

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в анестезиологии и реаниматологии

№ 1
сентябрь 2010

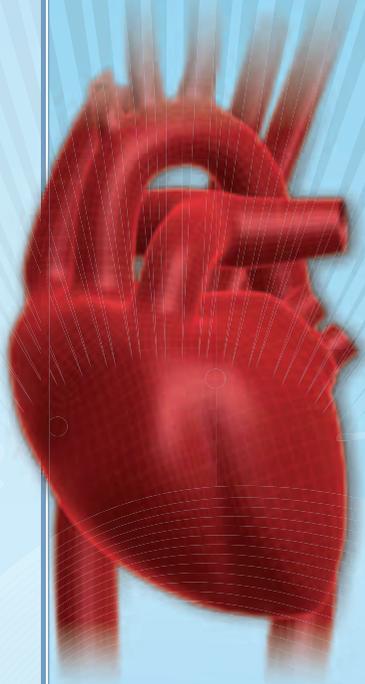
Нозокомиальная инфекция
в отделениях интенсивной терапии

Тромбоэмболические осложнения
в интенсивной терапии

Тема номера:

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ
С ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Всероссийское научное общество кардиологов
Самарское областное научное общество терапевтов (секция кардиологов)



III СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ
ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
**«Кардиология ПФО:
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**

24-26 ноября 2010 года

Самара, ул. Гагарина, 18, учебный корпус СГМУ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ СЪЕЗДА:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Современные аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Интервенционная кардиология
- Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией
- Совершенствование организации кардиологической службы в первичном звене здравоохранения
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей (неврологи, эндокринологи, пульмонологи и др.)

В период проведения Съезда будет работать выставочная экспозиция медицинского оборудования, техники, услуг, лекарственных средств, новых технологий в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках Съезда планируется проведение Конкурса молодых ученых.

Заявки на выступление следует направлять ответственному секретарю Съезда

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу по электронной почте Samara.cardio2010@yandex.ru.

Тел. +7 (846) 373-70-69. Заявки принимаются до 1 сентября 2010 года.

За дополнительной информацией по организационным вопросам обращаться в компанию «Медфорум»:

Тел./факс +7 (495) 234-07-34 доб. 1268; e-mail: smed@webmed.ru

Менеджер по организации конференций Сергей Ивлиев

IX Российский конгресс «СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»



19-21 октября 2010 года, Москва

Место проведения: гостиничный комплекс «Космос» (Москва, проспект Мира, д. 150) и «Дом оптики» (Москва, проспект Мира, д. 176)

Конгресс посвящен широкому кругу вопросов современной педиатрии и детской хирургии, новейшим технологиям диагностики, лечения и профилактики.

Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
- Российский государственный медицинский университет
- Российская ассоциация педиатрических центров
- Российская ассоциация детских хирургов
- Союз детских аллергологов
- Всероссийский центр медицины катастроф «Защита»
- Институт питания РАМН
- НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина
- НИИ трансплантологии и искусственных органов
- НИ детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера
- МОО «Творческое объединение детских нефрологов»
- Российская ассоциация ЛОР-педиатров
- Общество детских гастроэнтерологов
- МедИнфоСервис
- ПиАр-Медиа Групп

Включенные мероприятия

Сателлитные конгрессы:

VI Российский конгресс по детской аллергологии и клинической иммунологии

Всероссийские конференции:

- VIII Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы хирургии детского возраста»
- III Всероссийская научно-практическая конференция по нервномышечным болезням у детей «Прогрессирующие мышечные дистрофии»
- II Всероссийская научно-практическая конференция «Новые возможности диагностики детских болезней»
- III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы детской реабилитологии»
- Научно-практическая конференция «Современные проблемы медицинской информатики» (к 40-летию юбилею научного центра новых информационных технологий Московского НИИ педиатрии и детской хирургии)
- VI Научно-практическая конференция «Стоматологическое здоровье ребенка»
- VI Научно-практическая конференция «ЛОР-патология в практике врача-педиатра»
- Школа-семинар по детской нутрициологии
- Школа по детской гастроэнтерологии им. А.В. Мазурина
- Постерная сессия молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
- IX Всероссийская выставка «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

На IX Всероссийской выставке «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические средства в педиатрии и детской хирургии» будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Для участия в Конгрессе приглашаются руководители Служб охраны материнства и детства субъектов РФ и территорий, главные специалисты органов Управления здравоохранением регионов России, главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров, ведущие ученые в области педиатрии, детской хирургии, стоматологии, а также практикующие врачи – педиатры, неонатологи, детские хирурги и стоматологи.

Вход для всех желающих свободный.

Информация о Конгрессе и регистрация осуществляется на сайте Конгресса www.congress2010.pedklin.ru

Адрес Оргкомитета: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Телефоны и контакты: тел./факс (495) 484-58-02 (секретариат, Калашникова Татьяна Викторовна),

(495) 487-05-69 (зам. директора института, профессор Османов Исмаил Магомедович),

(495) 488-30-00 (ответственный секретарь, профессор Длин Владимир Викторович).

E-mail: congress@pedklin.ru

Миссия журнала. Издание должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России, пропаганде научных достижений медицинской, биологической и фармацевтической науки и практики, содействовать повышению качества подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием и научно-педагогических кадров высшей квалификации. Журнал предназначен для информирования специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах лечения, ускорения внедрения современных медицинских технологий в клиническую практику, выработки научно обоснованных управленческих решений руководителями отрасли, обучения студентов-медиков. Журнал представляет собой научно-практическое издание, аккумулирующее современные достижения отечественной и зарубежной медицины, и адресован специалистам структурных подразделений и служб анестезиологии и реаниматологии (всех специализированных направлений во взрослой и детской практике), хирургов, нейрохирургов, травматологов, акушеров-гинекологов, невропатологов, терапевтов, кардиологов, нефрологов, токсикологов, врачей скорой медицинской помощи, специалистов в области лабораторной и функциональной диагностики и др.



СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам на всех специализированных медицинских мероприятиях.

На журнал можно подписаться в редакции, направив заявку по e-mail: podpiska@webmed.ru

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные специалисты эксперты анестезиологи-реаниматологи 7 федеральных округов, 78 субъектов РФ
- Региональные общества и Федерация анестезиологов-реаниматологов РФ
- НИИ общей реаниматологии РАМН
- Реестр заведующих отделениями анестезиологии и реанимации многопрофильных городских, центральных районных, специализированных больниц, родильных домов Российской Федерации
- ЛПУ
- Коммерческие медицинские центры
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы «Непрерывное образование врачей» (медицинские вузы, курсы повышения квалификации врачей, научные конгрессы и симпозиумы)

ОСНОВНЫЕ РУБРИКИ ЖУРНАЛА

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Доказательная медицина
Наука

Компании и их продукция
Форум
Качественная клиническая практика
Непрерывное образование врачей

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

(мнения, экспертные оценки, практические рекомендации опинион-лидеров в анестезиологии-реаниматологии)

- современные методы анестезиологического пособия в пред-, интра- и послеоперационном периодах при хирургических вмешательствах на различных органах и системах;
- особенности анестезии у детей, беременных, больных с предшествующей трансплантацией органов, а также анестезии в амбулаторных условиях;
- интенсивная терапия черепно-мозговой травмы, ишемического и геморрагического инсульта;
- кардио-пульмональная и церебральная реанимация и восстановительная и реабилитационная терапия;
- лабораторные тесты в интенсивной терапии;
- лечение критических состояний в отделениях интенсивной терапии и реанимации;
- регионарная анестезия в акушерстве;
- клиника противошоковой помощи;
- лазерные технологии в практике анестезиологии, интенсивной терапии и реанимации;
- методы анестезиологии и реаниматологии в хирургии, терапии, кардиологии, пульмонологии, педиатрии, урологии и др., необходимые для обеспечения лечебного процесса в предоперационном периоде, во время анестезии и операции, в послеоперационном периоде, для проведения интенсивной терапии (реанимации) тяжелых и критических состояний различного генеза;
- лечение больных, страдающих хроническими болевыми синдромами;
- виды современного общего и местного обезболивания;
- проведение анестезии в особо сложных условиях: при операциях на сердце с искусственным кровообращением и пр., обеспечение максимальной безопасности анестезии, операции и послеоперационного периода у больных с тяжелыми хирургическими и сопутствующими заболеваниями;
- обезболивание у страдающих болевым синдромом при инкурабельных формах онкологических процессов;
- методы экстракорпоральной детоксикации;
- интенсивная терапия при иммунодефицитных состояниях;
- интенсивная терапия при психических заболеваниях, наркомании, алкоголизме, токсикомании;
- анестезия и различные варианты ИВЛ при реконструктивных операциях на трахее и бронхах, в челюстно-лицевой хирургии;
- анестезиологическое обеспечение сверхдлительных хирургических операций с микрохирургической техникой;
- анестезиологическое обеспечение особо травматичных и реконструктивных операций в специализированных областях хирургии и др.
- подготовка врачебного и среднего медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений и населения по вопросам неотложной помощи при критических состояниях и первичной реанимации

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ СЕГОДНЯ

Государственная политика, экономика, менеджмент в здравоохранении и медицине, интервью с главными специалистами экспертами Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Департаментов здравоохранения администраций регионов. Организация анестезиолого-реанимационной службы в стране на районном, областном (краевом) и республиканском уровне; организация службы реанимации и интенсивной терапии в специализированных областях хирургии, в кардиологии, терапии, педиатрии, акушерстве, при инфекционных заболеваниях (в инфекционных больницах, в детских инфекционных больницах), в токсикологии, в психиатрии; организация скорой и неотложной помощи; службы донорства и переливания крови; экономические аспекты деятельности учреждений здравоохранения и отделений анестезиологии-реаниматологии; устройство и оснащение отделений (палат) интенсивной терапии и реанимации, операционных блоков аппаратурой для анестезии, интенсивной терапии и мониторинга; оценка показателей работы отделения анестезиологии-реаниматологии, формы и методы пропаганды медицинских и гигиенических знаний.



ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия

в анестезиологии и реаниматологии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**

шеф-редактор **Е. Стойнова**

(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **Я. Соловьева,**

В. Павлова

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **В. Монакова**

набор **Е. Виноградова**

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

Редакционный совет

Бобринская И.Г. (Москва)

Бутров А.В. (Москва)

Ветшева М.С. (Москва)

Егоров В.М. (Екатеринбург)

Жбанников П.С. (Ярославль)

Жданов Г.Т. (Москва)

Острейков И.Ф. (Москва)

Руднов В.А. (Екатеринбург)

Салтанов А.И. (Москва)

Свиридов С.В. (Москва)

Сидкин С.И. (Тверь)

Сумин С.А. (Курск)

Хапий Х.Х. (Москва)

Шестопалов А.Е. (Москва)

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 12 000 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№1 сентябрь 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: интенсивная терапия больных с поражениями печени

К.Б. Григорьев, С.И. Апевалов, А.Э. Матюков

Оценка эффективности применения препарата Гептрал у больных с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени **6**

анестезия в условиях ИВЛ

В.В. Субботин, Н.Н. Терехова, С.Ю. Погодин, С.А. Ильин, А.В. Ситников, С.Ю. Субботина, Е.В. Невзорова

Сравнительная характеристика различных вариантов общей анестезии в условиях ИВЛ в амбулаторной хирургии на основе анализа критических инцидентов **12**

интенсивная терапия в онкогинекологии

И.Х. Хапий, П.В. Прокошев, А.Ф. Лопатин, Д.А. Хисматулин

Оценка эффективности препарата Цитофлавин® у больных в онкогинекологии в раннем послеоперационном периоде и у родильниц в эклампсической коме **18**

антифибринолитическая терапия

И.Х. Хапий, А.Ф. Лопатин, Л.В. Малютина

Эффективность и безопасность применения препарата Транексам в хирургической клинике **24**

клинические исследования

И.Х. Хапий, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили

Влияние дипиридамола на содержание сосудистых факторов роста и функциональное состояние миокарда у больных стабильной стенокардией **30**

А.Ф. Лопатин, Х.Х. Хапий, И.Х. Хапий, Э.Л. Петровская, В.Б. Банина, М.А. Бабров, Л.В. Смагалина

Тромбоэмболические осложнения в интенсивной терапии: проблемы, ошибки и их решение **36**

лекции для врачей

А.Ф. Лопатин, Х.Х. Хапий, И.Х. Хапий, Э.Л. Петровская, Е.В. Русанова

Нозокомиальная инфекция в отделениях интенсивной терапии **42**

Охлаждение головного мозга при проведении сердечно-легочной реанимации

Охлаждение головного мозга пациента при проведении в автомобиле «скорой помощи» сердечно-легочной реанимации (СЛР) увеличивает его шансы выжить без нарушений мозговой деятельности, свидетельствуют результаты нового исследования американских ученых.

Несколько лет назад исследователи установили, что при проведении СЛР в клинических условиях искусственное охлаждение тела пациента, и прежде всего головного мозга, может привести к более благоприятным последствиям. «Быстрое и незамедлительное охлаждение головного мозга при СЛР является критически важным для успешного исхода», — сказала в интервью информационной интернет-службе WebMD доктор медицины Маарет Карстен из Каролинского института в Стокгольме. Обычно в клиниках для охлаждения тела пациента используются покрывала и прокладки, но этот способ неудобен и требует много времени, поэтому появление прибора «Риночилл» производства компании «Бенечилл» открыло новые возможности для спасения жизни людей. Новый прибор исключает какие-либо инъекции — с его помощью охлаждающий состав вводится в организм человека через носовой проход,

начиная действовать незамедлительно. И если сердечно-легочная реанимация началась в течение 10 минут после остановки сердца, то польза от охлаждающей процедуры существенно возрастает. Кроме того, прибор работает на батарейках, что очень удобно для врачей.

В ходе проведения нового исследования у 37% из 182 пациентов было отмечено хорошее восстановление неврологических функций при выписке из клиники, по сравнению с 18% у пациентов, прошедших реанимацию без применения этого прибора. Однако в 18 случаях была зафиксирована неблагоприятная реакция на этот метод охлаждения: в 3 случаях наблюдалось носовое кровотечение, а у 13 пациентов произошло нарушение цвета кожи носа, но позднее цвет кожного покрова полностью восстановился.

Теперь, располагая таким прибором, врачи скорой помощи могут использовать его прямо на месте, где у пациента произошла внезапная остановка сердца, или в реанимобиле, тем самым повышая шансы на спасение не только жизни пациента, но и на сохранение нормальных функций головного мозга.

Источник: *Ami-tass.ru*

Болеутоляющий насос сокращает срок использования наркотиков для послеоперационного обезболивания

Северо-западный мемориальный госпиталь в Чикаго начал внедрение устройства для местного послеоперационного обезболивания, называемое болеутоляющим насосом. Он представляет собой небольшой пластиковый баллон, наполненный ненаркотическим обезболивающим средством.

Он присоединяется к специальному катетеру, имплантированному во время операции под кожу пациента. По мере необходимости пациент сам вводит обезболивающее. Когда необходимость в нем отпадает, врач или медсестра безболезненно удаляют катетер. Использование болеутоляющего насоса позволяет избежать применения наркотических обезболивающих средств, которые имеют множество негативных побочных действий.

Источник: *Svoboda.org*

Электрический метод обезбоживания

Изобретен новый метод обезбоживания, не требующий применения фармакологических препаратов и какого-либо проникновения в организм. Вместо этого используются электрические импульсы, действующие через кожу на нервные окончания. Прибор, получивший название ST1 Pain Control Bandage, уже сертифицирован Федеральным управлением США по надзору за качеством лекарственных препаратов и продуктов питания. ST1 представляет собой небольшой бандаж, управляющийся без проводов, закрепляемый в том месте, где пациент испытывает боль. Утверждается, что применение прибора не вызывает побочных эффектов и с успехом заменяет анестезирующие средства.

ST1 может применяться для решения широкого круга задач. Он пригоден для смягчения болей при артрите, бурсите (воспалении суставной сумки), различного рода травмах. Электроанестезирующий бандаж можно использовать вместе с обычными средствами перевязки, а также во время незначительных хирургических вмешательств, например, при наложении швов или операциях на суставах.

Источник: *Compulenta.ru*

Риск применения эпидуральной и спинальной анестезии сильно преувеличен

Британские ученые установили, что риск применения эпидуральной и спинальной анестезии, применяемый во время родов и ряда хирургических операций, сильно преувеличен.

Исследователи Объединенной королевской больницы г. Бата (Великобритания) проанализировали, какие осложнения возникают в результате применения эпидуральной и спинальной анестезии каждый год. Они выяснили, что риск осложнений в среднем составляет один к 23 тыс., то есть в 10 раз ниже, чем полагали раньше.

Ученые из Бата собрали данные со всех больниц на территории Соединенного Королевства и выяснили, что за год спинальная и эпидуральная анестезии применялись примерно 700 тыс. раз. При этом долгосрочный вред здоровью был нанесен от 14 до 30 пациентам. В некоторых случаях речь идет об онемении того или иного участка ноги, в других — о параличе и смерти. В большинстве случаев к осложнениям привела индивидуальная реакция на процедуру,

а не ошибки при ее проведении. При этом риск для рожениц особенно низок и составил примерно один к 80 тыс. В случае с остальными пациентами риск выше, поскольку они, как правило, старше, и состояние их здоровья хуже. Кроме того, в случае серьезных операций эпидуральную анестезию иногда приходится применять на протяжении нескольких дней. При этом руководитель исследования, доктор Тим Кук, заявил, что несмотря на незначительность риска применения эпидуральной и спинальной анестезии, специалистам необходимо более глубоко изучить причины возникновения осложнений и предпринять шаги для их предотвращения. Серьезными осложнениями могут стать инфицирование нервов или спинного мозга (менингит, абсцесс), кровотечение и образование кровяных сгустков (гематом), механическое повреждение нервов и нарушение кровоснабжения спинного мозга. Все эти осложнения могут привести к неизлечимому поражению нервов и даже параличу.

Источник: *News.bbc.co.uk*

Реанимация: в обескровленное тело вкачают подогретую кровь

Американские специалисты разработали методику полного выкачивания крови, ее подогрева, а затем вливания обратно в организм пациента. Эта методика будет применяться для больных, находящихся на волоске от смерти. Эти пациенты могут быть искусственно помещены в положение «suspended animation», то есть в состояние временной приостановки жизнедеятельности с прекращением всех жизненных функций, пишет журнал New Scientist. Новая методика, разработанная американскими учеными, дает шанс на спасение жертвам тяжелых аварий, огнестрельных и других ранений, перенесших серьезные кровопотери. Для достижения состояния «suspended animation» из пациента будут полностью выкачивать кровь, тем самым выключая работу жизненно важных органов, в том числе сердца и мозга, сообщил хирург-травматолог из Массачусетского госпиталя (Бостон) Хасан Алам (Hasan Alam). Чтобы избежать гибели тканей от недостатка кислорода, больного будут искусственно охлаждать. После искус-

ственного достижения пограничного состояния больному будет проведено необходимое хирургическое вмешательство. Ученые считают, что в запасе у врачей появятся как минимум несколько часов.

По завершении операции пациента будут вновь «возвращать к жизни», закачивая ему собственную подогретую кровь и запуская сердце. Хирурги из Массачусетского госпиталя уже опробовали методику «suspended animation» на свиньях. Поскольку эксперимент на животных оказался достаточно успешным, медики предполагают, что в скором времени станет возможным проведение клинических испытаний. По мнению независимых специалистов, результаты исхода такой тяжелой операции пока что определению не подлежат. Специалисты не могут исключить вероятность атрофирования структур мозга и образования всевозможных неврологических патологий.

Источник: Medafarm.ru

Наркоз влияет на зрение

Классический комбинированный наркоз, применяемый при большинстве хирургических вмешательств, при определенных условиях может стать причиной полной потери зрения. К такому выводу пришли ученые из Новой Зеландии, описавшие несколько случаев быстрого развития слепоты после неофтальмологических хирургических операций. Офтальмологи из Waikato Hospital (Гамильтон, Новая Зеландия) описали 3 клинических случая внезапной потери зрения, наступившей спустя несколько суток после хирургической операции (в двух случаях выполнялась аппендэктомия, в одном – операция на желчевыводящих путях). Для двух пациентов слепота оказалась неизлечимой. Тщательный анализ происшедшего показал, что всем пациентам за 4–6 недель до поступления в стационар выполнялись офтальмологические хирургические вмешательства, сопровождавшиеся внутриглазным введением газообразного анестетика. Ученые предположили, что под действием препаратов для ингаляционного наркоза, используемых при полостных операциях, оставшиеся элементы в тканях глазного яблока расширились и вызвали нарушение кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва. По мнению авторов этого исследования, единственным способом профилактики подобных случаев является информирование пациентов о риске ухудшения зрения в случае проведения хирургического вмешательства в течение двух месяцев после операции на глазах. «Пузырьки газа в глазных яблоках можно обнаружить только в ходе полного офтальмологического обследования, которое не входит в комплекс предоперационных диагностических исследований», – рассказал в интервью корреспонденту Reuters Health руководитель исследовательской группы, доктор Дэвид Уорсли. – Поэтому если пациент сам не расскажет анестезиологу о том, что несколько недель назад ему была выполнена офтальмологическая операция, он рискует потерять зрение».

Источник: Medvestnik.ru

Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта снижает смертность

Селективная деконтаминация (обеззараживание) больных находящихся в палатах интенсивной терапии, снижает смертность среди больных находящихся в стационаре и госпитализированных в реанимационное отделение, что доказано рандомизированным исследованием. Установлено, что селективная деконтаминация способствует предотвращению внутрибольничной инфекции. Деконтаминация осуществляется четырехдневным курсом внутривенного цефотаксима (cefotaxime) в сочетании с оральной или энтеральной введением полимиксина Е (polymixin E), тобрамицина и амфотерицина В. Ценность полученных данных несколько снижается отсутствием при клинических испытаниях «слепого» эксперимента и поэтому требуются дополнительные изыскания в этом направлении.

Источник: Medafarm.ru

Вазопрессин улучшает прогноз при реанимации

Дополнительное предварительное введение вазопрессина более эффективно, чем введение одного адреналина, при внегоспитальной терапии остановки сердца. «Необходимо как можно скорее включить соответствующие дополнения в рекомендации по кардио-респираторной реанимации», – полагают австрийские ученые. «В действующих на сегодняшний день рекомендациях вазопрессин из-за дефицита клинических данных рассматривается лишь как препарат второго выбора, альтернатива адреналину», – констатируют д-р Karl H. Lindner и его коллеги (Университет Leopold-Franzens, Инсбрук, Австрия) в выпуске New England Journal of Medicine. Авторы проанализировали клинические исходы у 1186 перенесших остановку сердца пациентов, рандомизированно получавших две инъекции либо вазопрессина (40 МЕ), либо адреналина (1 мг), с последующим введени-

ем адреналина. Оба варианта терапии были одинаково эффективны у больных с фибрилляцией желудочков или электрофизиологической диссоциацией. Тем не менее, при асистолии введение вазопрессина ассоциировалось с достоверно лучшей выживаемостью – как до госпитализации ($p = 0,02$), так и до выписки из стационара ($p = 0,04$). Кроме того, вазопрессин был эффективен и при рефрактерной остановке сердца. Если первые две инъекции не восстанавливали циркуляцию, дополнительное введение адреналина улучшало прогноз лишь в группе вазопрессина ($p = 0,002$). Д-р Kevin M. McIntyre (Гарвардская Школа Медицины, Бостон), комментирует в редакционной статье: «Эти данные требуют скорейшего пересмотра существующих рекомендаций и руководств по кардио-респираторной реанимации».

Источник: Cardiosite.ru

К.Б. ГРИГОРЬЕВ,
С.И. АПЕВАЛОВ,
А.Э. МАТЮКОВ

З ЦВКГ им. А.А. Вишневского
МО РФ, г. Красногорск

Оценка эффективности применения препарата Гептрал у больных с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени

В настоящее время сепсис остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонного роста заболеваемости и стабильно высокой летальности. Заболеваемость сепсисом из года в год неуклонно растет. Больные с хирургическим сепсисом составляют 5-10% от общего числа пациентов хирургического профиля, находящихся на лечении в ОРИТ стационаров.

Согласно европейским данным частота встречаемости тяжелого сепсиса среди пациентов ОРИТ колеблется от 2,26 до 18%, а септического шока – от 3 до 4% (1).

В 15-20% наблюдений развитие сепсиса происходит при интраабдоминальной инфекции (панкреонекроз, перитонит, интраабдоминальные абсцессы и забрюшинные флегмоны) (2, 3).

Общая летальность при тяжелом сепсисе составляет 30-70%, а при септическом шоке и полиорганной недостаточности достигает 90%, причем за несколько лет этот показатель практически не изменился (1). По другим данным летальность при этом заболевании не имеет существенной тенденции к снижению на протяжении последних де-

сятилетий, варьируя от 20 до 50%, а при присоединении септического шока и ПОН – возрастает до 70-80% и выше (4).

Сепсис продолжает оставаться одной из ведущих причин летальности в медицине критических состояний, несмотря на современные открытия, касающиеся патогенеза этого заболевания и пересмотры принципов его лечения.

Занимая 10 место среди причин летальных исходов в США, сепсис является второй по частоте причиной летальности в некардиологических ОРИТ (5, 6). Зафиксировано, что каждый год в США регистрируется от 300 до 500 тыс. верифицированных случаев сепсиса, причем число летальных исходов в различных группах больных колеблется от 30 до 90% (7).

Комплексная интенсивная терапия тяжелого сепсиса с острым повреждением легких (с учетом полноценной хирургической санации очагов инфекции) обязательно включает несколько компонентов:

- респираторная поддержка;
- инфузионно-трансфузионная терапия и гемодинамическая поддержка;
- антибактериальная химиотерапия;
- экстракорпоральная детоксикация;

- иммунозаместительная терапия.

Важную роль занимают и другие аспекты интенсивной терапии: анальгетическая и противовоспалительная, профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта, профилактика тромбозов и эмболий, нутритивная поддержка, витамины, анаболики.

Наиболее сложной является задача патогенетического воздействия на элементы септической системной воспалительной реакции (ССВР). Определение сепсиса как неконтролируемой персистирующей системной воспалительной реакции, связанной со значительным повышением в крови концентрации агрессивных медиаторов септического каскада, привело к изменению концепции терапевтического подхода, который помимо средств и методов антимикробного воздействия и поддерживающей терапии включает модуляцию воспалительного ответа посредством нейтрализации или ослабления эффекта септических медиаторов (8, 9, 10).

Однако попытки ингибирования провоспалительных цитокинов и нейтрализации эндотоксина показали разочаровывающие результаты (8, 10). Выяснилось, что взаимоотношения между отдельными звеньями септического каскада являются исключительно сложными, а попытки воздействия на единственное звено в цепи септического каскада оказались неэффективными или вредными.

Применение Гептрала (адеметионина) при правильных показаниях, в достаточной дозировке и в верно выбранный момент времени может спасти жизнь пациента и сокращает сроки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В силу этих причин результаты применения антиэндотоксиновой и антимицеллярной терапии, а также коррекция иммунного статуса посредством применения цитокинов не показали преимуществ перед традиционными, общепринятыми методами лечения сепсиса (11).

Поддержание детоксикационной функции печени у реанимационных больных после операций и травм имеет важное значение, предупреждая развитие печеночной недостаточности, и определяет их выживаемость. Этиопатогенез поражения печени у больных в критическом состоянии состоит из многих компонентов – декомпенсированное состояние, сама операционная травма, нарушение нормальной функции органов и систем. Развиваются диффузные и/или очаговые поражения печени. Полипрагматизация у больных реанимационных отделений также не исключает возможность токсического лекарственного поражения печени. Парентеральное питание при нарушенных функциях многих органов также представляет значительную нагрузку на печень и может вызывать метаболические сдвиги и нарушить функции печени. У больных с острыми нарушениями гомеостаза, в том числе при тяжелом сепсисе, наличие хронических заболеваний печени рассматривают как независимый фактор риска развития полиорганной недостаточности (12).

Существуют шесть групп основных причин, определяющих развитие, течение и клиническую картину печеночной недостаточности:

- 1) фульминантные и субфульминантные гепатиты, вызванные вирусами, риккетсиями, спирохетами и прочей гепатотропной инфекцией;
- 2) токсические гепатиты, дегенеративные поражения печени, развивающиеся вследствие токсического или токсико-аллергического воздействия различных химических веществ;
- 3) неблагоприятное течение хронического гепатита и цирроза печени;
- 4) длительный и тяжелый холестаз;

5) некроз печени или опухолевая деструкция органа;

6) гипоксия паренхимы печени.

В США ежегодно регистрируется от 1600 до 2000 случаев тяжелой печеночной недостаточности, летальность превышает 40%, при использовании консервативной медикаментозной терапии выживаемость составляет 42% (13), при развитии септических осложнений у больных с заболеваниями печени летальность достигает 88% (14).

Из препаратов целенаправленного действия для сопроводительной терапии заслуживает внимание гепатопротектор Гептрал (адemetионин, соль SD4) (15).

S-аденозилметионин (адemetионин) – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут. и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего – в местах образования и потребления, то есть, в печени и мозге (16). Он образуется из метионина и АТФ. В образовании и функционировании адemetионина участвуют ферменты S-аденозил-метионин-синтетаза и метионаденозил-трансфераза. Адemetионин участвует, по крайней мере, в 3 типах биохимических реакций – трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании.

Трансметилирование – важный этап синтеза фосфолипидов (в первую очередь, фосфатидилхолина), обеспечивает восстановление структуры и свойств клеточных мембран. В реакциях трансметилирования адemetионин также принимает участие в синтезе белков, гормонов, нуклеиновых кислот, нейромедиаторов. Нарушение процесса транссульфурирования в результате нехватки адemetионина приводит, в первую очередь, к дефициту глутатиона, важнейшего клеточного антиоксиданта, а также таурина. Глутатион, являясь небелковым тиолом, обладает полифункциональными свойствами, играет важную роль во многих внутриклеточных процессах, включая синтез

белка, регуляцию и экспрессию генов клеточного цикла, восстановление гидроперекисей в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также, взаимодействуя с глутатион-S-трансферазой, играет значительную роль в детоксикации ксенобиотиков (16, 17).

В случае наличия печеночной недостаточности в сочетании с внутрипеченочным холестазом дефицит глутатиона приводит к неконтролируемой продукции активных форм кислорода, активации ПОЛ, ведущих к гибели гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза и апоптоза и усиления холестаза.

Таурин осуществляет конъюгацию желчных кислот, увеличивая растворимость, что способствует их выведению из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану (18, 19).

Реакция аминопропилирования имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. В этих реакциях аминопропилильная группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании структур рибосом.

Кроме того, S-аденозилметионин уменьшает продукцию фактора некроза опухолей – альфа (TNF-α), стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливает синтез физиологического антагониста TNF-α интерлейкина-10 (17, 19).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность и безопасность Гептрала (адemetионин, соль SD4) в комплексном лечении пациентов с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени, оценить влияние на летальность и длительность интенсивной терапии в отделении реанимации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезней 47 больных с острыми и хрониче-



Таблица 1. Распределение больных в группах по локализации септического очага и наличия сопутствующей патологии печени

Локализация септического очага	I группа	II группа
Гнойно-некротический деструктивный панкреатит	3	6
Разлитой гнойный перитонит	10	10
Гепатобилиарная система	6	5
Медиастинит, эмпиема плевры	1	1
Заболевания мочеполовой системы	2	1
Пневмония	1	1
Заболевания печени		
Хронический вирусный гепатит В	3	4
Хронический гепатит С	5	6
Цирроз печени	3	2
Абсцесс печени, гнойный холангит	6	5
Токсический гепатит	6	7

Таблица 2. Динамика показателей печеночной дисфункции и тяжести состояния больных по шкале SAPS

Показатель	I группа (комплекс интенсивной терапии)	(n = 23)	II группа (комплекс интенсивной терапии + Гептрал)	(n = 24)
	Исходно	7-е сутки	Исходно	7-е сутки
Альбумин (г/л)	26,9 ± 1,2	26,7 ± 2,0	26,1 ± 1,7	27,8 ± 3,2
Билирубин (мкмоль/л)	90,8 ± 23	35,7 ± 7,3*	91,2 ± 27	26,2 ± 5,3*
ЩФ (ЕД/л)	341 ± 102	321 ± 98	354 ± 111	288 ± 78
АсТ (ЕД/л)	154 ± 25	90,1 ± 11	148 ± 27	43,4 ± 19*
АлТ (ЕД/л)	135 ± 29	81,9 ± 19	139 ± 31	45,3 ± 17*
Фибриноген (г/л)	6,09 ± 0,73	4,48 ± 0,9	5,8 ± 0,7	4,05 ± 1,2
СРБ (мг/л)	250 ± 61	179 ± 65,4	265 ± 74	210 ± 21
SAPS (баллы)	19,5 ± 5,5	10,8 ± 2,7**	19 ± 4,3	6,2 ± 1,4*

* – различия достоверны в группе до и после лечения ($p < 0,05$); ** – различия достоверны между группами ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика летальности и длительности лечения выживших в ОРИТ

	Возраст	Летальность	Длительность лечения
I группа (n = 23)	55,7 ± 9,7	52,2%	(n = 11) 15 ± 5,5 суток
II группа (n = 24)	54,6 ± 7,5	37,6%	(n = 15) 11,5 ± 4,4 суток

Из препаратов целенаправленного действия для сопроводительной терапии заслуживает внимание гепатопротектор Гептрал (адеметионин, соль SD4). S-аденозилметионин (адеметионин) – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут. и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего – в местах образования и потребления, то есть, в печени и мозге. Он образуется из метионина и АТФ. В образовании и функционировании адеметионина участвуют ферменты S-аденозил-метионин-синтаза и метионинаденозил-трансфераза. Адеметионин участвует, по крайней мере, в 3 типах биохимических реакций – транسمетилировании, транссульфурировании и аминокпропилировании.

ческими заболеваниями печени (33 мужчин, 14 женщин), которым проводилась интенсивная терапия тяжелого сепсиса.

Средний возраст больных составил $57,8 \pm 8,3$ лет.

Степень тяжести состояния по шкале APACHE-II составила от 18 до 25 баллов (в среднем $21,5 \pm 3,5$), по шкале SAPS – от 14 до 25 баллов (в среднем $19,5 \pm 5,5$). Больные со степенью тяжести состояния выше 25 баллов или в состоянии септического шока анализу не подвергались.

Диагноз сепсис подтверждался, помимо клинико-лабораторных признаков, положительным значением иммунохроматографического прокальцитонин-теста (PCT > 10 нг/мл).

Причиной сепсиса, чаще всего, являлась интраабдоминальная инфекция, вызванная грамотрицательной микрофлорой.

Умер 21 больной (летальность составила – 44,7%).

Обследуемые больные были разделены на две группы.

Первая группа (контрольная) составила 23 человека. Больным проводилась комплексная интенсивная терапия тяжелого сепсиса.

1. Инфузионно-трансфузионная терапия с целью восполнения ОЦК, коррекции ВЭБ, КОС, гипопротейнемии под контролем ЦВД, диуреза, гемодинамики. Использовались растворы 20% альбумина, 6% гидроксиэтилкрахмала, глюкозы, аминокислот.

2. Гемодинамическая и респираторная поддержка – при развитии полиорганной недостаточности проводится постоянная инфузия дофамина до стабилизации безопасного уровня гемодинамики и респираторная поддержка.

3. Антибактериальная терапия карбапенемами, которая является важнейшим компонентом комплексной терапии сепсиса.

4. Неотъемлемой составляющей интенсивной терапии абдоминального сепсиса является длительная эпидуральная аналгезия, которая при необходимости становится компонентом анестезиологическо-



Дополнительный ресурс для жизни пациента

Средство дополнительной терапии для быстрой реабилитации в послеоперационном периоде.¹



Гептрал® нормализует метаболические процессы в печени и восстанавливает ее детоксикационные функции.

ГЕПТРАЛ® (адemetионин).

Регистрационное удостоверение № П N 011968/01 и П N 011968/02

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой содержат по 400 мг адemetионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адemetионина.

Фармакологические свойства. Гептрал относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **Показания к применению:** Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т.ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.).

Противопоказания: Гиперчувствительность, беременность (I-II триместр), период лактации, возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии - в первые 2-3 нед лечения назначают 400-800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2-4 недели. **Побочное действие:** Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Особые указания: Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гипернатриемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Условия хранения: При температуре не выше 25°C, срок годности 4 года. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott Laboratories. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

Дополнительную информацию Вы можете получить в ООО "Эбботт Лэбораториз": 115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 а. Тел.: (495) 258 4270, www.abbott.com

1. А.А.Еременко, Т.П.Зюляева, М.А.Бабаев, М.В.Павлов, И.Н.Соловьева ГУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского РАМН (г.Москва), Вестник интенсивной терапии, №2, 2009 г.



спасительное обновление ресурсов организма

Abbott
A Promise for Life

го пособия во время операции и в послеоперационном периоде.

5. Экстракорпоральная детоксикация: продленная вено-венозная гемофильтрация.

6. Иммунозаместительная терапия пентаглобином в расчетной дозе.

Средний возраст больных составил $55,7 \pm 9,7$ лет. Летальность в I группе составила 52,2%. Средняя длительность лечения выживших больных в отделении реанимации – $15 \pm 5,5$ суток.

Вторая группа составила 24 больных. Кроме комплекса проводимой основной интенсивной терапии, которая была одинаковой в обеих группах, пациентам вводился внутривенно Гептрал (адеметионин, соль SD4) в дозе 800 мг в сутки в течение 7 дней.

В зависимости от причин развития сепсиса больные 2 групп распределились следующим образом (таблица 1).

Средний возраст больных II группы составил $54,6 \pm 7,5$ лет. Летальность во II группе составила 37,6%. Длительность лечения выживших больных в отделении реанимации – $11,5 \pm 4,4$ суток.

Всем больным проводилось точное мониторирование показателей гемодинамики, газообмена, лабораторных (клинических и биохимических).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении лечения с включением в комплекс интен-

сивной терапии препарата Гептрал (адеметионин, соль SD4) в дозе 800 мг в сутки внутривенно у пациентов основной (II группы), по сравнению с контролем (I группа) на седьмые сутки произошло снижение уровня сывороточного билирубина в 1,35 раза, снижение уровня печеночных трансаминаз практически в 2 раза. Концентрация сывороточного альбумина, С-реактивного белка и щелочной фосфатазы достоверно не изменились.

Балльный коэффициент тяжести состояния по шкале SAPS снизился в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.

Во II (опытной) группе пациентов, которым в комплексе интенсивной терапии сепсиса проводилась терапия препаратом Гептрал летальность снизилась в 1,4 раза и составила 37,6% (в контрольной группе летальность была 54,3%).

Длительность лечения выживших больных в отделении реанимации уменьшилась с 15 суток в I группе до 11,5 – во II группе.

ВЫВОДЫ

Комплексная интенсивная терапия больных с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени, включающая своевременную хирургическую санацию очагов инфекции, рациональную антибактериальную терапию,

экстракорпоральную детоксикацию и иммунозаместительную терапию при включении в схему лечения препарата Гептрал в дозе 800 мг/сут в/в течение 7 дней:

- снижает летальность в 1,4 раза: с 52,2% в контрольной группе до 37,6% – в группе лечения Гептралом;

- уменьшает коэффициент тяжести состояния больных (по шкале SAPS) в 1,7 раза: с $10,8 \pm 2,7$ балла в контрольной группе до $6 \pm 1,4$ баллов – в группе лечения Гептралом;

- снижает уровень сывороточного билирубина в 1,35 раза: с $35,7 \pm 7,3$ мкмоль/л в контрольной группе до $26,2 \pm 5,3$ мкмоль/л – в группе лечения Гептралом;

- снижает уровень печеночных трансаминаз практически в 2 раза (АсТ до – $43,4 \pm 11$ ЕД/л) (контрольная группа – $90,1 \pm 11$ ЕД/л); АлТ до $45,3 \pm 17$ (ЕД/л) (контрольная группа – $81,9 \pm 19$ (ЕД/л);

- сокращает длительность лечения больных в отделении реанимации в 1,3 раза (11,5 суток в группе лечения Гептралом, 15 суток – в контрольной группе).

Применение Гептрала (адеметионина) при правильных показаниях, в достаточной дозировке и в верно выбранный момент времени может спасти жизнь пациента и сокращает сроки лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. 

Литература

1. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Смоленск. 2004. 296 с.
2. Брюсов П.Г., Костюченко А.Л. Многокомпонентная терапия хирургического сепсиса // Военно-мед. журнал. 1997. № 3. С. 26-34.
3. Светухин А.М., Жуков А.О. Итоги исследования проблемы хирургического сепсиса // Актуальные проблемы хирургии. М. 1995. С. 172-178.
4. Алексеев С.А. Абдоминальный хирургический сепсис. Минск. Юнипак. 2005. 256 с.
5. Хрупкин В.И., Алексеев С.А. Оценка иммунологических нарушений у больных распространенным перитонитом // Военно-мед. журн. 2003. № 9. С. 30-34.
6. Hoyert D.L., Arias E., Smith B.L. Deaths: final data for 1999. National vital statistics reports. 2001. Vol. 49. № 8.
7. Parrillo J.E., Parker M.M., Natanson C. et al. Septic shock in humans: Ann Intern Med. 1990. 113: 227-42.
8. Винницкий Л.И., Витвицкая И.М., Попов О.Ю. Иммуная терапия сепсиса миф или реальность? // Анестезиол. и реаним. 1997. № 3. С.89-95.
9. Гринев М.В., Багненко С.Ф., Кулибаба Д.М., Громов М.И. Септический шок // Вестник хирургии. 2004. Т. 164. №. 2. С. 12-17.
10. Carlet J. Immunological Therapy in sepsis: currently available: International Sepsis Forum // Intens. Care Med. 2001. V. 27. Suppl. 1. P.93-103.
11. Пальцев А.В., Овечкин А.В., Захарова Н.Ф. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции // Анестезиол. и реанимат. 2000. № 2. С. 27-30.
12. Bower W.A., Johns M., Margolis H. et al. Based surveillance for acute liver failure // Gastroenter. 2007. Vol. 102 (11). P. 2459-2463.
13. Stravitz R.T., Kramer A., Davern T. et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendation of the US Acute Liver Failure Study Group //Critical Care Medicine. 2007. Vol. 35. № 11. P. 2498-2505.
14. Nain C. Intensive care of patients with acute liver failure // AAP Grand Rounds. 2008. Vol. 19. № 3. P.32-33.
15. Ларионова В.Б., Горошанская Э. Печеночная недостаточность у онкогематологических больных: возможности и перспективы применения Гептрала // Вестник интенсивной терапии. 2008. № 1. С. 64-69.
16. Голиков С.Н., Саночкин И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина. 1986. 279 с.
17. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М.: Литтера, 2009.
18. Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosile-L-methionine syntesis in the pathogenesis of the liver injury //Am. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 76. № 3. P. 1177S-1182S.
19. Sang Z., Barve S., Chen T. et al. S-adenosilemethionine (AdoMet) modulates endotoxine stimulated interleukin-10production in monocytes // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2003. Vol. 284. № 3. P. G949-G955.



28 сентября – 1 октября 2010 г.
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XI Всероссийский научный форум

Мать и дитя

XII Международная специализированная выставка



**Охрана здоровья
матери и ребенка 2010**

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова»

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ-Экспо»

МЕДИ Экспо

Телефон/Факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru

www.mother-child.ru



В.В. СУББОТИН,
Н.Н. ТЕРЕХОВА,
С.Ю. ПОГОДИН,
С.А. ИЛЬИН,
А.В. СИТНИКОВ,
С.Ю. СУББОТИНА,
Е.В. НЕВЗОРОВА

Институт хирургии
им. А.В. Вишневского,
Поликлиника № 3 УД
Президента РФ, Москва

Сравнительная характеристика различных вариантов общей анестезии в условиях ИВЛ в амбулаторной хирургии на основе анализа критических инцидентов

Во всем мире постоянно растет интерес к амбулаторной хирургии. В некоторых странах процент оперативных вмешательств, выполняемых в амбулаторных условиях, достигает 75-87% от общего количества плановых операций (8, 9). Такому бурному развитию амбулаторной хирургии способствовали разработка и внедрение малоинвазивных хирургических техник и новых анестезиологических препаратов, позволивших, при обеспечении адекватной анестезиологической защиты пациента, гарантировать его быстрое пробуждение и физическое восстановление, а также обеспечить комфортный послеоперационный период (4, 6, 7, 9).

К сожалению, несмотря на огромные успехи современной анестезиологии, до сих пор не сложилось единого мнения об оптимальном виде анестезиологического пособия для амбулаторных условий.

Целью данного исследования была сравнительная оценка тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола с фентанилом и двух вариантов ингаляционной анестезии на основе севофлюра-

на с фентанилом и изофлюрана с фентанилом в условиях миоплегии и искусственной вентиляции легких при амбулаторных оперативных вмешательствах при помощи внутреннего медицинского аудита, основанного на регистрации критических инцидентов.

Медицинский аудит – относительно новый метод оценки качества анестезии, позволяющий путем клинического анализа собранных данных выявить области, где требуется разработка и внедрение усовершенствований. Именно на основании местного аудита, как правило при участии администрации, заведующего отделением и старших врачей, производится разработка и внесение изменений в различные протоколы и инструкции, регламентирующие принципы клинической деятельности (3, 10).

В нашей стране, методика медицинского аудита, основанная на концепции регистрации критического инцидента, была разработана и опробована в многопрофильной хирургической клинике Института хирургии им. А.В. Вишневского (1, 2). Для амбулаторной практики данный вариант медицинского аудита не разрабатывали и не проводили.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи все пациенты были разделены на три группы. Во всех группах после введения миорелаксанта (атракуриум бесилат) проводили интубацию трахеи. ИВЛ осуществляли при помощи наркозно-дыхательного аппарата AESTIVA (Datex-Ohmeda GE, Финляндия) кислородно-воздушной смесью ($FiO_2 = 0,5$) по методике Low-Flow в режиме нормокапнии.

Группа ТВАТВА (n = 11). Вводный наркоз осуществляли болюсным введением Дипривана (пропофола) и фентанила. Поддержание анестезии обеспечивали постоянной инфузией Дипривана (пропофола) при помощи шприцевого насоса Compac (B.Braun, Германия) и болюсным введением фентанила.

Группа СЕВСЕВ (n = 10). Вводный наркоз проводили ингаляцией севофлюрана через лицевую маску и болюсным введением фентанила. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлюрана и болюсным введением фентанила.

Группа СЕВИЗО (n = 7). Вводный наркоз осуществляли ингаляцией севофлюрана через лицевую маску и болюсным введением фентанила. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией изофлюрана и болюсным введением фентанила.

Всех пациентов для групп ТВАТВА, СЕВСЕВ, СЕВИЗО пробуждали и экстубировали в операционной и на самостоятельном адекватном дыхании в полном и ясном сознании переводили в послеоперационную палату. При необходимости после-

Применение изофлюрана в качестве основного анестетика ведет к удлинению времени восстановления в 1,5 раза и сопровождается большей частотой развития критических инцидентов, по сравнению с общей анестезией на основе Дипривана (пропофола) и фентанила, и, поэтому не может быть рекомендовано к применению в амбулаторной практике.

операционное обезбоживание проводили кетоналом 100 мг в/м.

В таблице 1 представлены демографические данные, индекс массы тела и физический статус по ASA больных, вошедших в наше исследование.

Длительность операции и анестезии у пациентов, вошедших в наше исследование, представлена в таблице 2.

Данные о расходе препаратов для использованных в исследовании видов анестезии, представлены в таблицах 3 и 4.

В таблице 5 представлен характер хирургических вмешательств и использованные для их обеспечения виды анестезиологической защиты.

МОНИТОРИНГ

Во время амбулаторных операций у всех пациентов проводили мониторинг витальных функций в следующем объеме: ЭКГ с подсчетом ЧСС, SpO₂, неинвазивное АД с интервалом 5 мин., ЧД, температура тела, FiO₂, при использовании ингаляционного анестетика его концентрация на входе и выходе, при проведении ИВЛ EtCO₂, давление в дыхательном контуре, выдыхаемый дыхательный объем и минутная вентиляция легких.

Мониторинг осуществляли при помощи аппарата CardioCar 5 (Datex-Ohmeda GE, Финляндия) и данных, регистрируемых наркозно-дыхательным аппаратом AESTIVA (Datex-Ohmeda GE, Финляндия).

РЕГИСТРАЦИЯ КРИТИЧЕСКИХ ИНЦИДЕНТОВ

Регистрацию критических инцидентов проводили в интра- и послеоперационном периодах, основываясь на перечне критических инцидентов и осложнений, разработанным и предложенным Казаковой Е.А. (2007г.) и адаптированным к условиям дневного стационара. Все выявленные инциденты вносили в специальные протоколы для последующей статистической обработки и дальнейшего анализа полученных результатов.

Для этого использовали следующие понятия: 

Таблица 1. Демографические данные пациентов, индекс массы тела и физический статус по ASA в зависимости от вида анестезиологического пособия

Вид анестезии	Пол	Возраст	ИМТ	ASA			Всего
				I	II	III	
ТВАТВА	М	41,1±15,9	26,8±4,4	1	4	5	10
	Ж	44	26	–	1	–	1
Всего				1	5	5	11
СЕВСЕВ	М	42,4±12,8	25,3±2,9	–	7	2	9
	Ж	26	24	–	1	–	1
Всего				–	8	2	10
СЕВИЗО	М	47,5±8,7	28,1±4,8	–	4	2	6
	Ж	42	30	–	1	–	1
Всего				–	5	2	7
Итого				1	18	9	28

Таблица 2. Длительность операции и анестезии

Вид анестезии	Время операции (час)	Время анестезии (час)
ТВАТВА	1,50 (1,08–2,16)	2,00 (1,58–2,66)
СЕВСЕВ	1,37 (1,00–1,50)	1,83 (1,66–2,03)
СЕВИЗО	0,92 (0,66–1,16)	1,33 (1,25–2,00)

Примечания: все данные представлены в виде – медиана (25% – 75% процентиля).

Таблица 3. Расход препаратов в зависимости от вида анестезии

Вид анестезии	Вводный наркоз			Поддержание анестезии			
	Фент (мкг/кг)	Проп (мг/кг)	Сев (об%)	Фент (мкг/кг/ч)	Проп (мг/кг/ч)	Сев (об%)	Изо (об%)
ТВАТВА	2,5 (2,0–2,7)	1,3 (1,0–1,4)	–	2,4 (2,2–2,7)	2,7 (1,8–3,7)	–	–
СЕВСЕВ	2,4 (2,2–2,7)	–	5 (4,5–5)	1,8 (1,4–2,0)	–	2,5 (2,5–2,5)	–
СЕВИЗО	2,5 (2,2–2,9)	–	5 (5–5)	1,4 (0,0–2,0)	–	–	1 (1,0–1,5)

Примечание: все данные представлены в виде - медиана (25% - 75% процентиля); Фент – фентанил; Проп – пропофол; Сев – севофлюран; Изо – изофлюран.

Таблица 4. Расход атракуриума бисилата на вводном наркозе и при поддержании анестезии у пациентов, оперированных в условиях ИВЛ

Вид анестезии	Вводный наркоз (мг/кг)	Поддержание анестезии (мг/кг/ч)
ТВАТВА	0,5 (0,5–0,6)	0,2 (0,1–0,2)*
СЕВСЕВ	0,5 (0,5–0,5)	0,1 (0,0–0,1)
СЕВИЗО	0,5 (0,5–0,6)	0,0 (0,0–0,1)

Примечание: * – p < 0,05 по отношению к группам СЕВСЕВ и СЕВИЗО (Критерий Данна).
Все данные представлены в виде медиана (25% - 75% процентиля)

Таблица 5. Характер выполненных амбулаторных оперативных вмешательств применяемые для их обеспечения методики анестезии

Вид анестезии	ПРОК	ГРЫЖ	ЛОР	СОСУД	Всего по группам
СЕВИЗО	1 (3,55%)	6 (21,45%)	0	0	7 (25%)
СЕВСЕВ	2 (7,15%)	8 (28,55%)	0	0	10 (35,7%)
ТВАТВА	0	7 (25%)	2 (7,15%)	2 (7,15%)	11 (39,3%)
Всего по характеру операций	3 (10,7%)	21 (75%)	2 (7,15%)	2 (7,15%)	28 (100%)

Примечание: данные представлены в виде n и (% по отношению к общему числу пациентов). ПРОК – проктологические оперативные вмешательства; ГРЫЖ – операции по поводу грыж передней брюшной стенки; ЛОР – операции по поводу искривления носовой перегородки; СОСУД – операции по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей.

Таблица 6. Временные характеристики периоперационного периода

	ТВАТВА	СЕВСЕВ	СЕВИЗО	p
Время от начала индукции до интубации трахеи (мин.)	5,0 (4,0 – 6,0)	6,0 (5,0 – 8,0)	5,0 (5,0 – 8,0)	
Время от прекращения введения больному основного анестетика до момента открытия глаз (мин.)	7,0 (4,0 – 15,0)	13,5 (9,0 – 17,0)	20,0 (15,0 – 25,0)	1–3 (Д)
Время от прекращения введения больному основного анестетика до момента восстановления адекватного самостоятельного дыхания (мин.)	7,0 (4,0 – 13,0)	12,0 (7,0 – 15,0)	22,0 (15,0 – 25,0)	1–3 (Д)
Время от прекращения введения больному основного анестетика до выполнения им простейших команд (мин.)	8,0 (5,0 – 15,0)	14,0 (10,0 – 20,0)	22,0 (15,0 – 27,0)	1–3 (Д)
Время от прекращения введения больному основного анестетика до экстубации (мин.)	9,0 (6,0 – 15,0)	12,5 (10,0 – 20,0)	25,0 (15,0 – 25,0)	1–3 (Д)
Время от прекращения введения больному основного анестетика до его полной ориентации во времени и пространстве (мин.)	9,0 (6,0 – 16,0)	17,0 (15,0 – 25,0)	25,0 (15,0 – 30,0)	1–3 (Д)
Время от прекращения введения больному основного анестетика до готовности его покинуть стационар (ч)	3,58 + 1,60*	3,51 + 0,77*	5,38 + 1,78*	1–3 2–3 (t-тест)

Примечания: * – данные представлены в виде $M \pm \sigma$, остальные данные представлены в виде медианы (25% - 75% процентиля). (Д) – критерий Данна; (t-тест) – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони; 1-3 – значимые различия между группами ТВАТВА и СЕВИЗО; 2-3 – значимые различия между группами СЕВСЕВ и СЕВИЗО.

Таблица 7. Наличие боли и необходимость введения анальгетиков в послеоперационном периоде

	ТВАТВА	СЕВСЕВ	СЕВИЗО	p
Боль	0 (0%)	1 (10%)	1 (14,3%)	0,47 (Chi)
Анальгетики	8 (72,7%)	8 (80%)	7 (100%)	0,33 (Chi)
Время назначения анальгетиков (мин.)	132 ± 65	136 ± 78	139 ± 71	0,98 (Дисп)

Примечания: (Chi) – критерий Хи – квадрат; (Дисп) – однофакторный дисперсионный анализ. Боль – ощущение боли пациентами сразу после операции; Анальгетики – процент пациентов в группе, которым потребовалось назначение анальгетиков через определенное время.

Таблица 8. Расход фентанила при различных видах анестезии

	ТВАТВА	СЕВСЕВ	СЕВИЗО	p
Вводный наркоз (мкг/кг)	2,41 ± 0,34	2,43 ± 0,28	2,45 ± 0,46	0,97 (Дисп)
Поддержание анестезии (мкг/кг/ч)	2,45 (2,16-2,74)*	1,80 (1,43-2,00)	1,37 (0,00-1,80)	0,012 (K-Y)

Примечания: (Дисп) – однофакторный дисперсионный анализ; (K-Y) – критерий Крускалла-Уоллиса; * – $p < 0,05$ по отношению к группе СЕВИЗО (критерий Данна)

- частота критических инцидентов (ЧКИ) – это отношение суммы зарегистрированных критических инцидентов к числу наблюдений в группе;
- индекс частоты критических инцидентов (ИЧКИ) – это количество критических инцидентов на один час анестезиологического пособия (2).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

При проведении статистического анализа полученные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Показатели с неправильным распределением представлены в виде медианы с 25% и 75% процентилями. Нормальность оценивали с по-

мощью теста Шапиро – Уилка.

Для сравнения параметрических данных с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ (Дисп), при множественном сравнении небольших выборок – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони (t-критерий), а при больших выборках использовали критерий Ньюмена–Кейлса (Н-К).

Для сравнения непараметрических данных использовали тест Хи-квадрат (Chi) с поправкой Йе-итса для таблиц 2×2 (1 степень свободы), тест Хи-квадрат (Chi) для данных, имеющих 2 и более степеней свободы (таблицы 2×3 , 3×2 и т.д.), двусторонний точный критерий Фишера (Ф) для таблиц 2×2 , если значение одной из ячеек было меньше 5. Критерий Манна–Уитни (М-У) для двух групп, и критерий Крускалла – Уоллиса (K-Y) для сравнения более, чем двух групп. Для множественных межгрупповых сравнений непараметрических данных использовали критерий Данна (Д). Для повторных сравнений в одной группе мы использовали критерий Фридмана (Фр).

Значимыми различиями считали результаты при которых значения критерия соответствовало условию $p < 0,05$.

Все расчеты были осуществлены с помощью программ:

STATISTICA (data analysis software system), version 6. StatSoft, Inc. 2001; БИОСТАТИСТИКА версия 4.03 1998

Проведенный анализ различных вариантов общей анестезии в условиях тотальной миоплегии с ИВЛ позволяет аргументировано утверждать, что для использования в амбулаторной анестезиологии могут быть рекомендованы тотальная внутривенная анестезия на основе Дипривана (пропофола) с фентанилом и ингаляционная анестезия на основе севофлюрана с фентанилом. Следует отметить, что ТВА на основе Дипривана (пропофола) считается «золотым стандартом» для амбулаторной анестезии.

McGraw Hill. Перевод на русский язык 1998 «Практика».

Для сравнения трех примененных вариантов общей анестезии использовали следующие критерии:

- время от начала индукции до интубации трахеи;
- время от прекращения введения больному основного анестетика до момента открытия глаз;
- время от прекращения введения больному основного анестетика до момента восстановления адекватного самостоятельного дыхания;
- время от прекращения введения больному основного анестетика до выполнения им простейших команд;
- время от прекращения введения больному основного анестетика до полного восстановления его ориентации во времени и пространстве;
- время от прекращения введения больному основного анестетика до его готовности покинуть стационар;
- наличие или отсутствие боли в послеоперационном периоде;
- необходимость введения анальгетиков в послеоперационном периоде;
- количество и характер критических инцидентов.

Готовность покинуть стационар определяли по критериям, представленным в книге «Клиническая анестезиология» Barash P.G. et all. (2004 г.) [5].

Время выписки из стационара мы сочли возможным не рассматривать, поскольку оно, в большей степени, обусловлено социальными факторами (гарантированное присутствие сопровождающего), чем видом анестезиологического пособия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Временные характеристики периоперационного периода в группах ТВАТВА, СЕВСЕВ и СЕВИЗО.

В таблице 6 представлены временные характеристики вводного наркоза, пробуждения и готовности пациента после операции покинуть стационар.

Данные, представленные в таблице 6, позволяют нам утверждать, что различия в длительности индукции не значимы для всех групп. Несмотря на отчетливую тенденцию к увеличению временных характеристик пробуждения в группах, где в качестве основных анестетиков применяли ингаляционные препараты, значимые различия выявлены только между группами ТВАТВА и СЕВИЗО. Показатели пробуждения в группе СЕВСЕВ занимают промежуточное положение между соответствующими значениями в группах ТВАТВА и СЕВИЗО без значимых отличий от них.

Необходимо обратить внимание на то, что время готовности и способности пациента покинуть стационар было в 1,5 раза больше в группе, где в качестве основного анестетика использовали изофлюран, чем в группах, где применяли пропофол и севоран. Время готовности пациентов покинуть стационар в группах ТВАТВА и СЕВСЕВ не отличалось.

Оценка болевого статуса в послеоперационном периоде в группах ТВАТВА, СЕВСЕВ и СЕВИЗО.

Важной характеристикой сравниваемых видов анестезиологических защит является болевой статус пациентов в послеоперационном периоде. Наличие боли и необходимость дополнительного введения обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде в изучаемых группах представлено в таблице 7.

Опираясь на данные, представленные в таблице 7, можно утверждать, что значимых различий между группами при оценке послеоперационного болевого синдрома нами выявлено не было. Исходя из того, что анальгетический потенциал используемых в качестве основных анестетиков препаратов различен, мы провели оценку количества расходуемого фентанила для индукции и поддержания общей анестезии. Полученные данные представлены в таблице 8.

Расход фентанила на вводном наркозе в изучаемых группах был одинаков, однако поддержание

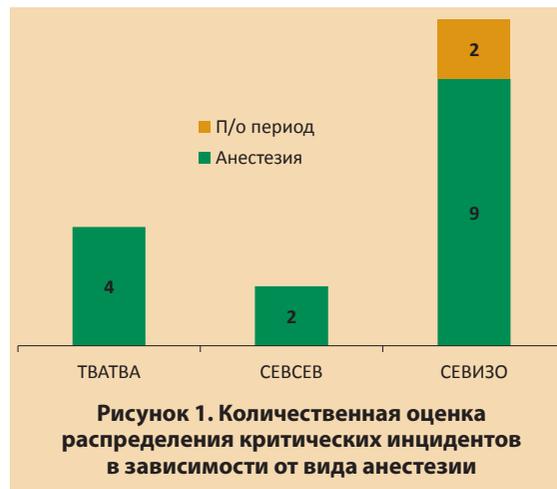


Рисунок 1. Количественная оценка распределения критических инцидентов в зависимости от вида анестезии

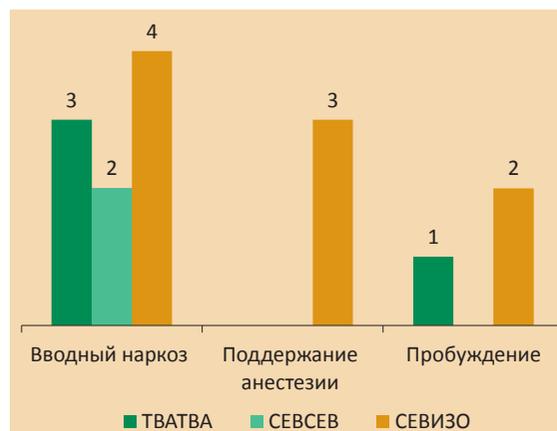


Рисунок 2. Распределение критических инцидентов в зависимости от этапа анестезиологического пособия и вида анестезии

анестезии сопровождалось отчетливой тенденцией к снижению потребности в фentanиле у пациентов в группах, где применяли ингаляционные анестетики. В группе СЕВИЗО в 2-х случаях (29%) нам удалось отказаться от использования наркотических анальгетиков при поддержании анестезии. Значимые различия выявлены между группами ТВАТВА и СЕВИЗО. Таким образом, благодаря использованию больших доз фentanила при общей анестезии с применением пропофола, удалось достичь одинакового анальгетического эффекта во всех трех обсуждаемых группах.

Количественный анализ критических инцидентов в группах ТВАТВА, СЕВСЕВ и СЕВИЗО. ➡

Таблица 9. Качественный состав КИ в зависимости от вида анестезиологического пособия

	ТВАТВА (n = 11)	СЕВСЕВ (n = 10)	СЕВИЗО (n = 7)	
КИ, связанные с системой дыхания				
Кашель	–	1	–	p = 0,39
Умеренная гипоксемия	–	1	–	P = 0,39
Трудная интубация	1	–	–	p = 0,45
Всего	1 (ЧКИ = 0,09)	2 (ЧКИ = 0,2)	–	p = 0,41
КИ, связанные с системой кровообращения				
Тахикардия	1	–	1	p = 0,50
Гипертензия	–	–	2	p = 0,04
Гипотензия	2	–	4	p = 0,02
Всего	3 (ЧКИ = 0,27)	–	7 (ЧКИ = 1,00)	p < 0,0001
КИ, связанные с оборудованием				
Неполадки в работе НДА	–	–	1	p = 0,21
Всего	–	–	1 (ЧКИ = 0,14)	p = 0,21
КИ, связанные с нервной системой				
Тошнота	–	–	2	p = 0,04
Задержка восстановления сознания	–	–	1	p = 0,21
Всего	–	–	3 (ЧКИ = 0,43)	p = 0,006

Примечания: во всех случаях использован критерий – Хи – квадрат.

В периоперационном периоде в группе ТВАТВА было зарегистрировано 4 КИ (0,36 КИ на одну операцию), в группе СЕВСЕВ зафиксировано 2 случая развития КИ (0,2 КИ на одну операцию), при этом все они были отмечены в период проведения анестезии. В группе СЕВИЗО было зарегистрировано значительно большее ($p = 0,0052$ (К-У)) количество критических инцидентов в сравнении с двумя другими группами – 11 (ЧКИ = 1,57). В этой группе КИ у пациентов развивались как на этапе проведения общей анестезии, так и в послеоперационном периоде. Анализ критических инцидентов представлен на рисунке 1.

Распределение КИ в зависимости от этапа анестезиологического пособия представлено на рисунке 2.

Представленные на рис. 2 данные (ТВАТВА $p = 0,22$; СЕВСЕВ $p = 0,14$; СЕВИЗО $p = 0,69$ критерий Фрид-

мана) свидетельствуют лишь о тенденции к снижению количества КИ на этапе пробуждения пациентов по сравнению с этапом вводного наркоза.

Эти же данные наглядно демонстрируют, что на вводном наркозе и при пробуждении различий в частоте развития КИ между исследуемыми группами ($p = 0,45$ и $p = 0,18$, соответственно) нет. Но на этапе поддержания общей анестезии, количество развившихся КИ больше в группе СЕВИЗО ($p = 0,008$ (К-У)), чем в группах СЕВСЕВ ($p < 0,05$) и ТВАТВА ($p < 0,05$). Между двумя последними группами значимых различий на этапах поддержания общей анестезии не выявлено.

Качественный анализ критических инцидентов в группах ТВАТВА, СЕВСЕВ и СЕВИЗО.

Наибольшее количество КИ, связанных с системой кровообращения ($p = 0,0001$), нами были выяв-

лены у пациентов в группе, где в качестве основного анестетика был применен изофлюран, что отражено в таблице 9. Так, артериальная гипертензия развилась в 2-х случаях, а гипотензия – в 4-х. В одном случае отмечен эпизод тахикардии.

В группе ТВАТВА данный тип КИ отмечен в 3-х случаях (гипотензия – в 2-х, тахикардия – в одном).

Наибольшее количество КИ, связанных с нервной системой, было отмечено у пациентов в группе СЕВИЗО ($p = 0,006$), по сравнению с двумя другими группами. Основным КИ было развитие тошноты.

Между группой СЕВСЕВ и группой ТВАТВА значимых различий по каждому виду КИ нами зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ различных вариантов общей анестезии в условиях тотальной миоплегии с ИВЛ позволяет аргументировано утверждать, что для использования в амбулаторной анестезиологии могут быть рекомендованы тотальная внутривенная анестезия на основе Дипривана (пропофола) с фентанилом и ингаляционная анестезия на основе севофлюрана с фентанилом. Следует отметить, что ТВА на основе Дипривана (пропофола) считается «золотым стандартом» для амбулаторной анестезии.

Применение изофлюрана в качестве основного анестетика ведет к удлинению времени восстановления в 1,5 раза и сопровождается большей частотой развития критических инцидентов, по сравнению с общей анестезией на основе Дипривана (пропофола) и фentanила, и, поэтому не может быть рекомендовано к применению в амбулаторной практике. 

Литература

1. Виноградов В.Л. Протоколы проведения общей анестезии на основе внутривенных анестетиков у больных с термическими поражениями: Дис. докт. мед. наук. М. 2002. 187 с.
2. Казакова Е.А. Внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов в отделении анестезиологии многопрофильной клиники: Дис. канд. мед. наук. М. 2007. 106 с.
3. Aitkenhead A.R. (Эйткенхед А.Р.) Поддержание стандартов лечения и ответственность анестезиолога. В кн: Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций (пер. с англ.). Архангельск-Тромсё. 1997. С. 17-24.
4. Assmann N., Terblanche M., Griffiths R. An overview of anaesthesia for day surgery. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, Volume 5, Issue 3, 1 March 2004, pp. 100-103.
5. Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K. Клиническая анестезиология. М., Медицинская литература. 2004. 571 с.
6. Dechene J.-P. Anaesthesia for ambulatory surgery. *Canad. Anaesth. Soc. J.* Vol. 25, no. 6, November 1978.
7. Lowell-Smith E.G. Alternative forms of ambulatory care: implications for patients and physicians. *Soc. Sci. Med.* 38:275, 1994.
8. Russon K., Thomas A. Anaesthesia for day surgery. *J Perioper Pract.* 2007 Jul; 17 (7): 302-7.
9. Toftgaard C. *World Wide Day Surgery Actvity*. 2003.
10. Pedersen T. (Педерсен Т.) Как измерить качество анестезии? В кн: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций (перев. с англ.). Архангельск-Тромсё. 1998. С. 17-20.

Календарь мероприятий на II полугодие 2010 года

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

8 СЕНТЯБРЯ

Дисплазия соединительной ткани в акушерской и гинекологической патологии

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 СЕНТЯБРЯ

Современные возможности диагностики и лечения органов пищеварения с позиций доказательной медицины

Руководитель: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

22-24 СЕНТЯБРЯ

Конференция Российского общества ринологов (г. Ярославль)

Руководитель: профессор **А.Н. Лопатин**, председатель Российского общества ринологов

30 СЕНТЯБРЯ

Современные подходы к диагностике и терапии деменции в рамках проведения Всемирного дня борьбы с болезнью Альцгеймера

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН

20 ОКТЯБРЯ

Современная стратегия в лечении сахарного диабета

Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ

10 НОЯБРЯ

Заболевания органов малого таза – междисциплинарная проблема

Руководитель: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

24 НОЯБРЯ

Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Руководители: академик РАМН **В.И. Покровский**, главный инфекционист ГМУ УД Президента РФ, директор ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора; профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГУ ЦКБП УД Президента РФ

1 ДЕКАБРЯ

Современные принципы восстановления репродуктивного здоровья

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 ДЕКАБРЯ

Сердечная недостаточность (Школа ВНОК)

Руководители: профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ; профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ; профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

И.Х. ХАПИЙ,
П.В. ПРОКОШЕВ,
А.Ф. ЛОПАТИН,
Д.А. ХИСМАТУЛИН

МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского

Оценка эффективности препарата Цитофлавин® у больных в онкогинекологии в раннем послеоперационном периоде и у родильниц в эклампсической коме

Несмотря на совершенствование анестезии и интенсивной терапии, осложнения постнаркозного восстановления и профилактика вторичных повреждений мозга у больных в коматозном состоянии имеют приоритетное значение в современной анестезиологии и интенсивной терапии.

К осложнениям раннего постнаркозного периода относятся позднее пробуждение, синдром озноба и мышечной дрожи (СМОД) как следствие гипоксемии, частота которых варьирует от 32,6 до 55% (42). При этом гипоксия является ключевым моментом патологической активации свободнорадикального перекисного окисления липидов (СР ПОЛ), что приводит к повреждению плазматических митохондриальных, плазменных мембран, сосудов и гистогематических барьеров (22).

В тоже время, несмотря на то, что в настоящее время имеется достаточно много исследований по изучению нарушений СР ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) при ряде патологий, данная проблема в периоперационном периоде практически не только не изучена, но и не определены способы коррекции этих нарушений. Такая же ситуация наблюдается и в интенсивной терапии. Так, в литературе практически отсутствуют данные о динамике СР ПОЛ и АОЗ у больных в коматозном состоянии. Что касается динамики этих процессов у родильниц в эклампсической коме, то данный вопрос вообще не обсуждается.

Тем не менее, хорошо известно, что большинство механизмов развития комы связаны с гипоксической или травматической деструкцией нейронов, и, в конечном итоге, с недостаточностью снабжения кислородом клеток. Учитывая, что основным пусковым механизмом оксидантного стресса в любых ситуациях является гипоксия (12), наряду с профилактикой гипоксемии, включение в комплекс терапии препаратов, нормализующих нарушение СР ПОЛ и АОЗ, является обязательным. В этом отношении внимания заслуживают препараты на основе янтарной кислоты, одним из которых является Цитофлавин®.

В состав препарата входят рибофлавин, никотинамид, рибоксинянтарная кислота. Рибофлавин способен оказывать как антиоксидантное действие (за счет поддержания системы глутатиона), так и противогипоксическое (за счет флавиновых ферментов) (2, 27, 34, 44). Включение в Цитофлавин® никотинамида соответствует концепции противогипоксического «коктейля», компоненты которого способны усиливать действие друг друга (2). Благодаря многочисленным свойствам рибоксина вызываются системные эффекты Цитофлавина, которые проявляются в индуцировании гиперполяризации мембран клеток, неконкурентном антагонизме к NMDA-рецепторам, вазо-коронародилатирующем, седативном, анксиолитическим действиями и метаболотропными эффектами (2). Таким образом, Цитофлавин® – комплексный препа-

рат с нейропротекторным действием, обладает антиоксидантным (5) и антигипоксическим эффектом, стимулируя энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов АОЗ защиты, улучшает коронарный и мозговой кровоток, улучшает метаболические процессы в ЦНС, восстанавливает сознание (9, 12, 21). Являясь мощным антигипоксантом, антиоксидантом и универсальным клеточным метаболитом, Цитофлавин® находит применение в неврологии (10), в анестезиологии-реаниматологии (21), токсикологии (12, 18), кардиологии (16). Есть данные, объективно свидетельствующие о восстановлении иммунитета при коррекции метаболических нарушений путем использования Цитофлавина (4). Однако целесообразность использования Цитофлавина в раннем постнаркозном периоде с целью благополучного выхода из наркоза, а также у родильниц, находящихся в эклампсической коме, до настоящего времени не изучена.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния Цитофлавина на динамику постнаркозного восстановления больных с онкогинекологией в периоперационном периоде и динамику восстановления сознания у родильниц в эклампсической коме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Указанная цель решалась путем комплексного обследования двух групп больных. В I группу входили

40 женщин в возрасте от 30 до 65 лет с сонкогинекологическими заболеваниями (Ia подгруппа – 20 больных с использованием Цитофлавина, Ib подгруппа – контрольная, 20 больных). Во II группу входили 38 родильниц (II-1 группа – 26 родильниц в эклампсической коме, экстренно родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения, II-2 группа – 12 родильниц, планово родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения). В II-1 группе были выделены подгруппы по 13 родильниц для оценки эффективности Цитофлавина в нивелировании оксидантного стресса: II-1a подгруппа (13 родильниц без применения Цитофлавина – контрольная) и II-1b подгруппа (13 родильниц с применением Цитофлавина) (таблица 1). Распределение больных на подгруппы проводилось методом случайной выборки.

Премедикация при операциях у больных была стандартной. В I группе использована стандартная анестезия с применением нейролептаналгезии и атаралгезии. Цитофлавин вводили в конце операции однократно внутривенно в дозе 10-20,0 мл в смеси равным объемом 0,9% раствором хлорида натрия в течение 2-3 минут. Во II группе после извлечения плода использовалась анестезия, идентичная I группе, а Цитофлавин® вводили в дозе 20-40,0 мл в сутки после определения состояния СР ПОЛ и АОЗ.

С целью объективной оценки эффективности Цитофлавина в оптимизации раннего постнаркозного периода изучены в сравнении с данными контрольной группы больных динамика восстановления адекватного дыхания, восстановления сознания, мышечного тонуса, частота возникновения СОМД, стрессовая гипергликемия, антиоксидантные свойства препарата. Для сравнения результатов восстановления сознания, дыхания, мышечного тонуса использовали шкалу Aldret. Также сознание еще оценивалось по 5-балльному тесту Bidway (36). С целью оценки интенсивности мышечной дрожи

Таблица 1. Распределение пациентов на группы				
I группа (n = 40)		II группа (n = 38)		
		II-1 группа (n = 26)		II-2 группа
Ia подгруппа (с применением Цитофлавина)	Ib подгруппа (контрольная)	II-1a подгруппа (контрольная)	II-1b подгруппа (с применением Цитофлавина)	
20	20	13	13	12

воспользовались классификацией мышечной гиперактивности, предложенной Светловым В.А. (19).

Состояние СР ПОЛ оценивалось путем определения малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах по способу С.Н. Суплатова и Э.Н. Барковой, перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ) – по методу А.А. Покровского и А.А. Абрарова, диеновые конъюгаты эритроцитов (ДКЭр.) – спектрофотометрическим методом по В.Н. Ушакову и Г.Д. Ладышниковой, активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) – по R. Fried, каталазу – по методу J. Gonen et.al., витамин Е – по методу D.E. Diddan.

Исследования у родильниц в эклампсической коме проводили в динамике: при поступлении (1-2 сутки после первого судорожного приступа) – 1 этап; через 2-3 суток после поступления – 2 этап; при выходе из коматозного состояния – 3 этап; перед переводом из реанимационного отделения – 4 этап. Глубину коматозного состояния определяли по шкале Глазго-Питтсбурга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным шкалы Aldret, благоприятное действие Цитофлавина на ранний постнаркозный период проявлялось в быстром восстановлении сознания за время менее 20 минут у 87,5% больных. Это подтверждено результатами теста Bidway: в течение 20 минут после операции в Ia подгруппе у 83,9% больных определялась 0-1 степень восстановления сознания, означающая, что больной отвечает на все формы стимуляции, хорошо ориентируется в пространстве и во времени, без особой сонливости. Эти данные достоверно отличаются от результатов, полученных в подгруппе сравнения, где полно-

ценное восстановление сознания (1-0 баллов по тесту Bidway) наблюдалось у 44,4% больных.

В связи с более быстрым восстановлением уровня сознания в Ia подгруппе прослеживалось и раннее восстановление адекватного самостоятельного дыхания, что отмечено у 80,3% больных в течение 20 минут после операции. Это позволило успешно экстубировать больных в ранние сроки. Так, в Ia подгруппе больные экстубированы в среднем через $18,8 \pm 12,4$ минуты, в то же время в контрольной подгруппе экстубацию производили через $31,8 \pm 25,5$ минут.

Помимо снижения депрессии сознания Цитофлавин® оказался и эффективным в профилактике СОМД. Это осложнение наиболее часто возникает в процессе пробуждения. Согласно нашим наблюдениям, в период раннего постнаркозного восстановления Цитофлавин® позволяет снизить частоту развития СОМД с 31,48% в контрольной Ib подгруппе до 10,71% в Ia подгруппе. Интенсивность синдрома озноба и мышечной дрожи в баллах выше в Ib подгруппе, чем в Ia подгруппе. Следовательно, при необходимости снятия депрессии сознания после анестезии это свойство Цитофлавина может стать полезным, в плане профилактики СОМД.

Помимо всего этого, выявлены удовлетворительные показатели сатурации кислорода в Ia подгруппе. К 30 минуте после операции у 62,5% больных уровень SpO₂ был в пределах 95-99%. Нормальный уровень сатурации в Ib подгруппе отмечен только у 31,4% больных. Кроме того, согласно нашим данным, Цитофлавин® не оказывает какого-либо действия на показатели гемодинамики: АД, ЧСС после его введения оставались стабильными. ➡

Таблица 2. Показатели СР ПОЛ и АОЗ во II группе при поступлении

Показатель	Группы пациенток	
	II-1 группа (n = 26)	II-2 группа (n = 12)
МДА, мкмоль/л в эритроцитах	6,92 ± 0,35*	4,90 ± 0,46
ПРЭ, усл. ед.	3,82 ± 0,49*	1,69 ± 0,10
ДКэр, ед. опт. пл./мл эритроциты	3,87 ± 0,13*	2,68 ± 0,90
СОД, ед. акт./мл плазмы	206,9 ± 22,7*	380,36 ± 17,40
Каталаза, мкЕ/л	3,98,72 ± 0,18*	5,81 ± 0,29
Витамин Е, усл. ед.	5,86 ± 1,85*	11,88 ± 1,19

* – разница достоверна между группами (p < 0,05)

Известно, что анестезия и операция вызывают стрессорную реакцию, которая запускает каскад метаболических реакций, приводящих в итоге к гипергликемии у больных любого возраста (41). Мы рассчитывали также получить гипогликемию после введения Цитофлавина, так его гипогликемическое действие широко описано. Этот эффект Цитофлавина мог быть полезным для снижения уровня стрессорной гипергликемии, характерной для раннего постнаркотического периода. Однако, по нашим данным, Цитофлавин® не оказывал существенного влияния на уровень гликемии. Так, в Ib подгруппе во время наркоза уровень гликемии находился в пределах 6,1 ± 0,9 ммоль/л, а после наркоза – 6,6 ± 1,0 ммоль/л. Эти данные практически не отличаются от данных Ia подгруппы, где уровень гликемии во время наркоза находился в пределах 6,1 ± 1,4 ммоль/л, а после наркоза – 6,3 ± 1,3 ммоль/л.

Сравнительный анализ II группы показывает (таблица 2), что после родоразрешения реакции перекисного окисления в группе ро-

дильниц в эклампсической коме, экстренно родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения, были почти в 2 раза выше, чем в группе родильниц, планово родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения.

Содержание МДА (таблица 2) в II-1 группе в те же сроки родоразрешения составлял 6,92 ± 0,35 мкмоль/л в эритроцитах, в II-2 – всего 4,90 ± 0,48 мкмоль/л в эритроцитах, ПРЭ и ДКэр. в II-2 соответственно 1,69 ± 0,10 усл. ед. и 2,68 ± 0,90 ед. опт. пл./мл эритроциты, а в II-1 группе соответственно – 3,82 ± 0,49 усл. ед. и 3,87 ± 0,13 ед. опт. пл./мл эритроциты, СОД – в II-2 группе 380,36 ± 17,40 и 206,9 ± 22,7 ед. акт./мл плазмы в II-1 группе, каталаза – 5,81 ± 0,29 в II-2 и 3,98 ± 0,18 мкЕ/л в II-1 группе, витамин Е соответственно 11,88 ± 1,19 и 5,86 ± 1,85 усл. ед.

Таким образом, сравнение результатов, которые получены во II группе, свидетельствует о наличии некомпенсированного окислительного стресса у родильниц в эклампсической коме с выраженным повышением перекисей липидов на фоне истощения АОЗ,

что предопределило целесообразность выделения во II-1 группе дополнительной подгруппы II-1b для оценки эффективности Цитофлавина в нивелировании окислительного стресса у родильниц в эклампсической коме в динамике (таблица 3).

Анализируя течение эклампсической комы трудно предположить, что имеющийся системный сосудистый эндотелиоз при тяжелых формах гестоза не сохраняется в первые сутки после родоразрешения, хотя основной фактор вызывающий данное осложнение после родоразрешения ликвидирован. В то же время известно, что активация СР ПОЛ и снижение АОЗ являются факторами стимулирующими эндотелиоз, и эти изменения всегда имеются у беременных с тяжелыми формами гестоза (23). Действительно, изучение состояния СР ПОЛ и АОЗ показало сохранение у родильниц в коме активации СР ПОЛ и снижение АОЗ (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, на 1 этапе исследования имеется резкое повышение СР ПОЛ на фоне снижения АОЗ, при этом в обеих подгруппах независимо от применения Цитофлавина имеется повышение СР ПОЛ и снижение АОЗ. Однако во II-1b подгруппе ко 2 этапу исследования СОД достоверно повышается, а к 3 этапу исследования в данной подгруппе родильниц достоверно снижалось СР ПОЛ и повышалась АОЗ. К 4 этапу все показатели во II-1b подгруппе практически соответствовали норме.

При сравнительной оценке подгрупп II-1a и II-1b установлено, что

Таблица 3. Динамика показателей ПОЛ и АОЗ у родильниц II-1 группы

Показатели	1 этап		2 этап		3 этап		4 этап	
	M ± m		M ± m		M ± m		M ± m	
	подгруппа		подгруппа		подгруппа		подгруппа	
	II-1a	II-1b	II-1a	II-1b	II-1a	II-1b	II-1a	II-1b
МДА, мкмоль/л эритроциты	6,90 ± 0,32	6,82 ± 0,24	6,87 ± 0,33	6,1 ± 0,4	5,8 ± 0,18	5,5 ± 0,2*	5,38 ± 0,27	5,1 ± 0,3*
ПРЭ, усл. ед.	3,81 ± 0,43	3,87 ± 0,35	3,90 ± 0,21	3,58 ± 0,22	2,28 ± 0,39	2,24 ± 0,46*	1,82 ± 0,13	1,99 ± 0,17*
ДКэр, ед. опт. пл./мл эритроциты	3,85 ± 0,11	3,74 ± 0,11	3,91 ± 0,16	4,28 ± 0,14	2,38 ± 0,25	2,96 ± 0,3*	2,24 ± 0,44	2,55 ± 0,6*
СОД, ед. акт./мл плазмы	208,7 ± 20,4	212 ± 19,2	280 ± 44,7	304,8 ± 54,8*	330 ± 16,1	338 ± 13,6*	358 ± 15,2	364 ± 12,6**
Каталаза, мкЕ/л	3,97 ± 0,21	4,1 ± 0,22	4,88 ± 0,14	4,27 ± 0,12	5,8 ± 0,16	5,1 ± 0,18*	4,8 ± 0,11	5,2 ± 0,20*
Вит. Е, усл. ед.	5,6 ± 1,4	4,9 ± 1,5	5,1 ± 0,27	4,52 ± 0,32	7,92 ± 0,59	9,81 ± 0,76**	10,48 ± 1,15	11,28 ± 1,29**

* – разница достоверности к первому этапу (p < 0,05); ** – разница достоверности ко второму этапу (p < 0,05)

включение Цитофлавина в комплексную терапию родильниц снижает длительность коматозного состояния (таблица 4).

Как видно в таблице, в подгруппе II-1b длительность коматозного состояния у родильниц не превышала 20 суток, тогда как при исключении из комплексной терапии Цитофлавина (II-1a подгруппа) у 11,9% родильниц длительность коматозного состояния превышала 20 суток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для лабораторной диагностики выраженности процессов ПОЛ и определении показателя для использования препаратов с антиоксидантными свойствами у онкологических больных целесообразно оценить состояние антиоксидантной системы, так как образование свободных радикалов высокоактивных окислителей – основной механизм большинства консервативных методов противоопухоле-

вого лечения: лучевой, химиотерапии (32).

Известно, что активность свободнорадикальных реакций регулируется существующей в организме антиоксидантной системой, которая поддерживает постоянство гомеостаза (3, 6, 17, 28, 40). В связи с этим состояние антиоксидантной системы оценивалось нами по уровню общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы (20). В ходе исследования в динамике уровней МДА и общей АОА в плазме выявлено, что с введением Цитофлавина намечена тенденция к снижению МДА (76,7% больных) и к повышению общей АОА плазмы (83,9% случаев). Данная тенденция указывает на снижение скорости процессов ПОЛ, связанную с введением Цитофлавина. Также выявлено, что оперативное вмешательство сопровождается усилением свободно-радикальных процессов, приводящим к избыточному накоплению МДА и снижению

общей АОА плазмы, продолжающееся и в раннем постнаркозном периоде. Следует отметить, что сбалансированная многокомпонентная анестезия с препаратами для атаралгезии и нейролептаналгезии не способна ограничить все стресс-реализующие системы организма во время операции, которые способствуют развитию окислительного стресса, продолжающегося и в раннем постнаркозном периоде, что указывает на необходимость лечебных мероприятий по повышению антиоксидантной защиты организма. Это подтвердили И.Д. Медвединский и соавт. (14), Е.Б. Харитонова (25), Г.Г. Жданов (7) и др., которые установили выраженную дисфункцию систем ПОЛ и АОЗ. Избыток продуктов ПОЛ угнетает антиоксидантную систему, что усугубляет гипоксию и таким образом вызывает очередной порочный круг, ликвидация которого требует достаточных усилий. Поэтому впол-



ЦИТОФЛАВИН®

мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ



www.polysan.ru

НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИИ МОЗГА

Показания к применению:

Раствор для инъекций: инсульт, хроническая ишемия мозга, отравления нейротропными ядами

Таблетки: церебральный атеросклероз, восстановительный период инсульта, гипертензивная энцефалопатия, астенические состояния

- Первый комплексный нейрометаболический протектор на основе **янтарной кислоты**
- Уникальный "тройной" механизм действия
- Доказанная эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения
- Производится в соответствии с международным стандартом качества GMP

Форма выпуска: ампулы по 10 мл, упаковки по 5 и 10 ампул; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой в упаковке 50 и 100 таблеток.



Per№ 003135/01
Per№ ЛС-001767

Таблица 4. Длительность пребывания в коме выживших пациенток в подгруппах II-1a и II-1b

Длительность коматозного состояния	Число больных, %	
	Подгруппа II-1a	Подгруппа II-1b
от 2 до 20 суток	87,1	100
Свыше 20 суток	11,9	–

не понятно, что метаболические нарушения у рожениц в эклампсической коме во многом обусловлены мембрано-деструктивными процессами, в развитии которых существенный вклад принадлежит свободно радикальным процессам и накоплению продуктов распада липидов, обладающих выраженной цитотоксичностью, и имеются основания предполагать, что свободнорадикальные процессы при гестозе – одна из причин артериолоспазма, гиповолемии и формирования энцефалопатии (1, 24, 33, 39).

При определении тактики лечения эклампсической комы необходимо учитывать, что причиной перфузионно-метаболических нарушений головного мозга при эклампсической коме, в первую очередь, является резкое снижение СИ, как следствие гиповолемии и возможно дистрофических процессов в миокарде, возникающих на фоне длительно текущего гестоза, сопровождающегося уменьшением мозгового кровотока, в первую очередь, за счет кровоснабжения корковых структур мозга на фоне снижения потребления кислорода мозгом (23).

Перфузионно-метаболические нарушения мозга возникают на фоне резкого повышения уровня СР ПОЛ со снижением антиоксидантной системы, которые развиваются еще до родоразрешения при тяжелых формах гестоза. «Капиллярная утечка» на фоне эндотелиоза, повышение уровня ионов кальция в нейронах способствуют активации кальций-зависимой фосфолипазы A_2 , в результате чего из мембранных фосфолипидов освобождаются глутаматы, арахидоновая кислота, окисление которых приводит к накоплению простагландинов, тромбксана и

лейкотриенов (этот процесс идет у беременных с гестозом с постепенным нарастанием их уровня по мере его прогрессирования), что увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для макромолекул воды с развитием отека мозга (23).

Первостепенной задачей при эклампсической коме должна быть профилактика нарастания глубины комы, ибо головной мозг в иерархии функциональных систем занимает центральное место и, регулируя работу всех функциональных систем, обеспечивает целостность всего организма, и любые нарушения функции головного мозга требуют немедленного лечения. Именно это положение должно определять приоритетные направления при назначении компонентов базисной терапии, которая должна обеспечить восстановление нормальной функциональной деятельности ЦНС.

При этом необходимо учитывать, что в коматозном состоянии происходит разобщение организма на отдельные автономно функционирующие системы и утрачивается способность к поддержанию гомеостатического организма.

В коматозном состоянии регулирующие функции выполняют местные гуморальные факторы, которые «не работают» в интересах целостного организма, вследствие чего для сохранения каждой функциональной системы и органа в тканях лавинообразно накапливаются биологически активные вещества, которые усугубляют имеющиеся повреждения мозга, других органов и функциональных систем (13, 31, 43).

Более того, кома является признаком церебральной недостаточности, свидетельствует о тяжелой дисфункции головного мозга

и требует немедленного врачебного вмешательства, ибо функции мозга обратимы лишь в определенных пределах структурных и метаболических повреждений (29, 30, 35) и время для выбора адекватного лечения ограничено (8, 26, 38). Поэтому нейронально-глиальная реабилитация, т.е. обеспечение должной направленности обменных процессов с восстановлением специфических клеточных функций, должна быть приоритетной задачей интенсивной терапии.

При эклампсической коме подобная возможность теоретически существует, и реализация ее определяется как ранним началом, так и адекватностью интенсивной терапии. Как указывалось выше, большинство механизмов развития комы связаны в конечном итоге с недостаточностью снабжения кислородом клеток, а основной причиной развития эклампсической комы является именно ишемия мозга, обусловленная нарушением перфузионного баланса мозга.

Тем не менее, ключевое значение имеют все патогенетические факторы, связанные со всеми видами гипоксии, которые в последующем приводят к нарушению перекисного окисления липидов, формированию СПОН и т.д. (7, 15, 37, 45), с дальнейшим прогрессированием отека мозга.

При этом все нарушения метаболизма при гипоксии ведут к повышению уровня свободных радикалов, которые инициируют накопление веществ, катализирующих ПОЛ, что ускоряет СР реакции, способствующие нарастанию отека мозга.

В настоящее время в интенсивной терапии поражений головного мозга при коме имеются два разнополярных подхода:

- создание вегетативного комматоза для восстановления сознания путем снижения мозгового метаболизма, поддержки и коррекции функций органов и функциональных систем организма;
- коррекция метаболических на-

рушений мозга путем нейростимуляции (11).

По нашему мнению, при лечении эклампсической комы наиболее приемлем первый подход, ибо, как показывают выше приведенные исследования, в основе развития эклампсической комы лежат перфузионно-метаболические нарушения мозга на фоне резкого снижения СИ и попытки коррекции метаболических нарушений мозга путем нейростимуляции в этих условиях патогенетически труд-

но обосновать. И в этих условиях включение в комплексную терапию Цитофлавина с учетом механизмов его действия при коматозных состояниях не вызывает никаких сомнений.

Использование Цитофлавина, способствует активации антиоксидантной защиты организма, снижению интенсивности окислительных процессов во время операции у онкологических больных и у родильниц в эклампсической коме.

Таким образом, применение Ци-

тофлавина, обладающего антиоксидантным, антигипоксикантным, седативным, аксиолитическим и другими эффектами приводит к снижению степени выраженности побочных реакций сбалансированной, многокомпонентной общей анестезии, а также нормализации реакций перекисного окисления и повышению антиоксидантной защиты у родильниц в коматозном состоянии, что способствует более раннему выходу из коматозного состояния. 

Литература

- Аккер Л.В., Варшавский Б.Я. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология, 2000. № 4. С.17-20.
- Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. Санкт-Петербург. 2005. С.5-34.
- Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисного окисления липидов // Успехи совр. биол. 1991. Т. 111, вып. 6. С. 923-931.
- Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Мартынова Е.И., и др. Коррекция нарушений иммунной системы у больных в критическом состоянии вследствие острых отравлений, осложненных пневмонией // Вестник интенсивной терапии. 2007. № 4. С. 21-23.
- Гордюшина И. Коррекция Цитофлавином антиоксидантной системы и фосфолипидного спектра // Врач. 2005. № 4. С. 75-76.
- Дементьева И.И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. Москва. 2007. С. 148-155.
- Жданов Г.Г., Нечаев В.Н., Нодель М.Л. Свободно-радикальные процессы, гипоксия и применение антиоксидантов в реаниматологии // Анест. и реаниматол. 1989. № 4. С. 63-68.
- Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Кн.1: Общие проблемы // Петро-заводск: Изд-во ПетрГУ. 1995. 360 с.
- Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. с соавт. Нейропротектор Цитофлавин в терапии нейроинфекций // Вестник СПбГМА им. Мечникова. 2003. №1-2. С. 105-109.
- Коваленко А. Л. Использование цитофлавина для коррекции последствий ишемического повреждения миокарда // Эксперим. и клинич. фармакология. 2002. Т. 65. № 1. С. 27-29.
- Кулигин А.В. Реанимация и интенсивная терапия больных в остром периоде комы // Дисс. д-ра мед. наук. Саратов. 2008. 256 с.
- Ливанов Г.А., Батоцыренова Х.В., Глушков С.И. с соавт. Использование метаболического антигипоксиканта цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами // Вестник интенсивной терапии. 2005. № 1. С.60-63.
- Ливанов Г.А., Баторцыренов Б.В., Глушков С.И. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии: пособие для врачей // СПб. Фолиант. 2004. 44с.
- Медвинский И.Д., Юрченко Л.Н., Пестряева Л.А. и соавт. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе // Сборник научных трудов. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. Екатеринбург. 1999. С. 25-32.
- Мильцын А.С. Острая полисистемная дисфункция при распространенном перитоните // Автореф. Дисс. д-ра мед. наук. Саратов. 2004. 36 с.
- Оболенский С.В., Николаев А.А., Аббясов И.Г. и др. Интраоперационная защита миокарда в коронарной хирургии на работающем сердце // Вестник СПбГМА им. Мечникова. 2003. №3. С. 112-115.
- Осипова Н.А., Эделева Н.В., Якубовская Р.И. с соавт. Окислительный стресс при критических состояниях и его коррекция // Общая реаниматология. 2008. Т. 4. № 2. С. 98-102.
- Петров А. Н. Эффективность цитофлавина при лечении экспериментальной алкогольной кардиомиопатии // Токсикол. вестн. 2002. № 2. С. 21-25.
- Светлов В.А., Козлов С.П., Саркисова Н.Г. и др. Дрожь и озноб в периоде пробуждения // Анестезиология и реаниматология. 1998. № 5. С. 32-35.
- Семенов В.Л., Ярош А.М. Метод определения АОА биологического материала // Укр. биохим. журн. 1985. Т. 57. № 3. С. 50-52.
- Синьков С.В. Миндияров А.Ю. Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях // Вестник интенсивной терапии. 2006. № 4. С. 26-30.
- Смирнов А.В., Аксенов И.В., Зайцева К.К. Коррекция гипоксических и ишемических состояний с помощью антигипоксикантов // Воен-мед. журн. 1992. № 10. С. 36-40.
- Хапий Х.Х., Кассиль В.Л., Логутова Л.С. Эклампсическая кома, патогенез, интенсивная терапия // Учебное пособие. Москва. 2009.
- Хапий Х.Х., Подольский Ю.С., Хапий Н.Х., Глумцева Н.А. К вопросу о механизме развития судорог при тяжелых формах гестоза. // Вестник интенсивной терапии. 2005. № 5. С. 73-74.
- Харитонов Е.Б. Применение мафусола в комплексе интенсивной терапии позднего гестоза. // Дисс. канд. мед. наук. Саратов. 2003. 218 с.
- Хлуновский А.Н. Методические основы концепции болезни поврежденного мозга (Теоретический анализ клинической практики) // Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб. 1992. 44 с.
- Холоденко Б.Н., Милажан В.Ю., Боруайте В.И. Регуляция скорости митохондриального дыхания. Сравнение окисления и НАД-зависимых субстратов // Биохимия. 1991. Т. 56. № 8. С. 1420-1428.
- Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. ЭЛБИ-СПб. 2003. С. 3-65.
- Шанин В.Ю. Механизмы изменения сознания при анестезии // Автореф. дисс. док-ра мед. наук. Саратов. 2000. 42 с.
- Akcakus M., Patiroglu T., Keskin M. Nonketotik hyperosmolar coma associated with splenic rupture in congenital afibrinogenemia // Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2004. Vol.26. № 10. P. 668-671.
- Bateman D.E. Neurological assessment of coma // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2001. Vol.71. № 1. P.13-17.
- Biaglow J.E., Mitchell J.B., Held K. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. Vol. 480-481. P. 9-22.
- Bilodeau J.F., Hubel C.A. Current concepts in use of antioxidants for the treatment of preeclampsia // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2003. 25 (9). P.742-750.
- Boxles H. Anyioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants // Int. J. Vi-
- tam. Nutr. Res. 1997. V. 67. № 5. P. 321-328.
- Firsching R. Monitoring of the comatose patient // Zentralblatt fur Neurochirurgie. 2001. Vol. 62. № 4. P. 197-199.
- Garry E., Hill G.E., Stanley T.H., Graig R. Physostigmine reversal of postoperative somnolence // Can Anaesth Soc J. 1977. V. 24 (6). P. 707-711.
- Giaccia A.J., Simon M.C., Johnson R. The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function and disease // Genes Development. 2004. Vol. 18. № 18. P. 2183-2194.
- Grmec Š, Gašparovic V. Comparison of APACHE II, mees AND Glasgow Coma Scale in patients with nontraumatic coma for prediction of mortality // Critical Care. 2001. № 5 (1). P. 19-23.
- Harma M., Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia // Am.J.Obstet.Gynecol. 2005. 192 (2). P. 656-657.
- Jacob R.A., Burri B.J. // Am. J. Clin. Nutr. 1996. Vol. 63. № 6. P. 985S-990S.
- Leelanukrom R., Cunliffe M. Intraoperative fluid and glucose managements in children // Paediatric Anaesth. 2000. V. 10. P. 353-359.
- Moller J.T., Svendsild I., Johannessen N.W. e.a. Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. Br. J. Anaesth. 1993. Sep; 71 (3): 340-347.
- Munro P.T., R.D. Smith, Parke T.R. Effect of patients' age on management of acute intracranial hematoma: prospective national study // British Medical Journal. 2002. Vol. 7371. № 325. P. 1001.
- Sahlén K., Kats A., Broberg S. Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise // Am. J. Physiol. 1990. V. 259. № 5. P. 834-841.
- Slotman G.J. Prospectively validated predictions of shock and organ failure in individual septic surgical patients: the Systemic Mediator Associated Response Test // Clinical Care. 2000. Vol. 4. № 5. P. 319-326.

И.Х. ХАПИЙ,
А.Ф. ЛОПАТИН,
Л.В. МАЛЮТИНА

Эффективность и безопасность применения препарата Транексам в хирургической клинике

Проблема обеспечения гемостаза и профилактика кровотечений в периоперационном периоде у пациентов, находящихся в критическом состоянии с системно-воспалительной реакцией (СВР), кровотечением нехирургического генеза остается актуальной и далеко не решенной в настоящее время. Данная патология сопровождается объемной кровопотерей, что требует применения дорогостоящих и инвазивных технологий кровосбережения, а также введения гемостатических препаратов разнонаправленного действия.

Использование кровезаменителей и препаратов крови сопряжено с высоким риском развития различных осложнений: инфицирование, аллергические реакции, синдром гомологичной крови, а также высокими экономическими затратами. В связи с чем, поиск альтернативных кровесберегающих технологий, обеспечивающих безопасность и надежность у широкой категории пациентов с хирургической патологией остается до сих пор нерешенной проблемой.

Гемостатический процесс начинается с травмы или разрыва сосуда в тканях, а заканчивается образованием тромбоцитарно-фибриновой сетки (гемостатическая пробка). Она служит механическим препятствием, предотвращающим дальнейшую кровопотерю, и очагом для восстановления тканей. Функция гемостатического механизма включает в себя взаимодействие между стенкой сосуда, тромбоцитами, коагуляционными белками крови и фибрино-

литической системой. Дисбаланс в одном из этих направлений может сопровождаться чрезмерным кровотечением, а в другом – образованием тромба (1).

В настоящее время известен ряд гемостатических препаратов, имеющих определенную нишу применения, в клинике хирургических болезней. На практике любой из применяемых препаратов имеет свои показания и противопоказания, что может ограничивать применение при различных нарушениях гемостаза.

1. Коагулянты прямого действия – губка гемостатическая, губка фибриновая, капрофер, тромбин, фибриноген.

2. Коагулянты непрямого действия – препараты витамина К (Менадион, Фитоменадион).

3. Ингибиторы фибринолиза синтетического происхождения: кислота аминокaproновая; парааминобензойная кислота; транексамовая кислота.

4. Ингибиторы фибринолиза животного происхождения: апротинин. Наиболее интересным и малоизученным в плане гемостатической, кровосберегающей технологии, является транексамовая кислота – антифибринолитическое средство, специфически ингибирующее активацию плазминогена и его превращение в плазмин, обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (4).

По данным ряда авторов антифибринолитическая активность транексамовой кислоты в 10-100 раз превосходит ϵ -аминокaproновую

кислоту *in vitro* и в 10-26 раз – *in vivo* (7).

Впервые, антифибринолитическая активность транексамовой кислоты была обнаружена японским исследователем Okamoto и соавт. в 1962 г. (5).

По данным литературы одним из показаний к применению транексамовой кислоты в настоящее время является желудочно-кишечное кровотечение. Оно основывается на высокой локальной активности фибринолитических ферментов в верхней части желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Имеются убедительные статистические данные по снижению частоты повторных кровотечений и хирургических вмешательств, а также смертности при применении данного препарата (6). Сегодня имеются убедительные данные о применении транексамовой кислоты в периоперационном периоде при обширных хирургических вмешательствах на фоне СВР, что позволяет снизить уровень объема кровопотери, трансфузии препаратов крови и избежать развитие ряда побочных эффектов и инфицирования пациентов, а также снизить экономические затраты (2). Еще одна область применения препарата – это кардиохирургия, в том числе и коронарное шунтирование и протезирование клапанов сердца. Недавние публикации сообщают об успешном применении данного препарата при операциях на сердце. Помимо обычных преимуществ (сокращения объема кровопотери и уменьшения количества трансфузии компонентов крови) имеет место уменьшение частоты развития различных осложнений, рестерно-

томий, и повторных обследований после операций (3). Также необходимо отметить крайне важное значение антифибринолитических агентов при операциях на мочевыводящих путях и предстательной железе, что связано с высоким содержанием в моче почечного плазминоген-активирующего фактора и высокой фибринолитической активностью тканей предстательной железы. Эти два важных патогенетических звена дают очень высокий риск развития кровотечения при урологических операциях, что и наблюдается в реальной жизни.

Учитывая высокий риск кровотечения в периоперационном периоде после операций на крупных сосудах и сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), у больных с патологией мочевого тракта, а также при кровотечениях нехирургического генеза, существует необходимость трансфузии большого количества компонентов крови, что может привести к нежелательным и побочным эффектам, продолжается поиск безопасных и эффективных методов кровесбережения.

В реанимационном отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с июня 2008 г. на основании проведенного анализа литературы, опыта других клиник, начал применяться препарат транексамовой кислоты (Транексам, ООО «МИР-ФАРМ») в раннем послеоперационном периоде после операций на сердце и крупных сосудах в условиях ИК, у больных на фоне СВР и при кровотечениях нехирургического генеза из органов ЖКТ и грудной клетки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и безопасности препарата Транексам в периоперационном периоде у больных с патологией сердца и крупных сосудов в условиях ИК, у пациентов с системной воспалительной реакцией и сепсисом в пери- и послеоперационном периоде, а также у пациентов с продолженным желудочно-кишечным кровотечением нехирургического генеза.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительная оценка кровесберегающего эффекта Транексама

на основании:

- объема послеоперационной кровопотери;
 - потребности в гемотрансфузии.
2. Определение влияния Транексама на показатели коагулограммы, тромбоэластограммы и маркеры фибринолиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 70 пациентов (мужчины и небеременные / не кормящие женщины) в возрасте от 18 до 70 лет, контрольная группа составила 30 пациентов. Все больные в зависимости от основной патологии, вида и объема оперативного вмешательства были разделены на 3 группы, для каждой группы была разработана схема назначения препарата Транексам.

I группа представлена пациентами после операций на сердце и крупных сосудах в условиях ИК (ранний послеоперационный период) – 30 человек, средний возраст $53,24 \pm 8,94$ лет. Препарат вводился из расчета 20 мг/кг в/в, разовая доза, в течении 20-30 мин в 250 мл физиологического раствора каждые 8 часов. Проводился контроль объема кровотечения и показателей коагулограммы. Исследование проводилось в течение 12 часов после операции. Контрольная группа – 10 пациентов.

II группа представлена 20 пациентами после оперативных вмешательств и хирургических манипуляций на фоне СВР (сепсис, перитонит, панкреонекроз, кишечная непроходимость, медиастинит, абсцесс легкого и т.д.), средний возраст $48,9 \pm 4,65$ лет. Препарат вводился из расчета 20 мг/кг до операции. В раннем послеоперационном периоде и по показаниям 10-20 мг/кг, разовая доза, но не более 4 г в сутки, каждые 8 часов в течение 15-20 мин в 250 мл физиологического раствора. Исследование проводилось до полной остановки кровотечения и прекращения введения препарата. Контрольная группа – 10 пациентов.

III группа представлена 20 пациентами, препарат вводился на фоне активного кровотечения из ЖКТ, органов дыхания, по дренажам из брюшной полости, геморрагических

осложнений фибринолитической терапии, тромбоцитопении, лейкозов, тромбоцитопенической пурпуры, гемофилии, средний возраст $55,11 \pm 13,2$ лет. Разовая доза составляла 15-30 мг/кг в/в в виде инфузии в течении 20 мин, каждые 8 часов. Контрольная группа – 10 пациентов – оценивалась ретроспективно и была сопоставима по полу, возрасту и патологии. В контрольной группе с гемостатической целью вводился аprotинин или ϵ -аминокапроновая кислота.

На этапах исследования проводился мониторинг:

- объем кровотечения (дренажи, желудочный зонд);
- показания к трансфузии препаратов крови (уровень гемоглобина Hb и гематокрита Ht);
- объем переливаемых препаратов крови (реинфузия, эритроцитарная масса, свежемороженая плазма (СЗП);
- показатели коагулограммы (фибриноген, Д-димеры, протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное время (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), плазминоген).

Объем и характер инфузионной терапии во всех группах был однотипным: кристаллоидные и коллоидные растворы, альбумин, свежемороженая плазма. Трансфузия эритроцитарной массы проводилась при снижении гемоглобина ниже 85 г/л.

Эффективность Транексама оценивали по клиническим и лабораторным данным:

- первичный параметр эффективности – объем кровопотери и потребность в гемотрансфузии, фиксировали объем кровопотери по дренажам, потребность в трансфузии эритроцитарной массы и СЗП;
- вторичный параметр эффективности – определяли показатели гемоглобина, гематокрита и коагулограммы.

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки количественных результатов использовали критерий Стьюдента.

Таблица 1. Показатели объема кровопотери, гемотрансфузии, Hb и Ht

Показатели	Группа Транексама	Контрольная группа
Кровопотеря, мл	433,33 ± 123,5	618,75 ± 153,5
Реинфузия, мл	245,46 ± 41,1	380,5 ± 64,9
Эритроцитарная масса, мл	295,72 ± 28,6	375 ± 76,4
СЗП, мл	484,7 ± 48,3	612,5 ± 102,4
Hb, г/л	102 ± 25,2	90 ± 21,7
Ht, %	29,1 ± 6,1	28,6 ± 5,3
Общий белок, г/л	53,6 ± 8,6	51,6 ± 7,4

Таблица 2. Показатели коагулограммы в I группе

Показатели	Группа Транексама	Контрольная группа
Протромбиновое время, с	18,6 ± 2,5	19,75 ± 5,02
МНО	1,95 ± 0,06	2,1 ± 0,04
АЧТВ, с	55,2 ± 7,9	67,87 ± 7,1
ПТИ, %	75,2 ± 4,2	66,8 ± 6,2
Фибриноген, г/л	2,39 ± 0,04	3,08 ± 0,1

Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов в I группе составил $53,24 \pm 8,94$ лет, мужчин – 21, женщин – 9. При анализе кровопотери через 24 ч после операции было установлено, что в исследуемой группе достоверно был ниже объем кровопотери (отделяемое по дренажам) на 30%, объем реинфузии – на 36%, объем трансфузии донорской эритроцитарной массы и СЗП в исследуемой группе был на 21% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Показатели гемоглобина, гематокрита и общего белка не имели достоверной разницы ($p > 0,05$) (таблица 1).

В группе применения Транексама имелись достоверные изменения по следующим показателям коагулограммы: протромбиновый индекс выше на 12%, уровень АЧТВ ниже на 19% и уровень фибриногена – на 22% ($p < 0,05$) (таблица 2). Учитывая патофизиологию гемостаза, уровень АЧТВ позволяет оценить внутренние

факторы свертывания крови, в том числе и XII фактор, участвующий во внутреннем пути активации свертывания крови, который после ряда реакций переходит в фактор XII а, работающий на уровне превращения плазминогена в плазмин (1). При кровоточивости с пролонгированным АЧТВ, можно думать об активации фибринолиза, как вторичном после лечения, или патологическом процессе.

Средний возраст пациентов во II группе составил $48,9 \pm 4,65$ лет, мужчин – 13, женщин – 7. Во II группе оценка эффективности проводилась в течение всего периода применения препарата. Показатели коагулограммы и объема кровотечения оценивались ежедневно в течение 72 ч.

В группе применения Транексама достоверно ниже объем кровопотери на 2 и 3 день на 36% и 56% соответственно, трансфузии эритроцитарной массы – на 50% и СЗП – на 17% на 2 день. На 3 день не было трансфузии препаратов крови ($p > 0,05$). Также у этой группы пациентов длительность трансфузионной терапии

составила в среднем 1,7 суток, тогда как в контрольной группе до 2,9 суток. Показатели гемоглобина, гематокрита и общего белка оставались практически одинаковыми в обеих исследуемых группах ($p > 0,05$).

Показатели коагулограммы имели следующую динамику изменений на этапах исследования: параметры АЧТВ и фибриногена имели достоверное уменьшение в группе применения Транексама на 3 день на 23% и 20% соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Уровень плазминогена достоверно увеличился на 28% на 3 день, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), тогда, как низкий его уровень является специфическим тестом на фибринолиз. Показатели Д-димеров – еще одного теста на фибринолиз – в исследуемой группе также значительно снижались, что свидетельствует о положительном влиянии Транексама на данное звено гемостаза, и этот показатель достоверно ниже, чем в контрольной группе, на 2 и 3 день на 11% и 50% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 4).

В III группе также проводилась оценка длительности применения, доза и кратность назначения, объем кровотечения и трансфузии препаратов крови, показатели коагулограммы. Средний возраст пациентов составил $55,11 \pm 13,2$ лет, мужчин – 10, женщин – 10. Исследования проводились ежедневно в течение времени применения препарата. Показанием к назначению препарата являлись кровотечение, уровень гемоглобина и гематокрита, потребность в трансфузии препаратов крови. Отменялся препарат по мере остановки кровотечения и нормализации показателей гемограммы и коагулограммы. Контрольная группа была оценена ретроспективно и была идентична по возрасту, полу и патологии. В группе применения

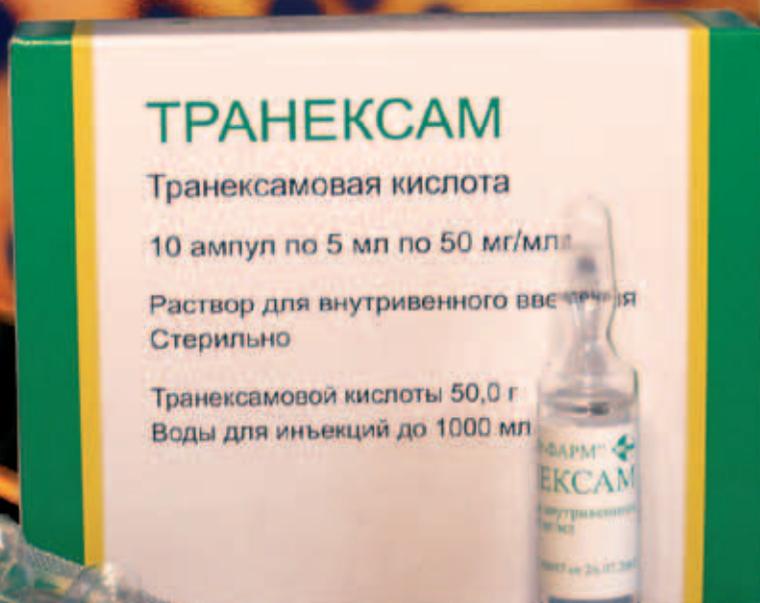
Таблица 3. Показатели объема кровопотери, гемотрансфузии, Hb и Ht (II группа)

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Кровопотеря, мл	575 ± 45,7	300 ± 42,1	100 ± 26,4	633,33 ± 47,9	470,4 ± 53,5	230,5 ± 31,2
Эритроцитарная масса, мл	500 ± 75,2	250 ± 36,7	0	593,75 ± 26,5	500 ± 64,7	250 ± 34,3
СЗП, мл	650 ± 53,8	500 ± 63,8	0	670 ± 85,8	600 ± 79,6	250 ± 37,8
Hb, г/л	90,2 ± 6,8	102,3 ± 9,5	104,8 ± 15,3	79,62 ± 21,7	80,2 ± 16,4	90,4 ± 20,1
Ht, %	24,2 ± 4,7	34 ± 2,9	34,8 ± 4,9	21,1 ± 7,5	24 ± 4,7	28,1 ± 2,6
Общий белок, г/л	50,5 ± 7,3	55 ± 5,3	55 ± 4,2	48,4 ± 6,2	51,9 ± 5,9	55 ± 4,3

ТРАНЕКСАМ

транексамовая кислота

**Новая технология
кровесбережения**



Регистрационный номер: ЛСР – 001709/07

ООО «Мир-Фарм», МО, Киевское шоссе,
Бизнес-центр «Румянцево», стр.1 А, офис 735А.
Тел/факс: (495) 984-28-40 / 41
E-mail: info@mirpharm.ru

www.mirpharm.ru



Таблица 4. Показатели коагулограммы в II группе

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Протромбиновое время, с	20 ± 3,7	20 ± 4,2	18 ± 4,8	23,75 ± 7,3	20,1 ± 4,1	19,8 ± 3,2
МНО	2,8 ± 0,04	2 ± 0,02	1,5 ± 0,05	2,96 ± 0,14	2,8 ± 0,22	1,9 ± 0,34
ПТИ, %	65 ± 4,9	70 ± 5,3	70 ± 3,8	55 ± 4,9	68 ± 5,4	70 ± 7,8
АЧТВ, с	73,5 ± 7,9	54,2 ± 8,4	38,15 ± 5,3	79,25 ± 8,4	59 ± 7,3	50 ± 4,6
Фибриноген, г/л	5,6 ± 0,07	4 ± 0,23	3,2 ± 0,31	5,8 ± 0,45	5,2 ± 0,32	4 ± 0,34
Д-димер, мкг/мл	2,2 ± 0,04	1,7 ± 0,03	1 ± 0,04	2,4 ± 0,05	1,9 ± 0,02	2 ± 0,03
Пламиноген, %	45 ± 4,8	61 ± 8,5	86 ± 5,9	40 ± 4,2	55 ± 5,1	62 ± 3,7

Таблица 5. Показатели объема кровопотери, гемотрансфузии, Hb и Ht (III группа)

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Кровопотеря, мл	695 ± 44,2	540 ± 54,3	195 ± 26,7	660 ± 33,6	618,2 ± 65,3	220,4 ± 25,7
Эритроцитарная масса, мл	570 ± 56,2	265 ± 41,1	0	600 ± 54,1	500 ± 46,3	234,4 ± 43,8
СЗП, мл	689 ± 67,3	526 ± 69,9	224 ± 41,4	790 ± 98,2	584 ± 79,2	250 ± 21,1
Hb, г/л	84,33 ± 21,1	95,3 ± 14,7	96,2 ± 24,3	79,6 ± 15,3	82,6 ± 17,4	90,4 ± 18,9
Ht, %	24,2 ± 2,6	26,5 ± 3,5	30,4 ± 5,9	22,58 ± 5,3	23,2 ± 2,1	22,9 ± 4,7
Общий белок, г/л	47,4 ± 7,3	50,2 ± 4,4	55,12 ± 5,4	48,2 ± 6,2	50,3 ± 3,8	50,28 ± 5,3

Таблица 6. Показатели коагулограммы в III группе

Показатели	Группа Транексама			Контрольная группа		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
Протромбиновое время, с	24,3 ± 4,3	22,2 ± 6,2	19,33 ± 6,3	25,2 ± 3,7	22,8 ± 4,7	18,8 ± 3,6
МНО	3,1 ± 0,32	2,9 ± 0,41	2,06 ± 0,35	3,2 ± 0,15	2,86 ± 0,22	2,2 ± 0,17
ПТИ, %	58 ± 4,6	72 ± 5,4	74,2 ± 6,4	65 ± 8,4	70 ± 5,3	72 ± 6,8
АЧТВ, с	68,8 ± 7,3	49,6 ± 3,7	45 ± 2,6	67,5 ± 5,3	62,2 ± 4,9	54,1 ± 3,2
Фибриноген, г/л	5,06 ± 0,32	3,8 ± 0,16	3 ± 0,31	6,22 ± 0,44	4,1 ± 0,47	3,4 ± 0,29
Д-димер, мкг/мл	2,3 ± 0,06	1,8 ± 0,04	1,1 ± 0,01	2,6 ± 0,03	2 ± 0,02	1,8 ± 0,04
Пламиноген, %	56,7 ± 4,8	62,4 ± 6,4	78,5 ± 7,8	52 ± 5,4	56,4 ± 4,8	58,2 ± 3,5

Транексама достоверно ниже объем кровопотери на 3 день на 12%, трансфузии эритроцитарной массы – на 47% и СЗП – на 10% на 2 день по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). На 3 день не было трансфузии эритроцитарной массы. Показатели гемоглобина, гематокрита и общего белка оставались практически одинаковыми в обеих исследуемых группах ($p > 0,05$). В таблице 6 представлены показатели коагулограммы крови. В группе Транексама отмечалось на 3 день достоверное увеличение уровня пламиногена на 26%, достоверно уменьшились АЧТВ

на 17%, фибриноген – на 12% и уровень Д-димеров – на 39% по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Антифибринолитическая терапия препаратом Транексам достоверно уменьшает кровопотерю и сокращает потребность в препаратах донорской крови – эритроцитарной массы и СЗП.

2. Анализ показателей коагулограммы показал снижение выраженности патологического фибринолиза.

В заключении хочется сказать, что нами был определен наглядный

клинический эффект уменьшения послеоперационной кровопотери, трансфузии препаратов крови, изменения в показателях коагулограммы, в частности уровня пламиногена, Д-димеров, АЧТВ и фибриногена, характеризующие влияние транексамовой кислоты на течение патологического фибринолиза, имеющего место у всех исследуемых групп. Но необходимо проведение более полных и объективных методов исследования тромбозаграммы с целью глубокого понимания действия данного препарата на систему фибринолиза. 

Литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М: Медицина. 1980.
2. Giuffre G., Caputo G., Misso S. et al. Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk // *Minerva Stomatol.* 2006. Vol. 55, № 11-12. P.599-609.
3. Hanif M., Nouri S. M., Dunning J. Does the use of topical tranexamic acid in cardiac surgery reduce the incidence of post-operative mediastinal bleeding? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 3. № 4. P. 603-605.
4. Hoylaerst M., Lijnen H. R., Collen B. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid // *Biochim Biophys Acta.* 1981. P. 75-85
5. Okamoto S., Okamoto U. Amino-methylcyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis / *Keio J Med.* 1962. P.105-15.
6. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // *Treatment of Hemophilia.* 2007. № 42. P. 15.
7. Woodman R.C., Harker L. A. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass // *Blood.* 1990;76:1680-1697.

План научно-практических мероприятий Государственного образовательного учреждения Высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова на второе полугодие 2010 г.

- 1 октября 2010 г.** Межвузовская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения С.В. Курашова
«Проблемы реформы здравоохранения».
- 05-07 октября 2010 г.** IV Съезд научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики России.
Научно-практическая конференция
«Лабораторная наука-практике: первое десятилетие XXI века».
- 13 октября 2010 г.** II Всероссийская научная школа для молодежи
«Современные достижения в онкологии».
- 14-15 октября 2010 г.** VI научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка
«Лучевая диагностика и научно-технический прогресс».
- 14-15 октября 2010 г.** I Научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Иванова А.И. «Ивановские чтения».
- 19-22 октября 2010 г.** VII Съезд Научного общества нефрологов России «Нефрология сегодня».
- 20-21 октября 2010 г.** II Конгресс международного общества фундаментальных и клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ
1. Научно-практическая конференция
«Генерики в странах СНГ: проблемы и перспективы»
2. Международный семинар
«Персонализированная медицина в клинической фармакологии».
- 28 октября 2010 г.** Научно - практическая конференция и специализированная выставка
«Междисциплинарные аспекты взаимодействия акушеров – гинекологов, урологов и венерологов».
- 02-03 ноября 2010 г.** Научно-практическая конференция и специализированная выставка
«Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней».
- 18-19 ноября 2010 г.** V Научно-практическая конференция и специализированная выставка
«Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному».
- 24-25 ноября 2010 г.** Научно-практическая конференция, посвященная 90-летию ИМПитМ
«Актуальные проблемы паразитарных болезней».
- 09 декабря 2010 г.** Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка
«Новое в гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии
«Василенковские чтения».
- 17-18 декабря 2010 г.** Научно- практическая конференция, посвященная 120-летию Клиники нервных болезней и специализированная выставка
«120 лет Московской школе неврологии: прошлое и будущее»

Влияние дипиридамола на содержание сосудистых факторов роста и функциональное состояние миокарда у больных стабильной стенокардией

И.Х. ХАПИЙ,
Э.У. АСЫМБЕКОВА,
С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ

Выполнение хирургических или эндоваскулярных вмешательств у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий может быть затруднено, даже исключено у определенного контингента, вследствие диффузного характера процесса (1). При лечении этой категории больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) может быть эффективным методом консервативное лечение – стимулирование адаптационных механизмов, направленных на улучшение кровоснабжения сердца, в основе которого лежит ангиогенез или рост новых коллатеральных сосудов, способных изменить естественное течение ИБС (17, 19). В основе этого факта в условиях кислородного голодания лежит эндогенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF) и других (7) с последующим формированием новых сосудов.

Стимулирующим фактором ангиогенеза является накопление эндогенного аденозина в условиях гипоксии (15), последнее способствует пролиферации эндотелиальных клеток (11, 14) и стабилизирует матричную

PHK VEGF (10). В свою очередь известно, что дипиридамола стимулирует накопление эндогенного аденозина в плазме, интерстиции миокарда и в кардиомиоцитах, в основе которого лежит ингибирование транспорта аденозина через клеточную мембрану и ингибирование аденозиндезаминазы (2, 3, 9).

В связи с этим **целью нашего исследования** явилось определение возможности влияния дипиридамола на содержание сосудистых факторов роста в крови и функциональное состояние миокарда в динамике у больных стабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 50 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст – $56 \pm 1,3$ лет) с ИБС. Особенностью всех пациентов при обследовании были низкий коронарный и миокардиальный резерв на фоне активной антиангинальной терапии. Были выделены 2 группы по 25 человек, которым в дополнение к стандартной терапии ИБС (нитраты, бета-блокаторы, блокаторы Са-каналов, ингибиторы АПФ, статины, аспирин) был назначен дипиридамола в

суточной дозе 300 мг (Курантил N фирмы «Берлин Хемии/ Группа Менарини», Германия). Первую группу составили пациенты без аневризмы левого желудочка (ЛЖ), вторую группу – пациенты с аневризмой левого желудочка. В исследование были включены пациенты со стенокардией напряжения ФК 3 и 4, которые перенесли в анамнезе ИМ, 76% пациентов в каждой группе страдали мультифокальным атеросклерозом, 65% – артериальной гипертензией. По возрасту, полу и основным клиническим параметрам обе группы были сопоставимы.

Средний порог толерантности в обеих группах составил $2,04 \pm 0,16$ и $1,2 \pm 0,18$ ступень по Bruce ($p^* < 0,05$) соответственно (при этом показателе p^* обозначает сравнение значений I и II группы между собой, а показатель p – сравнение значений в каждой группе). По результатам коронароангиографии все обследованные пациенты имели многососудистое поражение коронарных артерий. Все пациенты обследовались по единому протоколу, включавшему ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле, коронароангиографию. Через 1 и 3 месяца от начала исследования проводилась повторная стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле.

Проба с физической нагрузкой проводилась на тредмиле «MARQUETTE CENTRA» фирмы Siemens (Германия). Для определения порога толерантности был применен метод непрерывной ступенчато

При использовании дипиридамола у больных без аневризмы ЛЖ в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки (D общего времени выполнения нагрузки 1.12 мин.), уменьшение зон асинергии по данным стресс-ЭхоКГ на высоте нагрузки.

возрастающей нагрузки в течение 3 мин. на каждой ступени. В зависимости от выполненной максимальной нагрузки, оценивалась толерантность к физической нагрузке: I ступень – низкая, II ступень – средняя, III ступень и выше – высокая толерантность к физической нагрузке. Ультразвуковые исследования проводились на аппаратах «Sonos-2500» и «Sonos-5500» фирмы Hewlett-Packard, США, с использованием трансоракальных датчиков 3,5/2,7 МГц. Использовали стандартные проекции: парастернально по длинной и короткой оси, апикально 2-, 4- и 5-камерные позиции. При анализе ЭхоКГ в покое и на высоте нагрузки оценивалась общая фракция выброса ЛЖ (ОФВ). Для количественной оценки нарушений сократительной функции рассчитывался индекс нарушения сегментарной сократимости (ИНСС) ЛЖ (сократимость каждого сегмента мы оценивали в баллах: нормальная сократимость – 1 балл, гипокинезия – 2, акинезия – 3, дискинезия – 4 балла; сумму баллов делили на общее число исследованных сегментов).

Для выяснения вопроса и характера поражений коронарного русла, аорты, магистральных и периферических артерий, всем больным было проведено ангиографическое исследование. Ангиография выполнялась на установке «Integris V-3000» (Philips, Голландия), цифровую и математическую обработку проводили на аппарате «Easy Vision R/F» (Philips, Голландия). Использовали методику Judkins с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по методу Seldinger. В качестве контрастного вещества применяли Омнипак. Селективную коронарографию проводили в нескольких проекциях. Гемодинамически значимым показателем считали сужение коронарной артерии более 50%.

Всем пациентам исходно через 1 и 3 месяца проводился иммуноферментный анализ (ИФА) крови из периферической вены с целью определения уровня VEGF и основного FGF (bFGF).

Таблица 1. Результаты исходного ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе

Показатели	I		II	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	51,32 ± 1,09	44,96 ± 1,46	46,34 ± 1,07	38,75 ± 0,94
ИНСС	1,37 ± 0,06	1,59 ± 0,09	1,41 ± 0,03	1,71 ± 0,05

Дополнительно нами была сформирована группа здоровых добровольцев (13 мужчин) в возрасте от 41 до 66 (средний возраст 54 ± 6,3) лет. Концентрация bFGF в плазме крови у них составила 1,8 ± 0,5 пкг/мл, VEGF – 25,3 ± 0,3 пкг/мл. В результате проведенных исследований было установлено, что базальный уровень ангиогенных факторов в группе контроля значительно уступает исходному значению в плазме у больных ИБС.

Изучение уровня VEGF и bFGF производилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Anthos 2020» (Австрия) с помощью набора реактивов фирмы «R&D systems» (Великобритания) для bFGF (чувствительность 0,25 пкг/мл) и реактивов фирмы Cytimmune (США) для VEGF (чувствительность 18,6 пкг/мл).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Excell 2000. Достоверность различий определяли по критерию t Стьюдента и данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. При корреляционно-регрессионном анализе использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе обследования (до назначения терапии) средний функциональный класс стенокардии по канадской классификации кардиологов (CCS) в группах составил соответственно 2,8 ± 0,15 и 3,2 ± 0,18, $p^* > 0,05$ (при этом показатель p^* обозначает сравнение значений I и II группы между собой, а показатель p – сравнение значений в каждой группе).

При проведении стресс-ЭхоКГ, которая была выполнена всем больным, положительный результат пробы отмечался в 100% случаях (50 больных). Средний порог толерантности в обеих группах составил 2,04 ± 0,16 и 1,2 ± 0,18 ступень по Bruce ($p^* < 0,05$) соответственно. Время выполнения физической нагрузки в обеих группах составило 4,92 ± 0,43 и 2,98 ± 0,43 мин. соответственно ($p^* < 0,05$). Результаты показателей размеров и сократимости миокарда до и на стресс-тесте представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, по результатам ЭхоКГ-исследования в покое выявлено, что в среднем по группам общая сократительная способность миокарда была снижена и составила в покое 51,32 ± 1,09% и 46,34 ± 1,07% соответственно ($p^* < 0,05$), на высоте нагрузки наблюдается достоверное снижение ОФВ в обеих группах, которая составила 44,96 ± 1,46% и 38,75 ± 0,94% соответственно ($p^* < 0,05$). ИНСС в покое составил 1,37 ± 0,06 и 1,41 ± 0,03 ($p^* < 0,05$) соответственно, а за счет появления новых и усугубления имевшихся зон асинергии, ИНСС после нагрузки увеличился и составил 1,59 ± 0,09 и 1,71 ± 0,05 соответственно ($p^* < 0,05$). Таким образом, обе рассматриваемые группы пациентов имели тяжелую форму коронарной недостаточности с низким порогом ишемии и распространенной зоной риска ишемии.

Исходная концентрация VEGF в I и II группах составила 40,26 ± 4,64 пкг/мл и 35,31 ± 5,53 пкг/мл, соответственно ($p^* > 0,05$), а концентрация bFGF равна 10,86 ± 2,62 пкг/мл и 7,67 ± 2,58 пкг/мл соответственно ($p^* > 0,05$), что сравнительно выше по сравнению с контрольной группой (рисунок 1).

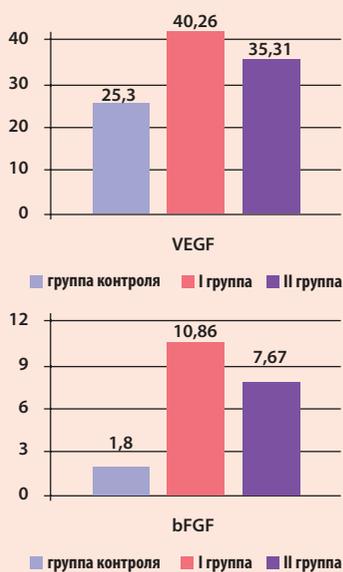


Рисунок 1. Исходная концентрация VEGF и bFGF у пациентов I и II групп

На фоне лечения дипиридамом через 1 месяц большинство пациентов I группы отметили улучшение субъективного самочувствия. Средний ФК стенокардии по CCS в I группе составил $2,4 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), во II группе – $3 \pm 0,12$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). При приеме дипиридамола у 11 пациентов отмечались некоторые побочные явления (головная боль, гипотензия, тошнота, диарея), которые не требовали специального лечения и прошли через одну неделю его приема.

При проведении стресс-ЭхоКГ средний порог толерантности в I группе составил $2,44 \pm 0,27$ ($p < 0,05$) и во II – $1,4 \pm 0,22$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). Отмечалось также увеличение времени выполнения физической нагрузки в I группе, которое составило $5,36 \pm 0,55$ мин. ($p < 0,05$) и $3,21 \pm 0,25$ мин. ($p < 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$). Результаты показателей размеров и со-

кратимости миокарда в покое и на стресс-пробе по данным ЭхоКГ в двух группах через 1 месяц лечения дипиридамом представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, через 1 месяц лечения ОФВ в покое в обеих группах сохранилась сниженной и составила в покое $52,36 \pm 1,01\%$ ($p > 0,05$) и $47,42 \pm 1,31\%$ ($p > 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$), на высоте нагрузки ОФВ равна $51,8 \pm 1,87\%$ ($p > 0,05$) и $38,64 \pm 1,07\%$ ($p > 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$). ИНСС составил в обеих группах в покое $1,25 \pm 0,06$ ($p > 0,05$) и $1,38 \pm 0,04$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$), после нагрузки – $1,4 \pm 0,08$ ($p > 0,05$) и $1,67 \pm 0,04$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$) соответственно, т.е., на высоте нагрузки наблюдалось появление меньшего количества сегментов с асинергией миокарда в I группе по сравнению с II.

Таким образом, у пациентов I группы, получавших дипиридамом, через 1 месяц лечения наблюдается тенденция к увеличению времени выполнения нагрузки и среднего порога толерантности к физической нагрузке, по сравнению со II группой. Также у них отмечается меньшее снижение ОФВ на высоте нагрузки, чем у больных II группы.

Концентрация VEGF в I и II группах составила $60,05 \pm 5,68$ пкг/мл ($p < 0,05$) и $51,98 \pm 4,48$ пкг/мл ($p < 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$), а концентрация bFGF – $14,32 \pm 1,29$ пкг/мл ($p < 0,05$) и $10,91 \pm 1,15$ пкг/мл ($p > 0,2$) соответственно ($p^* < 0,05$) (рисунок 2).

На фоне лечения дипиридамом через 3 месяца средний ФК стенокардии в I и II группе составил $2,16 \pm 0,19$ ($p < 0,001$) и $3 \pm 0,11$ соответственно ($p > 0,05$, $p^* < 0,001$). Таким образом, отмечается достоверное снижение ФК стенокардии у больных I группы, что может свидетельствовать об эффективности

применения дипиридамола у больных без аневризмы ЛЖ.

При проведении стресс-ЭхоКГ средний порог толерантности в I группе составил $2,48$ ($p < 0,05$) и во II – $1,4 \pm 0,22$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). Время выполнения физической нагрузки в I и II группах также статистически достоверно не изменилось по сравнению с фазой 2 исследования и составило $6,04 \pm 0,53$ мин. ($p < 0,001$) и $3,23 \pm 0,21$ мин. соответственно ($p > 0,05$, $p^* < 0,001$). Результаты ЭхоКГ показателей размеров и сократимости в покое и на стресс-пробе через 3 месяца лечения дипиридамом представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, ОФВ в I группе составила в покое $52,43 \pm 1,1\%$, что было несколько выше, чем исходно ($p > 0,05$). Тогда как во II группе через 3 месяца лечения ОФВ почти не изменилась и составила $48,35 \pm 1,1\%$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$). На высоте нагрузки в I группе на фоне увеличения общего времени выполнения нагрузки ОФВ составила $52,36 \pm 2,13\%$ ($p > 0,05$), что свидетельствует об улучшении кровоснабжения в ранее гипокинетичных сегментах, о чем позволяет судить также ИНСС, который в I группе в покое равен $1,23 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), а после нагрузки – $1,37 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Во II группе на высоте нагрузки отмечалось примерно такое же снижение ОФВ, как и через 1 месяц от начала лечения (ОФВ – $39,75 \pm 1,17\%$, $p > 0,05$, $p^* < 0,05$), ИНСС в покое – $1,37 \pm 0,05$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$), при нагрузке – $1,67 \pm 0,01$ ($p > 0,05$, $p^* < 0,05$).

При проведении иммуноферментного анализа отмечалось повышение концентрации VEGF и bFGF в обеих группах по сравнению с исходными значениями. Результаты анализа представлены на рисунке 3.

Таким образом, через 3 месяца от начала исследования концентрация VEGF в обеих группах составила $80,18 \pm 5,93$ ($p < 0,05$) и $64,89 \pm 4,68$ пкг/мл ($p < 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$), а bFGF – $20,42 \pm 2,57$ ($p < 0,05$) и $14,72 \pm$

Применение больших доз дипиридамола безопасно у больных ИБС, при этом у некоторых пациентов в первый месяц лечения могут наблюдаться побочные действия препарата (головная боль, тошнота, диарея, гипотензия), которые не требуют специального лечения.

3,21 пкг/мл ($p > 0,05$) соответственно ($p^* < 0,05$).

Через 3 месяца от начала лечения дипиридамолом пациенты I группы отметили существенное улучшение в своем физическом состоянии, а с учетом результатов, полученных при иммуноферментном анализе и показывающих достоверное увеличение концентрации сосудистых факторов роста (VEGF и bFGF), возможно предположить об активации ангиогенеза у пациентов обеих групп. Повышение уровня сосудистых факторов роста у пациентов с аневризмой ЛЖ, возможно, связано с наличием жизнеспособного миокарда в области аневризмы ЛЖ, также с этим может быть связано незначительное повышение ОФВ при ЭхоКГ и меньшее ее падение на высоте нагрузки, однако небольшой положительный эффект применения дипиридамола у пациентов этой группы свидетельствует о малой активности ангиогенеза в зоне рубцового поражения миокарда, что позволяет нам судить о незначительной клинической эффективности добавления препарата к традиционному лечению больных ИБС с аневризмой ЛЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дипиридамолом, достаточно известный и широко используемый препарат, применяется в клинической практике с 1959 г. В связи с развитием синдрома коронарного обкрадывания препарат ранее считали опасным для применения у пациентов с ИБС. При классической форме стенокардии (стенокардия напряжения) на фоне выраженного атеросклероза коронарных сосудов коронарорасширяющие средства могут ухудшать состояние больного, так как расширяют, в основном, относительно здоровые коронарные сосуды. При этом происходит перераспределение крови в относительно здоровые участки миокарда (синдром коронарного обкрадывания). Интересно отметить, что точкой приложения действия

Таблица 2. Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе через 1 месяц приема дипиридамола

Показатели	I		II	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,36 ± 1,01	51,8 ± 1,87	47,42 ± 1,31	38,64 ± 1,07
ИНСС	1,25 ± 0,06	1,4 ± 0,08	1,38 ± 0,04	1,67 ± 0,04

Таблица 3. Результаты ЭхоКГ обследования в покое и на стресс-пробе через 3 месяца приема дипиридамола

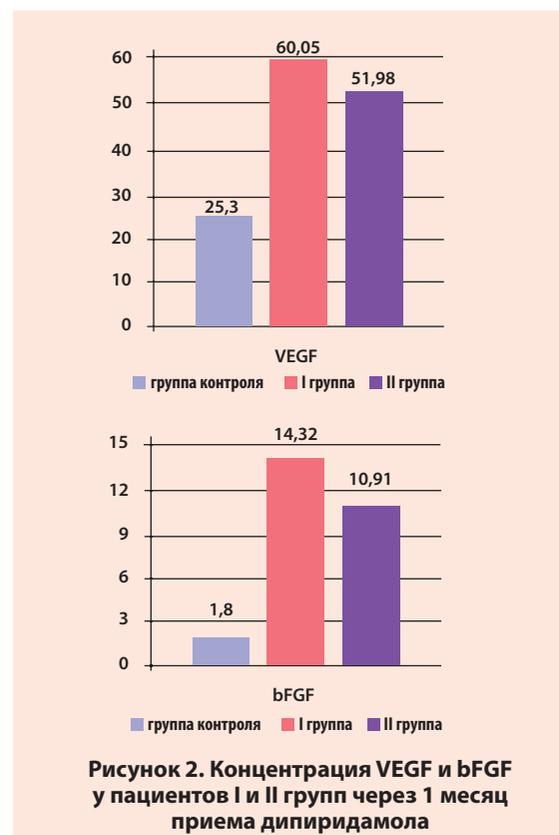
Показатели	I		II	
	исходно	стресс	исходно	стресс
ОФВ (%)	52,43 ± 1,1	52,36 ± 2,13	48,35 ± 1,1	39,75 ± 1,17
ИНСС	1,23 ± 0,05	1,37 ± 0,08	1,37 ± 0,05	1,67 ± 0,01

дипиридамола являются не магистральные коронарные артерии, а интрамуральные артериолы. Этим объясняется феномен «обкрадывания» у больных с коронарным атеросклерозом после применения дипиридамола. Однако синдром коронарного обкрадывания может развиваться только при внутривенном введении препарата в высоких дозах. Использование дипиридамола у пациентов с ИБС хорошо переносится и безопасно, что также доказано результатами нашего исследования, а применение пероральных форм препарата предотвращает развитие этого побочного явления лечения, который может развиваться **только при внутривенном введении** препарата в высоких дозах (2, 6, 12, 16). Наблюдавшиеся у некоторых пациентов побочные эффекты проходили через 1-2 недели без специального лечения.

При длительном приеме препарата может улучшаться коронарный кровоток в областях миокарда, кровоснабжаемых стенозированными коронарными артериями, что подтвердилось исследованиями на крысах и кроликах (13, 20). E. Picano (4) и R. Belardinelli et al. (5) отмечали улучшение перфузии у больных со стабильной стенокардией, оцениваемой при использовании сцинтиграфии и позитронно-эмиссионной томографии миокарда, однако клинического улучшения состояния у больных практически не происходило, как и в результатах

нашего исследования у пациентов II группы.

Возможно, положительное действие препарата связано с preconditionированием миокарда, с прямым эффектом на кардиомиоциты из-за высокого сродства А1-аденозиновых рецепторов (9), также можно предположить, что одним из механизмов терапевтического действия больших доз ди-



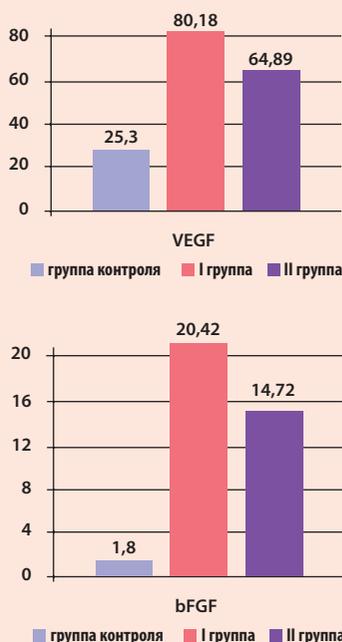


Рисунок 3. Концентрация VEGF и bFGF у пациентов I и II групп через 3 месяца приема дипиридамола

пиридамола является ангиогенез, связанный с накоплением эндогенного аденозина в условиях гипоксии (15, 18).

Аденозин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток (11, 14), а гипоксия и другие, пока еще мало изученные, факторы способны стимулировать синтез и выделение VEGF, FGF и других (7,8). С этим предположением, возможно, связано достоверное увеличение уровня VEGF и bFGF в нашем исследовании. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования с использованием дипиридамола у пациентов с ИБС.

Выводы

1. Добавление дипиридамола в суточной дозе 300 мг к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функционального класса стенокардии у больных ИБС. Наиболее значимое улучшение состояния достигается у пациентов с ИБС

младше 60 лет с ОФВ более 50% без аневризмы ЛЖ.

2. Применение больших доз дипиридамола безопасно у больных ИБС, при этом у некоторых пациентов в первый месяц лечения могут наблюдаться побочные действия препарата (головная боль, тошнота, диарея, гипотензия), которые не требуют специального лечения.

3. При использовании дипиридамола у больных без аневризмы ЛЖ в течение 3 месяцев отмечается увеличение порога толерантности к физической нагрузке, увеличение времени выполнения нагрузки (Δ общего времени выполнения нагрузки 1.12 мин.), уменьшение зон асинергии по данным стресс-ЭхоКГ на высоте нагрузки.

4. Дипиридамола стимулирует гуморальную экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов у больных ИБС, что позволяет косвенно судить об активизации ангиогенеза в гипоперфузированных областях миокарда, находящихся в зоне стенозированной коронарной артерии.

Дипиридамола является эффективным средством в комплексной терапии у больных со стабильной стенокардией без аневризмы ЛЖ на фоне диффузного поражения коронарного русла.

Добавление дипиридамола в суточной дозе 300 мг к традиционной антиангинальной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания и уменьшению функционального класса стенокардии у больных ИБС. Наиболее значимое улучшение состояния достигается у пациентов с ИБС младше 60 лет с ОФВ более 50% без аневризмы ЛЖ.

Литература

- Бузиашвили Ю.И., Picano E., Амбатьелло С.Г., Мацкеплишвили С.Т. Ангиогенез как антиишемический механизм. Кардиология. 2000. № 12. С. 82-86.
- Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Биохимическая фармакология дипиридамола, клиническое применение. Кардиология. 2000. № 12. С. 87-91.
- Николенко Е.Я., Корж А.Н., Лурье С.З. Применение курантила для коррекции реологических нарушений у больных с хронической сердечной недостаточностью. Украинский медицинский вестник. 2000. № 2 (16). С. 41-47.
- A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study E.Picano, on behalf of the PISA (Persantin in Stable Angina) study group. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris. European Heart J (2001) 22, 1785-1793.
- Belardinelli R., Belardinelli L., Schryock J.C. Effects of dipyridamole on coronary collateralization and myocardial perfusion in patients with ischemic cardiomyopathy. European Heart J (2001) 22, 1205-1213.
- Castello R., Hidalgo R. Dipyridamole-induced myocardial ischemia (letter). J Am Med Assoc 1988. 259:1179.
- Couffinhal T. et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. Am J Pathol 1997; 150: 5: 1673-1685.
- Cuevas P. et al. Protection of rat myocardium by mitogenic and non-mitogenic fibroblast growth factor during post-ischemic reperfusion. Growth Factors 1997; 15: 29-40.
- DiSalvo T.G., Webster M.W.L., Chesebro J.H., Fuster V. Dipyridamole. In: Cardiovascular Drug Therapy. Messeri FH (ed). WB Saunders Co., Philadelphia, 1998; pp. 1451-1464.
- Fisher S., Sharma H.S., Karliczek G.F., Schaper W. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in pig cerebral microvascular endothelial cells and its upregulation by adenosine. Mol Brain Res. 1995. 28:141-148.
- Hashimoto E., Kage K., Ogita T., Nakaoka T., Matsuoka R., Kira Y. Adenosine as an endogenous mediator of hypoxia for induction of vascular endothelial growth factor mRNA in U-937 cells. Biochem Biophys Res Commun 1994; 204: 318-324.
- Keitz T.N., Innerfield M., Gitler B., Cooper J.A. Dipyridamole-induced myocardial ischemia. J Am Med Assoc 1987; 257:1515-1516.
- Mall G., Schikora I., Mattfeldt T., Bodle R. Dipyridamole-induced neof ormation of capillaries in the rat heart. Eab Invest 1987; 57; 86-93.
- Memmger C.J., Granger H.J. Mechanisms leading to adenosine-stimulated proliferation of microvascular endothelial cells. Am J Physiol 1990; 258 :H 198-H206.
- Picano E., Michelassi C. Chronic oral dipyridamole as a «nove» antianginal drug: the collateral hypothesis. Cardiovasc Res 1997; 33: 666-670.
- Sacks H.S., Ancona-Berk V.A., Berrier J., Nagalingam R., Chalmers T.C. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 610-615.
- Sasayama S. et al. Recent insights into coronary collateral circulation. Circulation. 1992 Mar;85(3): 1197-204.
- Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart. Role of fibroblast growth factor-2. Circulation 1996; 94: 600-601.
- Sueishi K. et al. Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humane as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor Ann N Y AcadSci. 1997 Apr 15;811:311-22; 322-4.
- Torning G. Capillary neof ormation in the heart and skeletal muscle during dipyridamole-treatment and exercise. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1982, 72; 369-770.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Всероссийское научное общество кардиологов

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2010»



23-24 ноября 2010 года, Москва

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а.

Телефон для справок (495) 414-62-70,

тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

www.cardioweb.ru

e-mail: CONGRESS@CARDIOWEB.RU; Snn_cardio@mail.ru

Тезисы для публикации принимаются с 20 февраля 2010 г. до 30 сентября 2010 г. Публикация тезисов – бесплатно. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы представляются на русском языке в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru, присланные по почте или факсом – рассматриваться не будут.

А.Ф. ЛОПАТИН,
Х.Х. ХАПИЙ,
И.Х. ХАПИЙ,
Э.Л. ПЕТРОВСКАЯ,
В.Б. БАНИНА,
М.А. БАБРОВ,
Л.В. СМАГАЛИНА

МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
Москва.

Тромбоэмболические осложнения в интенсивной терапии: проблемы, ошибки и их решение

Тромбоэмболические осложнения сопровождаются высокой летальностью, вариабельностью функциональных, лабораторных признаков и клинических симптомов, часто не специфичных, это вызывает трудность, как своевременной диагностики так и своевременной адекватной интенсивной терапии. Проблема осложнений не только в том, что они происходят, а их частота не имеет тенденции к снижению, что позволило академику В.С. Савельеву охарактеризовать ее как «тромбоэмболическую пандемию», но и в том, что пропускаются они чаще, чем своевременно диагностируются. Клиницисты не редко не оценивают важность проблемы, так как до 80% случаев диагноз не подозревается до вскрытия и многие из умерших больных не получают своевременно необходимой медицинской помощи.

Национальный информационный центр неотложных состояний США регистрирует ежегодно около 650 000 случаев ТЭЛА с 200 000 летальных исходов. ТЭЛА занимает

1-2 место в структуре причин внезапной смерти, является третьей по частоте, причиной смерти при сосудистых заболеваниях после ишемической болезни сердца и ОНМК (1). Профилактика ТЭЛА, по данным литературы, проводится лишь у 50% больных, имеющих высокий риск. Ошибки, допущенные при оказании медицинской помощи, больным с венозным тромбозом (ВТ) и ТЭЛА влияют на безопасность пациента, поэтому анализ их актуален и должен помочь в улучшении оказания медицинской помощи этой категории больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 83 клинических случая с данными патологоанатомических исследований больных с тромбоэмболическими осложнениями. При патологоанатомическом исследовании диагноз ВТ и ТЭЛА был поставлен и/или подтвержден в 71 случаях. В 32,6% тромбоэмболическое осложнение было диагностировано только после смерти из них в 9,6% случаев прижизненно, ошибочно был поставлен диагноз пневмония. В 56,3% летальных

исходов ТЭЛА явилась непосредственной или конкурирующей, с основным заболеванием причиной в танатогенезе. У 12 (14,5%) выживших больных тромбоэмболическое осложнение подтверждено данными ангиопульмонографии, рентгенологическими, УЗИ-исследованиями, показателями биохимических маркеров. 61,4% наблюдений – случаи ТЭЛА в послеоперационном периоде, у больных с онкологическими заболеваниями – 37,4%, 10,8% – гнойно-воспалительными процессами, 9,6% – после ортопедотравматологических операций, в 3,6% – после операции кесарева сечения.

Источниками тромбоэмболии являлись: тромбоз вен нижних конечностей – 49,4%, 8,2% – вен таза, 4,9% – зоны оперативного вмешательства, 22,9% – катетеризированных центральных вен, в 14,6% случаев источник не был установлен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз ТЭЛА основывается на клинических симптомах, анамнезе, лабораторных тестах, рентгенологической картине, данных специальных методов обследования (ангиопульмонографии, компьютерной томографии, радиоизотопной скintiграфии), ЭКГ и УЗИ.

Многообразие клинических признаков ТЭЛА, несмотря на их высокую чувствительность, имеют низкую специфичность и, не редко, вводят в суждение врача от истинности диагноза. На догоспитальном этапе диагноз уста-

Проблема профилактики и диагностики ВТ и ТЭЛА у больных хирургического профиля и отделений интенсивной терапии и реанимации до настоящего времени актуальна. Ошибки связаны с недостаточной информированностью врачей по особенностям клинического проявления заболевания, лабораторной функциональной диагностики и анализа полученных данных, а так же с нарушениями в выполнении требований стандарта объема и качества профилактики ВТ и ТЭЛА больных с повышенным риском.

навливается у одного больного из 12 и только в 10% – в первые часы. В подавляющем большинстве случаев в литературе описание ТЭЛА проведено по результатам аутопсий, что и по нашему исследованию составило 85,5%.

Наиболее часто ошибочно больным при жизни устанавливается диагноз «Пневмония» (19-43%). В проведенном исследовании диагноз «Пневмония» ошибочно был поставлен 9,6% умершим больным по заключениям рентгенологических исследований. «Классическая» рентгенологическая картина ТЭЛА, которую чаще всего хотят увидеть для подтверждения диагноза – инфаркт легкого (симптом Hampton) выявляется только у 15% больных. Инфильтративные изменения, очаги ателектазов, плевральный выпот, повышенное стояние диафрагмы – признаки воспалительного процесса зон тромбэмболии – не редко расцениваются, как признаки бактериальной пневмонии. Эти изменения описаны в 68,7% наблюдений, в том числе и у больных с ошибочным диагнозом «Пневмония». Признак Westermark(a) – обеднение сосудистого рисунка, пораженных зон легких диагностируется в 15-43% случаях. Нами он был верифицирован в 5% рентгенологических исследований, но в 3,7% наблюдений не был диагностирован на момент исследования. Только после патологоанатомического заключения и повторного ретроспективного анализа на рентгенограммах был установлен признак Westermark(a). Это послужило причиной поздней диагностики осложнения и было связано с некачественной картиной рентгенограмм, выполненных палатными аппаратами. При рентгенологических исследованиях в целом ошибочные заключения были допущены в 13,6% наблюдений.

Обычные исследования показателей гемостаза (АЧТВ, МНО, ВСК), на которые нередко ссылаются практические врачи для подтверждения или опровержения диагноза при ВТ и ТЭЛА часто не

Таблица 1. Чувствительность и специфичность некоторых тестов диагностики ТЭЛА

Тест на ТЭЛА	Чувствительность	Специфичность
Ангиопульмонография	100%	100%
ЭХО кардиография	67%	94%
ЭКГ (S1Q3T3)	54%	62%
D-димер	100%	35%
Рентгенография		
Признак Вестермарка	8-14%	92%
Хамптон признак	22%	82%

Таблица 2. Клинические симптомы при ТЭЛА и частота их встречаемости

n/n	Клинический симптом	Частота встречаемости	n/n	Клинический симптом	Частота встречаемости
1	тахипное >16 в мин.	96%	9	кашель	43%
2	боли в грудной клетке	91%	10	повышение температуры выше 37,8 С	43%
3	диспноэ	73%	11	потоотделение	36%
4	плевральные боли	66%	12	сердечный ритм «галопа»	34%
5	хрипы в легких	58%	13	отек конечности	33%
6	удушьё	54%	14	симптомы тромбоза	32%
7	акцент второго тона сердца	53%	15	боли в конечности	30%
8	тахикардия > 100 в мин.	44%	16	кровохарканье	15%

изменены и имеют низкое диагностическое и прогностическое значения. Но мониторинг этих показателей необходим для оценки динамики эффективности антикоагулянтной терапии.

Общепризнанным маркером ТЭЛА и ВТ является уровень D-димера. Тест обладает высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью. До 10% случаев ТЭЛА результат может быть отрицательный, даже при подтверждении диагноза данными ангиопульмонографии (10, 13) В наших исследованиях, при 2-х летальных случаях ТЭЛА имел место ложноотрицательный результат теста.

ЭКГ изменения свойственны 20% больных. Они включают признаки напряжения правых отделов сердца: высокий, пикообразный зубец P, паттерн S₁-Q₃-T₃, фибрилляцию предсердий.

Ультразвуковое доплеровское и

дуплексное исследование венозного кровотока высокоинформативный метод диагностики венозного тромбоза. Он позволяет не только установить источник ТЭЛА, но и обосновывает тактику профилактики повторных ее атак. Высокая информативность и доступность метода позволяют рекомендовать включение его в медико-экономический стандарт скрининговой диагностики выявления асимптомного венозного тромбоза пациентам высокого риска в послеоперационном периоде (7). Чувствительность и специфичность тестов при диагностике ТЭЛА по литературным данным представлены в таблице 1 (15).

Дефекты, связанные с диагностическими исследованиями составили 67,2% ошибок допущенных в диагностике и лечении.

Клиническими, наиболее часто встречаемыми признаками ТЭЛА являются: боль в грудной

Таблица 3. Факторы риска ТВ и ТЭЛА

Предрасположенность больного (преморбидное состояние) к венозному тромбозу	Заболевания сопровождающиеся повышенным риском ВТ	Медицинские действия, повышающие риск венозного тромбообразования
<ul style="list-style-type: none"> • ТЭЛА в прошлом • врожденные тромбофилии • снижение уровня протеина С, S, • возраст свыше 40 лет • избыточный вес – ожирение • беременность и ближайший послеродовой период • более 4 родов в анамнезе • оральная контрацепция • прием антидепрессантов в сочетании с алкоголем • длительные перелеты – более 4 часов • иммобилизация более 3-4 суток • прием фенитазин • употребление наркотиков (внутривенное введение) • гиперлипидемия 	<ul style="list-style-type: none"> • сердечная недостаточность, ОИМ • нарушение мозгового кровообращения • пара-, тетраплегии • варикозное расширение вен • травма • злокачественные новообразования • хронические заболевания легких • ВИЧ-инфекция • полицитемия • гемолитическая анемия • тромбоцитоз • варикозное расширение вен • перелом костей нижней конечности и голеностопного сустава 	<ul style="list-style-type: none"> • хирургические операции более 30-40 мин. • хирургические операции при онкологических заболеваниях • ортопедотравматологические операции • урологические операции • катетеризация сосудов • эндоваскулярные процедуры • лапароскопические операции • длительная иммобилизация • применение антикоагулянтов – первые дни применения варфарина

клетке, удушье, кровохарканье, кратковременное потеря сознания, цианоз. «Классическая триада» признаков ТЭЛА – боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье одновременно диагностируется только у 20% больных, но в 80% случаев ТЭЛА сопровождается не специфичными симптомами, характерными для других критических состояний, и могут служить причинами ошибок (19) (таблица 2).

К примеру, в одном случае, при повторном тромбоэмболическом осложнении, у больного с варикозным расширением вен нижних конечностей, тромбофлебитом, ТЭЛА сопровождалась неврологи-

ческими симптомами ОНМК. Проведенные исследования выявили у больного открытое «овальное окно» в межпредсердной перегородке, которое явилось причиной «парадоксальной» тромбоэмболии в сосуды головного мозга. ТЭЛА у больного подтверждена данными сцинтиграфии легких. Церебральные нарушения встречаются до 15% случаев. Они проявляются двигательным возбуждением, рвотой, судорогами, очаговой симптоматикой. Причинами их является гипоксия мозга и/или парадоксальная тромбоэмболия, вызванная острой легочной гипертензией с открытием овального окна.

Многообразие клинических малоспецифичных симптомов служат наиболее частыми причинами ошибок в диагностике этого тяжелого заболевания.

Общее число ошибок, допущенных в интерпретации и анализе клинических симптомов и признаков ВТ и ТЭЛА, составило по нашим данным 32,1%.

По статистике 90% случаев ТЭЛА вызваны тромбозом глубоких вен ног (ТГВ). В общей популяции населения ТГВ встречается в 160 случаев на 100 000 ежегодно. В 35% тромбоз глубоких вен голени вызывает тромбоэмболические осложнения. При ТВГ бессимптомная ТЭЛА встречается в 40-50%. В 25% ТГВ связан с хирургическими вмешательствами. Высокий риск ВТ присутствует у больных при онкологических, урологических заболеваниях и связанных с ними операциями, это в 2 раза превышает вероятность осложнений у больных общего хирургического профиля. ТЭЛА признается основной причиной материнской смертности (16). У беременных ТГВ наблюдается в 5-6 раз чаще, чем у небеременных женщин, а в послеродовом периоде выявляется в 0,6-1,5 наблюдений на 1000 родильниц. Операция кесарево сечение увеличивает риск ВТ и тромбоэмболических осложнений в 10-15 раз.

В группе терапевтических больных венозный тромбоз при остром нарушении мозгового кровообращения диагностируется в 60%, при ОИМ – до 25%.

У больных отделений интенсивной терапии, реанимации тромбоэмболические осложнения диагностируются в 29-33%.

Патофизиологический механизм образования венозных тромбов хорошо изучен. Сосудистый тромбоз развивается при нарушении (замедлении) кровотока, нарушении гемостаза – гиперкоагуляции крови, повреждении венозной стенки.

Эти состояния описаны как «триада Вирхова» и их присутствие у больного определяет вероят-

Наиболее безопасным и эффективным НМГ у хирургических больных является надропарин. Он относится к наиболее изученному НМГ в хирургии. Назначение его с целью профилактики обеспечивает достоверное снижение риска клинических тромбоэмболий на 68% в сравнении с гепарином. При использовании надропатина в отделении реанимации и интенсивной терапии у более 2000 больных с умеренным и высоким риском ВТ и ТЭЛА в дозах, рекомендуемых соответственно степени риска, ни в одном случае не было отмечено клинически значимых кровотечений, которые бы потребовали использование активных методов гемостаза.

ность (риск) ВТ и ТЭЛА (таблица 3). Риск ВТ и ТЭЛА у хирургических больных может быть оценен по шкале С. Samana, M. Samana (1999) (таблица 4).

Низким риском ВТ и ТЭЛА принято считать хирургические вмешательства у лиц моложе 40 лет, продолжительностью менее 30 минут при ранней послеоперационной активизации. Риск средней степени – у больных старше 40 лет, перенесших хирургическое вмешательство во времени более 30 минут и имеющих компрометирующее сопутствующее заболевание или предрасположенность к ВТ. Высокий риск ВТ имеют больные старческого возраста, лица с конституционной предрасположенностью, заболеваниями, сопровождающимися тромбофилиями, ожирением, а так же при хирургических вмешательствах – кесарева сечения, урологических, ортопедотравматологических, лапароскопических операциях, операциях при онкологических заболеваниях.

К примеру, при беременности, как состоянию предрасположенности к ВТ, факторы риска вызваны: гиперкоагуляцией, сохраняющейся в течение нескольких недель после операции родоразрешения; снижением тонуса венозной стенки, вызванным повышением уровня прогестерона; усилением притока крови к тазовым органам и нарушением ее оттока; нарушением оттока крови от нижних конечностей по системе нижней полой вены, как проявление аортокавальной компрессии.

При лапароскопических операциях на органах брюшной полости, ортопедических операциях на нижних конечностях так же создаются условия, ведущие к венозному стазу и тромбозу.

Вероятность развития периоперационных тромбоэмболических осложнений у конкретного больного необходимо установить в предоперационном периоде, с целью своевременного проведения адекватной профилактики и своевременной диагностики

ТЭЛА.

У 23,1% умерших больных причиной ТЭЛА послужил тромбоз катетеризированных, центральных вен. По литературным данным число тромботических осложнений составляет 2-26% (18). Причинами их являлись нарушения выполнения требований и правил постановки и ухода за катетерами, в том числе и игнорирование профилактического применения антикоагулянтов.

Формирование тромба в венозном русле при хирургических вмешательствах в 49,8% происходит в первые 24 часа послеоперационного периода и 41,5% – в последующие 3-е суток. Позднее клинические признаки ТЭЛА развились у 8,7% больных. Но, как показали исследования, в 15,7% тромбообразование начинается в дооперационном и операционном периодах.

Клиническими признаками тромбоза вен нижних конечностей служат: отеки стоп, голеней, цианоз кожных покровов конечностей, боли по ходу сосудистого пучка, боли в конечностях, усиливающиеся при сгибании (натяжение икроножных мышц – симптом Хоманса), боли при давлении икроножных мышц раздутой манжеткой для измерения давления.

При тромбозе катетеризированных вен нарушается инфузия через них растворов, затруднен обратный ток крови, появляется отек мягких тканей конечности

на стороне катетеризированной вены.

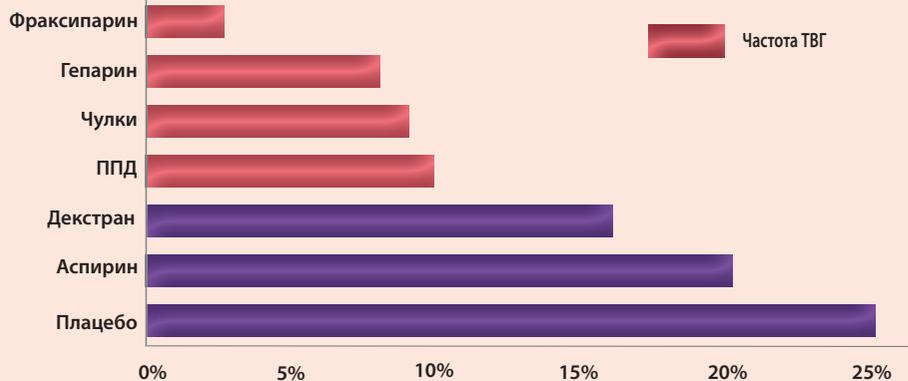
Боязнь «больших» осложнений и ложные представления экономической нецелесообразности позволяют некоторым врачам не проводить профилактику даже у больных высокого риска («Профилактика тромбоза вен нижних конечностей в стационарах на низком уровне». Lancet. 2008. № 1). Наиболее благоприятная обстановка по числу больных, получивших в полном объеме комплекс профилактических мероприятий в Германии (70% и 92% соответственно) (9).

Письмо МЗ РФ № 2510/11891-02-32 от 27 ноября 2002 г. по «Профилактике тромбоэмболии легочной артерии в акушерской практике», и приказ Министерства здравоохранения № 233 (2003 г.) «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» регламентируют профилактические мероприятия и применение антикоагулянтов у больных хирургического профиля и при инвазивных вмешательствах в ЛПУ РФ (6).

Надо отметить, что неисполнение стандарта профилактики ВТ, регламентированного вышеуказанным протоколом, должно рассматриваться как ненадлежащее качество оказываемой медицинской помощи, и как ущемление прав пациента, гарантированных ст. 30 «Основ законодательства

Таблица 4. Риск (вероятность) тромбоэмболических осложнений у хирургических больных (по С. Samana, M. Samana, 1999)

Риск (Вероятность ТЭЗ)	Факторы риска операционные	Факторы риска состояния больного
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства до 45 минут	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства (резекция желудка, холецистэктомия, ампутация матки, аденомэктомия и т.д.)	B. Возраст более 40, варикоз вен, прием эстрогенов, недостаточность кровообращения, постельный режим более 4 дней, ожирение, инфекция, послеродовый период
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (гастрэктомия, панкреатэктомия, экстирпация матки, остеосинтез бедра, ампутация бедра, протезирование суставов)	C. Онкологические заболевания, ТГВ, ТЭЛА в анамнезе паралич конечностей, тромбофилии



Glaggett G. P. Chest, 1992

Рисунок 1. Методы профилактики ВТ и частота развития осложнений (по П.А. Воробьеву, 2005)

Российской Федерации об охране здоровья граждан». Это может служить основанием для «...обращения пациента, его родственников с жалобой (иском) как непосредственно к руководителю или иному должностному лицу лечебно-профилактического учреждения, в котором оказывается помощь, так и в суд» (Приказ ФФОМС № 73 от 06.09.2006).

Профилактика ВТ и эмболических осложнений включает:

- оценку степени риска ВТ и ТЭЛА;
- выбор методов профилактики;
- проведение профилактики;
- оценку результатов.

Эффективность методов профилактики представлена достаточно подробно в литературе (рисунок 1).

Выбор метода профилактики

проводится в соответствии с риском ВТ (таблица 5) и включает в себя: неспецифическую профилактику и профилактику антикоагулянтами.

Бинтование нижних конечностей эластическим бинтом является обязательным, базовым компонентом профилактики ВТ в периоперационном периоде.

Несмотря на простату метода, он должен проводиться обученным медицинским персоналом – медицинской сестрой, так как неправильное его выполнение может послужить причиной развития ВТ. Бинтование проводится от голеностопного сустава до бедра, с соблюдением правила – наибольшая компрессия на уровне лодыжки, ослабление к проксимальным отделам. Чрезмерное сдавление мягких тканей на уровне бедра

затрудняет отток крови и создает условия тромбообразования.

Нижние конечности должны быть забинтованы в течение всего периода, пока больной соблюдает постельный режим. При ослаблении давления бинт перестает выполнять свои функции и конечность должна быть перебинтована.

Образование тромба в венозном русле проходит при незначительном участии тромбоцитов, поэтому препараты, воздействующие на тромбоцитарное звено гемостаза, ввиду их малой эффективности, не могут быть основными компонентами в протоколе профилактики (аспирин, клопидогрель, интегрилин, абциксимаб, декстраны). Доказана высокая эффективность прямых антикоагулянтов – нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), синтетический гептасакхарид – фондапаринукс. Назначение их в периоперационном периоде снижает частоту тромбоза глубоких вен нижних конечностей на 30%, ТЭЛА – на 50% (8, 9, 16).

Антикоагуляционный механизм действия гепаринов связан с антитромбином-III (АТ-III). Для эффективного антикоагулянтного действия гепаринов необходим высокий уровень в плазме большого АТ-III. Больным высокого риска, в случаях неэффективного действия гепаринов, необходимо определение содержания АТ-III в плазме и его коррекция.

Нефракционированный гепарин в профилактике ВТ и ТЭЛА занимает одно из первых мест. Однако, литературные данные и наш опыт показывают, что гипокоагуляционный эффект гепарина составляет не более 30%. Лабораторным критерием адекватности вводимой дозы служит определение АЧТВ.

Но на практике, при назначении НФГ в целях профилактики ВТ АЧТВ исследуется редко, в связи с чем вероятность побочного действия НФГ возрастает. При длительном применении НФГ, более чем 4-5 суток, обязательным контролем должен быть подсчет

Таблица 5. Риск венозного тромбоза и объем мер профилактики тромбоэмболических осложнений

Риск	Методы и объем профилактики
Низкий	Ранняя активизация больных Эластическая компрессия нижних конечностей
Умеренный	Эластическая компрессия нижних конечностей НМГ 1 раз в день или введение НМГ начинают до операции за 4-12 часов и продолжают 7-10 дней, НФГ по 5000 ед. × 2-3 раза п/к (контроль АЧТВ)
Высокий	Эластическая компрессия нижних конечностей НМГ – удвоенная доза (Фраксипарина 0,6 мл 1-2 раза в день п/к), НФГ 5000-7500 ед. 4 раза в день п/к (контроль АЧТВ). Эластическая компрессия нижних конечностей, длительная, прерывистая пневмокомпрессия ног

тромбоцитов, ввиду высокой вероятности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Наши данные показали, что наиболее безопасным и эффективным НМГ у хирургических больных является надропарин. Он относится к наиболее изученному НМГ в хирургии. Назначение его с целью профилактики обеспечивает достоверное снижение риска клинических тромбоэмболий на 68% в сравнении с гепарином (11). При использовании надропарина в отделении реанимации и интенсивной терапии у более 2000 больных с умеренным и высоким риском ВТ и ТЭЛА в дозах, рекомендуемых соответственно степени риска (таблица 6), ни в одном случае не было отмечено клинически значимых кровотечений, которые бы требовали использование активных методов гемостаза.

Частота случаев ВТ и ТЭЛА (число ВТ и ТЭЛА к числу больных высокого риска, в %) при использовании надропарина составила 0,4%.

При анализе данных профилактики у умерших больных установлено, что антикоагулянты применялись в 42,2%.

Таблица 6. Дозы надропарина (Фраксипарина) при профилактике ВТ у больных высокого риска лечения ТЭЛА

Вес больного	Доза фраксипарина 2 раза в сутки
Менее 50 кг	0,4 мл
50-59 кг	0,5 мл
60-69 кг	0,6 мл
70-79 кг	0,7 мл
80-89 кг	0,8 мл
Более 90	0,9 мл

(Инструкция по медицинскому применению препарата Фраксипарин. GlaxoSmithKline)

Степень риска ВТ и ТЭЛА у умерших больных, которым не проводилась медикаментозная профилактика, не была выставлена, но ретроспективно, по данным медицинской документации, все были отнесены в группу высокого риска.

В 32,4% случаях был использован НФГ (гепарин), но при этом не было проведено исследование эффективности назначенной дозы по показателям АЧТВ, которое должно быть повышено в 1,5-2 раза.

В подавляющем большинстве наблюдений исследование АЧТВ не проводится, а там где его определяли, показатель не превышал норму. Больным, которым были назначены НМГ, не были вы-

держаны рекомендованные дозы и режим введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема профилактики и диагностики ВТ и ТЭЛА у больных хирургического профиля и в отделениях интенсивной терапии и реанимации до настоящего времени актуальна. Ошибки связаны с недостаточной информированностью врачей по особенностям клинического проявления заболевания, лабораторной функциональной диагностики и анализа полученных данных, а также с нарушениями в выполнении требований стандарта объема и качества профилактики ВТ и ТЭЛА больных с повышенным риском. 

Литература

- Воробьева Н.А. Современная антитромботическая профилактика и терапия: результаты и перспективы. Всероссийский хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии». Ростов-на-Дону, 2005. С. 14-22.
- Воробьев П.А. Организационно-экономические аспекты противотромботической профилактики и терапии. 2 Всероссийская конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии. М., 2005.
- Дибров М.Д. Профилактика и лечение тромбоза поверхностных и глубоких вен нижних конечностей. CONSILIUM-MTDCIUM. 2005. Том 06.
- Котельников М.В. Тромбоз эмболии легочной артерии (современные подходы к диагностике и лечению). 2002.
- Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов эмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах». Приказ МЗ РФ № 233 от 09.06.2003.
- Савельев В.С. Профилактика венозных тромбозов. Врач. 2001.
- Сахарюк А.П. Диагностика асимптомного венозного тромбоза в условиях многопрофильного хирургического стационара. Труды Международного конгресса «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения». Хабаровск. 2009. С. 232-233.
- Фред Дж. Шиффман. Патология крови. 2000.
- Geerts W.H. et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2001; 119: 132S-175S.
- American College of Chest Physicians Consensus Guidelines for Surgical Patients. Arch Intern Med, 2000.
- Catheline J.M. et al. Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques. 1999; 9: 135-9.
- Farrell S., Hayes T., Shaw M. A negative D-dimer assay result does not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in emergency department patients. Ann Emerg Med. 2000; 35: 121-125.
- Frederick A. Anderson Preventing Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A Practical Guide to Evaluation and Improvement. Center for Outcomes Research University of Massachusetts Medical Center. 2002.
- Geerts W. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest. 2008; 133: 381-453.
- Hach-Wunderle V. Interdisciplinary S2 guidelines. Diagnosis and therapy in bone and deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Hemostaseologie. 2005. May. 25 (2): 219-36.
- Hamlin S.K. Diagnosing and Treating Pulmonary Thromboembolism. The Internet Journal of Advanced Nursing Practice. 1999. V 3. № 2.
- Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Peterson T.M. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: 30-yaer population-based study. Ann Intern Med. 2005. Nov 15; 143 (10): 697-706.
- Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implication for prevention and management. J Thromb Thrombolysis. 2006. Feb; 21 (1): 23-9.
- Lundkvist J. et al. Eur J Health Econom. 2003; 4: 254-62.
- Merrill J., De Jonghe B., Golliot F. et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2001; 286:700-7.
- Meignan M. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. Arch Intern Med. 2000. Jan 24; 160 (2): 159-64.
- Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients. J Royal Soc Med. 1989; 82: 203-5.
- Task Force Report Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of cardiology. Europ.Heart J. 2000. Vol. 21. P. 1301-1336.
- Timsit J.F., Farkas J.C., Boyer J.M. et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. Chest. 1998; 114: 207-213.

А.Ф. ЛОПАТИН,
Х.Х. ХАПИЙ,
И.Х. ХАПИЙ,
Э.Л. ПЕТРОВСКАЯ,
Е.В. РУСАНОВА

Нозокомиальная инфекция в отделениях интенсивной терапии

Не решенной проблемой клинической медицины до настоящего времени остается качественная профилактика, своевременная диагностика и эффективное лечение внутрибольничной, нозокомиальной (nosocomium – больница) инфекции (ВБИ). Осложнение регистрируется у 3-30% больных в стационарах, встречается в 5-6 случаях на 100 госпитализаций в экономически развитых странах (90). В структуре госпитальной летальности ВБИ занимает четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей, остро нарушения мозгового кровообращения (22). Летальность пациентов с ВБИ почти в два-три раза выше в сравнении с аналогичными группами без данного осложнения (48). Присоединение ее к основному заболеванию увеличивает продолжительность пребывания больного в стационаре в среднем на 6-8 дней и требует дополнительного значительного бюджетного финансирования. Ключевую роль в патогенезе данного дерматоза играют аутоиммунные реакции к коллагену, возникающие вследствие высокого уровня антигенной коллагеновой стимуляции.

Э

пидемиологические показатели распространённости госпитальной инфекции крайне неутешительны. Так, в США ВБИ выявляется ежегодно у 2 млн пациентов или 5% всех госпитализированных больных, из которых около 88 тыс. погибает (30). Во Франции частота ВБИ составляет 7,6%, в Германии – 3,5%. По мнению

большинства экспертов, картина на самом деле еще более устрашающая (67).

Характеризуя особенности ситуации по ВБИ в ОРИТ по России, В.А. Руднов указывает на:

- отсутствие полноценных объективных данных по частоте; структуре, этиологии ВБИ; уровню антибиотикорезистентности;
- недостаточную подготовку врачей и медсестер по этой проблеме;
- боязнь врачей отражать объективную информацию по ВБИ;
- отсутствие должного микробиологического мониторинга и анализа локальной антибиотикорезистентности;
- сохраняющийся дефицит русскоязычной информации (26).

Новые медицинские технологии, повышающие выживаемость больных изменили общую структуру ВБИ и ее летальность. Появились новые, не регистрировавшиеся ранее в клинической практике нозологические формы: ангиогенный сепсис, полиорганная недостаточность, вентилятор-ассоциированная пневмония (27). В 70-80-е годы двадцатого столетия инфекция мочевыводящих путей занимала первое место (42%), раневая инфекция – второе место (24%) и инфекция дыхательных путей – третье (11%). К концу 90-х годов нозокомиальная пневмония (НП) составляла уже 15-20% в США, 45% – в европейских странах (92, 40). В настоящее время НП и инфекции мочевыводящих путей разделяют первое-второе места, за ними идут катетер-ассоциированные ангио-

генные инфекции (КАИ), инфекции кожи и мягких тканей, в том числе послеоперационные раневые инфекции и интраабдоминальные нозокомиальные инфекции.

По частоте возникновения в ОРИТ госпитальные инфекционные осложнения распределяются:

- госпитальная пневмония;
- инфекция мочевыводящей системы;
- полисинуситы;
- трофические расстройства (пролежни, трахеопищеводные свищи);
- катетер-ассоциированная инфекция.

В структуре ВБИ-осложнений в послеоперационном периоде и при критических состояниях госпитальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную, занимает ведущее место (10).

До 300 тыс. случаев НП в год регистрируют в США. И если у больных с нозокомиальными инфекциями мягких тканей и мочевыводящих путей летальность колеблется от 1 до 4%, то при НП она составляет 20-50% (13).

Динамика ВБИ крайне не утешительна. R.W. Pinner (74), проанализировав данные статистики инфекционных заболеваний в США за 1980-1992 гг., установил рост числа больных на 58% и увеличение смертности в 6,3 раза.

Последние десятилетия характеризуются также ростом частоты ангиогенных нозокомиальных осложнений. Частота их возросла в 2,5 раза и составляет 14,5 (ранее – 1,5) случая на 1000 госпитализированных больных (91, 92).

Структура ВБИ изменчива и зависит от стационара, профиля отделения, микробного пейзажа конкретного отделения и больницы в целом и даже от тех или иных приоритетов и подходов к профилактике госпитальной инфекции.

В РФ ежегодно регистрируется от 50 до 60 тыс. случаев внутрибольничного инфицирования, но по расчетным данным эпидемиологов, эта цифра в 40-50 раз выше. 30% из зарегистрированных случаев инфекции выявляются в родовспомогательных учреждениях (30).

В «Государственном докладе о санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 г.» было отмечено, что в РФ зарегистрировано 26 852 случая ВБИ, или 0,8%, на 1000 больных, но эти цифры не отражают истинных данных по заболеваемости (24). ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора указывает, что ежегодное число случаев ВБИ в РФ составляет около 2-2,5 млн (22). Причиной этому считается (Письмо МЗ РФ от 17 апреля 2000 г. № 2510/4196-32) «...низкий уровень эпидемиологического надзора, сокращение персонала инфекционных осложнений, несвоевременное проведение противозаразительных мероприятий, слабая материально-техническая база стационаров...».

Особенно остро проблема ВБИ стоит в ОРИТ хирургического профиля. J.Y. Fagon (2002) (49) указывает, что инфекционные осложнения у пациентов в этих отделениях развиваются в 5-10 раз чаще, чем в самих хирургических отделениях. Если в отделениях общего профиля НП составляет 15-20% инфекционных осложнений, то в ОРИТ – до 50%, и летальность составляет от 16 до 80% (40, 71).

Актуальность проблемы НП в ОРИТ подтверждена данными многоцентрового исследования EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care), проведенного в 17 странах Европы при участии 1417 ОРИТ и 9565 пациентов. 46,9% всех инфекционных осложнений составили пневмонии, при этом 20,6% больных получили инфекции в па-

лите интенсивной терапии (88, 80). Частота летальных исходов инфекционных осложнений у пациентов ОРИТ доходит до 50%, а атрибутивная летальность достигает также 50-60%.

Третье место в структуре ВБИ и первое среди причин бактериемии (87%) занимают КАИ. Частота нозокомиальных инфекций кровотока за 1980-1992 гг. возросла с 6,7 до 18,4, а смертность – с 3,55 до 6,22 на 1000 госпитализированных (75, 83). Tullu M.S. (85) приводит данные летальности больных при КАИ 10-20%.

КАИ заслуживает особого внимания в виду того, что это осложнение может быть отнесено ко 2-й и 3-й категориям ятрогенных осложнений, т.е. осложнений признаваемых непосредственно связанными с врачебными действиями и вызвавшими ухудшение состояния или определивших неблагоприятный исход. Рост числа катетер-ассоциированных инфекционных осложнений вполне понятен, если учесть рост частоты применения внутрисосудистых манипуляций, включая установление внутрисосудистых катетеров для инфузионной терапии. Ежегодно в США покупается более 150 млн внутрисосудистых катетеров, для которых 5 млн используются для катетеризации центральных вен. При этом регистрируется около 400 тыс. случаев катетер-ассоциированных инфекционных осложнений. Число дней нахождения катетеров в венозном русле достигает 15 млн.

Летальность при КАИ в Европе и США составляет 19-25%, что зависит от возбудителя (стафилококк – 2-10%, грибки и синегнойная палочка – 38-50%)(5).

Больные в послеоперационном периоде, в различных критических состояниях составляют группу повышенного риска и опасности инфицирования. Это связано:

- с нарушениями в иммунной системе больного, как одной из главных систем определяющих его способность к адаптации в условиях критических состояний, в послеоперационном периоде и противо-

стоянию микробной агрессии;

- с использованием большого числа агрессивных методов интенсивной терапии, нарушающих естественные защитные антибактериальные барьеры, создающих благоприятные условия к беспрепятственному доступу патогенной и условнопатогенной микрофлоры к внутренней среде организма больного;

- увеличением числа резистентной к антибактериальным препаратам микрофлоры самого больного и его окружения.

Условно можно выделить три основных источника заражения ВБИ: экзогенный, эндогенный и смешанный. У больных ОРИТ важнейшими считаются эндогенные источники, представленные облигатной микрофлорой самого больного (кожа, ЖКТ, МПС), очагами хронической инфекции, т.е. инфекции, которая присутствовала у больного до госпитализации и активизировалась в стационаре.

Экзогенные источники – это инфицированные руки медицинского персонала, медицинское оборудование, инструментарий, предметы обихода, нестерильные катетеры, шприцы и т.д., аэрогенная контаминация, вода и пищевые продукты (47). Пути распространения инфекции нередко зависят от возбудителя: *Klebsiella* spp. передаются персоналом при нарушении гигиены рук, *P. aeruginosa* передается через медицинское оборудование (аппараты ИВЛ) и предметы специального ухода за больными; *S. aureus* распространяются чаще аэрогенным путем, через воздуховоды, руки персонала, коагулазо-негативные стафилококки – аэрогенным путем и посредством прямого контакта, *Enterococcus* spp. – контактным путем через руки персонала, инфицирование *Candida* spp. происходит перекрестным путем. В литературе имеются данные, указывающие на мобильные телефоны, стетоскопы, как источник нозокомиальной инфекции (38, 71, 72).

Устоявшееся мнение, что причиной ВБИ является экзогенное заражение, не всегда правомерно. Это

подтверждается как случаями ВБИ в зарубежных клиниках с высоким уровнем противоэпидемиологического контроля, так и исследованиями, показывающими неспособность организма ослабленных больных противостоять своей эндогенной микрофлоре.

Патофизиологические механизмы эндогенного развития ВБИ хорошо изучены: транслокация микрофлоры кишечника в кровеносное русло, вследствие глубокой гипоксии тканей у тяжелых больных, с последующим переносом ее в зону оперативного вмешательства и развитием гнойного процесса; контаминация тканей микрофлорой органа, в норме содержащего ее, при вскрытии (операции на кишечнике, например); миграция микрофлоры из очага хронической инфекции в кровеносное русло и развитие гнойного процесса, как в зоне оперативного вмешательства, так и вне. Состояние иммунной системы больного является одним из определяющих условий развития инфекционных осложнений.

У хирургических больных уже до операции может быть выявлена вторичная иммунная недостаточность, характеризующаяся нарушением во многих ее звеньях. Рутинный мониторинг клинических показателей (снижение лейкоцитов и/или абсолютного числа лимфоцитов) на 4-5 сутки после операции в группе больных при экстренных операциях по поводу расслаивающей аневризмы аорты, острого панкреатита, резекции и экстирпации желудка и др. выявляет изменения почти у 25% больных.

У больных острым деструктивным панкреатитом в ферментативную

фазу развиваются глубокие иммунные дисфункции, критерием диагностики которых может служить снижение параметров иммунореактивности (31). У больных с заболеваниями брюшной полости, с заболеваниями печени, желчных путей и поджелудочной железы в 100% выявляется комбинированный тип иммунных нарушений (7).

1) Клиническими признаками иммунодепрессии служат: нарастание эндотоксикоза, возникновение вторичных очагов инфекции и висцеральных осложнений.

2) Микробиологическими – микробный пейзаж с преобладанием условно-патогенной флоры или ее замены госпитальными штаммами.

3) Лабораторными критериями – панцитопения, лейкопения, лимфопения, рост лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), рост концентрации пептидов средней массы, противовоспалительных цитокинов и иммуносупрессорных факторов.

Общедоступными показателями, отражающими иммуносупрессию, являются: появление у больного клинических признаков синдрома системной воспалительной реакции, лейкопении, лимфопении со снижением абсолютного содержания лимфоцитов менее $1,2 \times 10^3$ /мкл (12).

Традиционные критерии диагностики бактериальной инфекции при не установленном очаге возникновения часто являются недостаточными, малоинформативными и ставят врачей в затруднительное положение при принятии правильной концепции качества и объема лечения. Поиски «идеального» маркера бактериальной инфекции определили открытие теста на про-

кальцитонин. **Прокальцитонин** (ПКТ) – предшественник кальцитонина, обнаруживается в крови в повышенной концентрации при бактериальных инфекциях, сопровождающихся системной воспалительной реакцией. Доказано, что эндотоксины и цитокины при воспалении ингибируют процесс образования кальцитонина из ПКТ в нейроэндокринных клетках и лейкоцитах, что и ведет к росту концентрации ПКТ (69). Тест одобрен и рекомендован Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA). ПКТ не является маркером локальной инфекции, а отражает степень ее генерализации. Основными его индукторами служат ЛПС грамотрицательных бактерий и провоспалительные цитокины IL-6 и TNF- α . Работами ряда авторов установлено, что при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения повышение уровня ПКТ вызвано транслокацией эндогенной микрофлоры при снижении барьерных свойств желудочно-кишечного тракта в условиях нарушенной микроциркуляции (36, 53, 82). Эти исследования подтверждают возможность использования ПКТ-теста для ранней диагностики генерализации инфекционного осложнения и косвенной оценки состояния барьерных функций организма.

Динамика показателя ПКТ коррелирует с динамикой инфекционного процесса. При инфекции, когда уровень бактериальной нагрузки превышает возможности иммунной системы, что соответствует дисбалансу воспалительных и противовоспалительных ответных реакций и выражается в системной воспалительной реакции, отмечается рост уровня ПКТ. Понижение концентрации ПКТ на 30% и более свидетельствует о купировании воспалительного процесса (62). Динамика ПКТ рассматривается и как один из критериев эффективности и адекватности проводимой антибактериальной терапии (66).

Уровень прокальцитонина служит объективным прогностическим

Внутрибольничное инфекционное осложнение имеет сложный, неоднозначный эпидемиологический и патофизиологический механизм возникновения и развития, поэтому только комплексный подход к профилактике и интенсивной терапии, учитывающий все его особенности, может обеспечить эффективность и достоверное снижение общей и атрибутивной летальности больных в послеоперационном периоде и при критических состояниях.

признаком риска инфекционного осложнения в послеоперационном периоде (7).

Таким образом, ПКТ является ранним маркером как рисков, так и самих послеоперационных инфекционных осложнений, показателем эффективности антибактериальной терапии. Использование теста позволяет подтвердить бактериальную причину системной воспалительной реакции, тяжесть инфекционного осложнения и эффективность проводимой терапии.

В повседневной практике в большинстве ЛПУ для предупреждения и лечения инфекционных осложнений рутинно применяется введение антибиотиков широкого спектра действия. Такой подход к профилактике и лечению не только малоэффективен, но и опасен. Чувствительность микрофлоры к имеющимся даже «антибиотикам резерва» (карбопенемы, гликопептиды, цефалоспорины) снизилась до 40-75%. В исследованиях все чаще появляются данные о штаммах с высокой резистентностью к антибиотикам. Так, в госпитале Национального университета Тайваня в 2003 г. у 37 пациентов выделена панрезистентная *Pseudomonas aeruginosa* (PDRPA), нечувствительная ко всем антибактериальным препаратам с антисинегнойной активностью. Новой угрозой стало появление полирезистентного штамма *Acinetobacter baumannii* (35). К сожалению, в ближайшее десятилетие (С.В. Яковлев, 2001, D. Gruson et al., 2000), не ожидается создания новых эффективных антибактериальных средств. И большинство панрезистентных штаммов (85,9%) получено из респираторных проб – мокрота, промывные воды из бронхов, плевральный экссудат (32, 33).

В целях предупреждения возникновения и распространения внутрибольничных инфекций в лечебных организациях должны своевременно и в полном объеме проводиться предусмотренные данными санитарными правилами и актами Российской Федерации профилактические и санитарно-противоэпидемические мероприятия (25).

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Нозокомиальная пневмония – инфекционное поражение легких, развившееся не ранее, чем через 48 ч после поступления больного в лечебное учреждение. Условно можно выделить:

- послеоперационную НП, вентилятор-ассоциированную НП или связанную с ИВЛ (ВАП);
- аспирационную НП, когда исходно или под воздействием каких-либо внешних факторов, в том числе и самих микроорганизмов нарушены барьерные механизмы защиты.

ВАП – воспалительное поражение легких, развившееся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала ИВЛ при отсутствии признаков легочной инфекции на момент начала ИВЛ (8). В первые двое суток ИВЛ риск ВАП не велик и составляет 0,5%, после 72 ч – составляет уже 50%, а к 8-10 суткам – 80%. Каждый последующий день ИВЛ свыше третьего увеличивает число случаев на 1-4%.

Источники инфицирования дыхательных путей можно разделить на два вида: экзогенные и эндогенные. Экзогенные источники – это объекты внешней среды, контактирующие с дыхательными путями пациента и содержащие в себе возбудителей, воздух, эндотрахеальные интубационные трубки, трахеостомические канюли, дыхательные контуры, клапаны и увлажнители аппаратов ИВЛ, ингаляторы, катетеры, используемые для санации, медперсонал и находящиеся рядом пациенты.

Микроорганизмы, циркулирующие в стационаре, взаимодействуют с организмом пациента двояко. Они либо являются причиной инфекционного осложнения, вызывая так называемую экзогенную инфекцию, либо госпитальный штамм вытесняет собственную микрофлору пациента с нарушением колонизационной резистентности, входя в состав его аутомикрофлоры, и тог-

да именно это становится причиной эндогенной инфекции (35).

Эндогенными источниками являются – флора кожи, носо- и ротоглотки, придаточных пазух, пищевода, желудка и кишечника, мочевыводящие пути и альтернативные очаги инфекции.

Патогенетическое значение указанных путей проникновения флоры в легкие и развитие НП не равнозначно. Тем не менее, только полное предупреждение контаминации нижних дыхательных путей можно считать адекватной профилактикой НП.

Факторами риска НП являются:

1) эндотрахеальная интубационная трубка в трахее, которая нарушает кашлевой рефлекс, угнетает мукоцилиарный клиренс, вызывает местное воспаление, не обеспечивает защиту (герметизацию) нижних отделов дыхательных путей от секрета ротоглотки;

2) секрет с микрофлорой ротовой полости, пищевода и желудочно-кишечного тракта, скапливающийся выше герметизирующей манжеты интубационной трубки. Контаминация ротоглотки кишечными грамотрицательными бактериями свойственна 10% здоровых людей, а у больных при критических состояниях достигает 75%. Контаминация ротовой полости грамотрицательными бактериями при тяжелых и критических состояниях возрастает при применении H_2 -гистаминоблокаторов или антацидов (58). Объем скапливающегося секрета может достигать 1 литра в сутки (в наших наблюдениях он составлял до 200-250 мл/сут.), и использование обычных эндотрахеальных трубок и трахеостомических канюль, не имеющих специальных портов для удаления секрета из надманжеточного пространства, повышает риск аспирации секрета при изменении диаметра манжеты (роспуск), попытки самостоятельного вдоха, глотания. Секрет из надманжеточного пространства невозможно удалить обычными методами. Удаление самой интубационной трубки, ее замена также может сопровождаться

контаминацией трахеобронхального дерева. Частота и вероятность аспирации увеличиваются при возникновении рвотного рефлекса, акта глотания, угнетении уровня сознания больного, при использовании зонда для проведения энтерального питания, при горизонтальном положении головы, недостаточном уходе за ротовой полостью;

3) измененный, нарушенный иммунный статус больного;

4) контаминированная кислородно-воздушная и газо-наркотическая смесь из дыхательного контура наркозного аппарата и аппарата ИВЛ;

5) нарушения правил эксплуатации вирусно-бактериальных фильтров;

6) аспирация инфицированного конденсата, скапливающегося в дыхательном контуре аппарата;

7) инфицированная бактериальная биопленка на внутренней поверхности эндотрахеальной трубки (при длительном ее стоянии);

8) отдаленный очаг инфекции, проникновение бактерий в легкие гематогенным путем (абдоминальный сепсис, панкреатит и т.д.);

9) инфицированные предметы ухода и оборудование (катетеры для санации трахеобронхального дерева, бронхоскоп и т.д.);

10) персонал, носитель патогенной флоры;

11) предшествующая антибактериальная терапия.

При этом все же наиболее значимыми факторами, ведущими к развитию осложнений, признаны: длительная ИВЛ (более 72 ч), тяжесть состояния пациента, повторные оперативные вмешательства, неадекватность предшествующей антибактериальной терапии, абдоминальный сепсис, хронические заболевания легких, экстренная операция, бессознательное состояние больного, аспирация, экстренная интубация (4, 23, 44, 45, 78, 84). При этом микроаспирация ротоглоточного секрета признается наиболее вероятным и самым распространенным путем проникновения инфекции в нижние дыхательные пути.

ПРОФИЛАКТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Профилактические мероприятия, соблюдение которых мы считаем обязательными, представлены в методических рекомендациях (1, 14) и в требованиях по «Профилактике внутрибольничных инфекций в стационарах (отделениях) хирургического профиля лечебных организаций. Дополнение № 1 к САН-ПИН 2.1.3.1375-03 п. 4, 6» (25). В них входят:

- применение вирусно-бактериальных фильтров у каждого больного при ИВЛ, которые полностью предупреждают попадание инфекции в дыхательные пути, что доказано нашими исследованиями (1) и согласуется с рекомендациями Российского респираторного общества (34);

- санация надманжеточного пространства интубационных и трахеостомических трубок;

- использование закрытых санационных (аспирационных) систем.

Микробиологические исследования посевов аспиратов из трахеи и интубационной трубки, проведенные нами, выявили наличие: грамположительных кокков – 39,1%, в т.ч. *Staphylococcus* – 27,2% (*Staphylococcus aureus* – 12%, КНС¹ – 15,2%), *Streptococcus* гр. D – 5,4%, *Enterococcus* – 6,5%, грамотрицательных палочек – 54,3%, *Enterobacteriaceae* – 29,4%, *E. coli* – 4,4%, *K. pneumoniae* – 15,2%, *Enterobacter* spp. – 7,6%, *Serratia* spp. – 2,2%, НГОБ² – 25%, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* – 12%, *Acinetobacter* spp. – 13%, *C. albicans* – 6,5% (¹-коагулозонегативные стафилококки, ²-неферментирующие грамотрицательные палочки). При обычной санации трахеобронхального дерева эти микроорганизмы инфицируют помещения палат, попадают на обслуживающий персонал и рядом находящихся больных. Применение закрытых санационных систем обеспечивает защиту дыхательных путей больного и профилактику НП. Важно отметить, что их использование позволяет предупредить не только колонизацию дыхательных путей

больного патогенной флорой, но, что очень важно, предупреждает распространение патогенной флоры из дыхательных путей пациента во внешнюю среду палат ОРИТ и обеспечивает полноценную защиту как обслуживающего медицинского персонала, так и других больных от высоковирулентной госпитальной инфекции.

КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

В США ежегодно врачи выполняют более 5 млн катетеризаций центральных вен. До 15% больных после катетеризаций имеют осложнения, из которых 5-26% – инфекционные (54, 57, 59, 64, 73, 76, 77, 79, 87). В РФ, по данным исследования CASCAD, КАИ составляет 5,7 случаев на 1000 дней катетеризации, а инфицирование катетеров – 21,5 (16,4%) (5). При катетеризации подключичной вены число инфекционных осложнений в 3 раза ниже, чем при катетеризации бедренной (1-2 случая на 1000 катетер/дней против 4,5 осложнений на 1000 катетер/дней соответственно) (64).

Катетеризация подключичной вены, по сравнению с катетеризацией внутренней яремной вены, также реже приводит к инфекционным осложнениям.

Выбор подключичного доступа катетеризации минимизирует риск инфекционных осложнений (61).

Механизм инфицирования заключается в колонизации микроорганизмами внутренней поверхности катетера в виде двух форм: sessильной (неподвижной), которая далее образует биопленку (пленку из микроорганизмов), и планктонной (свободно взвешенной над поверхностью катетера).

Адгезия микроорганизмов зависит от физических свойств материала катетера, адгезивных свойств микроорганизмов, присутствия белков организма больного, которые также адсорбируются на поверхности катетера. Микроорганизмы, вызывающие КАИ, проникают в кровеносное русло с кожных покровов на месте введе-

ния катетера или через наружное отверстие катетера. Гематогенное их обсеменение и контаминация через инфузионные растворы встречаются реже. Наиболее частым источником колонизации и инфекции (при нахождении катетера в кровеносном сосуде до 10 дней) являются кожные покровы в месте введения катетера. Микроорганизмы мигрируют с поверхности кожи, вдоль наружной поверхности, достигая дистального конца и, в конечном итоге, вызывают ангиогенную инфекцию.

Факторами риска развития КАИ являются: материал, из которого изготовлен катетер; не соблюдение асептики при постановке и уходе за катетером; время нахождения катетера; особые ситуации (парентеральное питание, введение гипертонических растворов); тромбоз катетеризированной вены; несоответствие размера катетеризированной вены и катетера. Защищенность катетеров от инфицирования определяется их эластичностью и тромбогенностью, которая в свою очередь зависит от гладкости поверхности катетера, материала и технологии изготовления. Использование тефлоновых, силиконовых, полиуретановых катетеров снижает вероятность инфекционных осложнений (3). Отечественные катетеры изготовлены из полиэтилена и не должны использоваться для нахождения в вене более, чем 7 дней (15). Основными ошибками при постановке венозного катетера являются:

- нарушение асептики при постановке катетера (обработка кожи места постановки 2% раствором хлоргексидина (предпочтительней 10% раствором повидон-йода);
- неправильная обработка рук при работе с катетером (обработка 2% раствором хлоргексидина более эффективна по сравнению с 70% спиртом);
- опрыскивание антисептиком вместо мытья;
- отказ от использования стерильных перчаток;
- использование канюли катете-

ра для манипуляций;

- использование мазей с антибиотиками для обработки места пункции;
- открытые соединения катетера и удлинителей;
- нарушения техники фиксации катетера (59).

Осложнения, вызванные постановкой катетера, классифицируются как:

- 1) инфицирование места входа катетера;
 - 2) туннельная инфекция;
 - 3) тромбоз;
 - 4) осложненный тромбоз:
- катетер-ассоциированная бактериемия;
 - катетер-ассоциированный сепсис;
 - тромбоз легочной артерии.

ЛЕЧЕНИЕ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Основным вопросом терапии является – сохранение или удаление венозного катетера?

При подозрении на КАИ и нарушении проходимости – катетер должен быть удален. Запрещается восстановление его проходимости с помощью проводника или повторная катетеризация той же вены через проводник установленный по удаляемому катетеру. Катетер подлежит удалению: при тромбозе, как осложненном, так и не осложненном, при туннельной инфекции.

Системная антибактериальная терапия первоначально назначается эмпирически и зависит от выраженности клинической картины инфекции. Так как наиболее часто катетеры колонизируются *S. epidermidis* и другими коагулазонегативными стафилококками (*S. aureus*, *Bacillus* spp., *Corinebacterium* spp. с высокой частотой MRSA), в стационарах в качестве стартовой терапии назначается ванкомицин или линезолид. Данный выбор основан на высокой активности данных препаратов и заключений большого числа микробиологических исследований (59, 80).

При длительном стоянии катетера высока вероятность колонизации его *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Candida albicans*. В таком случае терапевтический выбор препаратов основывается на карбопене (меронем), цефоперазоне (сульбактам, сульперазон), противогрибковых препаратах (28).

Продолжительность антибактериальной терапии так же определяется клинической картиной. При адекватном ответе у нескомпрометированных по иммунному статусу больных, без имплантатов в сердечно-сосудистую систему, продолжительность антибактериальной терапии 10-14 дней. При КАИ, вызванной *S. Aureus*, терапия должна продолжаться не менее двух недель, так как высока вероятность осложнений – миокардита, метастазирования. Больным с имплантированными сосудистыми катетерами (после их удаления) антибактериальная терапия проводится в течение 4-6 недель. При инфекции, вызванной *Candida albicans*, назначение флуконазола обязательно исключительно при удаленном катетере. В случаях, если больному проводилась предварительная профилактика флуконазолом, препаратом выбора является каспифунгин (5).

Если удаление катетера по тем или иным причинам крайне нежелательно (гемодиализ), рекомендуется использование «антимикробных замков» – введение в катетер антибиотика в период между инфузиями. Эффективность данного метода, по различным источникам, до 86%. Рекомендуются расчет ванкомицина 5-10 мг/мл, гентамицина или амикацина – 10мг/мл в растворе с 50-100 ЕД гепарина на 5 мл, в катетер вводится 1-2 мл в течение 10 дней (59, 38). У больных, состояние которых требует длительного нахождения катетера в вене, необходимо использовать катетеры с антибактериальным, антитромбиновым покрытием, импрегнацией серебра, хлоргексидина или другими антисептиками (32). ➡

РОЛЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В ряде аналитических обзоров (11) указывается, что «правильная антибиотикопрофилактика является основной частью программы сокращения постхирургических инфекций», но при этом, в заключении отмечается, что «несмотря на проведение антибактериальной профилактики, частота инфекционных осложнений все же продолжает оставаться достаточно высокой». Иными словами, меры, направленные только против патогенной микрофлоры, имеют определенный предел своего действия, и для эффективного решения проблемы схемы профилактики должны быть дополнительно ориентированы на мобилизацию естественных «защитных сил» макроорганизма.

Достоверные положительные результаты иммунокоррекции у хирургических больных и больных в критических состояниях достигнуты при использовании препаратов, основой которых являются цитокины. Будучи природными, функционально активными иммунорегуляторными факторами они выступают универсальными сигнальными молекулами, осуществляющими связь как внутри иммунной системы, так и ее взаимодействие с другими комплексами гомеостаза организма.

Доказана эффективность и безопасность их применения по предупреждению послеоперационных гнойно-воспалительных процессов, в лечении больных с хирургической патологией. Включение иммуномодуляторов в комплексную терапию позволяет снизить развитие гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений (7), предупреждает возникновение иммунодепрессии, индуцированной оперативным вмешательством при использовании рекомбинантного интерлейкина-2 (РИЛ-2) человека (41, 46, 81). Он разрешен Фармкомитетом РФ к клиническому использованию с 1995 г. и имеет коммерческое название Ронколей-

кин®. За эти годы накоплен большой положительный клинический опыт применения Ронколейкина® в лечении гнойно-септических осложнений при хирургических заболеваниях (6, 19, 14, 20).

Ронколейкин® – как аналог естественного компонента иммунорегуляции, обладает ярко выраженной и многофакторной иммунокорректирующей активностью. Препарат универсален в качестве иммунокорректора, и его эффективность не зависит от вида этиопатогена, а определяется характером и степенью нарушения иммунореактивности организма больного. Он рассматривается как средство активной и пассивной иммунотерапии. Анализ эффективности иммунопрофилактики показал, что использование Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде у больных позволяет в течение 3-7 суток нормализовать содержание лимфоцитов периферической крови, ускорить репаративные процессы, сократить время пребывания больных в ОРИТ и в конечном итоге – снизить летальность (20).

Показанием к применению Ронколейкина® с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений служат: подготовка к операциям по поводу злокачественных новообразований; у больных при лечении кортикостероидами, цитостатиками в предоперационном периоде; при операциях протезирования клапанов сердца, суставов, артерий; аортокоронарного шунтирования, операциях, сопровождающихся повышенными факторами риска ВБИ:

- возраст более 60 лет;
- нарушение питания (ожирение или гипотрофия);
- 3 и более клинических диагнозов одновременно;
- почечная и/или печеночная недостаточность;
- застойная сердечная недостаточность;
- сахарный диабет, анемия, алкоголизм и наркомания;
- антибиотикотерапия и длительная госпитализация до операции;
- иммунодефицитные состояния,

которые развились до операции или индуцировались факторами оперативного вмешательства и проявлялись снижением количества лимфоцитов крови (абсолютная лимфопения менее $1,4 \times 10^9/\text{л}$) и клиническими симптомами (21).

РОЛЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВБИ

Важными компонентами иммунной коррекции больного в критическом состоянии выступают иммуноглобулины, которые рассматриваются не только с позиции основ антимикробной защиты, но и как факторы регуляции системного воспалительного ответа, крайним проявлением которого является полиорганная недостаточность (ПОН). Иммуноглобулины способны нейтрализовать эндо- и экзотоксины, нормализовать воспалительную и противовоспалительную реакции, нейтрализовать активированные факторы комплемента и т.д. Применение иммуноглобулинов компенсирует их дефицит, который присутствует при «параличе» иммунокомпетентных клеток в условиях наведенной иммуносупрессии. Эффективность иммуноглобулинов определяется их составом. Наилучший клинический эффект получен при применении иммуноглобулинов класса IgG, обогащенных фракциями IgM и IgA. Представителем этого класса иммуноглобулинов является Пентаглобин, содержащий клинически значимые титры антител к наиболее часто встречаемой бактериальной флоре при ВБИ.

В состав Пентаглобина входит 5% раствор фракции иммуноглобулинов плазмы доноров. Из них 12% – IgM, 12% – IgA, 76% – IgG. Содержание IgM в 6 раз выше его средней концентрации в сыворотке человека. Он обладает антибактериальным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Иммуноглобулин IgM усиливает фагоцитоз, нейтрализует токсины и аутоантигены, регулирует систему комплемента. Пентаглобин в 30 раз активнее обычного IgG в воздействии

на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Одна молекула IgM способствует ликвидации одной микробной клетки, в то время как аналогичное воздействие возможно только 2000 молекул IgG. Степень фагоцитоза бактерий связанных с IgM в 1000 раз выше в сравнении с IgG. Важнейшим действием IgM считается его регуляция процесса воспаления. Назначение Петаглобина в предоперационном периоде у кардиохирургических больных с высоким риском показало снижение частоты инфекционных осложнений в 10 раз в сравнении с плацебо.

К стандарту объема, качества профилактики и ранней диагностики ВБИ относится:

- применение современных фильтрационных технологий – респираторных вирусно-бактериальных фильтров(1);
- применение закрытых санационных (аспирационных) систем;
- использование интубационных трубок и трахеостомических канюль с портами для удаления секрета из надманжеточного пространства;
- применение антиагрегационных, лейкоцитарных фильтров при гемотрансфузиях (28);
- ранняя микробиологическая верификация и тестирование чувствительности антибиотиков к выделенной микрофлоре;
- использование теста на прокальцитонин плазмы крови (для ранней диагностики системной воспалительной реакции, вызванной ВБИ и контроля эффективности проводимой антибактериальной терапии);
- диагностика иммунодефицитных состояний в послеоперационном периоде и их коррекция.

В качестве этиопатогенической терапии ВБИ ведущая роль принадлежит своевременной адекватной антибактериальной терапии.

Спектр возбудителей ВБИ в большей мере зависит от микробиологического пейзажа лечебного учреждения, ОРИТ (экзогенные источники инфекции) и предшествующей контаминации самого больного

(эндогенный источник). Чаще всего она вызывается аэробными грам(-) микроорганизмами (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*). Растет также частота НП, вызываемая грам.(+) флорой, в том числе метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA) – до 20% всех случаев. Внутрибольничные инфекции чаще всего обусловлены формированием госпитального штамма (8).

Выбор стартовой антибактериальной терапии становится все более сложным из-за быстрого появления новых штаммов полирезистентных возбудителей, и в 40-60% случаев стартовая эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций является неадекватной (9, 10, 17, 18).

Неадекватный эмпирический режим антибактериальной терапии существенно ухудшает эффективность лечения, увеличивает длительность госпитализации и стоимость лечения. В частности, при нозокомиальной пневмонии летальность при такой терапии в 2,5-3 раза выше, чем при правильно выбранном лечении. По данным многолетнего мониторинга антибиотикорезистентности в Европе (программа MYSTIC), за последние годы существенно увеличилась частота резистентных штаммов грамотрицательных бактерий прежде всего к цефалоспорином III поколения, ингибитор-защищенным β-лактамам, фторхинолонам. Так, уровень резистентности нозокомиальных штаммов *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* в Восточной Европе к цефтазидиму составляет 20, 48, 52 и 77%, к пиперациллин / тазобактаму – 21, 46, 37 и 79%, к ципрофлоксацину – 37, 26, 51 и 75% соответственно.

Практические сложности связаны с тем, что стандартные методы оценки антибиотикочувствительности часто не выявляют механизм резистентности. К примеру, при выделении энтеробактерий (прежде всего, *Klebsiella spp.* или *E. coli*), устойчивых *in vitro* к одному из тестируемых цефалоспоринов III по-

коления, следует ожидать, что и другие цефалоспорины III поколения будут не эффективны. Сниженная чувствительность *in vitro* хотя бы к одному из тестируемых цефалоспоринов III поколения является косвенным признаком продукции БЛРС.

При установленном диагнозе ВБИ следует учитывать, что чем раньше началась антибактериальная терапия, тем более благоприятен прогноз заболевания. Однако в условиях ЛПУ, за редким исключением, возбудитель ВБИ ранее, чем за 2-3 дня, установить невозможно, поэтому адекватно подобранная эмпирическая антибактериальная терапия – залог благоприятного исхода. При ее выборе следует учитывать следующие факторы:

- место и сроки пребывания больного в стационаре (соматическое отделение, ОРИТ и т.д.), сроки ИВЛ;
- микробный пейзаж лечебного учреждения и ОРИТ, отделения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам;
- предшествующую антибактериальную терапию больного и вероятность ее влияния на этиологию ВБИ, чувствительность возбудителя к антибиотикам;
- время развития ВБИ (НП) – ранняя или поздняя.

В ОРИТ МОНИКИ из 2816 больных 2-е и более суток находилось 498 (17,9%). Из них у 88 пациентов диагностирована ВБИ (17,7%) или 3,1 случая на 100 госпитализированных больных. НП диагностирована у 62 больных (12,4%), при этом ИВЛ более 3-х суток проводилась 257 (51,6%) больным, КАИ – 18 (3,6%), сепсис с неустановленным очагом инфекции – 4 (0,8%), инфекция мочевых путей – 5 (1%). Из 241 больного терапевтического профиля ВБИ (НП) была диагностирована у 4 (9,3%), причем у 1 больного с сахарным диабетом на 3 сутки пребывания и у 3-х больных – с острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом, соответственно на 6, 11, 18 сутки пребывания в ОРИТ. ➡

Таблица 1. Структура возбудителей ассоциативной микробной пневмонии

Частота обнаружения в группе (%) Грам(+) кокки НГОБ	<i>Enterobacteriaceae</i> spp. НГОБ	<i>Enterobacteriaceae</i> sp.	Грам(+) кокки	<i>Enterobacteriaceae</i> spp. (+) НГОБ(+) грам(+) кокки	<i>C. albicans</i> (+) <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (+) НГОБ(+) Грам(+) кокки
24	20	12	12	8	24

Число умерших пациентов с признаками ВБИ составило – 11,7% от общего числа погибших. В группе больных ВБИ летальность установилась на 29,5%. Из 62 больных, у которых была выявлена НП, погибли 21 (36,2%). Причем 19 погибли от прогрессирования основного заболевания и 2 – от НП на фоне прогрессирования его тяжести. Атрибуальная летальность при НП составила 3,4%.

У 53,7% пациентов НП была обусловлена монокультурами и у 42,3% – ассоциациями условно патогенной микрофлоры. Средняя концентрация возбудителей колебалась от 10^3 до 10^6 КОЕ/мл.

В монокультурах с равной частотой идентифицировали грам(+) кокки (48,3%) и грам(-) палочки (51,7%). Среди грам(+) кокков преобладали стафилококки (*S. aureus* и КНС), стрептококки и энтерококки (*E. faecium*) – единично (суммарно – 10,4%). Грам(-) палочки представлены НГОБ (преимущественно ацинетобактерами – 17,2%) и энтеробактериями (в основном клебсиеллами – 20,7%).

Общее количество микроорганизмов, выделенных в составе ассоциаций, более чем в 2 раза превосходит их количество в монокультуре (63 St и 29 St).

Среди ассоциативной микрофлоры, по сравнению с монокультурами, имел место больший спектр изолятов и доля грам(-) палочек, чем грам(+) кокков. При этом среди последних частота обнаружения стафилококков была меньше, чем энтерококков (*E. faecium*). Среди грам(-) палочек отмечено появление *Escherichia coli*, рост *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa*. В составе ассоциаций дрожжеподобных грибов *C. albicans* – 9,5%. В 12% случаев сложная структура микробного пейзажа была сформирована энтеробактериями и/или грам(+) кокками. Диагностика ассоциаций с *C. albicans* является общепризнанным

показателем нарушений в иммунологическом статусе организма, что и подтверждает иммуносупрессию как фактор, предрасполагающий к инфицированию. Ассоциативный микробный пейзаж (24%) с участием *C. albicans* у пациентов был представлен микроорганизмами, обсеменявшими пробы аспириата: *Serratia adorifera* + *C. albicans*; *E. coli* + *Enterobacter* + *C. albicans*; CNS + *P. aeruginosa* + *C. albicans*; S. гр. D + *P. aeruginosa* + *C. albicans*; CNS + S. гр. D + *K. pneumoniae* + *C. albicans*; CNS + *E. faecium* + *K. pneumoniae* + *Enterobacter* + *C. Albicans*.

Полученные данные свидетельствуют о том, что выявленные возбудители, независимо от структуры микробного пейзажа и их концентрации, а) являются возбудителями ВБИ; б) больные, находящиеся в ОРИТ, – иммунокомпрометированы; Таким образом, ведущими условно-патогенными микроорганизмами, определяющими ВБИ у пациентов, являлись монокультуры и 2-3-компонентные ассоциации, сформированные с участием грамотрицательных палочек (*K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), в равных долях грамположительными кокками (коагулозонегативные стафилококки и *S. aureus*), а также энтерококками (*E. faecium*). Концентрация микроорганизмов, выделенных из аспириата в монокультуре, была достоверно ниже, чем в ассоциациях, и составляла 10^3 - 10^6 КОЕ/мл против 10^5 - 10^9 КОЕ/мл.

Для получения корректного результата микробиологического исследования пробу клинического материала следует собирать до введения антибактериальных препаратов или непосредственно перед следующим введением. До получения результата из лаборатории (через 1-2 дня) необходимо проведение эмпирической терапии с учетом банка данных о чувствительно-

сти/резистентности возбудителей. Такие данные следует иметь в каждом отделении конкретного ЛПУ.

Определение чувствительности к антибиотикам дискодиффузионным методом было проведено всем выделенным штаммам, выявленных в монокультуре и в составе ассоциаций, кроме *C. albicans*. По раннее полученным данным, все штаммы *C. albicans* были чувствительны к противогрибковым препаратам, представленным в панели к mini API (Bio Mérieux, Франция): флюцитозин, флюконазол, интраконазол, амфотерицин В.

Анализ антибиотикограмм положительных кокков, выделенных из эндотрахеального аспириата у больных с ВБИ (НП), вне зависимости от структуры микробного пейзажа, позволил установить отсутствие штаммов, устойчивых к ванкомицину. Доказано также, что среди *S. aureus* доля проблемных, устойчивых к оксациллину (метициллину), – MRSA – составила 90,9%; среди коагулозонегативных стафилококков таких изолятов – MRSE – 46,7%. MRSA стафилококки по сравнению с MRSE существенно чаще проявляли устойчивость к имипенему/целастатину, цефоперазону/сульбактаму (87,5% против 46,5%); амикацину (73% против 49,2%); рифампицину (100% против 56,9%); доксициклину (76,3% против 32,3%); к остальным изученным препаратам доля устойчивых MRSA и MRSE составляла 95-100%.

В отличие от MRSE среди культур, чувствительных к оксациллину – MSSE, отсутствовали устойчивые к цефомандолу, цефтриаксону, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефепиму, имипенем/целастатину, аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин, амикацин), фторхинолонам (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин), рифампицину; удельный вес резистентных к макролидам (эритромицин, линкоми-

Таблица 2. Схема эмпирической антибактериальной терапии НП больных ОРИТ МОНИКИ

Вид НП	Антибактериальные препараты	Примечание
Ранняя НП больных после абдоминальных операций	Амоксициллин / Клавулат Цефперазон + Ванкомицин Цефперазон / Сульбактам + Ванкомицин Цефтриаксон + Амикацин + Ванкомицин	На 3-4 сутки + Флуконазол
Ранняя НП у больных после условно чистых оперативных вмешательств, больных терапевтического профиля	Цефалоспорины III + Ванкомицин Цефалоспорины IV Фторхинолоны IV + Ванкомицин Цефтриаксон + Амикацин + Ванкомицин	На 3-4 сутки + Флуконазол
Поздняя НП, ВАП, больных, ранее принимавших антибактериальные препараты	Карбопинеми + Ванкомицин Цефперазон / Сульбактам + Ванкомицин Цефалоспорины IV Ванкомицин + Амикацин + Метронидазол	На 3-4 сутки + Флуконазол Иммуноориентированные препараты (Ронколейкин) Пентаглобин
НП больных: ранее принимавшие антибактериальные препараты, с сахарным диабетом, получающих глюкокортикоиды, цитостатики, больных лимфопенией, ПОН	Карбопинеми + Ванкомицин + Флуконазол Карбопинеми + Линезолид + Флуконазол	Амфотерицин В Амфотерицин В (липосомальная форма) при контаминации 2 и более органов Иммуноориентированные препараты

цин) и доксицилину не превышал 56,7%.

Известно, что для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, как правило, представляется определенный набор антибиотиков первой линии и альтернативных. При этом во всех руководствах обязательно присутствует фраза: «при известном возбудителе».

По нашему мнению, предлагаемый алгоритм может использоваться в ЛПУ, в отделениях, в которых осложнение – нозокомиальная инфекция – возникает как результат экзоинфицирования конкретным установленным госпитальным штаммом.

Клиники МОНИКИ отличаются определенными особенностями. В ОРИТ поступают больные из ЛПУ Московской области и профильных отделений института, в которые пациентов переводят также из ЛПУ региона. Из этого следует, что еще до перевода в ОРИТ такой контингент на местах получил уже весь комплекс медицинского пособия, в том числе не всегда рациональную антибиотикотерапию.

Указанное не могло не отразиться на таксономии, то есть перечне видов возбудителей воспалительного процесса, и антибиотикорезистентности изолятов.

Исходя из анализа результатов исследования о видах, частоте встречаемости микрофлоры в монокультуре и в составе ассоциаций, а так-

же степени обсемененности проб материала у конкретного больного и антибиотикорезистентности выделенных изолятов, считаем необходимым при подборе эмпирической (до получения ответа из лаборатории) терапии исходить из следующего:

- возбудитель неизвестен, равно как и отсутствует перечисленная выше информация;
- при ВБИ (НИ) у 45,5% пациентов обнаружены стафилококки (преимущественно MRSA, MRSE), у 41% – НГОБ, 41% – энтеробактерии (преимущественно, *K. pneumoniae*); у каждого 4-го – дрожжеподобные грибы рода *Candida*;
- среди грамположительных кокков присутствуют ванкомицин-резистентные; среди *S. Albicans* – резистентные к антимикотикам; среди грамотрицательных палочек максимальная доля (70-60%) изолятов чувствительны к карбопенемам и цефоперазон/сульбактаму; чувствительность к цефепиму, цефоперазону, амикацину, офлоксацину составляет 40-45%;
- возможна ориентация назначений антибактериальной терапии по следующей схеме (таблица 2).

После установления возбудителя и его чувствительности, схема эмпирической антибактериальной терапии может меняться.

Перспективным методом антибактериальной терапии в лечении тяжелых форм НП, следует считать

применение аэрозольных форм антибиотиков. Ингаляционная доставка антибиотика обеспечивает высокие концентрации препарата в очаге инфекции при минимальной адсорбции его в системный кровоток. Исследования, проведенные при лечении больных НП с верифицированной в 86% культурой штаммов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* аэрозольным введением антибиотиков, показали хорошие результаты с выздоровлением 96% больных. Высокая концентрация антибиотика в легочной паренхиме является определяющим фактором бактерицидной эффективности. Рекомендуется использование ингаляционной формы тобрамицина (ТОБИ) по 300-600 мг каждые 8 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрибольничное инфекционное осложнение имеет сложный, неоднозначный эпидемиологический и патофизиологический механизм возникновения и развития, поэтому только комплексный подход к профилактике и интенсивной терапии, учитывающий все его особенности, может обеспечить эффективность и достоверное снижение общей и атрибутивной летальности больных в послеоперационном периоде и при критических состояниях. 

Список литературы находится в редакции



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ»,

VIII Форум «ДЕТИ И ЛЕКАРСТВА»,

IV Форум «ПИТАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ»,

I Форум «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ,
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-РЕАНИМАТОЛОГИИ»

21-22 сентября 2010 года

г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Ставропольская государственная медицинская академия

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конференции, Форумах и 12-й Медицинской специализированной выставке «Охрана здоровья детей – новые технологии 2010».

В ходе работы Конференции будут комплексно рассмотрены вопросы организации службы охраны здоровья детей, обсуждены наиболее актуальные проблемы современной педиатрии. В их числе:

- Значение лекарственного обеспечения в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье»
- Применение стандартов, протоколов и клинических рекомендаций в диагностике и лечении детских болезней
- Современные подходы в работе реанимационно-консультативных центров в регионах
- Новости Национального календаря вакцинопрофилактики
- Курортология и бальнеология в педиатрической практике
- Качество и безопасность продуктов детского питания

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ И ФОРУМОВ: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Министерство здравоохранения Ставропольского края, Российская академия медицинских наук, Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей РАМН, Ставропольская государственная медицинская академия, Региональный общественный фонд содействия охране здоровья детей «Здоровый ребенок», ВК «Меткомцентр»

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 30 июня 2010 г., тезисы для публикации – до 10 июля 2010 г., работы на Конкурс молодых ученых – до 27 августа 2010 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конференции, выставке, Конкурсе работ молодых ученых и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 783-27-93, 134-30-83; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65, 631-14-12 и на веб-сайте: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Конференции: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Научный центр здоровья детей РАМН; **e-mail:** orgkomitet@nczd.ru



МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА

«ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ – НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ 2010»

21-22 сентября 2010 года

г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Ставропольская государственная медицинская академия

Параллельно с Конференцией и Форумами пройдет **12-я Медицинская специализированная выставка «Охрана здоровья детей – новые технологии 2010»**, на стендах которой будут представлены свыше 50 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 20 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 2000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник
- Детское питание
- Витамины и гомеопатические средства
- Средства по уходу за детьми
- Специализированные издания и литература

ОРГАНИЗАТОР ВЫСТАВКИ: Выставочная компания «Меткомцентр»

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конференции, Форумах и выставке можно получить по телефонам: (495) 681-76-65, 631-14-12, e-mail: zmir@sumail.ru



III Всероссийский образовательный конгресс

Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии

В дни проведения конгресса будет организована уникальная выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний и производителей медицинской техники.

Организаторы:

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- ФГУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Федерация анестезиологов-реаниматологов России

Информационный партнёр



23–26 ноября
2010 года

Москва, ул. Акад. Опарина, 4,
ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им.
В.И. Кулакова»

МЭ МЕДИ Ивент

Тел.: +7 (495) 721 88 66
e-mail: expo@mediexpo.ru
www.mediexpo.ru
www.ncagip.ru

Диприван

ПРОПОФОЛ + ЭДТА

Управляй уверенно!



- Плавная индукция^{1,2}
- Контролируемая глубина анестезии¹
- Комфортное пробуждение^{3,4}
- Управляемая седация^{5,6}

¹Kenny GNC, *J Clin Anesthesia* 1996; 8: 155-205 ²Struys M, et al. *Anaesthesia* 1997; 52: 41-50 ³Chan V, *J Clin Anesthesia (USA)* 1996; 8: 317-323 ⁴Hilchcock M, *Practical Anaesthesia and Analgesia for Day Surgery*. Oxford: BIOS Scientific Publishers Ltd, 1997; 77-88 ⁵Aitkenhead AR et al. *Lancet* 1989; 2: 704 ⁶Carrasco G et al. *Chest* 1993; 103: 557.

ПРЕПАРАТ ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АСТРАЗЕНЕКА ЮК ЛИМИТЕД, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ, 119 334 МОСКВА, УЛ. ВАВИЛОВА, 24, СТР. 1

DIP075-06-10

AstraZeneca
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ