки. Нарушения ЧД в первой группе регистрировались в 34,4%, во второй — в 88,7%, в третьей — в 92,6%; необходимость в ИВЛ — в 3,1%, 92,5% и 100% соответственно ($p<0,001$). Тяжелые нарушения сознания также были более характерны для пострадавших с высоким и крайне-высоким риском транспортировки по сравнению с первой группой: 83%, 88,9% и 6,3% соответственно ($p<0,001$).

Изложенное свидетельствует о том, что ведущими критериями, определяющими крайне-высокий риск транспортировки пострадавших являлись гемодинамические нарушения. При этом в группах высокого и крайне высокого риска определяющими тяжесть состояния также являлись тяжелая дыхательная недостаточность и нарушения сознания тяжелой степени, что требовало проведения ИВЛ. Сумма баллов от 10 и более у детей с тяжелой травмой свидетельствовала о крайне тяжелом состоянии пациентов, в подавляющем большинстве случаев требующих отсрочки эвакуации на этап специализированной помощи, дальнейшего проведения лечебно-диагностических мероприятий на месте до стабилизации состояния и, как результат, снижения балльной оценки по разработанной Шкале.

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно сформулировать следующие выводы:

1. Разработанная нами шкала позволяет определить риск межгоспитальной транспортировки у детей различных возрастных групп.
2. Тяжелые краниocereбральные повреждения, торакальная и абдоминальная травмы, сопровождающиеся нарушением анатомической целостности внутренних органов и выраженными гемодинамическими нарушениями, являлись ведущими в определении крайне-высокого риска транспортировки пострадавших с тяжелой механической травмой.
3. Межгоспитальная транспортировка пациентов группы умеренного риска может быть осуществлена силами реанимационной бригады ЛПУ квалифицированного этапа.
4. Пациенты, относящиеся к группе крайне-высокого риска транспортировки, требуют отсрочки эвакуации на этап специализированной помощи и проведения лечебно-диагностических мероприятий на месте до стабилизации состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. *El-Sayed H., Hassan F., Gad S., Abdel-Rahman A.* Pattern and burden of injuries among school children in Ismailla city. // *Egypt. Egiptian J Pediatr.*— 2003.— Vol. 20.— p. 201–210.
2. *Spinella P.C., Borgman M.A., Azarow K.S.* Pediatric trauma in an austere combat environment. // *Critical Care Medicine.*— Vol. 36, № 7.— P. 293–296.
3. *Hyder A.A., Sugerma D.E., Puvanachandra P., Razzak J., El-Sayed H., Isaza A., Rahman F., Peden M.* Global childhood unintentional injury surveillance in four cities in developing countries: a pilot study. // *Bull World Health Organ.*— 2009.— Vol. 87.— P. 345–352.
4. *Soreide K., Kruger A.J., Ellingsen C.L., Tjosevik K.E.* Pediatric trauma deaths are predominated by severe head injuries during spring and summer. // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.*— 2009.— Vol. 17.— P. 3.
5. *Osime O.C., Udi Ighedosa S., Oludiran O.O., Iribhogbe P.E., Ehikhamenor E., Elusoji S.O.* Patterns of trauma deaths in an accident and emergency unit. // *Prehosp Disast Med.*— 2007.— Vol. 22, № 1.— P. 75–78.
6. *Tontisirin N., Muangman S.L., Suz P., Pihoker C., Fisk D., Moore A., Lam A.M., Vavilala M.S.* Early childhood gender differences in anterior and posterior cerebral blood flow velocity and autoregulation. // *Pediatrics.*— 2007.— Vol. 119.— P. 610–615.
7. *Udomphorn Y., Armstead W.M., Vavilala M.S.* Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury. // *Pediatr Neurol.*— 2008.— Vol. 38, № 4.— P. 225–234.
8. *Современная неотложная помощь при критических состояниях у детей.* Практическое руководство / под ред. К.Макуэйя-Джонса, Э.Молинеукс, Б.Филлипс, С.Витески; пер. с англ.; под общ. ред. проф. Н.П.Шабалова.— М.: МЕД-пресс-информ, 2009.— 464 с.: ил.
9. *Hebb M.O., Clarke D.B., Tallon J.M.* Development of a provincial guide-line for the acute assessment and management of adult and pediatric patients with head injuries. // *Can J Surg.*— 2007.— Vol. 50, № 3.— P. 187–194.
10. *Суворов С.Г., Езельская Л.В., Розинов В.М., Лекманов А.У., Макаров И.А., Пилютник С.Ф., Чоговадзе Г.А.* Организация специализированной медицинской помощи детям, пострадавшим в результате дорожно-транспортных происшествий на территории Московской области. // *Анестезиология и реаниматология.*— 2009.— № 1.— с. 34–36.
11. *Brown J. Coats T. J., Lloyd D. A. et al.* High quality acute care for the severely injured is not consistently available in England, Wales and Northern Ireland: Report of a survey by the Trauma Committee. // *The Royal College of Surgeons of England. Ann. R. Coll. Surg. Engl.*— 2006.— Vol. 88.— P. 103–107.
12. *Badia M., Armendariz J.J., Vilanova C., Sarmiento O., Servia L., Trujillano J.* Long distance interhospital transport. Accuracy of severity scoring system. // *Med Intensiva* — 2009.— Vol. 33, № 5.— P. 217–223.
13. *Di Serio F., Petronelli M.A., Sammartino E.* Review: Laboratory testing during critical care transport: point-of-care testing in air ambulances. // *Clin Chem Lab Med.*— 2010.— Vol. 21.
14. *Cohen M.J., Grossman A.D., Morabito D., Knudson M.M., Butte A.J., Manley G.T.* Identification of complex metabolic states in critically injured patients using bioinformatic cluster analysis. // *Crit Care* — 2010.— Vol. 14, № 1.— P. 10.
15. *Миронов П.И., Цыденжапов Е.Ц.* Шкалы оценки тяжести состояния у детей. // *Анестезиология и реаниматология.*— 2009.— № 1.— с. 4–8.
16. *Братищев И.В.* Транспортировка пациентов с различными нарушениями витальных функций. // *Клиническая анестезиология и реаниматология.*— 2008.— Т. 5, № 5.— с. 49–53.
17. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.— 256 с.
18. *Zilien V., Kondrotas A.J., Kevelaitis E.* Etiology and pathogenesis of acute respiratory failure. // *Medicina.*— 2004.— Vol. 40, № 3.— P. 286–294.
19. *Избранные лекции по анестезиологии и интенсивной терапии детского возраста: Ч. 2. Учеб.-метод. пособие / В.В.Курек, А.Е.Кулагин, А.П.Васильцева, С.К.Слинько.*— Мн.: БелМАПО, 2002.— 335 с.
20. *Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н и др.* Патогенез и морфология острого повреждения легких. // *Общая реаниматология.*— 2005.— Т. 1, № 5.— с. 5–12.
21. *Мороз В.В., Голубев А.М., Лысенко Д.В. и др.* Ранние гемодинамические нарушения в развитии ОПЛ при тяжелой сочетанной травме. // *Общая реаниматология.*— 2005.— Т. 1, № 6.— с. 5–8.
22. *Goldstein B., Giroir B., Randolph F. et al.* International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. // *Pediatr. Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 6.— P. 2–8.
23. *Рябов Г.А.* Синдромы критических состояний.— М.: Медицина, 1994.
24. *Сатишур О.Е.* Механическая вентиляция легких. М, 2007.
25. *Детская анестезиология и реаниматология: Учебник / под ред. В.А. Михельсона, В.А. Гребенникова.*— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 2001.— 480 с.: ил.
26. *Кассиль В.А.* ИВЛ в интенсивной терапии.— М.: Медицина, 1987.— 135 с.
27. *Carcillo J.A., Fields A.I,* Task Force Committee members: Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. // *Crit Care Med.*— 2002.— Vol. 30.— P. 1365–1378.
28. *Гельфанд Б.П.* Анестезиология и интенсивная терапия.— М.: «Литтерра», 2005.
29. *Михельсон В.А., Сидоров В.А., Степаненко С.М.* Анестезия и интенсивная терапия в педиатрии. М.: «Дельрус», 2007.— 125 с.
30. *Цыбульский Э.К.* Неотложная педиатрия в алгоритмах.— М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007.— 155 с.
31. *Gelman S.* Function and Central Venous Pressure. // *Anesthesiology.*— 2008.— Vol. 108.— P. 735–748.

УДК 616-002.151-084: 616.14-089.819.1:616.155.294-053.2

Рецензент — профессор Ю.С.Александрович

адрес: Сергеева Альбина Михайловна, albina-lada@rambler.ru

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН У ДЕТЕЙ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЯМИ

¹А.М.Сергеева, ¹Г.П.Павлова, ³В.А.Мазурок, ²И.И.Закиров

¹ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Минздравсоцразвития Чувашской Республики, Чебоксары,

²ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития Республики Татарстан, Казань

³Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

PREVENTIVE TREATMENT ALGORITHM OF HAEMORRHAGIC COMPLICATIONS DURING THE CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION FOR CHILDREN WITH THROMBOCYTOPENIA

¹A.M.Sergeeva, ¹G.P.Pavlova, ³V.A.Mazurok, ²I.I.Zakirov

¹Children's clinical hospital of Chuvashia Republic, Cheboksary, Russia,

²Children's clinical hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

³Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

С помощью ретроспективного и проспективного анализа разработан и апробирован алгоритм применения рекомбинантного активированного фактора VII (rFVII) для профилактики жизнеугрожающих осложнений при катетеризации центральных вен у детей с тромбоцитопениями. В основу алгоритма заложен дифференцированный подход к выбору дозы rFVII в зависимости от лабораторных показателей и клинической картины. Эффективность алгоритма улучшена методикой ультразвуковой навигации (УЗ-навигации) при катетеризации центральных вен. С момента использования разработанного алгоритма не было зарегистрировано ни одного случая геморрагических осложнений, тогда как до его введения их частота достигала 53%.

Комбинирование методики УЗ-навигации при катетеризации центральных вен с протезированием порочных звеньев системы гемостаза препаратом rFVII сводит риск жизнеугрожающих геморрагических осложнений у детей с тромбоцитопениями к минимуму и уменьшает смертность у этой категории больных.

Ключевые слова: рекомбинантный активированный фактор VII (rFVII), катетеризация центральных вен, геморрагические осложнения, ультразвуковая навигация, тромбоцитопения, гемостаз.

By the retrospective and prospective analysis the algorithm using recombinant activated factor VII for preventive treatment of life-threatening complications during the central venous catheterization for children with thrombocytopenia has been developed and tested. The differential approach to a dose choice of recombinant activated factor VII depending on laboratory indicators and a clinical picture forms the basis of the algorithm. The efficiency of algorithm has been improved by the ultrasonic navigation technique during the central venous catheterization. Since the use of the developed algorithm none of the cases of haemorrhagic complications have been registered while before the use of the above algorithm their frequency reached 53%. The combined application of the ultrasonic navigation technique during the central venous catheterization with prosthetics of vicious links of hemostasis system by recombinant activated factor VII preparation, reduces the risk of haemorrhagic life-threatening complications for children with thrombocytopenia to a minimum and decreases mortality for this group of patients.

Key words: recombinant activated factor VII (rFVII), central venous catheterization, haemorrhagic complications, ultrasonic navigation, thrombocytopenia, hemostasis.

Введение. За последние годы значительно возрос интерес к применению рекомбинантного активированного фактора VII (rFVII) для профилактики [1] и лечения [2, 4, 5, 9] кровотечений различного генеза. Многочисленные данные отече-

ственной и зарубежной литературы свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этого препарата. Рекомбинантный активированный фактор VII (международное непатентованное название «ЭПТАКОГ АЛЬФА») производит-

ся фирмой «Novo Nordisk» (Дания) под коммерческим названием NovoSeven® (НовоСэвен®).

Механизм действия rFVII связан с усилением образования тромбина на клетках, несущих тканевый фактор, и активированных тромбоцитах в пределах зоны повреждения. Это взаимодействие обеспечивает выраженный гемостатический эффект именно в месте повреждения.

Результаты исследований отечественных [11] и зарубежных [16] авторов определили, что образующийся комплекс ТФ-rFVII (тканевый фактор-rFVII) приводит к появлению на мембране ТФ-содержащих клеток небольших количеств тромбина, что, в свою очередь, активирует фV и фVII. При этом тромбоциты, секретируя фXIII, участвуют в образовании прочной фибриновой пробки в месте повреждения. Необходимо отметить, что при кровотечениях негемофильной природы препарат вводится не для восполнения дефицита фVII, а с целью создания предпосылок для ускоренной генерации тромбина в зоне повреждения за счет включения шунтирующего механизма — активации внешнего пути коагуляционных превращений [15].

В отечественной литературе имеются многочисленные данные об использовании rFVII при кровотечениях негемофильной природы. В основном препарат используется в гемостатической терапии при оперативных вмешательствах у кардиохирургических больных [5], у больных с онкозаболеваниями [1, 9] и в акушерской практике [10].

Использование рекомбинантного активированного фVII с профилактической целью у детей в отечественной медицине ограничено в силу некоторых объективных причин. Главные из них — дороговизна и малый опыт применения в педиатрии. В частности, общая малочисленность исследований как в отечественной, так и зарубежной литературе обуславливает отсутствие соответствующих алгоритмов использования rFVIIa при доказанной его безопасности.

Известно, что реализация гемостатического эффекта рекомбинантного активированного фVII зависит от количества тромбоцитов [11]. Препарат способен инициировать и поддерживать коагуляцию в плазме чрезвычайно бедной тромбоцитами ($20-30 \times 10^9/\text{л}$) и дальнейшее повышение их количества не приводит к значительному усилению действия rFVIIa. При нормальном внутреннем пути коагуляции у пациентов с тромбоцитопениями необходимы лишь следы фVIIa для запуска каскада свертывания. При сочетании тромбоцитопении и нарушений плазменного гемостаза доза необходимого фVIIa несколько возрастает. Таким образом, можно предположить, что дифференцированный подход к выбору дозы в зависимости от лаборатор-

ных показателей имеет под собой убедительные патофизиологические аргументы.

Анализ историй болезни, данные литературных источников и практический опыт показывают, что геморрагический синдром особенно тяжело протекает и имеет значительные осложнения у детей при острых лейкозах, поскольку при этих заболеваниях нередко отмечаются комбинированные нарушения гемостаза. Инвазивные манипуляции в таких условиях особенно опасны в силу высокого риска жизнеугрожающих кровотечений. Косвенным доказательством тому может служить, например, высокая частота геморрагических осложнений (достигающая 11%) при катетеризации центральных вен даже при нормальном количестве тромбоцитов [3].

Заинтересовавшись данной проблемой, решили, в первую очередь, изучить мировой опыт, однако, найти в доступной литературе анализ геморрагических осложнений при пункции центральных вен у детей с тромбоцитопениями мы не смогли. Кроме того, и собственный практический опыт, и авторские свидетельства указывают, что коррекция этих нарушений препаратами донорской крови у детей представляет самостоятельную проблему. В частности, приводит к большой волеической нагрузке, существенно увеличивает риск аллоиммунизации, способствует формированию рефрактерности к переливанию тромбоцитов, увеличивает риск побочных реакций на повторные трансфузии, а так же риск заражения трансфузионно-трансмиссивными инфекциями [7, 8]. Наконец, в клиниках большинства субъектов РФ не всегда имеется в наличии концентрат тромбоцитов и требуется время для его заготовки.

С учетом всего изложенного, целью исследования стала разработка и апробация алгоритма применения рекомбинантного активированного фVII для профилактики жизнеугрожающих осложнений инвазивных манипуляций у детей с тромбоцитопениями.

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный и проспективный характер.

Материалом ретроспективного исследования стали истории болезни 30 детей, находившихся на лечении в Детской республиканской больнице Чувашской Республики за период 2003–2008 гг., с диагнозом: «Острый лейкоз». В проспективную часть исследования включили 11 детей, находившихся на лечении в 2008–2010 гг., которых, в зависимости от количества тромбоцитов, разделили на группы: 1) высокого (менее $50 \times 10^9/\text{л}$), 2) умеренного ($50-100 \times 10^9/\text{л}$) и 3) низкого риска (более $100 \times 10^9/\text{л}$).

Из 11 детей, включенных в проспективную часть исследования, в группу высокого риска вошли 4 ребенка, в группу умеренного риска — 2

и в группу низкого риска — 5. Возраст всех изученных детей составил от 6 месяцев до 18 лет.

В качестве инвазивных манипуляций рассматривали только катетеризацию центральных вен — процедуру, имеющую высокий риск геморрагических осложнений.

Лабораторные методы обследования. Всем детям, включенным в проспективную часть исследования, проводили изучение плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, систем естественных антикоагулянтов и фибринолиза как до, так и после введения rFVII.

О нарушении тромбоцитарного звена гемостаза судили по количеству тромбоцитов, длительности кровотечения по Дьюке (Duke), спонтанной и индуцированной (ристомин, коллаген, адреналин, АДФ) агрегации тромбоцитов.

Исследование коагуляционного звена гемостаза включало активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек), протромбиновое время (ПВ, сек), протромбиновый показатель по Квику (ПТВ, сек), протромбиновое отношение (ПО), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Клаусу (Фг, г/л).

Состояние системы естественных антикоагулянтов оценивали по антитромбину III (АТ III, %) и протеину С (Пр С, %). Систему фибринолиза — по концентрации D-димера (Д-д, мг/л) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РМФК, мг%).

Кроме того, с учетом подавления эффективности rFVIIa в условиях ацидоза и гипотермии [5], проводили термометрию и исследовали кислотно-щелочное состояние и уровень лактата крови.

Инструментальные методы исследования. Накануне процедуры проводили УЗ-исследование с целью выбора центральной вены (подключичная, внутренняя яремная, бедренная) для катетеризации. Критериями выбора вены являлись диаметр, прямолинейность хода, типичность расположения. Преимущество при выборе вены отдавалось яремной вене в виду удобства УЗ-навигации и меньшего риска осложнений.

Процедура катетеризации центральной вены проводилась так же под УЗ-навигацией (идентификация сосуда, прилегающих структур и проведение иглы под визуальным контролем). Использовался динамический и статический методы визуализации линейным датчиком 3,5 МГц. Такая методика позволяла избегать пункции артерии, сквозного прокола сосуда, пневмоторакса и других жизнеугрожающих при тромбоцитопении осложнений.

Навигацию производил сам оператор, либо его помощник. Непосредственно после процедуры катетеризации проводился УЗ-контроль нахождения катетера в вене, определения наличия и размера гематомы в области катетеризации,

что позволяло вовремя диагностировать возникшее осложнение и провести интенсивную терапию. Кроме того, УЗ-контроль наличия локальной гематомы определялся через 6 часов и 24 часа. При технически сложных доступах, многократных попытках — проводился рентгенологический контроль (рентгенограмма грудной клетки, компьютерная томография).

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программы «Биостатистика» и пакета статистической обработки данных MS Excel с применением методов непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение. Согласно ретроспективному анализу, сроки поступления детей в специализированный стационар с момента появления первых симптомов заболевания (рис. 1) колебались от 4 дней до 3 недель (медиана 15 дней). Причиной зачастую позднего обращения и, как следствие, исходно тяжелого состояния пациентов было протекание первых симптомов под маской других заболеваний. При этом прогноз в значительной степени определялся сроками начала химиотерапии.

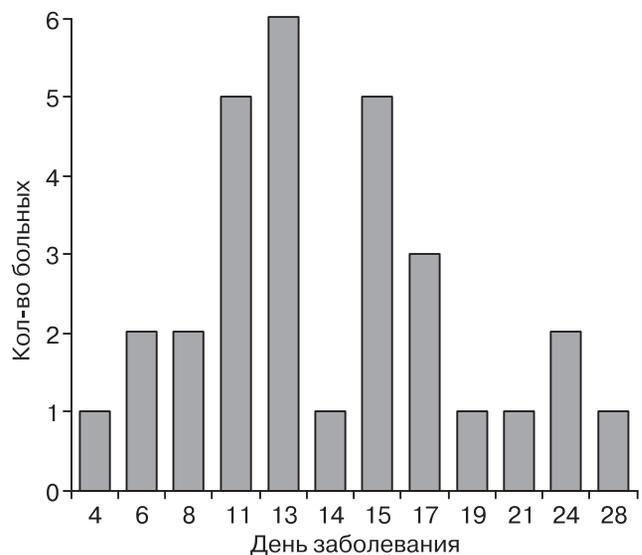


Рис. 1. Сроки выявления детей с геморрагическими диатезами.

После комплексного обследования, включавшего морфологическое, цитохимическое, иммунофенотипирование и молекулярно-генетическое исследование костного мозга, в течение трех дней от момента поступления у становливался клинический диагноз «острый лейкоз» и начинался курс индукционной химиотерапии.

У детей с развернутой клиникой заболевания имела место выраженная тромбоцитопения (от 10 до 90 $\times 10^9$ /л). У 12 из 30 детей количество тромбоцитов при поступлении было ниже 50×10^9 /л и сочеталось с грубыми нарушениями плазменного звена гемостаза. Тем не менее, даже

при наличии показаний, переливание тромбоконцентрата производилось только на 2–3 сутки, что было связано организационными особенностями работы станции переливания крови. Посттрансфузионный прирост тромбоцитов отмечался через 1 час $8,2 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$, через 24 часа $5,1 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) при этом в большинстве случаев было достигнуто уменьшение интенсивности геморрагического синдрома.

Показания к катетеризации центральной вены выносились специалистами сразу после установления клинического диагноза ввиду необходимости незамедлительного начала инфузионной и индукционной химиотерапии, а так же в силу невозможности доступа к периферическим венам (у 5 детей раннего возраста).

Катетеризация производилась в условиях малой операционной. К моменту катетеризации (2–3 сутки пребывания в стационаре) у пациентов отмечалась анемия (показатели Hb колебались от 60 до 105 г/л). Доступ к центральной вене осуществлялся традиционным методом — при помощи анатомических ориентиров. Выбор анестезиологического пособия зависел от возраста и контактности пациента: у всех детей старше 12 лет и доступных эмоциональному контакту детей от 8 до 12 лет проводилась местная анестезия растворами новокаина или лидокаина. У детей младшего возраста — использовали внутримышечное или внутривенное ведение 5% раствора кетамина.

Выбор венозного доступа, по данным ретроспективной оценки, осуществлялся в пользу подключичной вены ввиду следующих причин: 1) отсутствия навыков УЗ-навигации при катетеризации вен и 2) длительным периодом агранулоцитоза, когда, с учетом высокого риска инфекционных осложнений, более длинный подкожный туннель при катетеризации подключичной вены является предпочтительным. Кроме того, такой доступ эстетически более приемлем, чем бедренный — дети круглосуточно получают инфузию, в том числе, гуляя по коридору и находясь в игровой комнате. К тому же, при длительном нахождении катетера в бедренной вене выше риск катетер-ассоциированных тромбозов.

Наконец, методикой катетеризации подключичной вены лучше всего владело большинство анестезиологов-реаниматологов, стаж работы которых на момент начала исследования (2003 г.) составлял не менее 6 лет.

Согласно проведенной оценке, у спешными с первой попытки оказались пункции в 18 (60%) случаях, со второй и третьей — в 5 (17%). Необходимость пункции дополнительной вены возникла в 7 (23%) случаях (рис. 2).

В ближайшие трое суток после катетеризации подключичной вены трое детей умерло ввиду неуправляемости инфекционных осложнений

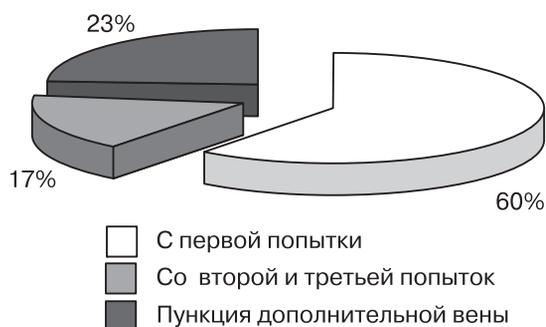


Рис. 2. Ретроспективный анализ успешности катетеризации центральных вен.

и прогрессирования полиорганных нарушений. По результатам патологоанатомического исследования, у всех троих катетеризация центральной вены осложнилась массивной гематомой средостения, явившейся «пусковым механизмом» прогрессирования полиорганных нарушений.

У четверых детей имело место кровотечение из канала центрального катетера, которое не удавалось купировать в течение более 6 часов. У 9 детей выявлено углубление степени тяжести анемии (снижение Hb на 18–32 г/л, медиана 23 г/л (27% от исходного уровня) с клиникой нарастания одышки и тахикардии, которые купировались после заместительной гемокомпонентной терапии. Данная клиническая картина косвенно свидетельствовала о наличии геморрагического осложнения.

Таким образом, у 16 из 30 (53%) детей были выявлены геморрагические осложнения. У 47% — геморрагических осложнений не отмечалось (рис. 3).

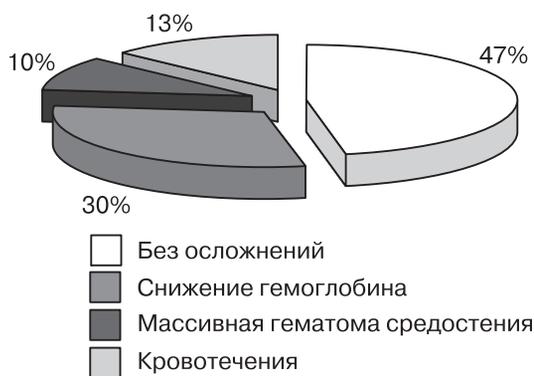


Рис. 3. Анализ осложнений при катетеризации центральных вен.

Десять детей из группы с осложнениями (62,5%) имели влажную пурпуру в виде десневых, носовых, маточных кровотечений. У них уже при поступлении отмечались клинические признаки тромбоцитопении: у 4 — носовые кровотечения, у 2 — маточные, еще у 4 — разной степени выраженности геморрагические высыпания на коже и слизистых. Кроме того, по данным коагуло-

граммы, у этих детей были выявлены разной степени тяжести нарушения плазменного гемостаза.

В группе детей без осложнений клинических проявлений тромбоцитопении почти не наблюдалось, или она проявлялась в виде слабовыраженного кожного геморрагического синдрома.

На основании ретроспективного анализа катетеризаций подключичных вен у детей с тромбоцитопенией удалось выделить три группы риска по возникновению геморрагических осложнений.

К группе высокого риска отнесли детей, имеющих: 1) количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, 2) клинику влажной пурпуры к моменту проведения инвазивных манипуляций, 3) грубые нарушения со стороны гемостазиограммы, 4) ранний возраст, 5) прогнозируемый технически сложный доступ (по предварительной УЗ-диагностике центральных вен) и 6) клинику инфекционных осложнений.

К группе умеренного риска отнесли детей с: 1) количеством тромбоцитов $50-100 \times 10^9/\text{л}$, 2) слабо выраженным геморрагическим синдромом, 3) отсутствием влажной пурпуры и 4) незначительными нарушениями в системе плазменного звена гемостаза.

К группе низкого риска отнесли детей: 1) с числом тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$ и более, 2) не имеющих клинических проявлений тромбоци-

топении к моменту проведения инвазивных манипуляций, 3) с нормальными показателями гемостазиограммы и 4) без очагов инфекций и отрицательными маркерами острого воспаления (прокальцитонинового теста — PCT, с-реактивного белка — CRP).

На основе проведенного ретроспективного анализа выработали алгоритм профилактики геморрагических осложнений и апробировали его у 11 детей во время катетеризации центральных вен с помощью УЗ-навигации. Оценку системы свертывания крови проводили до введения «НовоСэвен®» и через 10 минут после, непосредственно перед проколом кожи.

Предлагаемый алгоритм состоит в следующем:

1. Детям из группы высокого риска по геморрагическим осложнениям за 10 минут до проведения процедуры вводить «НовоСэвен®» внутривенно в стандартной для детской практики дозе $80-120 \text{ мкг/кг}$;

2. Детям группы умеренного риска — 50 мкг/кг ;

3. Детям с низким риском — катетеризацию центральной вены проводить без введения препарата.

Ниже приводим два клинических наблюдения использования алгоритма.

Таблица 1

Показатели гемостазиограммы больного № 1

№	Показатели коагулограммы	До «НовоСэвен®»	После «НовоСэвен®»
1.	Фибриноген по Клаусу (Фг, г/л)	1,45	1,26
2.	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек.)	56,4	46,6
3.	Протромбиновое время (ПВ, сек)	12,5	8,5
4.	Протромбиновый показатель по Квику (ПТВ, сек)	84,3	182,6
5.	Протромбиновое отношение (ПО)	1,08	0,74
6.	Международное нормализованное отношение (МНО)	1,09	0,75
7.	Тромбиновое время (ТВ, сек)	29,6	30,4
8.	Антитромбин III (АТ III, %)	81,0	76,0
9.	Протеин С (Пр С, %)	34,9	39,7
10.	D-димер (Д-д, мг/л)	28,96	36,97
11.	Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РМФК, мг%)	3,5	3,5
Адгезия и агрегация тромбоцитов			
Спонтанная агрегация	На 2 минуте, отн. ед.	1,06	1,0
	На 5 минуте, отн.ед.	1,21	1,12
Ристомицин	Средний радиус, отн. ед.	1,64	2,2
	Светопропускание, %	0,6	0,0
Коллаген	Средний радиус, отн. ед.	1,03	1,48
	Светопропускание, %	8,25	0,0
Адреналин	Средний радиус, отн. ед.	1,54	2,02
	Светопропускание, %	8,25	0,0
АДФ 5 мкМ	Средний радиус, отн. ед.	1,46	1,68
	Светопропускание, %	34,2	0,00

Клиническое наблюдение № 1

Мальчику 10 месяцев с диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз» из группы высокого риска (тромбоциты $40 \times 10^9/\text{л}$) произведена катетеризация внутренней яремной вены справа под УЗ-навигацией со второй попытки с введением «НовоСэвен®» в дозе 120 мкг/кг за 15 мин до процедуры. Признаков геморрагических осложнений не выявлено. Показатели системы свертывания крови представлены в таблице 1.

Клиническое наблюдение № 2

Мальчику 1 года 8 месяцев с диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз» из группы умеренного риска (тромбоциты $76 \times 10^9/\text{л}$) произведена катетеризация внутренней яремной вены слева с первой попытки с введением «НовоСэвен®» в дозе 50 мкг/кг. Признаков геморрагических осложнений не выявлено (табл. 2).

В настоящее время в результате использования предложенного алгоритма профилактики гемор-

зарегистрировано геморрагических осложнений и, соответственно, не возникло показаний к переливанию препаратов донорской крови. По данным лабораторных исследований, после введения рекомбинантного активированного фVII на фоне исходной гипокоагуляции у всех пациентов наблюдалась стабилизация показателей плазменного звена гемостаза, системы естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза. Однако, даже на фоне введения rFVIIa, лабораторные показатели гемостаза были далеки от нормокоагуляции.

Выводы.

1. Комбинирование методики УЗ-навигации при катетеризации центральных вен с протезированием порочных звеньев системы гемостаза препаратом рекомбинантного активированного фVII сводит риск жизнеугрожающих геморрагических осложнений у детей с тромбоцитопениями к минимуму и уменьшает смертность у столь сложной категории больных.

2. Выявленное нами (и вероятно, связанное с низким числом тромбоцитов) отсутствие динамики показателей спонтанной и индуцирован-

Таблица 2

Показатели гемостазиограммы больного № 2

№	Показатели коагулограммы	До «НовоСэвен®»	После «НовоСэвен®»
1.	Фибриноген по Клаусу (Фг, г/л)	5,32	4,4
2.	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек.)	32,1	26,6
3.	Протромбиновое время (ПВ, сек)	11,8	8,9
4.	Протромбиновый показатель по Квику (ПТВ, сек)	94,6	166,6
5.	Протромбиновое отношение (ПО)	1,02	0,70
6.	Международное нормализованное отношение (МНО)	1,02	0,79
7.	Тромбиновое время (ТВ, сек)	18,9	17,8
8.	Антитромбин III (АТ III, %)	129,0	123,7
9.	Протеин С (Пр С, %)	1,39	1,46
10.	D-димер (Д-д, мг/л)	0,108	0,100
11.	Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РМФК, мг%)	26	24
Адгезия и агрегация тромбоцитов			
Спонтанная агрегация	На 2 минуте, отн. ед.	0,69	0,97
	На 5 минуте, отн. ед.	0,75	1,11
Ристомицин	Средний радиус, отн. ед.	1,59	2,5
	Светопропускание, %	0,0	0,0
Коллаген	Средний радиус, отн. ед.	1,89	2,46
	Светопропускание, %	0,0	2,39
Адреналин	Средний радиус, отн. ед.	1,19	2,68
	Светопропускание, %	2,78	2,41
АДФ 5 мкМ	Средний радиус, отн. ед.	1,66	2,16
	Светопропускание, %	69,4	0,00

рагических осложнений при проведении катетеризаций магистральных вен, у 11 пациентов с тромбоцитопениями ни в одном случае не было

ной агрегации тромбоцитов в ответ на введение рекомбинантного активированного фVII требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Нарушения гемостаза у онкогематологических больных. В кн.: Клиническая онкогематология. // Под ред. Волковой М.А. — М.: «Медицина», 2001.— С. 469–478.
2. Белогузова М.Б. Применение препарата НовоСэвен у детей и подростков с геморрагическим синдромом, вызванным тромбоцитопенией // Сборник научных работ.— М.: 2006.— С. 20–51.
3. Быков М.В., Айзенберг В.Л., Анбушинов В.Д. Ультразвуковое исследование перед катетеризацией центральных вен у детей // Вестник интенсивной терапии.— 2005.— N4.— С. 62.
4. Дементьева И.И., Гладышева В.Г., Чарная М.А. и соавт. О механизме действия рекомбинантного активированного фактора VII при массивных кровотечениях негемофильной природы у кардиохирургических больных. // Вестник Российской АМН.— 2006.— №12.— С.21–25.
5. Дементьева И.И., Еременко А.А., Чарная М.А. и соавт. Использование рекомбинантного активированного фактора VIIa в хирургической практике // Пособие для врачей.— М.:МАКС Пресс.— 2006.—С.19–23.
6. Заболотский Д.В. Визуализация «слепых» манипуляций анестезиолога с помощью ультрасонографии // Материалы V съезда анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России / Эфферентная терапия.— 2009.— Том 15, № 1–2.— С. 56.
7. Лейкозы у детей // Под ред. Менткевич Г.Л., Маякова С.А.— М.: «Практическая медицина» 2009.— С. 368–379.
8. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотранфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. // М.: 2002.— С. 214–222.
9. Скворцова Ю.А., Байдильдина Д.Д., Балашов Д.Н., и соавт. Успешное использование препарата НовоСэвен для гемостаза при оперативных вмешательствах у онкогематологических больных с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов // Проблемы гематологии и переливания крови.— 2004.— №1.— С. 56–58.
10. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. и соавт. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VIIa (Новосэвен) в лечении массивных акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология.— 2008.— №4.— С. 48–52.
11. Шулутко Е.М., Городецкий В.М., Галстян Г.М. и соавт. Новые возможности достижения гемостаза у больных с тромбоцитопениями // Проблемы гематологии и переливания крови.— 2004.— №1.— С. 43–52.
12. Ма О. Дж., Матиэр Дж. Р. Ультразвуковое исследование в неотложной медицине // БИН ОМ.— 2007.— 390 с.
13. Rothshild J.M. Ультрасонографический контроль катетеризации центральных вен // Новости анестезиологии и реаниматологии.— 2007.— №1.— С. 49.
14. Gualtieri E., Deppe S.A., Sipperly M.E et al. Катетеризация подключичной вены: ультразвуковой контроль позволяет менее опытным врачам добиться лучших результатов // Вестник интенсивной терапии.— 2006.— №4.— С. 77.
15. Egan J.R., Lammi A. Schell D.N. et al. Recombinant activated factor VII in paediatric cardiac surgery // Intensive Care Med.— 2004.— Vol. 30.—P. 682–685.
16. Hoffman M., Monroe D.M. The action of high-dose factorVIIa (FVIIa) in cell-based model of hemostasis // Semin. Hematol.— 2001.— Vol.38.— P. 6–9.

УДК 612.398.195

Рецензент — профессор В.А.Корячкин

адрес: Карелов Алексей Евгеньевич. *a.karelov@mail.ru*

ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ И БЛОКАДЫ ПУРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ СИЛЬНОМ НОЦИЦЕПТИВНОМ РАЗДРАЖЕНИИ У БОДРСТВУЮЩИХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

А.Е.Карелов, Р.Ш.Алеева, К.А.Горохов, И.В.Патлай

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

EFFECTS OF ACTIVATION OR BLOCKADE OF PURINE RECEPTORS DURING STRONG NOCICEPTIVE STIMULATION IN CONSCIOUS VOLUNTEERS

A.E.Karelov, R.S.Aleeva, K.A.Gorohov, I.V.Patlay

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

© Коллектив авторов, 2010 г.

Антиноцицептивный эффект неселективных агонистов пуриновых рецепторов был показан в опытах на животных, в экспериментах на добровольцах, а также во время операций и у пациентов с хроническими болевыми синдромами. Отсутствие сведений о действии неселективных агонистов пуриновых рецепторов (НАПР) на модели острой боли у добровольцев побудило провести оценку влияния на интенсивность болевых ощущений инфузии препарата НАПР аденозинтрифосфата натрия (АТФ-Na) и болюсного применения неселективного антагониста пуриновых рецепторов теофиллина (эу филлина) при сильном ноцицептивном раздражении. В результате было выявлено, что значимое обезболивание было достигнуто при темпе введения АТФ-Na, равном $70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Введение теофиллина в дозе $5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ вело к достоверному снижению порога боли как на фоне инфузии АТФ-Na, так во время введения плацебо. Таким образом продемонстрирована анальгетическая эффективность АТФ-Na на модели сильного ноцицептивного раздражения у бодрствующих добровольцев и способность антагонистов пуриновых рецепторов блокировать обезболивающее действие эндогенных и экзогенных НАПР.

Ключевые слова: неселективные агонисты пуриновых рецепторов, аденозинтрифосфат натрия, антагонисты пуриновых рецепторов, теофиллин, эуфиллин, модель ноцицептивной боли у добровольцев

Non-selective purine receptors agonists (NSPRA) have antinociceptive effect that was demonstrated in animals, volunteers, and patients who had been undergoing surgery or had been suffering from chronic pain. The goal of our study was to estimate effects of sodium adenosine triphosphate (ATP-Na) and theophylline (euphylline) on pain intensity sensation in volunteers during strong nociceptive stimulation. Analgesia was achieved when an ATP-Na rate was $70 \text{ mkg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Pain threshold was decreased by the theophylline bolus at dose $5 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ during as ATP-Na as placebo infusion. Thus, pain evoked by strong nociceptive stimulation in conscious volunteers can be alleviated by ATP-Na infusion, but purine receptors antagonists can blocked analgesic effects that provided by intrinsic NSPRA or this class of drugs.

Key words: non-selective purine receptors agonists, sodium adenosine triphosphate, purine receptors antagonists, theophylline, euphylline, nociceptive pain model in volunteers.

Введение. Пурины или неселективные агонисты пуриновых рецепторов (НАПР) являются естественными физиологически активными веществами, принимающими активное участие в управлении различными аспектами жизнедеятельности. Они участвуют в регуляции процессов сна, памяти, энергообмена, деятельности сердечно-сосудистой системы и ЦНС [5].

Способность НАПР модулировать передачу ноцицептивной информации известна с начала 1980-х годов. В экспериментах на животных эти препараты снижали потребность в анестетиках,

что отражало их антиноцицептивную активность [2, 7]. При использовании моделей нейропатической боли была также установлена способность НАПР снижать интенсивность болевых ощущений [1, 6]. Результаты указанных работ обусловили продолжение исследований в клинической практике, когда с успехом применяли один из представителей этого класса препаратов аденозин для купирования боли у пациентов с хроническими болевыми синдромами [4, 8].

И хотя неоднократно было показано, что сила антиноцицептивного действия препаратов

НАПР, применявшихся во время операций, сравнима с ремифентанилом [3, 9], сведений об их действии на модели острой боли у добровольцев в доступной литературе мы не нашли. Поэтому целью настоящей работы являлась оценка влияния на интенсивность болевых ощущений инфузии препарата НАПР аденозинтрифосфата натрия (АТФ-На) и болюсного применения не селективного антагониста пуриновых рецепторов теofilлина (эуфиллина) при сильном ноцицептивном раздражении.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было выполнено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное-слепое перекрестное исследование в группе добровольцев, состоявшей из 6 мужчин. Возраст испытуемых колебался в диапазоне от 25 до 37 лет (в среднем $30,8 \pm 4,1$ лет), а масса тела в среднем равнялась $76,7 \pm 8,1$ кг с границами от 63 до 85 кг.

При проведении исследования была использована оригинальная модель острой поверхностной боли. Моделирование острой боли осуществляли путем дозированного придавливания к передней поверхности голени манжетой аппарата для изменения артериального давления одного элемента ипликатора Кузнецова, который представлял собой изделие из пластика квадратной формы (15×15 мм), имевший на одной из двух наибольших по площади поверхностей 16 остроконечных зубчиков. Величину давления на рабочий элемент модели контролировали по манометру. Манжету постепенно накачивали воздухом до тех пор, пока испытуемый не сообщал о том, что боль стала невыносимой, то есть приблизительно 100 балл по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Вначале каждый доброволец участвовал в эксперименте в качестве наблюдателя, целью чего было ознакомление с условиями эксперимента и уменьшения влияния эмоционального компонента ситуативной реакции на полученные результаты. Два эксперимента выполняли с перерывом не менее в одной недели между ними в одних тех же условиях. Перед началом эксперимента катетеризировали кубитальную вену и налаживали капельную инфузию 0,9% раствора NaCl со скоростью 20–30 капель в минуту. После чего регистрировали фоновые значения исследуемых параметров. В одном из экспериментов добровольцы получали инфузию 1% раствора АТФ-На (аденозинтрифосфат натрия, $10 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1}$, произведенный либо ЗАО «Львовфарм», Львов, Украина, либо ЗАО «Дарница», Львов, Украина, либо ЗАО «Борисовский завод фармпрепаратов», Борисов, Белоруссия) в начальном темпе $10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ или плацебо (0,9% раствор NaCl) со скоростью введения, которую использовали бы при инфузии АТФ-На. Темп инфузии препарата НАПР увеличивали

через 5 минутный промежуток времени на $10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. По аналогичному сценарию увеличивали скорость введения раствора в экспериментах с плацебо. Непосредственно перед сменой скорости инфузии фиксировались уровень давления в манжете в момент максимальной интенсивности болевых ощущений, вызываемые давлением манжеты. Темп инфузии увеличивали до уровня, равного $80 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. При появлении объективных или активно выявляемых опросом субъективных побочных эффектов планировали снизить скорость введения на предшествующий уровень и дожидаться исчезновения симптомов. В случае необходимости быстрой реверсии действия АТФ-На планировали внутривенное введение теofilлина в дозе $5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ (эуфиллин, $24 \text{ мг} \times \text{мл}^{-1}$, ОАО «Новосибхимфарм», Новосибирск, Россия).

После достижения максимальной скорости и регистрации исследуемых показателей темп введения АТФ-На снижали до $50 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Через 20 мин выполняли внутривенную инъекцию эуфиллина в дозе $5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$, после чего каждые 5 мин регистрировали исследуемые показатели на протяжении 20 мин.

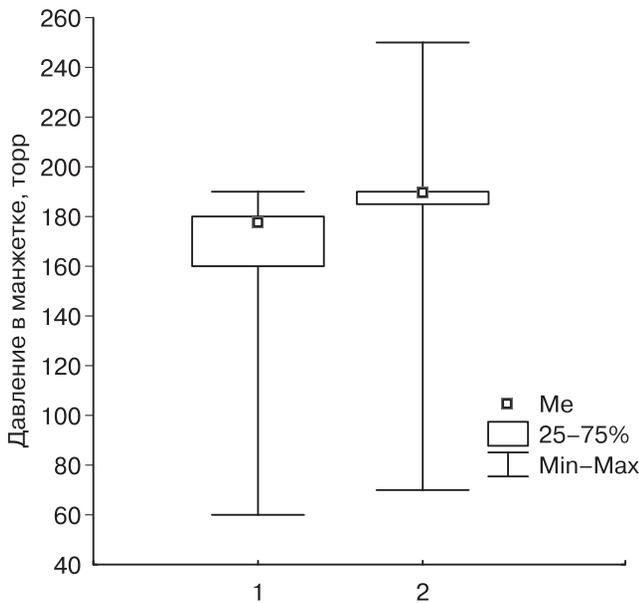
При статистической обработке был использован средний уровень интенсивности болевых ощущений на каждом этапе согласно протоколу исследования.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Результаты. Выполнение теста с инфузией АТФ-На на модели острой ноцицептивной боли позволило выявить, что статистически достоверная разница в интенсивности ощущения боли между фоновым состоянием ($157,5 \pm 48,8$ торр) и при нанесении ноцицептивного раздражения начинается при введении препарата в темпе $70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ ($179,2 \pm 58,9$ торр) – $p=0,04$; $Z=2,02$; Т критерий Уилкоксона). На рис. 1 представлены графики положения медианы, доверительного интервала и крайних значений (здесь и далее – Me, 25–75%, Min-Max, соответственно) интенсивности боли при воздействии ноцицептивного раздражителя до введения АТФ-На и во время инфузии препарата со скоростью $70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$.

Инфузия плацебо значимо не изменила интенсивность болевых ощущений. На рис. 2 представлена динамика интенсивности боли при проведении экспериментов у добровольцев ОНБ группы.

После введения эуфиллина на фоне инфузии АТФ-На порог боли достоверно снизился с $179,2 \pm 58,9$ торр, до $140,0 \pm 42,5$ торр ($p=0,04$, $Z=2,04$; Т критерий Уилкоксона) На рис. 3 представлены графики положения Me, 25–75%,



1 — Исходный уровень,
2 — Введение АТФ-На в темпе $70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$

Рис. 1. Интенсивность боли при воздействии ноцицептивного раздражителя до введения АТФ-На и во время инфузии препарата со скоростью $70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$.

Min–Max значений интенсивности боли при воздействии ноцицептивного раздражителя на фоне инфузии АТФ-На и после введения эуфиллина при продолжающемся введении препарата НАПР.

Внутривенное введение эуфиллина ($5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$) на фоне инфузии плацебо статистически достоверно снизило порог болевой чувствительности, по сравнению с фоновым уровнем: $157,5 \pm 48,8$ торр и $140,0 \pm 42,5$ торр, соответственно ($p=0,04$; $Z=2,02$; Т критерий У иллоксона). На рис. 3, 4 представлены графики положения медианы, доверительного интервала и крайних значений интенсивности боли при воздействии ноцицептивного раздражителя на фоне инфузии плацебо и после введения эуфиллина.

Наиболее частой жалобами в ОБН группе являлись ощущение жара в лице (в 4 наблюдениях) и пульсация в голове (в 1 наблюдении), при темпе введения АТФ-На более $30 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Головокружение отметил один участник исследования при темпе введения препарата $50 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Это ощущение постепенно исчезло, и исследование было продолжено до скорости введения, равной $80 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$.

Таким образом, инфузия АТФ-На позволила поднять порог сильной боли при воздействии ноцицептивного раздражителя, достигнув достоверного различия при темпе введения $70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Введение же эуфиллина в дозе $5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ статистически достоверно усиливало болевую чувствительность как на фоне введения раствора НАПР, так и при инфузии плацебо.

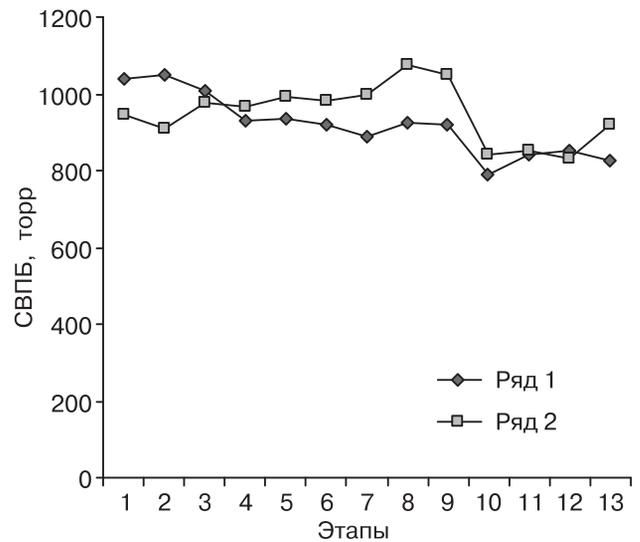


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при выполнении тестов у добровольцев ОБН группы.

Условные обозначения:

Ряд 1 — инфузия АТФ

Ряд 2 — инфузия плацебо

- 1 этап — фоновое значение суммы величин порога боли (СВПБ);
- 2 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 3 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $20 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 4 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $30 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 5 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $40 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 6 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $50 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 7 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $60 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 8 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 9 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $80 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 10 этап — СВПБ на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $50 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 11 этап — СВПБ через 5 мин после введения $5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ теофиллина (эуфиллина) на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 12 этап — СВПБ через 10 мин после введения $5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ теофиллина (эуфиллина) на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$;
- 13 этап — СВПБ через 15 мин после введения $5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$ теофиллина (эуфиллина) на фоне инфузии АТФ-На со скоростью $10 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$.

Обсуждение полученных результатов.

Для борьбы с ноцицептивной болью разработаны достаточно эффективные средства. Тем не менее, все известные методы имеют границы использования, поэтому, если не касаться вопроса разработки гипотетического способа анальгезии, не имеющего побочного действия и осложне-

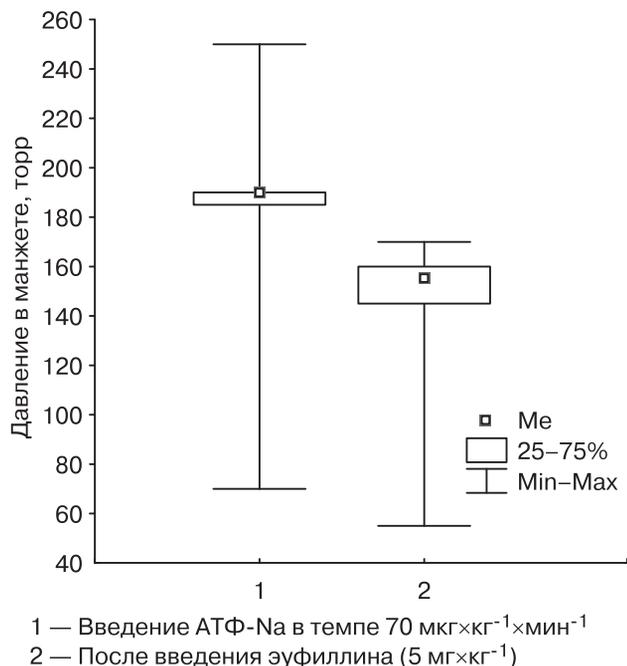


Рис. 3. Интенсивность боли при воздействии ноцицептивного раздражителя на фоне инфузии АТФ-На и после введения эуфиллина при продолжающемся введении препарата НАПР.

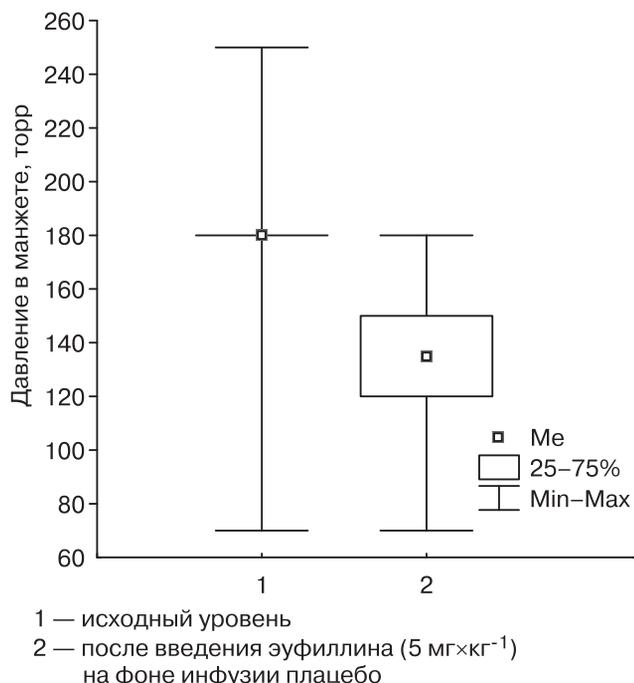


Рис. 4. Интенсивность боли при воздействии ноцицептивного раздражителя на фоне инфузии плацебо и после введения эуфиллина.

ний, следу ет признать позитивным появление в арсенале медицины нового класса анальгетических препаратов, который, однако, также не лишен нежелательных свойств.

Исследование обезболивающей силы А ТФ-На представляет собой важную, но нелегкую задачу. Одна из трудностей связана со стандартиза-

цией нанесения ноцицептивного стимула. Поэтому для изучения силы обезболивания АТФ-На нами была использована такая модель нанесения ноцицептивного стимула, при которой было возможно дозированное нанесение раздражения с возможностью оценки эффекта в контрольных точках в числовом выражении, что дает возможность обрабатывать полученный материал математическими методами.

Другая проблема заключается в обосновании и выборе оптимального оценочного параметра. Лежащий на поверхности подход, основанный на указании момента перехода неболевого ощущения в болевое, не может быть использован, поскольку эта граница плохо улавливается при субъективной оценке испытуемыми. Поэтому определение интенсивности боли как нестерпимой можно считать более удобным и точным показателем.

Несмотря на понятное теоретическое обоснование условий использования метода, практическое его применение выявило несколько моментов, которые имели негативное значение для процесса выполнения экспериментов. Во-первых, данная модель не позволяет нивелировать субъективность ощущений, на основании которых доброволец дает команду о прекращении накачивания манжеты воздухом. Во-вторых, еще раз подтвердилось то, что восприимчивость ноцицептивных стимулов зависит от ситуации, которую невозможно повторить. Как следствие, фоновые значения максимальных болевых ощущений различаются между последовательными экспериментами у одного и того же добровольца. Несмотря на указанные недостатки, использованная методика нанесения ноцицептивного стимула позволила с высокой степенью объективности оценить силу боли и качество обезболивания.

В результате проведенного исследования было показано, что, во-первых, обезболивающий эффект АТФ-На при воздействии ноцицептивного стимула развивается на скорости введения, равной 70 мкг × кг⁻¹ × мин⁻¹. Во-вторых, введение неселективного антагониста аденозиновых рецепторов теофиллина в дозе 5 мкг × кг⁻¹ на фоне инфузии АТФ-На статистически достоверно снижает порог нестерпимой боли. В-третьих, введение неселективного антагониста аденозиновых рецепторов теофиллина в дозе 5 мкг × кг⁻¹ на фоне инфузии плацебо также статистически достоверно снижает порог нестерпимой боли. Такая динамика порога появления нестерпимой боли позволяет говорить о пуринергической системе как об отдельном элементе естественной антиноцицептивной системы, поскольку (а) ее функциональная активность имеет некий базальный уровень, (б) разная степень проальгогенного эффекта аденозинового антагониста указывает на ва-

риабельность ее функциональной активности у различных индивидуумов, что свойственно биологическим медиаторным системам.

Таким образом, данные, полученные в результате выполнения экспериментов, позволили проследить общебиологическое значение пуринергического компонента антиноцицептивной системы организма. Было показано, что, помимо хорошо известных опиоидного, адренергического и серотонинергического компонентов, в организме функционирует пуринергический компонент антиноцицептивной системы. Этот компонент в физиологических условиях имеет фоновую активность, которая может быть ингибирована введением антагониста пуриновых рецепторов.

Выводы.

1. Неселективный агонист пуриновых рецепторов аденозинтрифосфат натрия обладает анальгетическим эффектом, полученным в опытах с бодрствующими добровольцами при помощи модели сильного ноцицептивного раздражения.

2. Неселективный антагонист пуриновых рецепторов теofilлин (эуфиллин) нивелирует антиноцицептивное действие аденозинтрифосфата натрия, выявленное в экспериментах с бодрствующими добровольцами при помощи модели сильного ноцицептивного раздражения.

3. Пуринергический компонент является частью целостной антиноцицептивной системы организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chizh B.A., Dusch M., Puthawala M. et al. The effect of intravenous infusion of adenosine on electrically evoked hyperalgesia in a healthy volunteer model of central sensitization // *Anesth. Analg.*— 2004.— Vol. 99, № 3.— P. 816–822.
2. Fukunaga A.F., Taniguchi Y., Kikuta Y. Effects of intravenously administered adenosine and ATP on halothane MAC and its reversal by aminophylline in rabbits // *Anesthesiology.*— 1989.— Vol. 71, Suppl. 1.— A260.
3. Fukunaga A.F., Alexander G.E., Stark C.W. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures // *Pain.*— 2003.— Vol. 101.— P. 129–138.
4. Lynch M.E., Clark A.J., Sawynok J. Intravenous adenosine alleviates neuropathic pain: a double blind placebo controlled crossover trial using an enriched enrolment design // *Pain.*— 2003.— Vol. 103, № 1–2. P. 111–117.
5. Sawynok J. Adenosine and ATP receptors // *Handb. Exp. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 177.— P. 309–328.
6. Segerdahl M., Ekblom A., Sollevi A. The influence of adenosine, ketamine, and morphine on experimentally induced ischemic pain in healthy volunteers // *Anesth. Analg.*— 1994.— Vol. 79.— P. 787–791.
7. Seitz P.A., Ter Riet M., Rush W., Merrell W.J. Adenosine decreases the minimum alveolar concentration of halothane in dogs // *Anesthesiology.*— 1990.— Vol. 73, № 5.— P. 990–994.
8. Sjölund K. F., Belfrage M., Karlsten R. et al. Systemic adenosine infusion reduces the area of tactile allodynia in neuropathic pain following peripheral nerve injury: a multi-centre, placebo-controlled study // *Eur. J. Pain.*— 2001.— Vol. 5, № 2.— P. 199–207.
9. Zarate E., Sa Rego M.M., White P.F. et al. Comparison of adenosine and remifentanyl infusions as adjuvants to desflurane anesthesia // *Anesthesiology.*— 1999.— Vol. 90.— № 4.— P. 956–963.

ГИГИЕНА

УДК 616.9:616.23:616-089.5-053.31

Рецензент — профессор В.И.Гордеев

адрес: Любимова Анна Викторовна, *lubimova@gmail.com*

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹*А.В.Любимова, ¹Л.П.Зуева, ²А.М.Пулин, ²Ю.С.Александрович*¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург,
Россия

ESSENTIAL COMPONENTS OF INFECTION CONTROL IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS

¹*A.V.Lubimova, ¹L.P.Zueva, ²A.M.Pulin, ²Yu.S.Aleksandrovich*¹Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov,²Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

© Коллектив авторов, 2010 г.

Отделения реанимации и интенсивной терапии характеризуются чрезвычайно высоким риском возникновения внутрибольничных инфекций (ВБИ). Целью данного исследования было выявление причин высокой заболеваемости ВБИ и летальности у пациентов ОРИТ новорожденных для разработки и внедрения эффективной системы инфекционного контроля и мер профилактики ВБИ. Материалы и методы: Были изучены причины вспышек ВБИ, вызванных Гр-флорой и грибами рода *Candida*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*. Проводилось проспективное наблюдение за всеми пациентами в течение их пребывания в отделении в 2001–2009 г (N=2930). Проведено 51 735 посевов клинического материала. Сбор данных о соблюдении медицинским персоналом гигиены рук проводился методом рандомизированного наблюдения — 2126 эпизодов проведения гигиены рук. Результаты: Были разработаны и внедрены такие ключевые элементы инфекционного контроля как система эпидемиологического наблюдения, микробиологический мониторинг, гигиеническая антисептика рук, изоляционно-ограничительные мероприятия, контроль за применением антибиотиков. Внедрение данных мероприятий позволило значительно снизить циркуляцию Гр-микробактерий, что, в свою очередь, привело к снижению частоты и тяжести ВБИ.

Ключевые слова: отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, внутрибольничные инфекции, инфекционный контроль, эпидемиологическое наблюдение, гигиена рук медицинского персонала, антибиотикорезистентные микроорганизмы.

Intensive care units (ICU) are characterized by an extremely high risk of healthcare-associated infections (HAI). The Aim of the study was development and implementation of an effective system of HAI prevention and control to decrease morbidity and mortality rates associated with HAI in neonatal ICU (NICU) patients. Materials and methods: Causes of outbreaks of HAI caused by Gram-negative bacteria, including *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*, and *Candida sp.* were studied. During 2001–2009, all patients admitted to the NICU were under prospective observation (N=2930). 51 735 clinical samples for microbiological investigation were taken. Data on the compliance of health care workers with hand hygiene were collected in an observational study on a random sample of 2126 patient care episodes requiring hand hygiene. Results: Key components of infection control were developed, including epidemiologic surveillance system, microbiological monitoring, hand antisepsis, isolation precautions, control of antibiotics use. Implementation of these measures allowed to decrease circulation of the Gram-negative pathogens, which in turn led also to significant decrease in frequency and severity of HAI.

Key words: neonatal intensive care unit, healthcare-associated infections, infection control, epidemiologic surveillance, hand hygiene for healthcare workers, antibiotic-resistant microorganisms.

Введение. Развитие технологии оказания помощи новорожденным, обусловило значительное повышение их выживаемости. Высокая частота инфекционных процессов, возникающих у этих детей внутриутробно, в период родов или постнатально наряду с незрелым ответом на инфекцию иммунной системы и необходимостью частого применения инвазивных лечебно-диагностических процедур являются основными причинами риска возникновения внутрибольничных инфекций (ВБИ). Заболеваемость ВБИ среди пациентов интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) новорожденных в 10 раз выше, чем в отделениях общего профиля [16]. Такая ситуация требует изменения традиционных подходов к организации профилактики ВБИ в ОРИТ на основе детального изучения эпидемиологических особенностей и факторов риска ВБИ в отделениях данного профиля.

Целью данного исследования было выявление причин высокой заболеваемости ВБИ и летальности у пациентов ОРИТ новорожденных для разработки и внедрения эффективной системы инфекционного контроля и мер профилактики ВБИ.

Материалы и методы. Для выявления причин высокой внутрибольничной заболеваемости пациентов ОРИТ были изучены причины вспышек внутрибольничных инфекций, вызванных *Paeruginosa*, грибами рода *Candida*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*. С целью разработки системы эпидемиологического наблюдения и профилактических мероприятий проводилось проспективное наблюдение за всеми пациентами в течение их пребывания в отделении. В исследование были включены 2930 новорожденных, поступивших в ОРИТ ДГБ №№ 1, 17 Санкт-Петербурга в период с марта 2001 года по январь 2009 года. Всего было проведено 51735 посевов клинического материала.

При разработке схемы микробиологического обследования были проанализированы результаты 954 микробиологических исследований клинического материала от 205 пациентов.

Антибиотико-чувствительность определялась диско-диффузионным методом к следующим антибиотикам: к ампициллину, гентамицину, цефотаксиму, цефтазидиму, имипенему оксациллину, эритромицину, ванкомицину. В период проспективного наблюдения мы проводили ежедневный учет следующих факторов: общее количество пациентов в отделении, число пациентов, их массу тела при рождении, находящихся на искусственной вентиляции легких, требовавших проведения катетеризации мочевого пузыря, центральных вен и интрагастрального зондирования.

Сбор данных о соблюдении медицинским персоналом гигиены рук проводился методом рандомизированного наблюдения. Система на-

блюдения была адаптирована нами из системы, предложенной Pittet и Harbarth [13, 17, 18]. Всего было оценено 1115 эпизодов проведения гигиены рук в ДГБ 1 и 1011 эпизодов в ДГБ № 17.

Для выбора тактики применения антибиотиков при поступлении новорожденных в ОРИТ из родовспомогательных учреждений был проведен анализ спектра микроорганизмов и их антибиотикорезистентности, выделенных при поступлении из клинического материала (крови, кала, смыва из трахеобронхиального дерева, желудочного содержимого, мочи) у 2017 новорожденных.

При анализе микробиологических данных использовалась компьютерная программа «Whonet 5.4» (ВОЗ, 2009)

Результаты и их обсуждение: Вспышечная заболеваемость в ОРИТ новорожденных занимала от 20 до 80% от всей внутрибольничной заболеваемости. Основными причинами возникновения этого эпидемиологического неблагополучия заключались в высокой частоте заносов инфекций из родильных домов, в отсутствии микробиологического мониторинга и эпидемиологического наблюдения, низком соблюдении основных мер инфекционного контроля.

Поскольку большинство вспышек поддерживается за счет постоянных заносов патогенов из родильных домов нами было внедрено микробиологическое обследование пациентов при поступлении в больницу. Это дало возможность на ранних этапах диагностировать эпидемиологическое неблагополучие в родильных домах и адекватно проводить противоэпидемические мероприятия как в родильных домах, так и на следующих этапах медицинской помощи новорожденным.

С целью слежения за внутрибольничной циркуляцией микроорганизмов нами была разработана система микробиологического мониторинга. Результаты расследования вспышек показали, что росту заболеваемости ВБИ предшествует рост внутрибольничной колонизации пациентов (рис. 1).

Результаты анализа данных микробиологического обследования пациентов показали, что на 4 сутки пребывания в отделении у 35,8% пациентов происходит смена микрофлоры в клиническом материале, на 6–9-е сутки более чем у 50% пациентов результаты посева клинического материала не были идентичны предыдущим. В дальнейшем смена колонизирующей организм микрофлоры наблюдалась к 14, 22 и 28 суткам пребывания. Учитывая эти данные, мы проводили микробиологическое обследование по следующей схеме: посевы крови, кала, смыва из трахеобронхиального дерева, желудочного содержимого, мочи на 1-е, 4-е, 8-е сутки и еженедельно после первой недели жизни или по клиническим показаниям. Данная схема вошла в приказ «О совершенство-

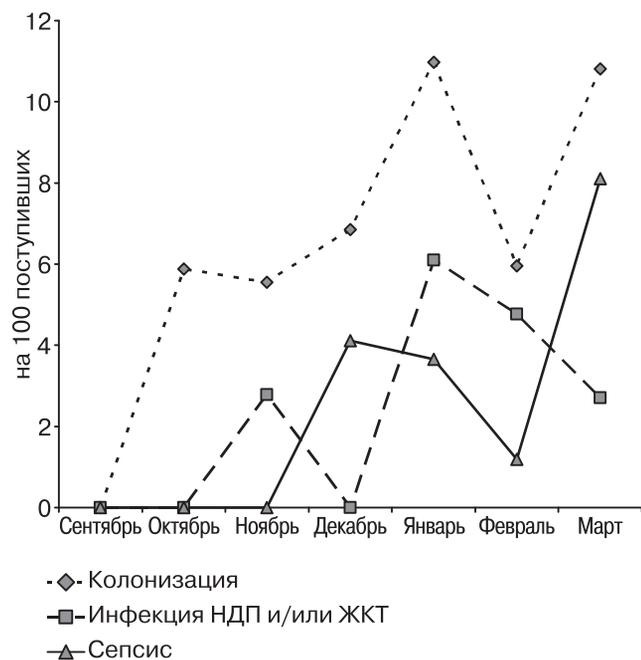


Рис. 1. Динамика частоты колонизации и частоты манифестных инфекции у пациентов реанимации новорожденных, вызванных *S.marcescens* с сентября 1996 г. по март 1997 г.

вании профилактики внутрибольничных инфекций на этапах оказания медицинской помощи новорожденным», который был утвержден Комитетом Здравоохранения Администрации Санкт-Петербурга (№ 95 от 17.03.1998) и является обязательной по настоящее время [7].

Разработанная нами система эпидемиологического наблюдения включала анализ тенденций развития эпидемического процесса, факторов риска развития ВБИ и эффективности внедряемых мероприятий для своевременного выявления эпидемического неблагополучия, его причин и оценки проводимых мероприятий по его купированию. Результаты эпидемиологического наблюдения доводились до сведения администрации больницы, отделения и сотрудников ОРИТ.

В штатное расписание ОРИТ была введена сестра по инфекционному контролю. Ее функциональные обязанности включали: поддержку баз данных по эпидемиологическому наблюдению, назначение изоляционно-ограничительных мероприятий и обучение персонала.

Адекватная гигиена рук медицинского персонала — ключевой компонент в профилактике перекрестной инфекции. Для соблюдения требований по гигиене рук медицинского персонала нами были проведены многомерные вмешательства. Они включали обучение медицинского персонала правилам и технике гигиены рук, обеспечение каждого реанимационного места дозатором с безводным антисептиком на основе этано-

ла, изучение правильности выполнения рекомендаций по обработке рук для каждой манипуляции, выявление и устранение причин, препятствующих обработке рук, анонимное анкетирование персонала. Главный акцент был сделан на необходимость обработки рук безводным антисептиком сразу после контакта с пациентом. В ДГБ № 1 была проведена оценка влияния соблюдения требований гигиены рук на частоту ВБИ. Частота внутрибольничной колонизации снизилась с 28,1 до 7,6 на 1000 пациенто-дней, а внутрибольничных инфекций — с 11,9 до 4,1 на 1000 пациенто-дней [10].

Для профилактики внутрибольничного инфицирования мы разработали изоляционно-ограничительные мероприятия. Было внедрено назначение контактных мер предосторожности по отношению к пациентам, колонизированным антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. Они включали: строгое закрепление среднего медицинского персонала, обслуживающего данных пациентов, оборудования для их обслуживания. Любой контакт с пациентом осуществлялся в одноразовых перчатках и фартуках, обязательная обработка рук антисептиком после любой манипуляции [4].

Отказ от чрезмерного использования антибиотиков широкого спектра действия является эффективной мерой для снижения распространения и циркуляции антибиотикорезистентных штаммов одним из важных.

Проведенный нами анализ этиологии колонизации и чувствительности к антибиотикам штаммов, выделенных из клинического материала пациентов, поступивших в ДГБ № 17 в первые сутки жизни в 2001–2005 годах (N=823), показал, что новорожденные дети с равной частотой оказывались колонизированы *E.coli*, *S.aureus*, *Klebsiella* sp. и энтерококками. Данные микроорганизмы были выделены от каждого четвертого поступившего. За 5 лет только у 1 ребенка была выделена резистентная к ампициллину и гентамицину кишечная палочка, у 6 — энтерококк, у 5 — *Klebsiella* и у 4 — золотистый стафилококк. Резистентность к цефотаксиму была более высокой за счет устойчивости к нему энтерококков, при равной частоте резистентности к этому препарату с таковой к гентамицину и ампициллину у других выделенных возбудителей.

Поэтому в качестве стартовой схемы антибиотикотерапии и профилактики нами был выбран ампициллин или его комбинация с гентамицином.

Анализ антибиотикорезистентности штаммов, выделенных из клинического материала новорожденных детей, взятого при поступлении в больницу, показал, что частота выделения грибов и антибиотикорезистентных бактерий при

применении в качестве стартовой эмпирической терапии ампициллина составила 14,1%, тогда когда при назначении цефалоспоринов — 45,6%. Увеличение частоты назначения цефотаксима при поступлении в ОРИТ больницы с 30% до 70% пациентов привело к росту частоты выделения резистентных к нему штаммов *K.pneumoniae* с 6% до 37%. Ограничение применения этого препарата помогло снизить частоту выделения антибиотикорезистентных штаммов до 9%.

Для оптимизации применения антибиотиков в отделении нами были разработаны следующие мероприятия: доклад на общепольничных конференциях результатов анализа этиологии колонизации пациентов поступающих в ОРИТ, и влияния стартовой схемы антибактериальной терапии на антибиотикорезистентность выделенных патогенов, выпуск информационных бюллетеней. Эти мероприятия позволили снизить применение цефалоспоринов III поколения и антибиотиков резерва (меропенем и сефепим) при поступлении с 47 на 100 поступивших в 2005 году до 16 на 100 поступивших в 2007 году.

Тактика применения антибиотиков зависит от конкретной ситуации в отделении. Коррекция применения антибиотиков в отделении проводится на основании следующих данных: анализа частоты колонизации антибиотикорезистентными штаммами, антибиотикорезистентности выделенных патогенов, утилизации антибиотиков.

В качестве примера можно привести купирование вспышки мультирезистентного *S.epidermidis* (MRSE), чувствительного только к ванкомицину. Частота колонизации MRSE возросла с 6,7 на 1000 пациенто-дней (ПД) в 2004 г. до 33,3 на 1000 ПД в 2005 г. В 2004 году были выявлены 3 случая инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), 2 случая инфекции кровотока (ИКР), вызванные мультирезистентными штаммами *S.epidermidis*, в 2005 году — 3 ИНДП и 15 ИКР. Было установлено, что фактором риска колонизации и инфекции MRSE является применение антибиотиков широкого спектра действия меропенем и цефепима. Утилизация меропенема выросла с 144 суточных доз (СД)/1000 ПД до 626 СД/1000 ПД, а цефепима — с 91 СД/1000 ПД до 374 СД/1000 ПД. Частота колонизации MRSE у детей, которым назначались эти антибиотики, была значительно выше, чем у тех, которым данные антибиотики не применялись (RR 2,79 95% CI 1,76–4,43).

Вмешательства, направленные на снижение применения антибиотиков широкого спектра действия позволили снизить потребление антибиотиков резерва с 566 до 165 СД/1000 ПД, что в совокупности с другими мероприятиями инфекционного контроля обусловило снижение частоты колонизации MRSE с 19 до 2,5 на 1000 пациенто-дней [6, 15].

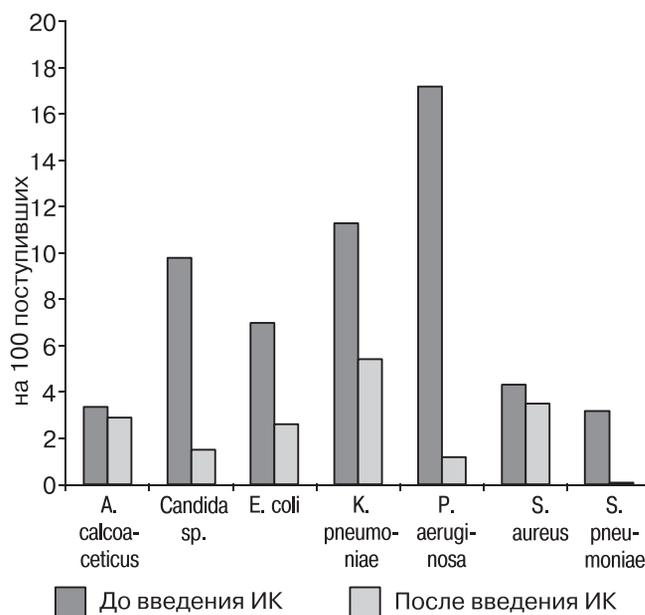


Рис. 2. Частота колонизации нижних дыхательных путей различными патогенами до и после внедрения инфекционного контроля.

Внедрение мер инфекционного контроля позволило изменить состав микроорганизмов, циркулирующих в отделении (рис. 2).

После введения инфекционного контроля значительно снизилась частота внутрибольничной циркуляции Гр-микроорганизмов, которые наиболее часто вызывают манифестные формы инфекций и внутрибольничные вспышки.

Как известно, риск возникновения инфекций у новорожденных зависит от степени их зрелости. Наши данные показали, что частота внутрибольничных инфекций в группе с массой тела менее 1500 гр. была более чем в 8 раз выше, по сравнению с пациентами с весом более 2500 гр. В период с 2001 по 2009 годы в ОРИТ ДГБ № 17 удельный вес пациенто-дней новорожденных с экстремально низкой массой тела (менее 1000 гр.) возрос с 26% до 56%. Но ни одного случая смерти от ВБИ выявлено не было. За последние 9 лет летальность в ОРИТ ДГБ № 17 Санкт-Петербурга среди новорожденных с экстремально низкой массой снизилась со 100 до 25,7 процентов [8].

Обсуждение. Быстро развивающиеся новые технологии оказания медицинской помощи в неонатологии требуют большего внимания к профилактике инфекций.

Инфекционный контроль (ИК) определяется как система эффективных организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения госпитальных инфекций, базирующаяся на результатах эпидемиологической диагностики. Целью ИК являет-

ся снижение заболеваемости, летальности и экономического ущерба от госпитальных инфекций.

Программа инфекционного контроля в каждом конкретном лечебно-профилактическом учреждении должна быть адаптирована к особенностям деятельности данного учреждения. Однако существует несколько универсальных структурно-функциональных компонентов.

Эпидемиологическое наблюдение (ЭН) является одним из самых главных элементов инфекционного контроля в отделениях реанимации, который обеспечивает знание фоновой частоты внутрибольничных инфекций, ее сравнение с литературными данными, другими стационарами, своевременное выявление вспышек, оценку эффективности проводимых профилактических мероприятий. ЭН предусматривает систематический сбор информации по специальной программе о результатах лечения пациентов и факторах, на него влияющих, анализ полученных данных и обеспечение информацией медицинского персонала для решения вопросов о мерах улучшения качества медицинской помощи.

Внедрение программы эпидемиологического наблюдения привело к снижению частоты нозокомиальных инфекций за пятилетний период, в среднем на 32% [12]. Расходы на программу эпидемиологического наблюдения и контроля ВБИ легко оправдываются, так как она полностью окупается, даже если частоту ВБИ удастся снизить хотя бы на 6%.

Разработанная нами схема микробиологического обследования пациентов позволяет: следить за этиологией колонизации и инфекции, своевременно корректировать тактику антимикробной терапии, проводить динамическую оценку эпидемической ситуации в отделении, отслеживать распространение отдельных микроорганизмов, следить за антибиотикорезистентностью, вовремя вмешиваться в эпидемический процесс с целью коррекции противоэпидемических мероприятий, на основе ретроспективного анализа разрабатывать и корректировать комплекс профилактических мероприятий, оценивать их эффективность.

Среди профилактических мероприятий на первом месте стоят гигиена рук медицинского персонала и адекватные изоляционно-ограничительные мероприятия. Именно с руками медицинского персонала в большинстве случаев возбудители попадают от одного пациента к другому.

Наши исследования показали, что главной причиной низкой частоты соблюдения гигиены рук в отделениях реанимации новорожденных персонал назвал невозможность «экстренной» гигиены рук. Поэтому каждое реанимационное место должно быть обеспечено средствами для гигиенической антисептики рук, одноразовыми перчатками. Однако, это еще не является доста-

точным. Необходимо планомерное внедрение гигиены рук, для чего, в первую очередь, нужно убедить персонал в ее необходимости. Во многих исследованиях подчеркнута необходимость многомерных вмешательств [17]. Наше исследование подтвердило это. Проведение вмешательств по улучшению соблюдения гигиены рук позволило значительно увеличить гигиеническую антисептику рук. Такие вмешательства как информирование медицинского персонала о результатах эпидемиологического наблюдения (о частоте инфекций и колонизаций), создание рабочей группы по внедрению гигиены рук и использованию перчаток, активное участие администрации отделения позволяет достигнуть значимых результатов. Увеличение частоты выполнения требований гигиены рук и переход на использование антисептика вместо мыла приводит к снижению частоты перекрестной инфекции.

Одной из важных задач инфекционного контроля является снижение колонизации пациентов антибиотикорезистентными штаммами. Нерациональное использование антибиотиков — это известный фактор риска распространения антибиотикорезистентных штаммов.

Существуют две противоположных тактики стартовой антибактериальной эмпирической терапии у недоношенных новорожденных. По мнению одних авторов, у недоношенных детей необходимо использовать препараты второго выбора (аминогликозиды и цефалоспорины III–IV поколения (п.), современные макролиды), так как применение антибиотиков первого ряда (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды I п., цефалоспорины I п.), с их точки зрения, является неэффективным, лишь способствует отсрочке манифестных проявлений инфекционного процесса и маскирует клинические симптомы [9]. Другие авторы отмечают, что одновременное лечение в отделении нескольких детей с различными бактериальными инфекциями и параллельное использование антибиотиков сразу нескольких фармакологических групп приводит к более быстрому формированию штаммов микроорганизмов со множественной резистентностью, а широкое использование ИВЛ и инвазивных процедур — к их более быстрому распространению [2]. Наши данные также показывают что пациенты, колонизированные антибиотикорезистентными микроорганизмами, являются более опасными источниками инфекции, так как вне зависимости от вида микроорганизма, при наличии резистентности частота распространения микроорганизмов значительно возрастает. Так, наше исследование показало, что частота распространения *S.epidermidis*, устойчивого к гентамицину и цефатоксиму, была в 3 раза выше, по сравнению с частотой распространения чувствительного штамма, а при

распространении мультрезистентной *K. pneumoniae* — в 4 раза [5].

Согласно нашим данным, применение для стартовой антибактериальной терапии ампициллина и гентамицина эффективно и безопасно. Данная схема хорошо зарекомендовала себя в клинической практике других стран. С 1 января 1996 г. по 1 июня 2004 г. были изучены данные компании *Pediatric Medical Group* (США) о 128 914 новорожденных, госпитализированных в отделения реанимации новорожденных и получивших эмпирическую антибактериальную терапию, начатую в первые 3 дня жизни. Регрессионный анализ показал, что новорожденные получавшие терапию ампициллином в комбинации с цефотаксимом, имели больший риск летального исхода (относительный риск 1,5; 95% доверительный интервал 1,4–1,7), чем получившие курс ампициллина с гентамицином [19].

В соответствии с данными США, именно *Гр-флора* вызывает наиболее тяжелые клинически и трудные для лечения пневмонии — по данным NNIS, эти микроорганизмы вызывают более 60% всех случаев ИНДП. Смертность от нозокомиальной пневмонии составляет 13–43% [11, 14]. Нижние дыхательные пути пациентов в ОРИТ новорожденных в 70% случаев колонизированы *Гр-флорой* [1, 3]. Наш опыт показал, что внедрение основных мер инфекционного контроля ведет к значительному снижению циркуляции *Гр-микроорганизмов*, что, в свою очередь, приводит и к снижению частоты и тяжести ВБИ.

Выводы. 1. Особенностью эпидемиологического наблюдения в отделениях реанимации яв-

ляется необходимость выявления и учета не только манифестных форм инфекции, но и колонизации пациентов. Выявление и учет колонизации дает возможность следить за циркуляцией эпидемически опасных штаммов.

2. Микробиологический мониторинг в отделениях реанимации новорожденных должен включать в себя не только обследования по клиническим показаниям, но и микробиологическое обследование пациентов. Целесообразно проводить микробиологическое обследование пациентов, имеющих инвазивные устройства в 1-е, 4-е, 7-е сутки после поступления и далее через каждые 7 дней.

3. Для внедрения гигиены рук необходимо не только бесперебойное обеспечение средствами для гигиены рук, но и проведение многомерных мультидисциплинарных вмешательств по улучшению качества гигиены рук.

4. Внедрение таких недорогостоящих мероприятий как гигиена рук медицинского персонала, изоляционно-ограничительные мероприятия, основные меры профилактики инфекций нижних дыхательных путей и инфекций кровотока позволяют снизить частоту ВБИ в ОРИТ новорожденных.

5. Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии новорожденных являются ампициллин и гентамицин. Для коррекции применения антибиотиков в период пребывания в отделении реанимации необходим постоянный микробиологический мониторинг, анализ структуры и динамики выделяемых патогенов и их антибиотикорезистентности в ОРИТ новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашуха А.Я., Смагин А.Я., Стасенко В.Л. и др. Опыт работы по снижению вентилятор-ассоциированных пневмоний на уровне отделения реанимации новорожденных перинатального центра // Интенсивная терапия в неонатологии.— 2003.— № 2.— С. 64–66.
2. Володин Н. Н., Дегтярёв Д. Н., Касихина А., Кривоножко А. В. Антибактериальная терапия новорожденных высокого риска в Москве: состояние проблемы, основные тенденции и перспективы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 1999.— Т. 1, 2.— С. 53–55.
3. Козлова И.А., Фролова М.И., Кузнецова Л.К. Антибиотикочувствительность возбудителей пневмонии у новорожденных и проблемы антибактериальной терапии данной патологии // Антибиотики и химиотерапия.— 1998.— № 11.— С. 24–27.
4. Любимова А.В., Кудрявцев А.В., Поляков С.З., и др. Характеристика эпидемиологического процесса в отделении реанимации новорожденных // Материалы Российской научной конференции «Педиатрия: из 19 в 21 век».— СПб., 2005.— С. 117.
5. Любимова А.В., Пулин А.М., Рубин Г.В. и др. Факторы риска и купирование вспышки, вызванной мультрезистентным *S. epidermidis* в отделении реанимации новорожденных // Вестник Российской Военно-медицинской академии.— 2008.— Приложение, часть 2.— С. 494.
6. Любимова А.В., Пулин А.М., Филатова Н.А. и др. Применение изоляционно-ограничительных мероприятий в отделении реанимации новорожденных для контроля распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов // Сборник докладов и тезисов II съезда межрегиональной ассоциации общественных объединений анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада.— СПб., 2003.— С. 215–216.
7. Приказ Комитета Здравоохранения Администрации Санкт-Петербурга № 95 от 17.03.1998 «О совершенствовании профилактики внутрибольничных инфекций на этапах оказания медицинской помощи новорожденным».

8. Пулин А. М. Оптимизация кардиореспираторной поддержки у новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Опыт работы Санкт–Петербурга по снижению младенческой смертности // Сборник научно–практических работ. – под редакцией акад. Р АМН Баранова А.А., проф. Щербука Ю.А. // СПб.: «Человек и здоровье», 2009 – С. 62–74.
9. Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных // Русский медицинский журнал –2000.– Т. 8., № 18.– С. 749–751.
10. Brown S.M., Lubimova A.V., Khrustalyeva N.M. et. al Use of alcohol-based hand rub and quality improvement interventions to improve hand hygiene in a Russian neonatal intensive care unit // J. Infection control and hospital epidemiology.– 2003.– Vol. 24.– № 3.– P. 172–179.
11. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., Montravers P et. al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay // Am. J. Med.– 1993.– № 94.– P. 281–288.
12. Haley R.W., Culver D.H., White J.W., et. al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals // Am. J. Epidemiol.– 1999.– № 121.– P. 182–205.
13. Harbarth S., Pittet D., Grady L. et. al. Compliance with hand hygiene practice in pediatric intensive care // Pediatr. Crit. Care Med.– 2002.– Vol. 2.– № 4.– P. 311–314..
14. Leu H.S., Kaiser D.L., Mori M. et. al . Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity / Am J Epidemiol.– 1989.– Vol. 129.– № 6.– P. 1258–1267.
15. Lubimova A.V., Pulin A.M., Levis V.V. et al. Overuse of broad-spectrum antibiotics and emergence of multiresistant Staphylococcus epidermidis in a neonatal intensive care unit // In: 7-nd Nordic Baltic Congress on infections diseases «Current challenges and new opportunities» Riga: 18.
16. Massanari P.M., Hierholzer W.J. The intensive care unit. In: Bennett JV , Brachman PS, eds. Hospital Infection. Boston, Little, Brown, and Company, 1986.– P. 285–298.
17. Pittet D., Hugonnet S., Harbarth S. et. al . Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene / Lancet. 2000.– Vol. 356.– P. 1307–1312.
18. Pittet D., Mourouga P ., Perneger T.V. Compliance with handwashing in a teaching hospital. Infection Control Program.– Ann. Intern. Med.– 1999.– Vol. 130.– P. 126–130.
19. Reese H., Clark et al . Empiric use of ampicillin and cefotaxime compared with ampicillin and gentamicin for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death // Pediatrics.– 2006.– Vol. 117.– P. 67–74.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

При оформлении статей для печати редакция журнала «Эфферентная терапия» просит придерживаться следующих правил.

1. Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия», авторы статьи предоставляют Академии право использовать статью в любой форме и любым способом, предусмотренными п. 2 ст. 1270 Гражданского Кодекса Российской Федерации, в том числе: воспроизведение статьи; распространение статьи путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров; сообщение в эфир; сообщение по кабелю; перевод или другая переработка статьи; доведение статьи до всеобщего сведения; передача права использования статьи третьим лицам (сублицензионный договор); извлечение и обработка метаданных статьи.

Авторы статьи гарантируют, что они являются обладателями передаваемых Академии прав (правообладателями).

Территория, на которой допускается использование прав на статью, не ограничена.

Передача прав на статью осуществляется без выплаты авторам статьи вознаграждения.

Академия вправе использовать статью в течение срока действия исключительного права правообладателя на статью.

Авторы предоставляют Академии право обработки своих персональных данных (фамилии, имени, отчества, места работы и координат для контактов).»

Авторы собственноручно подписывают статью, направляемую в журнал Академии «Эфферентная терапия», а также делают рядом с подписями следующую запись:

«Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия» я, (указать Ф.И.О. первого автора), предоставляю Академии право использовать мою статью в любой форме и любым способом, указанном в «Правилах предоставления рукописей авторами» журнала «Эфферентная терапия» (№1 за 2010 год). Сопроводительное письмо к статье должно быть подписано собственноручно всеми авторами статьи.

2. Разделы журналов, содержащие требования к оформлению статей авторами назвать: «Правила предоставления рукописей авторами».

3. 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, абзачным 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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).

8. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы, рентгенограммы и т. д.) должны быть представлены в цифровом формате.

9. 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;

10. 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.

11. 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/б, 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: *Сурувикин 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. 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. Андреевко, 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.

12. 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.

13. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

14. 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.

15. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, регистрироваться и рассматриваться не будут.

16. Корректур авторам не высылается.

17. За достоверность рекламных материалов редакция ответственности не несет.

18. 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.

1. Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия», авторы статьи предоставляют Академии право использовать статью в любой форме и любым способом, предусмотренными п. 2 ст. 1270 Гражданского Кодекса Российской Федерации, в том числе: воспроизведение статьи; распространение статьи путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров; сообщение в эфир; сообщение по кабелю; перевод или другая переработка статьи; доведение статьи до всеобщего сведения; передача права использования статьи третьим лицам (сублицензионный договор); извлечение и обработка метаданных статьи.

Авторы статьи гарантируют, что они являются обладателями передаваемых Академии прав (правообладателями).

Территория, на которой допускается использование прав на статью, не ограничена.

Передача прав на статью осуществляется без выплаты авторам статьи вознаграждения.

Академия вправе использовать статью в течение срока действия исключительного права правообладателя на статью.

Авторы предоставляют Академии право обработки своих персональных данных (фамилии, имени, отчества, места работы и координат для контактов).»

Авторы собственноручно подписывают статью, направляемую в журнал Академии «Эфферентная терапия», а также делают рядом с подписями следующую запись:

«Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия» я, (указать Ф.И.О. первого автора), предоставляю Академии право использовать мою статью в любой форме и любым способом, указанном в «Правилах предоставления рукописей авторами» журнала «Эфферентная терапия» (№1 за 2010 год). Сопроводительное письмо к статье должно быть подписано собственноручно всеми авторами статьи.

2. Разделы журналов, содержащие требования к оформлению статей авторами назвать: «Правила предоставления рукописей авторами».

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.

Верстка макета К.К.Ершов

Подписано в печать 27.11.10 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Печ. л. 6,25. Тираж 1000 экз. Цена договорная.

Санкт-Петербург, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в ООО «РИП».