

## ■ СТАТЬИ И ДОКЛАДЫ

**Сочетанное применение мотилин-имитирующего прокинетики и препарата глутамин «Дипептивен» у больных с выраженным синдромом кишечной недостаточности***Алексеева Е.В., Фоминых В.П.**ФГУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва*

В результате действия постагрессивной реакции ЖКТ и особенно верхние его отделы поражаются одними из первых: большое количество сосудистых А-рецепторов, расположенных в области желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует появлению выраженных нарушений микроциркуляции данной области с последующим формированием структурных и моторных нарушений. Характерными для этих пациентов являются гипокинезия желудка, недостаточность пилорического сфинктера, у многих из них развивается синдром кишечной недостаточности различной степени выраженности. Высокая распространенность у больных в критическом состоянии гастропареза создает опасность регургитации, эзофагита, нозокомиальной пневмонии, препятствует осуществлению энтерального питания наиболее простым и физиологичным способом, интрагастрально, не нарушая деятельность пищеварительного конвейера. Торможение желудочно-кишечной подвижности дает начало последующим осложнениям, что в итоге способствует появлению или сохранению уже существующих синдромов системного воспалительного ответа, интраабдоминальной гипертензии, полиорганной недостаточности и сепсиса. Множество факторов определяют этиологию и патогенез поражения функциональной активности ЖКТ. Данное обстоятельство обуславливает мультимодальную направленность терапии по предотвращению и восстановлению имеющихся нарушений. Определенная роль в восстановлении функциональной активности ЖКТ, принадлежит также прокинетики – препаратам, уменьшающим время восстановления координированной моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, однако выбор доступных в настоящее время препаратов весьма ограничен, еще более скромными являются возможности применения их у больных в критических состояниях. Общеизвестны высокая частота побочных эффектов при применении препаратов с антихолинэстеразным механизмом действия, а также их свойства вызывать синхронные сокращения различных отделов, не распространяющиеся вдоль ЖКТ. Недостаточный терапевтический эффект у пациентов в критических состояниях от использования метоклопрамида и наличие у последнего центральных антидофаминовых воздействий, имеющиеся ограничения и противопоказания в применении серотонина – эти сложности приобретают наибольшую актуальность у больных пожилого возраста. Литературные источники приводят данные по многим потенциально перспективным прокинетики, в том числе и по мотилин-имитирующим препаратам без антибактериального эффекта, однако в настоящее время они еще находятся на стадии исследования. Согласно данным метаанализа, оценивающего эффект 4 различных прокинетики в 36 клинических исследованиях, эритромицин является самым мощным стимулятором эвакуации содержимого желудка (Waseem S. et al., 2009), он широко используется в зарубежной практике. Утверждения авторов в последние годы подчеркивают целесообразность применения этого препарата у пациентов в критических состояниях при отсутствии эффекта от других прокинетики и в частности от использования метоклопрамида. Определенный научно-практический интерес представляет изучение сочетанного клинического применения у больных с выраженным СКН (СКН II-III) мотилин-имитирующего прокинетики (эритромицина) и фармаконутриента – препарата глутамин для внутривенного введения «Дипептивен».

**Цель исследования:** оценить результаты восстановления функциональной активности ЖКТ и клинические итоги лечения пациентов в критических состояниях с выраженным синдромом кишечной недостаточности (СКН II-III) при включении в комплексную интенсивную терапию сочетания мотилин-имитирующего прокинетики (эритромицина) с фармаконутриентом – препаратом глутамин для внутривенного введения «Дипептивен».

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения в БИТ 123 пациентов преимущественно пожилого возраста (56; 78 лет) с СКН II-III, оперированных по поводу распространенного перитонита. Основные принципы интенсивной терапии, включая нутритивную поддержку, были едины. Группа 1 (контрольная, n=62) – в качестве прокинетики с первых послеоперационных суток применяли метоклопрамид, внутривенно 10

мг × 3 раза в сутки (со 2-х сут – метоклопрамид в сочетании со стимулятором моторики антихолинэстеразного действия убретидом подкожно – 0,1% 0,5 мл × 2 раза в сутки), группа оценена по архивным данным за 2003-2005 гг. Для сравнительного анализа в 2006-2008 гг. у пациентов с СКН II-III в составе комплексной интенсивной терапии нами был применен эритромицин и сочетание эритромицина с «Дипептивеном». Группа 2 (n=28) в качестве прокинетики с 1-х послеоперационных суток внутривенно вводили эритромицин (длительность применения не более 48 ч 2мг/кг 2 раза в сутки). Группа 3 (n=33) – с 1-х послеоперационных суток применяли сочетание внутривенного введения эритромицина (длительность применения не более 48 ч 2мг/кг 2 раза в сутки) с препаратом глутамина «Дипептивен» (3 мл/кг-сут, длительность применения до 9 сут). На момент начала лечения в БИТ группы были сопоставимы по возрасту, полу, общей тяжести состояния (APACHE II, SAPS II), выраженности органной дисфункции (SOFA) и СКН, учитываемой сопутствующей патологии. Результаты восстановления функциональной активности ЖКТ оценивали по мониторным данным периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), энтеральному балансу, комплексу лучевых методов диагностики.

В динамике оценены выраженность органной дисфункции (SOFA), параметры ССВО, определены клинические итоги лечения. Дополнительно проанализированы результаты применения исследуемых препаратов при различной тяжести состояния пациентов на момент начала лечения в БИТ (с APACHE II < 15 и APACHE II ≥ 15).

**Результаты. Группа 1 (метоклопрамид, убретид).** Согласно данным *клинических проявлений СКН* в течение послеоперационных первых 10 ч терапии существенных различий между группами по таким критериям, как выраженность вздутия живота и характеристика перистальтических шумов (с использованием классификации Ш.И. Каримова и Б.Д. Бабаджанова) не выявлено. Во всех группах отмечали преимущественно умеренное (перкуторно тимпанит определялся на площади 2/3 брюшной стенки) или значительное вздутие живота (тимпанит отмечали во всех отделах), перистальтические шумы, как правило, не выслушивались. К концу первых суток и в начале вторых в группе 1 (метоклопрамид, убретид) для > 50% больных было характерно увеличение вздутия живота до выраженного (определялся резкий тимпанит во всех отделах и умеренное напряжение брюшной стенки); иногда выслушивались единичные перистальтические шумы. К концу вторых – в начале третьих суток в группе 1 отрицательная симптоматика достигала максимального уровня: наблюдали выраженное или резко выраженное вздутие живота при отсутствии или крайне вялой перистальтике; более чем в 25% случаев отрицательный энтеральный баланс превышал 500 мл. В последующие 4-8 сут отмечали вначале появление нерегулярных кишечных шумов, в основном в ближайшие часы после введения стимуляторов моторики, при сохраняющемся выраженном вздутии живота и увеличении отделяемого по зонду; затем, при благоприятном течении процесса, перистальтические шумы приобретали регулярный характер, однако продолжали сохраняться умеренное вздутие живота и отрицательный энтеральный баланс. Полное разрешение вышеуказанной клинической симптоматики в группе 1 (метоклопрамид, убретид), как правило, отмечали только к 10-м сут послеоперационного периода. Особенности динамики разрешения СКН у пациентов группы 1 (метоклопрамид, убретид) являлись длительное время сохраняющийся отрицательный энтеральный баланс и значительное или умеренное вздутие живота на фоне выслушивающихся после введения стимуляторов моторики перистальтических шумов обычной или ослабленной звучности. Согласно данным периферической ЭГЭГ, в первые 6 ч после поступления больных в БИТ (у всех пациентов этот период соответствовал раннему послеоперационному) ни по одному из исследуемых параметров электрической активности желудка и различных отделов тонкой кишки различий между группами более чем на 30% не было (только такие отличия считались значимыми). На фоне проводимой терапии в группе 1 (метоклопрамид, убретид) *динамика изменения электрической активности ЖКТ (по данным ПЭГЭГ)*, соответствовала дифференциально-диагностическим критериям высокой вероятности осложненного течения СКН (по Ш.И. Каримову и Б.Д. Бабаджанову, 2006): на 2-е и 3-и послеоперационные сутки (являющиеся прогностическими) регистрировали общую отрицательную динамику электрической активности ЖКТ. К началу вторых послеоперационных суток у пациентов группы 1 (метоклопрамид, убретид) наблюдали статистически достоверное увеличение более чем на 30% абсолютной мощности желудка относительно первых послеоперационных часов; однако через сутки (к 48-му часу лечения) данный параметр возвращался к прежней величине. При подробном рассмотрении также результатов ЭГЭГ, не получивших в данной работе статистического подтверждения, выявлено, что при данной методике ранней энтеральной терапии у больных с СКН II-III отмечено кратковременное (в течение суток) повышение активности тощей кишки и желудка; при этом одновременно с повышением абсолютной мощности желудка регистрировали нарушение координированности в работе желудка и двенадцатиперстной кишки, обеспечивающей нормальную эвакуацию

содержимого по пищеварительному каналу (в группе нарастала отрицательная динамика коэффициента сравнения абсолютной мощности желудка и двенадцатиперстной кишки). К концу вторых суток лечения в группе зарегистрирована общая отрицательная динамика электрической активности ЖКТ по сравнению с данными первых послеоперационных часов. Достоверные положительные изменения по мониторным данным ПЭГЭГ отмечены не ранее 4-5 сут. Восстановление нормальных *размеров диаметра тонкой кишки и толщины её стенки* у большинства больных (более чем у 75%) по данным лучевой диагностики отмечено лишь к 10-м сут. Уже на вторые и третьи сутки послеоперационного периода (а с 4-5-х – статистически достоверно,  $p < 0,017$ ) в этой группе определяется наибольшая выраженность органной дисфункции по суммарной величине SOFA, а также большая выраженность ( $p < 0,017$ ) ССВО, дыхательной дисфункции, степени угнетения сознания по шкале Глазго на 3-и – 8-е сут. В этой группе отмечена наибольшая ( $p < 0,017$ ) частота желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) в послеоперационном периоде – 19,4%, ЖКК отмечались как у больных с АРАСНЕ II  $\geq 15$ , так и с АРАСНЕ II  $< 15$ , возникновение кишечных свищей и затяжное течение перитонита регистрировали также, у больных обеих категорий. В этой группе выявлена наибольшая частота возникновения нозокомиальной пневмонии (29%) и эпизодов острой сердечно-сосудистой недостаточности (24,2%). ОДН – зарегистрирована в 6,2%, нарастание энцефалопатии – в 14,3% случаев. В этой группе выявлена самая высокая летальность в раннем послеоперационном периоде (первые 7 сут) у больных с АРАСНЕ II  $\geq 15$  – 12,8%. 28-дневная и общая выживаемость в БИТ, соответственно, 62% и 33 из 62 пациентов. Длительность лечения в БИТ и в стационаре, соответственно, составили: 7,5 (6; 13,5) и 35 (21; 48) койкодней.

**Группа 2 (эритромицин).** По выраженности патологических изменений в клинико-лабораторных данных, степени органной дисфункции *по SOFA* (преимущественно системы дыхания и ЦНС), параметрам ССВО и динамике восстановления функциональной активности ЖКТ занимает «промежуточное положение» среди исследуемых групп.

Отличием группы *по клиническим проявлениям СКН* в первые 48 ч послеоперационного периода было менее значительное возрастание к концу первых – началу вторых суток вздутия живота (в сравнении с группой 1), отсутствие его дальнейшего увеличения и появление более отчетливой перистальтики к концу вторых – началу третьих суток, а также меньший отрицательный энтеральный баланс во вторые сутки.

*Динамика изменения электрической активности ЖКТ (по мониторным данным ПЭГЭГ)* соответствовала дифференциально-диагностическим критериям высокой вероятности благоприятного течения СКН: на 2-е – 3-и сут выявлено устойчивое повышение электрической активности начального отдела тонкой кишки. Через 25 и 48 ч проводимой терапии зарегистрировано увеличение более чем на 30% относительно значения в первые послеоперационные часы абсолютной мощности тощей кишки ( $p < 0,017$ ). Со 2-3-х сут проводимой терапии регистрировали также повышение координированности работы желудка и 12-перстной, тощей и подвздошной кишок (более чем у 50% больных нормализовался коэффициент сравнения их абсолютных мощностей). Больные группы 2 (эритромицин) занимали также промежуточное положение *по динамике уменьшения СКН, согласно данным лучевых методов исследования*, относительно пациентов группы 1 (убретид, реглан) и группы 3 (эритромицин, «Дипептивен»). Анализ энтерального баланса позволяет сделать вывод о более раннем начале восстановления всасывательной способности тонкой кишки в сочетании с координированной минимальной моторно-эвакуаторной активностью желудка и двенадцатиперстной кишки, в группе 2 (эритромицин) по отношению к группе 1 (метоклопрамид, убретид). На протяжении первых 7 послеоперационных суток в БИТ энтеральный баланс в группе 2 (эритромицин) был большим по сравнению с группой 1 (метоклопрамид, убретид). Начиная с 3-х послеоперационных суток у большей части пациентов группы 2 (эритромицин) было возможным проведение минимального энтерального питания в количестве 300 ккал/сут (при пересчете на изокалорийную питательную смесь). В последующие сутки более 25% пациентов из группы 2 получали энтерально свыше 700 ккал/сут. Частота ЖКК в группе 2 (эритромицин) – 14,3% (все пациенты при поступлении в БИТ имели АРАСНЕ II  $\geq 15$  баллов); нозокомиальной пневмонии – 14,3%, эпизодов сердечно-сосудистой недостаточности – 14,3% (также наблюдали только у больных с АРАСНЕ  $\geq 15$ ); не было случаев возникновения ОДН или нарастания энцефалопатии. Клинически значимым было отсутствие появления кишечных свищей и затяжного течения перитонита («вялотекущего перитонита») у пациентов, имеющих при поступлении в БИТ индекс тяжести общего состояния по АРАСНЕ II  $< 15$ . У больных с АРАСНЕ II  $< 15$  летальных исходов в БИТ не отмечено. Зарегистрирована меньшая, чем в группе 1 (метоклопрамид, убретид), летальность в раннем послеоперационном периоде у больных с АРАСНЕ II  $\geq 15$  – 8,7%. 28-дневная и общая выживаемость в БИТ составила, соответственно, 82% и 22 из 28 пациентов. Длительность лечения в БИТ и в стационаре: 5,5 (4; 9) и 36 (23;53) койкодней.

**Группа 3 (эритромицин, «Дипептивен»).** Согласно клиническим проявлениям выраженности СКН, к концу первых – началу вторых суток, как и в группе 2 (эритромицин), отмечали меньшее возрастание вздутие живота по сравнению с группой 1 (метоклопрамид, убретид) и отсутствие его дальнейшего увеличения к концу вторых – началу третьих суток. В отличие от групп 1 (метоклопрамид, убретид) и 2 (эритромицин) в группе 3 (эритромицин, «Дипептивен») отмечали более отчетливую перистальтику к началу 2-х и 3-х сут послеоперационного периода, а также меньший отрицательный энтеральный баланс в этот период наблюдения. У пациентов с СКН II- III при сочетанном применении в составе ранней энтеральной терапии прокинетики эритромицина и препарата глутамина «Дипептивен» (в группе 3) через 48 ч лечения статистически достоверно определяются менее выраженные клинические проявления СКН, чем у больных с ранее применявшейся методикой лечения (группа 1). По данным ПЭГЭГ, со 2-3-х послеоперационных суток регистрировали отчетливую положительную динамику электрической активности желудка и всех отделов тонкой кишки: возрастание большинства параметров, характеризующих функциональную активность каждого отдела ЖКТ (абсолютной мощности, амплитуды, коэффициента ритмичности), а также согласованности работы различных отделов ЖКТ. В этой группе наблюдали наиболее быстрое восстановление нормальных размеров диаметра тонкой кишки и толщины её стенки (более чем у 75% больных к 7-м послеоперационным суткам). Различия между группами 2 и 3 по величине энтерального баланса были минимальны и в основном отражены во вторые послеоперационные сутки: положительный энтеральный баланс, косвенно свидетельствующий о начале восстановления всасывательной способности тонкой кишки и координированной моторно-эвакуаторной активности начальных отделов ЖКТ, зарегистрирован выше в группе 3. В этой группе также зарегистрированы меньшие значения ССВО, выраженности *органной дисфункции по SOFA* (преимущественно со стороны дыхательной системы и ЦНС); наибольший энтеральный баланс, снижение частоты (не наблюдались – 0%) желудочно-кишечных кровотечений (во всех случаях  $p < 0,017$ ). Частота нозокомиальной пневмонии – 15,2%, эпизодов острой сердечно-сосудистой недостаточности – 6,1% (и только при АРАСНЕ  $\geq 15$ ); не отмечено случаев возникновения ОДН или нарастания энцефалопатии. Клинически значимым было отсутствие случаев появления кишечных свищей и затяжного течения перитонита («вялотекущего перитонита»). При АРАСНЕ II  $< 15$  нет летальных исходов в БИТ. Выявлена наименьшая среди исследуемых групп летальность в раннем послеоперационном периоде у больных с АРАСНЕ II  $\geq 15$  – 4,5%. 28-дневная и общая выживаемость в БИТ, соответственно, 82% и 25 из 33 пациентов. Длительность пребывания в БИТ и в стационаре: 5 (4; 11) и 24 (17; 37) койкодня.

**Обсуждение.** У пациентов пожилого возраста с выраженным СКН «начальное применение» метоклопрамида по сравнению с эритромицином в настоящем исследовании приводило к худшим клиническим результатам ( $p < 0,017$ ), а потому отсутствие эффекта от его введения в данном случае можно считать доказанным, и следовательно, согласно современным положениям, у больных этой категории целесообразно применение эритромицина.

При применении мотилин-имитирующего прокинетики (эритромицина) и в большей степени при использовании сочетания эритромицина с фармаконутриентом – препаратом глутамина для внутривенного введения «Дипептивен» у пациентов с СКН II-III были получены результаты, свидетельствующие, согласно дифференциально-диагностическим критериям (по Ш.И. Каримову и Б.Д. Бабаджанову, 2006), об оптимальной фармакологической стимуляции функциональной активности ЖКТ. Проведение электрического импульса в нейронном энтеральном сплетении у пациентов в критическом состоянии, по определению, может быть нарушено из-за возникающего дефицита глутамина. Учитывая преобразование в организме глутамина в глутамат, который является нейромедиатором для синапсов висцеральных нейронов, высоковероятной становится возможность улучшения проведения нервного импульса в ЖКТ у больных в критических состояниях при восполнении дефицита глутамина. Применение глутамина у пациентов в критических состояниях, возможно, также корригирует сниженную функцию желудочно-кишечных мышц, способствуя, согласно данным экспериментального исследования, уменьшению содержания TNF-альфа и IL-1 (P.E. Wischmeyer et al., 2001, D. Feng et al., 2007, G. Chen et al., 2008). Проведение фармакологической стимуляции в сочетании с препаратом глутамина предотвращает восстановление моторики ЖКТ только за счет внутренних резервов кишечной стенки. В группах пациентов с применением мотилин-имитирующего прокинетики (эритромицина) и в большей степени при сочетании эритромицина с фармаконутриентом – препаратом глутамина «Дипептивен» регистрировали более быстрое восстановление функциональной активности ЖКТ, меньшую выраженность органной дисфункции и большую выживаемость больных в раннем послеоперационном периоде, по времени совпадающем с разрешением СКН. Меньшее количество осложнений способствовало сокращению длительности пребывания больных в БИТ и

стационаре. Клинические итоги лечения пациентов с СКН II-III, помимо зависимости от той или иной комбинации вышеуказанных препаратов, в определенной степени отличаются у больных с различной общей тяжестью состояния на момент начала лечения в БИТ. В отличие от больных с выраженным СКН и АРАСНЕ II менее 15 баллов, у пациентов с СКН II-III и индексом общей тяжести состояния по АРАСНЕ II более или равным 15 баллов лишь сочетание эритромицина с «Дипептивеном», приводило к снижению летальности в БИТ в раннем послеоперационном периоде.

**Заключение.** Сочетанное применение эритромицина и препарата глутамина «Дипептивен» у пожилых пациентов с СКН II-III способствует сравнительно более быстрому восстановлению функциональной активности ЖКТ, снижению частоты ЖКК и сокращению летальности в послеоперационном периоде. Суммируя полученные данные, можно утверждать о клинической эффективности и «безопасности» применения данной комбинации препаратов в составе общей интенсивной терапии у соматически ослабленных больных с выраженным синдромом кишечной недостаточности. Особую актуальность оно приобретает у пациентов с индексом общей тяжести состояния по АРАСНЕ II  $\geq 15$ .

## **Дорипенем – новый карбапенем на фармацевтическом рынке России**

**Андреева И.В., Стецюк О.У.**

*НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава, Смоленск*

*Дорипенем – новый антибиотик из группы карбапенемов, обладающий широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, включая полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы. В сравнении с другими антисинегнойными карбапенемами (имипенемом и меропенемом) дорипенем проявляет более высокую активность против грамотрицательных бактерий (включая *P. aeruginosa*). В клинических исследованиях продемонстрирована хорошая переносимость и высокая эффективность дорипенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, нозокомиальной (в том числе вентилятор-ассоциированной) пневмонии.*

Рост и распространение антибиотикорезистентных бактериальных патогенов как во внебольничной среде, так и в условиях стационара диктует необходимость создания новых антимикробных препаратов (АМП), преодолевающих механизмы резистентности у проблемных возбудителей. Одним из перспективных препаратов является дорипенем – новый антибиотик группы карбапенемов, впервые появившийся на фармацевтическом рынке Японии в 2005 г. Он показан для применения в качестве эмпирической монотерапии тяжелых бактериальных инфекций у взрослых пациентов, вызванных чувствительными грам(+), грам(-) бактериями и анаэробными микроорганизмами. В октябре 2007 г. дорипенем зарегистрирован в США для использования при осложненных ИАИ и осложненных ИМП [2, 3], а в странах ЕС препарат применяется для терапии нозокомиальной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную), осложненных ИАИ и осложненных ИМП [1]. В настоящее время FDA (Food and Drug Administration – Департамент по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств) США рассматривает результаты клинических исследований по использованию дорипенема при нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмониях. Кроме того, эффективность и безопасность дорипенема дополнительно изучаются при инфекциях различной локализации, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

В России дорипенем под торговым названием Дорипрекс («Janssen Pharmaceutica N.V.») официально зарегистрирован в июне 2008 г. для использования при осложнённых ИАИ, НП (в том числе ВАП) и осложнённых ИМП.

### **Антимикробный спектр**

Дорипенем характеризуется широким спектром антимикробной активности, который включает грам(+) и грам(-), аэробные и анаэробные микроорганизмы, в том числе неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) [4-8]. Дорипенем активен в отношении метициллиночувствительных стафилококков, стрептококков, пневмококков (в том числе пенициллинорезистентных), микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp. и других грам(+) анаэробов. Особое

значение имеет высокая активность дорипенема в отношении патогенов, обладающих множественной устойчивостью к различным АМП, в частности против грам(-) бактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* [9-13].

Следует отметить, что дорипенем является наиболее активным среди всех карбапенемов в отношении пенициллинорезистентных стрептококков, а также проявляет более высокую *in vitro* активность, чем имипенем и меропенем, в отношении грам(-) микроорганизмов, продуцирующих ряд  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и класса AmpC, значения МПК<sub>90</sub> дорипенема при этом составляют 0,03–0,5 мг/л [9]. Кроме того, дорипенем обладает более выраженной активностью против неферментирующих бактерий (НФБ), *P. aeruginosa*, вызывающих в частности инфекции дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [11, 12], а также в отношении нозокомиальных штаммов синегнойной палочки и *Acinetobacter* spp. [6, 8]. Отмечена активность дорипенема в отношении штаммов НФБ, устойчивых к другим карбапенемам [9]. Полученные *in vitro* данные позволяют предположить, что дорипенем может оказаться высокоэффективным при лечении пациентов с высоким риском инфекций, вызванных резистентными штаммами синегнойной палочки (например, нозокомиальных инфекций, инфекций у пациентов с муковисцидозом), однако на сегодняшний день это положение не подтверждено результатами контролируемых клинических исследований и требует дальнейшего изучения. Дорипенем не активен в отношении метициллинорезистентных стафилококков, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, «атипичных» микроорганизмов и коринебактерий [9].

В целом считается, что дорипенем по активности *in vitro* в отношении грам(+) бактерий равноценен имипенему и превосходит меропенем, а по действию на грам(-) микроорганизмы по меньшей мере эквивалентен меропенему и превосходит существующие карбапенемы [16, 17].

### **Механизмы резистентности**

Дорипенем, как и другие карбапенемы, устойчив к гидролизу различными  $\beta$ -лактамазами, включая пенициллиназы, цефалоспорины и БЛРС [14, 18, 19].

Механизмы резистентности к дорипенему являются общими для группы карбапенемов и включают:

1. Разрушение молекулы ферментами карбапенемазами, вырабатываемыми отдельными видами микроорганизмов (в частности металло- $\beta$ -лактамазами *S. maltophilia* и *P. aeruginosa*).
2. Модификация мишени действия, т.е. изменение структуры пенициллиносвязывающих белков (отмечается у грам(+) микроорганизмов, в частности у метициллинорезистентных стафилококков).
3. Нарушение проницаемости наружной мембраны бактерий или активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) (встречается у *P. aeruginosa*).

Особое практическое значение представляет резистентность к карбапенемам *P. aeruginosa*, поскольку данный возбудитель отличается природной устойчивостью к большинству  $\beta$ -лактамов и АМП других химических классов, при этом во многих случаях штаммы синегнойной палочки остаются чувствительными к карбапенемам, т.к. для появления резистентности к ним необходимо одновременное наличие нескольких механизмов резистентности, что реже встречается *in vivo*, чем наличие механизмов, обуславливающих резистентность к имипенему. Применение дорипенема сопровождается более низкой частотой спонтанных мутаций у *P. aeruginosa*, являющихся причиной резистентности к данному препарату, по сравнению с использованием других антисинегнойных АМП (в том числе других карбапенемов) [15, 21]. Штаммы синегнойной палочки, имеющие приобретенные карбапенемазы, устойчивы ко всем карбапенемам [4, 20, 21].

### **Особенности фармакодинамики**

Дорипенем, как и другие  $\beta$ -лактамы, обладает бактерицидным действием, эффективность которого зависит от времени поддержания концентрации препарата в очаге инфекции выше МПК для конкретного возбудителя ( $T > \text{МПК}$ ). Максимальная эффективность дорипенема обеспечивается при поддержании концентраций препарата выше МПК в течение  $\geq 40\%$  интервала дозирования [22]. В большинстве клинических исследований дорипенем назначали в виде в/в инфузии в течение 1 ч, однако по сравнению с другими карбапенемами дорипенем отличается большей стабильностью при комнатной температуре после разведения в 0,9% растворе натрия хлорида – 12 ч (для имипенема – 4 ч, для меропенема – 8 ч, для эртапенема – 6 ч) [16, 28, 29, 30, 31]. Улучшенные показатели стабильности позволили использовать пролонгированную 4-часовую инфузию дорипенема для лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), при которой высока вероятность инфекции, обусловленной нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa*. Увеличение времени инфузии обеспечивает поддержание концентраций дорипенема выше МПК в отношении микроорганизмов со сниженной чувствительностью к нему

(табл. 1), что является клинически значимым фармакодинамическим преимуществом дорипенема [22, 23]. В настоящее время пролонгированная 4-часовая инфузия зарегистрирована для использования у пациентов с нозокомиальной пневмонией при наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами.

Таблица 1

**Концентрации (мг/л) и частота достижения целевых параметров эффективности при различных режимах введения дорипенема [22, 23]**

Режим терапии	Время от начала инфузии, ч								T > МПК 35%
	0,5	1	2	3	4	6	8		
500 мг в течение 1 ч	20,2	20,9	6,13	2,69	1,41	0,45	0,13		93,7%
	0,5	1	2	3	4	6	7	9	
500 мг в течение 4 ч	4,01	5,7	7,26	8,12	8,53	1,43	0,78	0,28	95,9%
1000 мг в течение 4ч	7,8	11,6	15,1	16,9	18,3	2,98	1,66	0,55	нет данных

Дорипенем обладает выраженным постантибиотическим эффектом, проявляемым как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *E. coli* и *P. aeruginosa* [1, 24, 25]. В исследованиях *in vitro* был отмечен синергизм дорипенема с гликопептидными антибиотиками (ванкомицином и тейкопланином) в отношении метициллинорезистентных стафилококков [26]. Кроме того, *in vitro* исследованы потенциальные лекарственные взаимодействия дорипенема с другими АМП – даптомицином, линезолидом, амикацином, левофлоксацином, ко-тримоксазолом – для выявления возможного синергизма или антагонизма между препаратами. Незначительно выраженный антагонизм с дорипенемом отмечен только у ко-тримоксазола в отношении *P. aeruginosa* [27]. В остальных случаях наблюдался слабый синергизм или аддитивное действие, что позволяет обосновать назначение, в случае необходимости, дорипенема в комбинации с другими АМП.

**Фармакокинетика**

Фармакокинетический профиль дорипенема сходен с таковым меропенема и имипенема: периоды полувыведения ( $T_{1/2}$ ) указанных антибиотиков у пациентов с нормальной функцией почек составляют  $\approx 1$  ч. Около 8% дорипенема связывается с белками плазмы, аналогичный показатель для имипенема составляет 20%, а для меропенема – 2% [28].

Объем распределения дорипенема (в среднем 16,8 л) примерно соответствует объему внеклеточной жидкости организма человека [28]. Дорипенем хорошо проникает в различные ткани и жидкости организма (легкие, брюшную полость, кожу, перитонеальную жидкость, кости) [32], включая очаги инфекций, для терапии которых одобрено его применение, причем концентрации дорипенема в перитонеальном экссудате и ретроперитонеальной жидкости превышают МПК препарата для большинства возбудителей осложненных ИАИ.

Таблица 2

**Фармакокинетические параметры дорипенема после однократной 1-часовой инфузии 500 мг у взрослых [23, 28, 34]**

Параметр	Значение
Пиковая концентрация в плазме	23,0 мкг/мл
Площадь под фармакокинетической кривой	36,3 мкг·ч/мл
Средний объем распределения	16,8 л
Плазменный клиренс	15,9 л/ч
Почечный клиренс,	10,8 л/ч
$T_{1/2}$	$\approx 1$ ч

Дорипенем в неизменном виде выводится из организма преимущественно почками посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Около 70% и 15% введенной дозы дорипенема экскретируется с мочой в неизменном виде и в виде неактивного метаболита соответственно [33], менее 1 % выводится через кишечник. При нарушении функции почек клиренс препарата снижен, что приводит к увеличению  $T_{1/2}$  почти до 9 ч у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которым еще не проводили диализ [33]. Вследствие этого при назначении дорипенема пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\leq 50$  мл/мин) необходима коррекция режима дозирования. У пожилых пациентов с нормальной (для их возраста) функцией почек коррекции дозы дорипенема не требуется.

### **Клиническое применение**

Терапевтическая эффективность дорипенема в лечении взрослых пациентов с внутрибольничными инфекциями НДП (включая нозокомиальную пневмонию), осложненными ИАИ и осложненными ИМП изучена в ряде рандомизированных многоцентровых клинических исследований II-III фаз. В нескольких несравнительных исследованиях, проведенных в Японии, также продемонстрирована эффективность препарата при инфекциях НДП, инфекциях кожи и мягких тканей, сепсисе, эндокардите, инфекциях в гинекологии, инфекциях ЛОР-органов, инфекциях полости рта и челюстно-лицевой области, а также инфекциях глаз. В табл. 3 приведены результаты наиболее крупных клинических испытаний по изучению эффективности дорипенема, доказавшие высокую клиническую и микробиологическую эффективность дорипенема в сравнении с препаратами, рассматриваемыми в качестве стандартов терапии тяжелых и жизнеугрожающих инфекций в стационаре (имипенем/циластатитом и пиперациллином/тазобактамом при нозокомиальной пневмонии, меропенемом – при осложненных ИАИ и тяжелых инфекциях дыхательных путей, левофлоксацином – при осложненных ИМП).

### **Безопасность и переносимость**

К настоящему времени во всем мире лечение дорипенемом получили около 235 тыс. пациентов [28]. По данным клинических исследований, дорипенем характеризуется благоприятным профилем безопасности, а отмеченные нежелательные явления (НЯ) были легкими или средней степени выраженности. Наиболее частыми НЯ, отмеченными с частотой  $\geq 5\%$  и расцененными исследователями как связанные с назначением исследуемого препарата, были головная боль, диарея, тошнота и флебиты [1, 28, 35, 38, 40-42]. Другие НЯ, которые возникали у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы, включали повышение уровней печеночных ферментов, сыпь, кожный зуд и грибковые инфекции [35, 38, 42]. Причиной отмены дорипенема послужили такие НЯ, как тошнота (0,2%), грибковая инфекция влагалища (0,1%) и сыпь (0,1%) [28].

Дорипенем противопоказан лицам с известными тяжелыми реакциями гиперчувствительности на дорипенем или другие карбапенемы, а также пациентам с анафилактическими реакциями на другие бета-лактамы в анамнезе [28].

### **Режим дозирования**

Рекомендуемый режим дозирования дорипенема для лечения осложненных ИМП, нозокомиальной пневмонии и осложненных ИАИ у пациентов без выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина  $> 50$  мл/мин) составляет 500 мг в/в каждые 8 ч. Доза препарата должна вводиться в течение 1 ч; при нозокомиальной пневмонии и наличии риска инфицирования патогенами со сниженной чувствительностью к карбапенемам рекомендуется использование пролонгированных инфузий в течение 4 ч. Длительность терапии при осложненных ИМП составляет 10 дней, осложненных ИАИ – 5-14 дней, нозокомиальной пневмонии – 7-14 дней. У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы: при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин – 250 мг каждые 8 ч, 11-29 мл/мин – 250 мг каждые 12 ч. Несмотря на то, что дорипенем удаляется во время процедуры диализа, на настоящий момент недостаточно данных для определения оптимального режима дозирования препарата у пациентов этой категории.

Таблица 3

Сравнительная эффективность дорипенема в качестве эмпирической терапии пациентов с тяжелыми инфекциями

Заболевание	Дизайн исследования	Режимы терапии	Число пациентов	Эффективность лечения, %		Примечания
				Клиническая	Бактериологическая	
Нозокомиальная пневмония, включая ВАП [35]	Рандомизированное открытое, III фаза	Дорипенем 500 мг каждые 8 ч в/в в течение 4 ч	264	68,3	73,3	Резистентность <i>P. aeruginosa</i> к дорипенему отмечалась реже, чем к имипенему: 5 изолятов из 28 (18 %) были исходно устойчивы к дорипенему или приобрели резистентность к нему во время терапии, в то время как 16 из 25 штаммов (64 %) были устойчивы к имипенему (p=0,001)
		Имипенем 500 мг каждые 6 ч или 1 г каждые 8 ч в/в в течение 30-60 мин	267	64,2	67,3	
Нозокомиальная пневмония, включая раннюю ВАП (до 5 сут нахождения на ИВЛ) [36]	Рандомизированное открытое, III фаза	Дорипенем 500 мг каждые 8 ч в/в в течение 60 мин	225	81,3	84,5	Резистентность к дорипенему отмечалась реже, чем к пиперациллину/тазобактаму ( <i>P. aeruginosa</i> – 4 и 27 % соответственно, <i>K. pneumoniae</i> – 0 и 43 % соответственно)
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г каждые 6 ч в/в в течение 30 мин	223	79,8	80,7	
Тяжелые инфекции НДП [37]	Рандомизированное двойное слепое, III фаза	Дорипенем 250 мг каждые 12 ч в/в в течение 30-60 мин	112	92,7	86,0	
		Меропенем 500 мг каждые 12 ч в течение 30-60 мин	107	90,7	95,8	

Осложненные ИМП [38]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое, III фаза	Дорипенем 500 мг каждые 8 ч в/в в течение 60 мин	376	95,1	82,1	После не менее 3 полных дней парентеральной терапии (9 и более доз АМП) пациенты могли переводиться на терапию левофлоксацином внутрь в дозе 250 мг/сут с общей продолжительностью антибактериальной терапии 10 дней
		Левофлоксацин 250 мг каждые 24 ч в/в в течение 60 мин	372	90,2	83,4	
Осложненные ИМП [39]	Рандомизированное двойное слепое, III фаза	Дорипенем 250 мг каждые 12 ч в/в в течение 30-60 мин	96	96,1	95,9	
		Меропенем 500 мг каждые 12 ч в/в в течение 30-60 мин	107	88,6	96,2	
Осложненные ИАИ [40, 41]	Два многоцентровых рандомизированных двойных слепых двойных маскированных, III фаза	Дорипенем 500 мг каждые 8 ч в/в в течение 60 мин	486	84,6	84,3	После не менее 3 полных дней парентеральной терапии (9 и более доз АМП) пациенты могли быть переведены на терапию амоксициллином/ клавуланатом внутрь в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки, с общей продолжительностью антибактериальной терапии 5-14 дней
		Меропенем 1 г каждые 8 ч в/в в течение 3-5 мин	476	84,1	84,5	

### Заключение

Стремительный рост и глобальное распространение антибиотикорезистентности в значительной степени осложняет выбор адекватной антибактериальной терапии как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. В настоящее время одними из наиболее эффективных АМП, сохраняющих свою активность даже в отношении полирезистентных возбудителей, являются карбапенемы. Преимущества нового карбапенемного антибиотика дорипенема, а именно, широкий спектр активности и бактерицидное действие в отношении большинства грам(+) и грам(-), аэробных и анаэробных патогенов, стабильность к гидролизу различными β-лактамазами (включая БЛРС), повышенная активность в отношении НФБ (*P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp in vitro), благоприятные фармакокинетические параметры и профиль безопасности, доказанная клиническая и микробиологическая эффективность при лечении тяжелых, в том числе нозокомиальных, инфекций респираторного тракта, ИМП и осложненных ИАИ, обуславливают возможность применения препарата как для эмпирической, так и для этиотропной терапии тяжелых инфекций в условиях стационара.

### Литература

1. Keam S.J. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections // *Drugs*. 2008; 68(14): 2021-57.
2. Hagerman J.K., Knechtel S.A., Klepser M.E. Doripenem: a new extended-spectrum carbapenem antibiotic // *Formulary* 2007; 42: 676–88.
3. No author listed. FDA approves new drug to treat complicated urinary tract and intra-abdominal infections. FDA news (October, 17, 2007). <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01728.html>.
4. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): A global surveillance report (2003) // *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 974-84.
5. Wexler H.M., Engel A.E., Glass D., et al. In vitro activities of doripenem and comparator agents against 364 anaerobic clinical isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 4413-17.
6. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J., et al. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: Comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations // *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 144–54.
7. Goldstein E.J.C., Citron D.M., Merriam C.V., et al. In vitro activity of doripenem against aerobic and anaerobic bacteria isolated from infected diabetic foot wounds // In: Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
8. Pillar C.M., Aranza-Torres M.K., Shah D., et al. Analysis of doripenem activity, relative to other carbapenems, against target gram-negative pathogens isolated from specific infection sites // In: Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
9. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 3136–40.
10. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 52: 71–74.
11. Traczewski M.M., Brown S.D. In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 819–21.
12. Chen Y., Garber E., Zhao Q., et al. In vitro activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 2510-11.
13. Aranza-Torres M.K., Pillar C.M., Shah D., et al. Stratified analysis of doripenem activity against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* according to patient location: Inpatients and ICU patients // In: Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
14. Queenan A.M., Shang W., Bush K., et al. Hydrolysis parameters for doripenem, meropenem, and imipenem tested with β-lactamases of molecular classes A to D // In: Program and abstracts of the 18<sup>th</sup> ECCMID, Barcelona, Spain, April 19-22, 2008.
15. Huynh H.K., Biedenbach D.J., Jones R.N. Delayed resistance selection for doripenem when passaging *Pseudomonas aeruginosa* isolates with doripenem plus an aminoglycoside // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 55: 241–43.
16. Anderson D.L. Doripenem // *Drugs Today*. 2006; 42: 399-404.
17. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., et al. Comparative review of the carbapenems // *Drugs*. 2007; 67 (7): 1027-52.
18. Sasaki S., Murakami K., Nishitani Y., et al. S-4661, a new carbapenem: I. In vitro antibacterial activity // In: Program and abstracts of the 34<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 1994. Abstr. F33.
19. Inoue K., Hamana Y., Iyobe S., et al. Antibacterial activity of new carbapenem S-4661, and its stability to β-lactamase // In: Program and abstracts of the 36<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 1996. Abstr. F112.
20. El Amin N., Giske C.G., Jalal S., et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates // *APMIS*. 2005; 113: 187-96.

21. Mushtaq S., Ge Y., Livermore D.M. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 1313–19.
22. Kim A., Banevicius M.A., Nicolau D.P. *In vivo* efficacy of doripenem human-simulated exposures against *Pseudomonas aeruginosa* // In: Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
23. Bhavnani S.M., Hammel J.P., Cirincione B.B., et al. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 3944–47.
24. Nishino T., Otsuki M., Izawa M. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of S-4661, a new carbapenem antibiotic // In: Program and abstracts of the 36<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 1996. Abstr. F115.
25. Totsuka K., Shiseki M., Uchiyama T., et al. *In vitro* postantibiotic effect and *in vivo* antibacterial activity of novel carbapenem, S-4661 // In: Program and abstracts of the 36<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 1996. Abstr. F113.
26. Kobayashi Y., Kizaki M., Mutou A. Synergy with S-4661 and vancomycin or teicoplanin against imipenem-resistant MRSA identified by the PCR method // In: Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997. Abstr. F216.
27. Mushtaq S., Warner M., Ge Y., et al. *In vitro* interactions of doripenem with other antibacterial agents // In: Program and abstracts of the 45<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2005.
28. Doribax [package insert]. Raritan, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc; 2007.
29. Справочник Видаль. Описание лекарственных средств. Тиенам. [http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/tienam~6037.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/tienam~6037.htm).
30. Справочник Видаль. Описание лекарственных средств. Меронем. [http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/meronem.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/meronem.htm).
31. Справочник Видаль. Описание лекарственных средств. Инванз. [http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/invanz.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/invanz.htm).
32. Shiba K., Nakashima M., Tanimura H., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-4661, new parenteral carbapenem antibiotic // In: Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997. Abstr. F-217.
33. Floren L.C., Wikler M.A., Kilfoil T., et al. A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of prolonged-infusion regimens of doripenem (DOR) in healthy subjects // In: Program and abstracts of the 44<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2004.
34. Greer N.D. Doripenem (Doribax): the newest addition to the carbapenems // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2008; 21 (3): 337-41.
35. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study // *Crit. Care Med.* 2008; 36 (4): 1089-96.
36. Rea-Neto A., Niederman M., Lee M., et al. Efficacy and safety of intravenous doripenem vs. piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia // In: Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
37. Saito A., Watanabe A., Nakata K., et al. Comparative study of doripenem and meropenem in respiratory infections. Phase III double-blind comparative study // *Jpn. J. Chemother.* 2005; 53 (Suppl. 1): 185-204.
38. Naber K., Redman R., Kotey P., et al. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 29 (Suppl. 2): S212. Poster P833.
39. Kamidono S., Arakawa S., Hirose T., et al. Double-blind, controlled study to evaluate safety and efficacy of doripenem and meropenem in patients with complicated urinary tract infection // *Jpn. J. Chemother.* 2005; 53 (Suppl. 1): 244-59.
40. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O., et al. Treatment of complicated intra-abdominal infections: Doripenem versus meropenem // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 29 (Suppl. 2): S212. Poster P834.
41. Malafaia O., Umeh O., Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections // In: Program and abstracts of the 46<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2006.
42. Solomkin J., Umeh O., Jiang J., et al. Doripenem versus meropenem with an option for oral step-down therapy in treatment of complicated intra-abdominal infections // In: Program and abstracts of the 47<sup>th</sup> ICAAC; American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.

## Краниocereбральная гипотермия – методика защиты мозга в неотложных состояниях

*Бутров А.В., Евдокимов Е.Б.\*, Шевелёв О.А., Ходорович Н.А., Неудахина О.А., Один О.В.*

*Российский университет дружбы народов,  
ГКБ № 64,  
Российская академия последипломного образования\*, Москва*

Искусственно вызываемое снижение температуры всего организма (общая гипотермия) или отдельных органов (локальная гипотермия) с лечебными целями давно и достаточно успешно применяется в различных областях клинической медицины [2, 5, 6, 7].

Начиная с середины прошлого столетия, при проведении хирургических вмешательств, сопровождающихся длительной (до 30 мин и более) тотальной ишемией (операции на сердце и крупных сосудах), использовали общее охлаждение пациентов путем погружения их в ледяные ванны, обертывания влажными простынями, использования пузырей со льдом и охлаждающих матрасов. Такого рода методики распространены и в настоящее время при проведении обширных сердечно-сосудистых и нейрохирургических вмешательств. Применение препаратов, блокирующих реакции терморегуляции и тормозящих термогенез (миорелаксанты, симпатолитики, нейролептики, ганглиоблокаторы и пр.), обеспечивает эффективное снижение температуры тела и является необходимым условием воспроизведения общей гипотермии [2, 8].

Конвекционный путь регуляции теплового баланса в организме обеспечивается системой кровообращения и является наиболее оперативным. В этой связи в терапии различных неотложных состояний получили распространение методики экстракорпорального охлаждения крови, инфузий низкотемпературных растворов и внутривенного охлаждения крови с помощью катетеров-теплообменников (Coolgard 3000, Alsius Corporation, USA).

Локальное охлаждение органов и тканей является традиционным методом воспроизведения гипотермии для местного облегчения болей, уменьшения кровотечений и предупреждения кровоизлияний, развития отека и местных воспалительных реакций.

В неотложной медицине локальная гипотермия получила распространение в 60-х годах прошлого столетия в вариантах краниocereбральной гипотермии, рассматриваемой как вспомогательный способ защиты мозга при черепно-мозговой травме, инсульте, острой сердечно-сосудистой недостаточности [7, 8].

Развитие позитивных эффектов общей и локальной гипотермии при различных по патогенезу заболеваниях связывают с явлениями обратимого угнетения клеточного метаболизма при понижении температуры. Гипотермия повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии и ишемии, уменьшается потребление кислорода и образование его активных форм, ограничивается высвобождение и взаимодействие сигнальных молекул, замедляются мембранные процессы, уменьшается отек и т.д. [1, 4, 6].

Последовательность развития указанных реакций и степень их выраженности связаны с интенсивностью теплоотведения и степенью снижения температуры тканей, то есть с уровнем гипотермии.

Применительно к общей гипотермии по степени снижения температуры «теплового центра<sup>1</sup>» выделяют умеренную системную гипотермию (до +34°C), умеренно низкую (+34°C – +30°C), низкую (+30°C – +28°C), очень низкую (+28°C – +18°C) и глубокую гипотермию (+18°C до +15°C) [6].

Классификация локальной гипотермии не детализирована, но обратимое понижение температуры тканей от +15°C до +6°C правомочно рассматривать как очень глубокую гипотермию, а от +6°C до -2°C – как состояние гипобиоза или гибернации (от англ. hibernation – бездействие) – по аналогии с состоянием спячки у животных, имея ввиду глубокое угнетение всех проявлений жизнедеятельности.

Заметим, что длительная локальная гипотермия больших объёмов тканей способна привести к развитию общей гипотермии, а сочетанное воспроизведение умеренной общей и локальной гипотермии позволяет достичь органных позитивных эффектов, не прибегая к более глубокому понижению температуры теплового центра организма. Последнее обстоятельство оказывается весьма важным, так как снижение базальной температуры тела весьма часто сопровождается развитием ряда негативных явлений [8].

Общая гипотермия может быть воспроизведена только в условиях достаточной анестезиологической защиты пациента, направленной в том числе на обратимое «разрушение» естественных реакций терморегуляции. Это ог-

<sup>1</sup> под «тепловым центром» организма понимают области изотермии, включающие кровь, внутренние органы и головной мозг

раничивает её применение у бодрствующих пациентов. При недостаточном анестезиологическом обеспечении появляется мышечная дрожь, развивается генерализованный эндокринный и кардиоваскулярный ответ организма на переохлаждение. Такого рода реакции способны провоцировать формирование тяжелых осложнений на фоне имеющейся патологии.

Понижение температуры теплового центра при развитии умеренно низкой гипотермии увеличивает риск кровотечений, приводит к развитию электролитных нарушений. При достижении температуры тела +30°C резко нарастает электрическая нестабильность сердца, повышается вероятность развития нарушений ритма и фибрилляции. Умеренно низкая гипотермия обуславливает снижение частоты сердечных сокращений, уменьшается сердечный выброс, значительно снижается артериальное давление. Вероятность развития осложнений нарастает по мере углубления общей гипотермии. Длительное общее охлаждение (4 ч) многократно повышает риск развития гнойно-септических осложнений и пневмоний.

Тем не менее, общая гипотермия позволяет достичь значительных позитивных эффектов, главными из которых являются повышение выживаемости пациентов при значительных повреждениях центральной нервной системы и уменьшение неврологических последствий гипоксии мозга и тотальной ишемии.

Методики воспроизведения локальной гипотермии лишены большинства вышеперечисленных осложнений. Их применение не требует специального анестезиологического обеспечения, а локальное снижение температуры даже больших объемов тканей в течение нескольких часов не влечет за собой развитие локальных и системных негативных эффектов, типичных для общей гипотермии.

При выборе вида гипотермии для защиты мозга при хирургической агрессии и в неотложных состояниях предпочтение отдается общей гипотермии. Это связано с тем, что снижение температуры теплового центра и, следовательно, основного теплоносителя организма – крови, гарантирует соответствующее снижение температуры ткани мозга.

Способно ли локальное отведение тепла от поверхности кожи головы уверенно обеспечить равномерное понижение температуры всего объема головного мозга до определенного уровня? – основной, на наш взгляд вопрос, сдерживающий применение краниocereбральной гипотермии в современной неотложной медицине.

Очевидно, что при постоянном высоком уровне подведения тепла с током крови (около 750 мл/мин, 13% МОК) и энергичной собственной теплопродукцией (20% выработки всего тепла организма) обеспечить равномерную гипотермию всего объема головного мозга при отведении тепла от поверхности головы без понижения базовой температуры тела оказывается неразрешимой задачей.

В то же время накопленный в 60-80-х годах прошлого столетия отечественный опыт применения общей и краниocereбральной гипотермии, представленный в частности работами Неговского В.А., Букова В.А., Угрюмова В.М. и их коллег, позволил дать высокую оценку клинической эффективности методики.

В этот период краниocereбральную гипотермию воспроизводили путем охлаждения волосистой части головы (область скальпа) с помощью специальных шлемов и аппаратов-гипотермов: «Холод-2Ф» (жидкий хладоноситель), «Термохолод-ФВ» (поток охлажденного воздуха). Использовали также шлемы с термоэлектрическим охлаждением (эффект Пельтье). В настоящее время аппараты такого рода и назначения не выпускаются отечественной промышленностью, а импортные малодоступны в связи с высокой стоимостью. Кроме того, краниocereбральная гипотермия не является обязательной частью протокола оказания экстренной медицинской помощи, а методика применения при различных видах патологии не детализирована. Более чем 20-летнее забвение в последние годы сменилось своеобразным «ренессансом» лечебной гипотермии, связанным в том числе с появлением новых технологий воздействия холодным фактором.

Анализ технических возможностей выше упомянутых устройств позволил нам определить основные требуемые характеристики гипотерма нового поколения для краниocereбральной гипотермии (производительность по холоду, управление режимами гипотермии, интенсивность теплоотвода) и провести пилотное исследование, результаты которого приведены в данной работе.

### **Результаты собственных исследований**

Клинические исследования влияния краниocereбральной гипотермии, индуцированной длительным охлаждением волосистой части кожи головы, проводили на базе отделения реанимации ГКБ № 64 г. Москвы на кафедре анестезиологии и реаниматологии РУДН.

В исследование включены 11 пациентов с близкой клиникой и тяжестью состояния в первые сутки после постановки диагноза: обширный инсульт, кома. Пациенты находились на искусственной вентиляции легких. Лока-

лизацию нарушения кровообращения мозга не учитывали.

Наряду с общепринятой интенсивной терапией, пациентам проводили охлаждение скальпа с помощью аппарата DigniCap (Швеция) в модифицированной нами методике (3). Пациентам надевали специальный силиконовый шлем с системой каналов, по которым обеспечивалась прокачка гликолевого раствора при температуре  $-8^{\circ}\text{C}$ . Поверх охлаждающего шлема-криоаппликатора надевали теплоизолирующий шлем из неопрена для уменьшения теплопотерь в окружающую среду. Во время процедуры регистрировали температуру кожи головы в трех точках, что позволяло при достижении заданной температуры скальпа (уставка  $+8 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) отключать циркуляцию хладоносителя в шлеме-криоаппликаторе, то есть прерывать охлаждение поверхности кожи. Наличие обратной связи по температуре скальпа позволяло избежать избыточного охлаждения, поддерживая постоянный уровень теплоотведения от поверхности головы. Длительность сеанса составляла 8 ч.

Исследовали неврологическую симптоматику, проводили клинические и биохимические анализы крови, анализировали показатели гемодинамики, измеряли температуру в подмышечной впадине и внутренней части слухового прохода. В качестве специального метода исследования функционального состояния центральной нервной системы использовали BIS-мониторинг (спектральный и биспектральный режим анализа доминирующих ритмов электроэнцефалограммы).

Исходное состояние пациентов оценивали по неврологическому статусу (стандартная шкала Глазго), степени седации (шкала Рамсей).

Охлаждение скальпа в течение часа приводило к развитию краниocereбральной гипотермии, о чем судили по изменению температуры во внутренней части наружного слухового прохода. По мере нарастания гипотермии существенно менялись регистрируемые показатели, усредненные значения которых приведены в табл. 1.

Каких-либо значимых сдвигов в показателях гемодинамики в процессе процедур краниocereбральной гипотермии не наблюдали. Однако результаты BIS-мониторинга, шкалирование неврологического статуса и данные измерения температуры позволяют говорить о положительном влиянии локальной гипотермии на состояние пациентов.

Температура в слуховом проходе понижалась в среднем на  $4,1^{\circ}\text{C}$ , а у некоторых пациентов на  $5-6^{\circ}\text{C}$ , достигая  $+30^{\circ}\text{C}$  -  $+32^{\circ}\text{C}$ , что позволяет косвенно судить о снижении температуры больших объемов головного мозга. Базовая температура тела также понижалась, что можно рассматривать в качестве положительного результата. Признаков развития общей гипотермии не наблюдали ни в одном случае. Обращает на себя внимание рост индекса BIS-мониторинга, а также улучшение статуса пациентов по шкалам Глазго и Рамсей.

Индекс BIS-мониторинга позволяет оперативно оценить уровень активности структур центральной нервной системы и предназначен для комплексного анализа состояния уровня седации пациентов во время хирургических операций и при проведении наркоза. Значения индекса менее 50 баллов оценивают как состояние глубокого торможения активности мозга (наркоз, супор, кома), а подъем выше 80 баллов соответствует уровню пробуждения.

Приведенные данные позволяют позитивно оценить методику краниocereбральной гипотермии в терапии тяжелых цереброваскулярных расстройств, рассматривая гипотермию нейронов коры больших полушарий головного мозга в качестве одного из важнейших механизмов клинического улучшения состояния пациентов.

Таблица 1

**Динамика изменения показателей при краниocereбральной гипотермии.**

№	Показатель	До гипотермии	Во время гипотермии
1	BIS-мониторинг	40 %	80 – 85 %
2	индекс Глазго	6 баллов	8 баллов
3	индекс Рамсей	5 – 6 баллов	4-5 баллов
4	T в подмышечной впадине	$+ 37,4^{\circ}\text{C}$	$+36,6^{\circ}\text{C}$
5	T в слуховом проходе	$+ 37,9^{\circ}\text{C}$	$+33,8^{\circ}\text{C}$
6	T скальпа	$+ 37,4^{\circ}\text{C}$	$+ 8^{\circ}\text{C}$

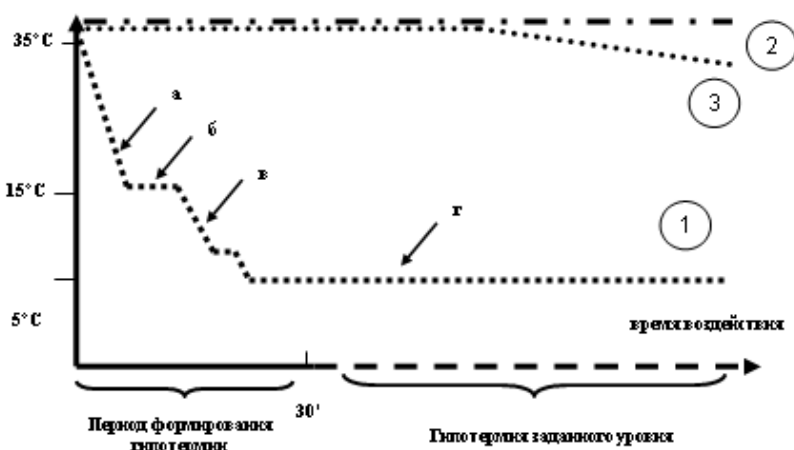
Важно подчеркнуть, что головной мозг обеспечен эффективным теплоподводом с током крови. Это очевидно влияет на характер реакций, компенсирующих теплоотведение. Однако применение криоаппликаторов с умеренно низкими отрицательными температурами обеспечивает быстрое снижение температуры поверхности скальпа и в слуховом походе, чего не удавалось достичь при использовании криоаппликаторов в диапазоне положительных температур.

Темп снижения температуры кожи при температуре криоаппликатора  $-8^{\circ}\text{C}$  составил около  $1^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  и имел динамику, определяемую характером местных сосудистых реакций терморегуляции (рис. 1.). При температуре хладоносителя в криоаппликаторе ниже  $-15^{\circ}\text{C}$  скорость понижения температуры кожи удваивалась, но в исследованиях на испытуемых было отмечено развитие неприятных ощущений, вплоть до непереносимости. Глубокое охлаждение тканей, приводя к резкому угнетению регионарного кровотока, уменьшает конвекционный подвод тепла в зоне охлаждения, и далее температура глубоких тканей понижается за счет теплопроводения.

Теплопроводность тканей неоднородна и особенно низка в плоских и губчатых костях черепа, что в совокупности с энергичным притоком тепла обуславливает относительную длительность периода развития краниоцеребральной гипотермии. Процесс понижения температуры распространяется от поверхности к глубоким тканям, сдвигая «тепловой центр» в сторону магистрального артериального подведения тепла. Распространение гипотермии на глубокие ткани продолжается до тех пор, пока внешний уровень теплоотведения остается выше, чем уровень подведения тепла.

Учитывая топографо-анатомические особенности слухового прохода и опираясь на известные литературные данные, можно с большой степенью вероятности говорить о том, что снижение температуры во внутренней его части отражает температуру ткани поверхности мозга в близко расположенных проекциях [8]. Однако ясно, что регистрация только этого показателя не отражает картины распределения температурных градиентов по всей ткани головного мозга при гипотермии. Косвенная оценка динамики развития краниоцеребральной гипотермии может быть определена и другими способами, использование которых наряду с дополнительными исследованиями особенностей протективных свойств гипотермии позволит существенно расширить применение и объективизировать показания к применению краниоцеребральной гипотермии в неотложной медицине.

### Динамика изменения температуры при краниоцеребральной гипотермии



**Рис. 1.** 1 – температура во внутренней части слухового прохода; 2 – температура в подмышечной впадине; 3 – температура во внутренней части слухового прохода; а – начальный период развития гипотермии; б – температурное «плато»; в – период развития гипотермии; г – эффективный период гипотермии.

### Литература

1. Акимов Г.А., Зверев С.П. Нервная система при общем охлаждении. Л. 1975. 53 с.
2. Буков В.А. Холод и организм. Вопросы общего глубокого охлаждения животных и человека. Л. Б.и. 1964. 216 с.
3. Бяхов М.Ю., Шевелёв О.А. Предупреждение алопеции у пациентов, получающих химиотерапию. Метод регулируемого охлаждения кожи головы. М., 2007. 22 с.
4. Высеканцев И.П., Кадникова Н.Г. Холодовой стресс и биологические системы. Киев: Наукова Думка. 1991. 174 с.
5. Клинецвич Г.Н. Общее охлаждение. Дис. ...д-ра мед. наук. Л., 1973. 423 с.
6. Майстрах Е.В. Патологическая физиология охлаждения человека. Л.: Медицина, 1975. 216 с.
7. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М., 1960. 264 с.
8. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга, под ред. проф. В.М. Угрюмова. М., 1976.

## Острая надпочечниковая недостаточность в послеоперационном периоде

Горохов М.А.

ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва

Сразу стоит оговориться, что целью доклада является привлечение внимания и донесение информации до широкого круга анестезиологов-реаниматологов, не работающих в специализированных стационарах эндокринологического профиля, редко сталкивающихся в своей практике с пациентами, имеющими патологию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Тщательный сбор анамнеза, изучение медицинской документации, теоретическая подготовленность специалиста играют решающую роль в лечении острых нарушений данной системы, ярчайшим из которых является острая надпочечниковая недостаточность. В условиях отсутствия гормональной лабораторной диагностики, доступа к специализированной эндокринологической помощи в urgentных ситуациях задачи прогнозирования, выявления, профилактики и лечения данного жизнеугрожающего синдрома зачастую ложатся на наши плечи. Если рассматривать проблему шире, то в патогенезе многих критических состояний можно найти отголоски рассматриваемой темы, учитывая то, что на любой стрессовый фактор (операцию, шок, травму) организм отвечает активацией работы надпочечников и несостоятельность данного ответа ведет к катастрофическим последствиям.

**Острая надпочечниковая недостаточность (НН)** – urgentный клинический синдром, обусловленный фатальным (несовместимым с жизнью) снижением уровня кортикостероидов в организме.

Три основные клинические формы острой НН:

**Сердечно-сосудистая** – доминируют явления коллапса и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

**Гастроинтестинальная** – доминируют диспепсические расстройства: выраженная рвота, понос.

**Церебральная (менинго-энцефалитическая)** – доминируют неврологические нарушения: делириозные состояния, угнетение сознания.

**По течению** острая НН подразделяется следующим образом:

первично острая (острейшая) НН;

декомпенсация хронической НН.

В диагностическом плане именно первая форма представляет большую трудность, так как клиника развивается достаточно быстро и расценивается зачастую как проявление сердечно-сосудистой патологии.

Кортикостероиды синтезируются из холестерина, их действие реализуется через внутриклеточные рецепторные белки по механизму экспрессии генов. Рецепторы к глюкокортикоидам есть практически во всех клетках, а альдостерон оказывает эффекты преимущественно на уровне извитых канальцев нефрона. В крови глюкокортикоиды циркулируют в свободном и связанном состоянии, связываясь специфическим белком плазмы транскортином и альбумином. Биологически активны только свободные формы. Циркулирующие глюкокортикоиды быстро метаболизируются в печени и выводятся с мочой. На фоне хронического гиперкортицизма меняется количество и чувствительность рецепторов к глюкокортикоидам в клетках, поэтому для компенсации острой НН у больных требуются большие дозы препаратов. Синтетические глюкокортикоиды меньше связываются с белками плазмы и дольше циркулируют в активной форме, что определяет их большую активность.

Кора надпочечников жизненно необходима, без неё существование человеческого организма невозможно. Смерть лабораторных животных после двусторонней адреналэктомии наступает в течение нескольких дней. У взрослого человека в обычных условиях в сутки вырабатывается 10-30 мг кортизола, но при стрессе продукция его может возрастать до 250-300 мг. У детей суточная выработка кортизола составляет около 12 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

Выход глюкокортикоидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8-12 импульсов, которые подчиняются циркадианному ритму. Особенностью циркадианного ритма глюкокортикоидов является то, что максимальное выделение кортизола происходит в ранние утренние часы (6-8 ч) с резким его снижением в вечером и ночью.

Основными **функциями** коры надпочечников являются:

- регуляция гомеостаза воды, электролитов, физиологической осмолярности внутренней среды и системного артериального давления за счет минералокортикоидов;

-регуляция обмена веществ и обеспечение адаптационных механизмов к стрессорным факторам внешней среды за счет глюкокортикоидов;

Необходимо отметить, что секреция альдостерона регулируется системой ренина-ангиотензина-альдостерона практически автономно от эффектов АКТГ гипофиза. Эффекты альдостерона – задержка натрия в дистальных отделах нефрона и повышение осмолярности плазмы с последующим повышением секреции вазопрессина и задержки воды, возрастанием объема внеклеточной жидкости и повышением артериального давления.

Секреция глюкокортикоидов регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой по принципу отрицательной обратной связи (кортиколиберин – АКТГ – кортизол). Эффекты кортизола – стимуляция катаболических процессов (гликолиза, липолиза, расщепления белков в периферических тканях – мышцах, костях, коже, жировой и лимфоидной тканях) и анаболических (глюконеогенеза, синтеза нуклеиновых кислот – в печени), мобилизации энергетических субстратов в стрессовой ситуации, торможение синтеза и высвобождения медиаторов воспаления.

### Клиника и патогенез острой надпочечниковой недостаточности

В основе клиники и патогенеза острой первичной НН лежит абсолютный дефицит кортикостероидов или относительный – при вторичной. Наиболее тяжелые системные сдвиги развиваются в результате дефицита основного минералокортикоида – альдостерона. Этот дефицит приводит к потере натрия и воды через почки и ЖКТ, в результате развивается обезвоживание организма, гипотония и желудочно-кишечные расстройства, снижается почечная фильтрация, повышается концентрация конечных продуктов азотистого обмена, активируется анаэробный гликолиз на фоне недостаточности кровообращения. В тяжелых случаях при выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности происходит нарушение трансмембранного гомеостаза с последующим развитием клеточной дегидратации. Со стороны ЦНС эти изменения проявляются прогрессирующей утратой сознания, комой и смертью больного. Параллельно с потерей натрия и воды происходит задержка калия в организме, что приводит к гиперкалиемической миокардиодистрофии, аритмиям, судорогам. Дефицит кортизола, обладающего некоторой минералокортикоидной активностью, также способствует этому. Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорные эффекты ангиотензина II, уменьшают проницаемость капилляров, принимают участие в поддержании нормального тонуса артериол и сократимости миокарда, при их дефиците прогрессируют явления сердечно-сосудистой недостаточности.

Дефицит кортизола приводит к снижению сопротивляемости организма к различным стрессорным агентам, декомпенсации и генерализации инфекций в отсутствие адекватной перестройки иммунного обмена веществ, направленной на обеспечение возросших метаболических потребностей – провоцирует гипогликемию за счет нарушения процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, снижает активность липолиза и расщепления белков в периферических тканях.



Пациентов с клиникой острой НН условно можно разделить на две категории: первую составят те, у которых имела скрытая или диагностированная ранее патология надпочечников, вторую – «интактные» пациенты с острыми нарушениями функции органа вследствие анатомических катастроф (двусторонние кровоизлияния, ад-реналэктомия) или быстрого функционального истощения на фоне критических состояний (септического шока, тяжелой политравмы, у новорожденных при осложненных родах, у беременных с тяжелым токсикозом).

### **Наиболее частые причины острой надпочечниковой недостаточности**

#### *Декомпенсация различных форм хронической надпочечниковой недостаточности*

Изолированная первичная НН – болезнь Аддисона (идиопатическая и туберкулезного генеза), аутоиммунные полигландулярные синдромы 1- и 2-го типа, аденолейкодистрофия, метастатическое и опухолевое поражение надпочечников, амилоидоз, ВИЧ.

#### *Декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников*

##### *Синдром отмены глюкокортикоидов*

У пациентов, получавших глюкокортикоиды с целью лечения системных заболеваний, получавших иммуносупрессивную терапию.

Провоцирующим фактором является любая интеркуррентная патология, являющаяся стрессом для организма и требующая адекватного увеличения уровня кортикостероидов – инфекция, травма, операция.

Синдром отмены глюкокортикоидов может возникнуть у пациентов с экзогенным (ятрогенным) гиперкортицизмом, длительное время получавших супрафизиологические дозы глюкокортикоидов с целью лечения системных заболеваний, иммуносупрессивной терапии (>10 мг/сут в течение месяца в предшествующем году).

*Доза.* При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (у взрослого 2,5-5 мг/сут преднизолона или 10-30 мг/сут гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. Если используются более высокие дозы, то уже через 1-2 нед. отмечается функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем развивается ее атрофия. Причем полное восстановление функции коры надпочечников при курсе глюкокортикоидов 2-3 нед. происходит только через 6-12 мес.

*Длительность курса.* При курсе глюкокортикоидов до 10 дней (в дозе не более 40 мг преднизолона в сутки) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме глюкокортикоидов в течение нескольких недель может возникнуть атрофия коры надпочечников.

Оперативные вмешательства у таких больных требуют «прикрытия» кортикостероидами (от увеличения получаемой заместительной терапии в 2-3 раза при малых хирургических вмешательствах до назначения внутривенной заместительной терапии при травматичных и продолжительных операциях).

#### **Острая гипофизарная недостаточность**

##### *Первично острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность*

Причинами являются двустороннее кровоизлияние в надпочечники, аденоалектомия, оперативные вмешательства по поводу эндогенного гиперкортицизма различного генеза.

Синдром Уотерхауса-Фридрихсена (СУФ) – первичная острая НН, развивающаяся в результате геморрагического инфаркта надпочечников, в патогенезе которого наибольшее значение придается ДВС-синдрому на фоне септических состояний. Наибольшую частоту СУФ дает менингококковый сепсис, менее часто сепсис, обусловленный *Haemophilus influenzae*. Отягчающим фактором риска развития СУФ при сепсисе является синдром гипоспленизма (аспленизма), при котором снижается или отсутствует фильтрующая функция селезенки.

Первичный гипокортицизм может стать осложнением антифосфолипидного синдрома в результате двустороннего тромбоза надпочечниковых вен (надпочечник кровоснабжается 25-30 артериями, имея зачастую только одну центральную вену), при ДВС-синдроме на фоне коагулопатий и терапии антикоагулянтами и антиагрегантами.

Следует отметить, что скорость манифестации симптомов острой НН максимальна при состояниях, сопровождающихся резким падением количества кортикостероидов в организме, особенно при предшествующем гиперкортицизме. Оперативные вмешательства по поводу болезни Иценко–Кушинга (трансназальное удаление аденомы гипофиза), АКТГ-эктопированного синдрома (удаление карциноида легких, поджелудочной железы), синдрома эктопированной продукции кортиколиберина (карцинома простаты, бронхиальный карциноид, медулярный рак щитовидной железы), АКТГ-независимом синдроме Иценко–Кушинга (аденомы надпочечников, аденокортикальный рак).

**Диагностика острой надпочечниковой недостаточности**

Клиническая диагностика проявлений острой НН имеет первоопределяющую роль над лабораторным подтверждением синдрома гипокортицизма, поскольку в случаях предшествующего гиперкортицизма может иметься относительный дефицит кортикостероидов при «нормальных» лабораторных показателях, проведение заместительной гормональной терапии приводит к искажению показателей за счет перекрестного реагирования с эндогенным кортизолом. Для первичной НН характерно повышение уровней ренина и  $K^+$  плазмы, снижение  $Na^+$  плазмы, гипоосмолярность, повышение уровня азотистых шлаков.

Сравнительная характеристика основных ГКС

Препарат	Период полуэлиминации, ч		Противовоспалительная активность	Эквивалентная доза*, мг	Торможение секреции АКТГ	Минералокортикоидная активность	Диабетогенность	Пороговая доза синдрома Кушинга, мг/сут	Местная активность
	в плазме	в тканях							
<b>Короткого действия</b>									
Кортизон	0,5	8-12	0,8	25	1	0,8	0,8	30	0
Гидрокортизон	1,5	8-12	1	20	1	1	1	30	1
<b>Средней продолжительности действия</b>									
Преднизон	1,0	18-36	4	5	4	0,3	4	10	0
Преднизолон	3-4	18-36	4	5	4	0,3	4	10	4
Метилпреднизолон	3-4	18-36	5	4	4	0	4	8	5
<b>Длительного действия</b>									
Триамцинолон	>3-4	28-48	5	4	5	0	6	8	10(?)
Дексаметазон	>5	36-50	30	0,75	35	0	30	2	10

\* Приводятся дозы для перорального приема; при парентеральном введении дозы для разных синтетических глюкокортикоидов увеличиваются в 4-10 раз. Условно эквивалентные дозы в/в: 100 мг гидрокортизона – 25 мг преднизолона – 4 мг дексаметазона. Последние три препарата используются для терапии острой надпочечниковой недостаточности. При отсутствии гидрокортизона в России и отсутствии минералокортикоидного эффекта у дексаметазона альтернативы преднизолону пока нет

**Справка.** (Гормональная диагностика первичной НН заключается в проведении пробы с АКТГ 1-24 синакте- ном (синтетическим аналогом АКТГ) – при внутривенном введении 250 мг синактена через 30 и 60 мин исследуют уровень кортизола плазмы – уровень кортизола менее 500 нмоль/л подтверждает первичный гипокортицизм, при введении синактена-депо внутримышечно (250-1000 мкг) кровь исследуют через 12 ч с такой же интерпретацией результатов).

**Интенсивная терапия острой надпочечниковой недостаточности**

1. Массивная заместительная терапия кортикостероидами.
2. Регидратация и коррекция электролитных расстройств.
3. Лечение основного заболевания, вызвавшего декомпенсацию (манифестацию) острой НН.
4. Симптоматическая терапия.

Терапию острой НН можно свести до банальной фразы «не бойтесь назначить высокие дозы глюкокортикоидов – цель оправдывает средства».

**Цель:** поддержание или замещение основных функций надпочечников – поддержание объема циркулирующей крови, артериального давления, перфузии жизненно важных органов и оптимизация обмена веществ для условий критического состояния.

**Важные положения:**

- использование внутривенных форм препаратов с глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью (максимальная биодоступность и скорость эффекта);
- расчет кратности введений и дозировок с учетом фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов (меньшее время действия внутривенных форм, эквивалентность замены);
- приоритет клинической диагностики над гормональными исследованиями;
- увеличение дозировок на фоне предшествующего гиперкортицизма (резистентность клеток к глюкокортикоидам);
- дифференциальная диагностика со схожими клиническими синдромами при отсутствии положительного эффекта от проводимой терапии (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, по-

слеоперационное кровотечение!!!).

На догоспитальном этапе либо до перевода больного в ОРИТ осуществляется внутривенный доступ (катетерируется периферическая вена) – вводят болюсно 100 мг гидрокортизона, при отсутствии гидрокортизона эквивалентная доза дексаметазона – 4 мг, либо преднизолона – 25-30 мг (на фоне предшествующего гиперкортицизма дозировки увеличиваются в 2-3 раза). Начинают инфузию физиологического раствора с глюкокортикоидами, учитывая возможную гипогликемию, определяют уровень глюкозы в крови с соответствующей коррекцией болюсным введением 40%-ной глюкозы.

В необходимый клинический минимум обследования должны быть включены экспресс-диагностика общего анализа крови, биохимического анализа крови (электролиты плазмы, гликемия, уровень азотистых шлаков), электрокардиография, обеспечены кардиомониторинг, пульсоксиметрия, по показаниям выполняют катетеризацию центральной вены, мочевого пузыря. С целью коррекции нарушений водно-электролитного баланса (обезвоживание, гипоосмолярность за счет гипонатриемии, гиперкалиемия) осуществляют инфузионную терапию 0,9%-ным раствором натрия хлорида, 5-10% раствором глюкозы для коррекции гипогликемии. Противопоказано введение гипотонических, калийсодержащих растворов.

Препаратом выбора для заместительной терапии кортикостероидами следует считать **гидрокортизона гемисукцинат (кортоп, флeboкортид, солукортеф)**, вводимый внутривенно. Суспензия гидрокортизона ацетата не должна применяться в лечении острой НН в силу низкой биодоступности и отсроченного начала действия. Преимуществом гидрокортизона является обеспечение как глюкокортикоидного, так и минералокортикоидного эффекта (в больших дозировках), требуемого при острой первичной НН. Гидрокортизон относится к глюкокортикоидам короткого действия и должен вводиться каждые 2-4-6 ч в зависимости от клиники. Суточная доза гидрокортизона может достигать 800-1000 мг и более. На вторые, третьи сутки при положительной динамике дозу гидрокортизона снижают до 150-200 мг/сут. В условиях отсутствия солукортефа на отечественном рынке приходится применять преднизолон (4-6 раз в сутки), обладающий меньшей минералокортикоидной активностью, дексаметазон (1-2 раза в сутки), практически не обладающий таковой.

Назначение минералокортикоидов требуется при снижении суточной дозировки гидрокортизона до 100 мг и сохранении характерных нарушений водно-электролитного обмена, гипотонии.

При проведении эфферентных методов (плазмаферез, гемосорбция, гемофильтрация, массивная инфузионно-трансфузионная терапия) требуется увеличение дозировок кортикостероидов.

Объективных лабораторных критериев адекватности проводимой заместительной терапии не разработано, поэтому приходится ориентироваться на клиническую симптоматику, отражающую достаточный уровень кортикостероидов в организме – купирование психических нарушений, стабилизацию гемодинамики, снижение диспепсических жалоб, появление аппетита, нормализацию водно-электролитного баланса, адекватного диуреза и, наоборот, выявлять их при снижении дозировки кортикостероидов.

После стабилизации состояния больного переводят на таблетированную заместительную терапию. Гидрокортизон относится к препаратам кортикостероидов короткого действия, преднизолон и метилпреднизолон – среднего действия; дексаметазон, триамцинолон и кортинефф – длительного. При подборе терапии следует учитывать циркадианный ритм секреции глюкокортикоидов (основная доза приходится на утренние и обеденные часы), короткую продолжительность действия кортизола и его препаратов, диктующую зачастую дополнительное назначение преднизолона, обязательное назначение минералокортикоидного компонента флудрокортизона (**кортинеффа**) при первичной НН. Кортинефф назначают один раз в сутки в дозе 0,05-0,1 мг (максимально до 0,2 мг, а при беременности – и выше). Критериями адекватности терапии служат нормальное артериальное давление, отсутствие отеков и задержки жидкости (передозировка), нормальные уровни калия и натрия плазмы.

Параллельно с заместительной терапией острой НН идет лечение заболевания, спровоцировавшего возникновение данного клинического синдрома и симптоматическая терапия.

## Осложнения наркомании

**Гридчик И.Е., Горюнов С.В., Михальский В.В., Аникин А.И., Лисицын А.В., Васильков Д.В., Филенко А.А.**

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава,  
кафедра госпитальной хирургии № 1, ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, Москва

Наркомания (в переводе с греческого *narke* – оцепенение, *mania* – влечение, страсть) – это состояние систематической или хронической интоксикации, которое вызвано употреблением наркотических веществ. Имеются три обязательных признака наличия заболевания наркоманией: непреодолимая тяга к приему наркотиков, тенденция к увеличению дозы употребляемого вещества, психическая и физическая зависимость от принимаемого наркотика. Наркоманы подвергаются еще одной страшной опасности – заражению СПИДом. Врач Рон Байер из Нью-Йорка считает, что последствия борьбы со СПИДом будут никудышными, пока не будет нанесен удар по наркомании, лишь это может затормозить распространение СПИДа.

СПИД начали диагностировать только около 20 лет назад. Синдром приобретенного иммунодефицита – СПИД – инфекционное заболевание, которое вызывается вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Оно характеризуется глубоким нарушением клеточного иммунитета с присоединениями в дальнейшем вторичных инфекций и злокачественных новообразований. Вирус иммунодефицита был открыт в 1983 г. в лаборатории Пастера во Франции исследователем Люком Монтанье и его сотрудниками. В 1981 г. было обнаружено только 5 случаев больных СПИДом на Западном побережье США, но всего лишь через 7 лет в 130 странах мира было зарегистрировано свыше 108 000 больных и вирусоносителей – до 10 млн человек. В Российской Федерации зарегистрировано более 400 тыс. ВИЧ-инфицированных. Более того, смерть от СПИДа уже более 25 млн человек во всем мире вынуждает признать эпидемию самой разрушительной в истории человечества.

Гепатит В – это вирусное заболевание, которое приводит к преимущественному поражению печени. В мире насчитывается около 350 млн носителей вируса гепатита В, из которых 250 тыс. ежегодно умирают от заболеваний печени. В нашей стране ежегодно регистрируется 50 тыс. новых случаев заболевания и насчитывается 5 млн хронических носителей. «Ласковый убийца» – таким страшным названием окрестили гепатит С врачи. Гепатит С на самом деле «убивает» незаметно. Очень часто первыми проявлениями заболевания являются цирроз или рак печени. Частота развития цирроза печени у больных хроническим гепатитом С может достигать 50%. Число носителей вируса гепатита С в нашей стране согласно официальной статистике составляет около 5 млн человек.

Основными причинами поступления больных с наркотической зависимостью в отделения анестезиологии и реанимации являются: передозировка наркотических препаратов, пневмонии, сепсис, эндокардит, флегмоны мягких тканей и, особенно в последние 2 года, тромбозы. Причина увеличения числа тромбозов состоит в том, что в последние годы прогрессивно растет число пациентов, употребляющих внутривенно кокаин.

Кокаин – антидепрессант из группы трициклических производных. Действующее вещество – тианептин. Механизм действия кокаина связывают с усилением обратного захвата серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа. Кокаин повышает спонтанную активность пирамидных клеток и увеличивает скорость их восстановления после функционального подавления. В наркодиспансерах действие кокаина в неконтролируемых дозах сравнивают с героином. В настоящее время очень многие наркоманы используют кокаин как заменитель опиумных наркотиков, причем его можно вполне легально приобрести в аптеке, да и процесс его приготовления для внутривенного приема не требует ни затрат времени, ни каких-нибудь дополнительных ингредиентов. Помимо физической зависимости данный препарат вызывает сильнейшую психологическую зависимость, а также действует разрушающе на весь организм в целом, при этом намного сильнее, чем тот же героин или опиум, кроме того, внутривенное введение препарата приводит к развитию тяжелых тромбозов и тромбозов, нередко приводящих к гангрене и последующей ампутации конечности.

В 1952 г. Амбруаз Парэ впервые описал анаэробную инфекцию, назвав ее госпитальной гангреной. Синонимами термина «анаэробная инфекция» являются: газовая гангрена, анаэробная гангрена, госпитальная гангрена, голубая либо бронзовая рожа, антонов огонь и т.д. В действительности же клостридии составляют лишь очень небольшую часть встречающихся у человека анаэробов (около 5%). В то же время существует гораздо более значительная группа патогенных для человека анаэробов, которые не образуют спор, наибольшее клиническое значение имеют представители родов *Bacteroides*, *Fusobacterium* (грамотрицательные палочки), *Peptococcus* & *Peptostreptococcus* (грамположительные кокки), *Enterobacterium*, *Vellonella*, *Actinomyces* (грамположительные па-

лочки) и др. Вызываемые ими заболевания часто называют **неклостридиальными анаэробными инфекциями**. Опыт показывает, что основная масса инфекций, протекающих с участием анаэробов, чаще всего вызывается сочетанием анаэробов с аэробами. Клинически анаэробная флегмона мягких тканей – это флегмона, тяжесть и течение которой в значительной степени зависит от объема пораженных тканей. Инфекция может преимущественно локализоваться в подкожной клетчатке, фасции, мышцах, поражать эти структуры одновременно. Развитие как клостридиальной, так и неклостридиальной анаэробной инфекции может быть молниеносным (до суток с момента травмы или операции), острым, или прогрессирующим (в пределах 3-4 сут), и подострым (свыше 4 сут).

Внебольничная пневмония является важнейшей проблемой здравоохранения, что связано с высокой заболеваемостью и летальностью. Летальность при тяжелой пневмонии составляет около 40%. Самой смертоносной болезнью при СПИДе считается пневмоцистная пневмония (пневмоцистоз – воспаление легких), вызываемая простейшим организмом *Pneumocystis carinii*., патогенный для человека вид пневмоцист получил название *Pneumocystis jiroveci*, именно он служит возбудителем пневмоцистной пневмонии. Лечить данный вид пневмонии должен специалист по ВИЧ-инфекции. Нередко больные нуждаются в ИВЛ. Летальность остается высокой, особенно у пожилых.

**Собственные данные.** В стационар городской клинической больницы имени О.М. Филатова № 15 за последние три года было госпитализировано 614 больных с хирургическими осложнениями парентерального введения различных наркотических препаратов. В зависимости от нозологии осложнения больные поступали в гнойное, сосудистое, общехирургические или в реанимационное отделения стационара. В табл. 1 представлено количество больных с наркотической зависимостью, поступивших в стационар с гнойно-септическими и сосудистыми поражениями.

Таблица 1

**Количество госпитализированных с наркотической зависимостью.**

Показатель	2006 г.	2007 г.	2008 г.	Всего
Абсолютное число	114	164	336	614
% от числа пролеченных хирургических больных	2,28	3,28	6,72	4,0

С 2006 по 2008 гг. прогрессивно растет число больных с наркотической зависимостью, что в 100% случаев сопровождается наличием инфицирования гепатитом или ВИЧ. В табл. 2 представлены сравнительные данные.

Таблица 2

**Частота встречаемости гепатита и ВИЧ-инфекции**

Вид инфекции	2006 г. n = 1582		2007 г. n= 1682		2008 г. n=1663	
	поступило	умерло	поступило	умерло	поступило	умерло
гепатиты	48/96%	7/14,5%	39/92,8%	13/33,3	72/76,5%	24/33,3
ВИЧ	2/4%	0	3/7,3%	0	22/23,4%	12/54,5%
ВСЕГО	50/3,1%	7/14%	42/2,7%	13/30,9%	94/5,6%	36/38,2%

Из представленной таблицы видно, что при возросшем на 2,4% числе инфицированных число больных ВИЧ-инфицированных увеличилось на 16,1%, соответственно, если в 2006-2007 гг. летальности не было, то в 2008 г. она составила 54,5%. Из 12 погибших пациентов 7 умерли в результате наличия третьей стадии СПИДа (пневмония, сепсис, эндокардит, флегмона), 5 – из-за других причин (тромбоз, передозировка, травма).

Средний возраст больных составляет 27,2 ± 2,3 года (от 15 до 46 лет). Пациенты мужского пола составили 78,7 %, женского – 21,3 %. Все больные страдали хронической наркоманией длительностью от 4 мес. до 15 лет. В настоящее время для парентерального введения с целью наркотического опьянения используются различные медицинские препараты, изначально не предназначенные для данных целей: коаксил – 41,6%, «Винт» – 21,7%, «Мак» – 13,8%, буторфанол – 9,8%, героин – 3,8%, смеси седалгина, димедрола и кодеина – 5,1%. Наибольшее распространение в настоящее время получил препарат коаксил (тианептин). Длительность инъекционного употребления коаксила варьировала от одного месяца до полутора лет. Суточная дозировка колебалась от 30 (375 мг) до 240 (3000 мг) таблеток. Кратность введения достигала 5 раз в сутки.

Нозология острых сосудистых и гнойно-некротических осложнений после парентерального введения наркотических и медикаментозных препаратов непредназначенных для внутрисосудистого введения (n=447) выглядит следующим образом: флегмоны и абсцессы мягких тканей – 264 (59,0%), острый илеофemorальный тромбоз – 41 (9,1%), острый тромбофлебит поверхностных вен верхних и нижних конечностей, шеи, лица – 16 (3,6%), острый артериальный тромбоз конечностей – 47 (10,5%), гангрена части конечности – 84 (18,8%), арозивное кровотечение из магистральных артерий конечностей – 11 (2,5%), ложные артериальные аневризмы – 44 (9,8%), анаэробная гангрена конечностей – 17 (3,8%), постинъекционные трофические язвы конечностей – 9 (2,0%).

Все гнойно-некротические и септические осложнения, которые мы наблюдали, связаны с инъекциями наркотических препаратов, которые сами больные осуществляют внутривенно. В результате несоответствующей стерильности используемых шприцов и игл, а также в результате повреждающего действия высоких концентраций самого препарата на фоне тяжелого физического истощения, резкого снижения функциональной активности всех физиологических систем и выраженного иммунодефицита происходит развитие обширных подкожных и межмышечных флегмон. У 39 (8,7%) больных развилась тяжелая анаэробная клостридиальная и неклостридиальная инфекция с обширным поражением мягких тканей в виде некротического фасциоцеллюлита и миозита (рис. 1.1 и 1.2). Все больные с развитием постинъекционных абсцессов или флегмон нуждались в проведении срочной хирургической обработки гнойно-некротического очага. Площадь гнойно-воспалительного поражения тканей составила у различных пациентов от 50 до 1800 см<sup>2</sup>. У 15 пациентов (3,4 %) с анаэробной инфекцией нам пришлось выполнить ампутацию на уровне плеча (рис. 3.1-3.3), в одном случае экзартикуляцию в плечевом суставе, у 21 (4,7 %) ампутацию на уровне бедра и у 7 (1,6 %) экзартикуляцию в тазобедренном суставе.



**Рис.1.1 и 1.2.** Анаэробная неклостридиальная флегмона левого бедра после введения коаксила в вены бедра и проведенной хирургической обработки, некротический миозит. Сепсис.



**Рис. 2.1 и 2.2.** Больной, 24 лет, с острым постинъекционным тромбозом нижней полой вены. Сепсис. Септическая пневмония. Тяжелая дыхательная недостаточность.



**Рис. 3.1.** Газовая гангрена левой верхней конечности после введения коаксила в кубитальную вену. Тяжелый сепсис.

У 81 (18,1%) больных развился сепсис, вызванный в основном золотистым стафилококком и анаэробами. У 32 (7,1%) из этих больных сепсис был тяжелым (пневмония, эндокардит, флегмона, сепсис без гнойного очага), то есть протекал с явлениями полиорганной недостаточности, эти больные были госпитализированы в АРО (табл. 2).

Таблица 2

**Причины госпитализации и летальность в АРО**

Нозология	2006 г. N=1582 n=50		2007 г. N=1526 n =42		2008 г. N= 1663 n =94	
	поступило	умерло	поступило	умерло	поступило	Умерло
Пневмония	16/32%	4/25%	8/19%	2/25%	15/16,3%	6/40%
эндокардит	4/8%	1/25%	3/7,1%	0	4/4,4%	2/50%
Флегмоны	7/14%	2/28,7%	3/7,1%	1/6,6%	9/9,7%	6/66,6%
Сепсис	3/6%	0	7/16,6%	3/42,8%	23/25%	10/43,4%
Тромбофлебиты	0	0	3/7,1%	1/33,3%	5/5,4%	4/80%
Передозировка	20/40%	0	10/23,8%	3/30,%	18/19,1%	2/1,1%
Травма	0	0	10/19%	2/25%	20/21,7%	6/30%
Всего	50/3,1%- 100%	7/14%	42/2,7%- 100%	13/30,9%	94/5,6%	36/38,3%

*Примечание:* N – число пролеченных больных; n – число инфицированных больных

Необходимо отметить, что в 2007-2008 гг. тактика лечения больных с наркотической зависимостью в отдельных группах существенно не менялась. Больные с пневмониями, эндокардитами и флегмонами расценивались как пациенты с сепсисом, соответственно, им в зависимости от тяжести сепсиса применялся весь комплекс терапии (санация очага, антибактериальная терапия, респираторная и нутритивная поддержка, коррекция гемодинамики, профилактики и лечение ДВС-синдрома, иммунокорригирующая терапия, профилактика стрессовых язв). Отдельную группу составляли пациенты, у которых имелись все признаки сепсиса с тяжелой органной недостаточностью, но не было выявлено гнойного очага, они также получали классическую терапию, направленную на лечение сепсиса. Больные с тромбозами получали антикоагулянты, вазолитики, антибактериальную терапию. Несмотря на проводимую терапию, летальность в группе больных с наркотической зависимостью растет. Следует обратить внимание, что при сочетании ВИЧ-инфекции и сепсиса, а тем более септического шока, стартовой антибактериальной терапией были цефперазон/сульбактам в сочетании с ванкомицином, а при неэффективности меняли ванкомицин на зивокс, суперазон на меропинем.

**Заключение.** 1) Парентеральное применение коаксила и других не предназначенных для этого препаратов с

целью получения наркотического опьянения сопровождается частыми гнойно-некротическими, септическими и сосудистыми осложнениями, которые нередко влекут за собой непоправимые последствия, служат причиной инвалидизации, а иногда и смерти больных. 2) Основной причиной летальности у больных с наркотической зависимостью является ВИЧ/СПИД-инфекция. 3) К лечению ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо добавлять специфические препараты против ВИЧ-инфекции, что позволит снизить летальность в данной группе больных.

Медицинская и социальная значимость данного факта велика. Основная мера по профилактике указанных осложнений лежит в сфере борьбы с наркоманией и распространением наркотиков и медицинских препаратов схожего действия в среде молодых людей с наркотической зависимостью.

## Интенсивная терапия беременных с артериальной и абдоминальной гипертензией

Гурьянов В.А.<sup>1</sup>, Толмачёв Г.Н.,<sup>2</sup> Володин А.В.<sup>2</sup>, Немировский В.Б.<sup>2</sup>, Маричик Н.А.<sup>2</sup>

ММА им. И.М. Сеченова<sup>1</sup>,  
ГКБ № 67<sup>2</sup>, Москва

Анализ структуры артериальной гипертензии (АГ) при беременности свидетельствует, что у 6-20% – это *сопутствующая* гипертоническая болезнь (ГБ), у 17-36% – АГ, *обусловленная гестозом* (БГ) и у 36-86% – АГ, *обусловленная гестозом, развившемся «на фоне»* (вследствие?) *сопутствующей ГБ* (ГБ+Г). АГ начинает формироваться как гипертензия «выброса» (*гиперкинетический тип гемодинамики*), но на поздних этапах переходит в гипертензию «сопротивления» (трансформация через эукинетический в *гипокинетический тип гемодинамики*). В развитии АГ большую роль играют: *дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) – избыточная симпатикотония, дисфункция универсального вторичного мессенджера кальция и повреждение эндотелия*, степень выраженности которых увеличивается от сопутствующей беременности ГБ к АГ, обусловленной гестозом, развившимся «на фоне» ГБ (*присоединяются синдром «ишемии/реперфузии» матки/плаценты → ССВР – синдром «капиллярной утечки»*). Кроме того, исследования последних лет показали, что *патологическое ожирение и беременность* являются хронической формой синдрома внутрибрюшной гипертензии (СВБГ). Неблагоприятные последствия ВБГ обусловлены распространением гипертензии на соседние пространства и полости, что уменьшает сердечный выброс (СВ), ограничивает легочную вентиляцию, угнетает функцию почек и уменьшает висцеральную перфузию (*благоприятные условия для развития синдрома «ишемии/реперфузии»*), увеличивает давление спинно-мозговой жидкости. При внутрибрюшном давлении (ВБД) менее 10 мм рт. ст. СВ и АД нормальные, но печеночный кровоток значительно уменьшается. При ВБД 15мм рт. ст. возникают неблагоприятные, но легко компенсируемые сердечно-сосудистые проявления. ВБД 20 мм рт. ст. может вызвать нарушение функции почек и олигурию, а увеличение его до 35-40 мм рт. ст. – анурию.

В литературе нет устоявшихся, проверенных практикой алгоритмов диагностики и интенсивной терапии (ИТ) этих форм гипертензии и гестоза, построенных с учётом исходной дисфункции ВНС и системы кровообращения, что и определило цель исследования.

**Цель работы.** Учитывая неспецифический, но разный по степени выраженности механизм развития патологических нарушений при различных формах АГ, разработать алгоритм ИТ для беременных этих групп, предусматривающий выявление и коррекцию дисфункции ВНС и системы кровообращения, профилактику клинических проявлений ССВР, обусловленного гестозом и его 2-й медиаторной «волной» – операцией кесарева сечения. Оценить влияние ВБД на механизм развития патологических нарушений.

**Материал и методы.** Исследования проведены у 350 небеременных (с ГБ и без неё), беременных с сопутствующей ГБ, беременных с АГ, обусловленной гестозом, и беременных с гестозом, развившимся на «фоне» ГБ. В зависимости от типа гемодинамики, уровня пара-/симпатикотонии, диспропорции водных секторов организма, срока беременности и состояния тонуса матки проведена ИТ (чаще предоперационная подготовка) в до- и послеоперационном (послеродовом) периодах антагонистами кальция (АК), клонидином или β-адреноблокаторами и (по показаниям, указанным ниже) раствором ГЭК-130/0,4, «оздоравливающим» эндотелий. У беременным с гиперкинетическим типом гемодинамики и симпатикотонией применяли верапамил или β-адреноблокаторы, с эукинетическим типом – препараты подбирали в зависимости от тонуса ВНС и от того, к какому типу были ближе показатели гемодинамики – гипер- или гипокинетическому. У беременных с гипокинетическим типом гемоди-

намики и парасимпатикотонией (часто ятрогенной, вследствие нерациональной терапии допегитом и атенололом, проводимой врачом-терапевтом) – нифедипин и его пролонгированные формы. Во время операции и анестезии продолжали введение АК. У беременных с гестозом – дополнительно, по принципу «упреждающей анальгезии» и с целью профилактики усугубления порозности эндотелия, применяли кетонал (50-100 мг), трафексамовую кислоту (13-17 мг/кг) – синтетический ингибитор протеаз (антифибринолитик и анальгетик, блокирующий кинин-калликреиновую и ряд других систем) и раствор ГЭК-130/0,4. Исследовали изменения показателей гемодинамики, водных секторов организма (аппарат «Диамант», СПб), уровня симпатико-/парасимпатикотонии («Вегетативный скрининг» и вегетативный индекс Кердо – ВИ), степени ВБГ (давление в мочевом пузыре) и функции почек (диурез, проба Реберга).

**Результаты исследования**

На основании данных литературы и результатов собственных исследований нами разработана схема формирования общего адаптационного синдрома в акушерстве (рис. 1).



**Рис. 1.** Адаптация и дезадаптация при беременности

При физиологически протекающей беременности, являющейся *стрессором*, развивается физиологическая *стресс-реакция*, обеспечивающая оптимальные условия для формирования гестационной и родовой доминант. *Напряжение адаптации* (исходная дисфункция ВНС и системы кровообращения, ГБ, беременность, гестоз, кесарево сечение) *создаёт неблагоприятные условия для формирования гестационной и родовой доминант со стороны ВНС, системы кровообращения, а значит, и всех жизненно важных органов.* Развиваются синдромы ишемии-реперфузии (фето-плацентарной недостаточности) и капиллярной «утечки» (ССВР) с угрозой перехода в синдром полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности (П/ПД/Н) – преэклампсию и эклампсию.

При оценке гемодинамики и тонуса ВНС исходили из того, что *гипер- и гипокINETИЧЕСКИЙ* типы гемодинамики – это *всегда несоответствие СИ и ОПСС.* Парасимпатикотония – функциональная *недостаточность гомеокинеза*, физиологическая симпатикотония – изменения гомеостаза согласно потребностям – *гомеокинез*, избыточная симпатикотония – *его дисфункция*, а гипокINETИЧЕСКИЙ тип гемодинамики – *дизадаптация системы кровообращения* (Сидельникова В.М. и соавт, 2004 и др.).

Анализ показателей гемодинамики и тонуса ВНС, проведенный с этих позиций, показал, что 33% здоровых небеременных женщин (ЗНЖ) имеют гиперкинетический (ВИ у симпатотоников – +10-15), 50% – эукинетический (ВИ у симпатотоников – +7-10) и 17% – гипокINETИЧЕСКИЙ (все парасимпатотоники) типы кровообращения; 58% являются парасимпатотониками, 4% – эйтониками и 38% – симпатотониками (ВИ – +10-15). Учитывая отсутствие какой-либо патологии у исследуемых, *ВИ – +7-10*, соответствующий наиболее физиологичному эукинетическому типу гемодинамики, *взята за условную норму – физиологическая симпатикотония небеременных.*

При исследовании системы кровообращения и оценке тонуса ВНС у здоровых беременных женщин (ЗБЖ) парасимпатикотония выявлена у 23%, эйтония – у 15% и избыточная симпатикотония – у 62% обследованных (ВИ – +15-26). Гиперкинетический тип гемодинамики выявлен у 17% (ВИ у симпатотоников – +20), эукинетический – у 42% (ВИ – +10-15) и гипокINETИЧЕСКИЙ тип – у 41% (ВИ – +17-26) обследованных беременных. *При этом 44% симпатотоников и 67% парасимпатотоников имели гипокINETИЧЕСКИЙ тип гемодинамики, который в 20% случаев сопровождался нарушением водного обмена: увеличением объёма интерстициальной жидкости и недостаточным увеличением ОЦП.* При наличии аортокавальной компрессии (АКК) и ВБГ, с ВБД – 15-20 мм рт. ст. (отмечено уменьшение диуреза), это может способствовать развитию синдрома «ишемии-реперфузии» органов брюшной полости («кальциевый, ионный и кислородный парадоксы», Зильбер А.П., 1995, 2006), нарушению

сократительной деятельности матки и развитию осложнений (20% беременных выполнено кесарево сечение). Учитывая отсутствие у исследуемых каких-либо заболеваний, *ВИ* – +10-15, соответствующий наиболее физиологичному эукинетическому типу гемодинамики, *взят за условную норму – физиологическая симпатикотония беременных.*

У БГ, несмотря на лечение, которое проводили без учёта тонуса ВНС и типа гемодинамики, *парасимпатикотония* выявлена в 23%, *эйтония* – в 4% и *гиперсимпатикотония* (*ВИ* – +16-31) – в 73% случаев. *Гиперкинетический тип* гемодинамики выявлен у 8% (*ВИ* у симпатотоников – +25), *эукинетический* – у 56% (*ВИ* – +16-17) и *гипокинетический тип* – у 36% (*ВИ* – +16-31) беременных. Таким образом, 96% беременных с гестозом по состоянию ВНС и 44% (а возможно и больше – *ВИ* чуть выше 15 и в подгруппе с эукинетическим типом гемодинамики) по состоянию системы кровообращения перед родами имеют выраженные нарушения процесса адаптации, даже «на фоне» проведения ИТ. Причём у 50% беременных с парасимпатикотонией и 53% – с гиперсимпатикотонией выявлен гипокинетический тип гемодинамики, что свидетельствует о *дизадаптации системы кровообращения «на фоне» дисфункции ВНС.* Гиперсимпатикотония у БГ «реализовалась» через гипертонию «сопротивления», для которой характерно высокое ОПСС (постнагрузка на миокард левого желудочка). У беременных с гипер- и эукинетическими типами гемодинамики за время беременности физиологически необходимого снижения ОПСС не произошло, а у беременных с гипокинетическим типом оно патологически увеличилось на 30%.

В группе небеременных женщин с ГБ (НЖГБ) выявлено: симпатотоников – 50%, *эйтоников* – 25% и *парасимпатотоников* – 25%. Симпатикотония (*ВИ* от +10-22) в зависимости от степени выраженности «реализовалась» через гиперкинетический тип гемодинамики (*ВИ* у симпатотоников – +15-20) в 48% случаев, через эукинетический тип (*ВИ* – +10-15) – в 22% случаев и через гипокинетический (*ВИ* – +18-22) – в 30% случаев. *Эйтония* в 17% случаев «реализовалась» через гиперкинетический тип гемодинамики, в 50% случаев – через эукинетический и в 33% – через гипокинетический тип. Парасимпатикотония – в 30% случаев – через гиперкинетический тип, в 23% – через эукинетический и в 46% – через гипокинетический тип гемодинамики. Учитывая то, что парасимпатикотония является недостаточностью гомеостатической системы, избыточная симпатикотония – её дисфункцией, а гипокинетический тип гемодинамики – дизадаптацией системы кровообращения, ГБ при наступлении беременности следует считать индуктором нарушения процессов адаптации. У БГБ и БГБ+Г к концу III триместра дисфункция ВНС проявлялась: парасимпатикотонией у 42,9% и 43,8%, *эйтонией* – у 17,9 и 18,7%, избыточной симпатикотонией – у 39,2% (*ВИ* – +15-28) и 37,5% (*ВИ* – +15-25) соответственно. Гиперкинетический тип гемодинамики выявлен только у 7,1% (*ВИ* у симпатотоников – +15-20) БГБ. У БГБ+Г гиперкинетический тип гемодинамики отсутствовал. Беременных с эукинетическим типом выявлено 35,7% (*ВИ* у симпатотоников – +15-22) и 31,2% (*ВИ* у симпатотоников – +15-25), с гипокинетическим – 57,2% (*ВИ* у симпатотоников – +20-28) и 68,8% (все парасимпато- или *эйтоники*) соответственно.

Для нормально протекающей беременности характерны физиологическая симпатикотония и эу- или умеренный гиперкинетический тип гемодинамики. Исследования, проведенные с учетом этого, показали, что ГБ существенно нарушает формирование процесса адаптации при беременности. Если у ЗНЖ в ответ на беременность количество парасимпатотоников уменьшилось в 2,5 раза (у БГ – также в 2,5 раза), а симпатотоников увеличилось в 1,5 раза (у БГ – в 2 раза и степень симпатикотонии была самая высокая), то у БГБ и БГБ+Г, наоборот, количество парасимпатотоников увеличилось в 1,7 раза, а симпатотоников – уменьшилось в 1,3 раза (часто за счёт нерациональной терапии). При сопутствующей ГБ (доброкачественное её течение во время беременности) количество женщин с гипокинетическим типом гемодинамики увеличилось в 1,5 раза по сравнению с небеременными. У беременных с гипер- и эукинетическими типами гемодинамики ОПСС было на 30 и 16% меньше, чем у небеременных с ГБ, а у беременных с гипокинетическим типом физиологически необходимого снижения ОПСС не было. При гестозе, развившемся на «фоне» ГБ (недоброкачественное её течение во время беременности), количество женщин с гипокинетическим типом гемодинамики увеличилось в 2 раза, и ОПСС за время беременности у них патологически повысилось на 26%. Гиперкинетический тип гемодинамики в этой группе беременных отсутствовал, а при эукинетическом типе физиологически необходимого снижения ОПСС не было.

У беременных со всеми формами АГ и типами гемодинамики, как и у ЗБЖ, выявлено исходное увеличение объёма внеклеточной жидкости по сравнению со ЗНЖ. У «здоровых» беременных и беременных с сопутствующей ГБ – за счёт увеличения ОЦП (компенсаторная реакция). У БГ и БГБ+Г увеличение объёма внеклеточной жидкости было обусловлено увеличением её интерстициального компонента в ущерб внутрисосудистому

(максимально у рожениц с гипокINETическим типом гемодинамики), что является показателем неготовности к компенсации возможной в родах кровопотери. В такой ситуации увеличение локального эффективного гидростатического давления (за счёт синдромов АКК и ВБГ) и общего, обусловленного АГ, за счёт взаимоотношения является причиной повышения значимости гидродинамического фактора в прогрессировании нарушения водного баланса. Гидродинамический фактор способствует присоединению или увеличению роли других факторов реализации нарушения водного баланса, в первую очередь *мембраногенного*, а затем – осмотического, онкотического и лимфогенного. Перечисленные факторы могут способствовать нарушению функции всех жизненно важных органов и систем, т.е., способствовать развитию синдрома полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности (преэклампсии-эклампсии). Отсутствие физиологического снижения ОПСС или его патологическое повышение и развитие гиповолемии расценены как показание к инфузии ГЭК в комплексе ИТ.

Применение в комплексе ИТ (в предоперационном периоде) у беременных с парасимпатикотонией и АГ с гипокINETическим типом гемодинамики нифедипина (в сочетании с инфузией ГЭК), а с избыточной симпатикотонией – клонидина, сопровождалось переходом тонуса ВНС в физиологическую симпатикотонию (ВИ – +10-15), увеличением диуреза, улучшением показателей водных секторов и нормализацией АД. У беременных с избыточной симпатикотонией и гиперкинетическим типом гемодинамики симпатикотония уменьшилась до уровня физиологической, и получен аналогичный эффект от применения изоптина. Гипо- и гиперкинетический типы гемодинамики перешли в более рациональный – эукинетический. У беременных с обоими вариантами гестоза со всеми типами гемодинамики было достигнуто физиологически необходимое снижение ОПСС, чем, помимо противоишемического действия АК, и обусловлен результат ИТ. У БГ и БГБ+Г эффективность монотерапии АК была меньше, чем у беременных с сопутствующей ГБ – 80 и 65-70% соответственно. При выявлении высокого уровня симпатикотонии, недостаточном эффекте от применения изоптина переходили на приём  $\beta$ -адреноблокатора. У беременных контрольных групп существенных изменений показателей тонуса ВНС, системы кровообращения и водных секторов организма не произошло.

Измерение давления в брюшной полости (мочевом пузыре) показало, что при «физиологически» протекающей беременности (реже) и при беременности, осложнённой гестозом (чаще), особенно у лиц с парасимпатикотонией, гиповолемией, ожирением, многоводием и отёками – благоприятными условиями для клинических проявлений АКК и СВБГ, оно достигает 15-20 мм рт. ст. и 25 мм рт. ст. – во время схватки.

Дифференцированное применение в комплексе анестезиологического пособия при абдоминальном родоразрешении и в послеоперационном периоде у беременных с сопутствующей ГБ, БГ и БГБ+Г АК, клонидина,  $\beta$ -адреноблокаторов, транексамовой кислоты и раствора ГЭК-130/0,4 являлось профилактикой клинических проявлений 2-й медиаторной «волны» ССВР в послеоперационном периоде. Оценка новорождённых по шкале Апгар была выше в среднем на 0,5 и 1 балл в группах с использованием предлагаемого алгоритма. Объём терапии, проводимой во время операции и в послеоперационном периоде, соотносили с показателями тонуса ВНС, гемодинамики и водных секторов организма.

У рожениц с сопутствующей ГБ контрольной группы исходно с эу-, гипо- и гиперкинетическими типами гемодинамики в 1-5-е сут послеоперационного периода отмечалось уменьшение СИ до уровня гипокINETического диапазона:  $3,1 \pm 0,13$  –  $3,2 \pm 0,11$  и  $2,4 \pm 0,18$  –  $2,6 \pm 0,13$ , или близкого к нему –  $3,3 \pm 0,14$  –  $3,6 \pm 0,11$  л/мин·м<sup>2</sup> соответственно. У рожениц исследуемой группы показатели СИ оставались в эукинетическом или близком к нему, диапазоне ( $3,9 \pm 0,11$  –  $4,1 \pm 0,12$ ;  $2,9 \pm 0,13$  –  $3,1 \pm 0,11$  и  $3,9 \pm 0,13$  –  $4,2 \pm 0,1$  л/мин·м<sup>2</sup> соответственно). ОПСС у рожениц контрольной группы было выше, чем в исследуемой группе на 40-25, 40-30 и 26-24%, соответственно, при гипер-, эу- и гипокINETическом типах гемодинамики.

У рожениц с гестозом и с ГБ+Г изменения показателей гемодинамики в послеоперационном периоде были аналогичными, но с более низкими значениями СИ –  $2,7$ - $2,4 \pm 0,13$  л/мин·м<sup>2</sup> в контрольных, при  $3,2$ - $3,6 \pm 0,1$  л/мин·м<sup>2</sup> в исследуемых и  $2,4 \pm 0,14$  л/мин·м<sup>2</sup> в контрольных при  $2,7$ - $3,0 \pm 0,13$  л/мин·м<sup>2</sup> в исследуемых, более высокими значениями постнагрузки –  $2100 \pm 114$  дин·с/см<sup>5</sup> в контрольных, при  $1470 \pm 98$  дин·с/см<sup>5</sup> в исследуемых и  $2250 \pm 121$  дин·с/см<sup>5</sup> в контрольных при  $1700 \pm 115$  дин·с/см<sup>5</sup> в исследуемых группах, соответственно, при эу- и гипокINETическом типах гемодинамики. Коэффициенты соотношения показателей водных секторов организма рожениц исследуемых групп со всеми типами гемодинамики нормализовались к 3-м сут после операции. У рожениц контрольных групп интерстициальная гипергидратация сохранялась на 5-е сут послеоперационного периода, что в комплексе с другими нарушениями требовало более длительной и объёмной ИТ в ОРИТ.

Результаты исследования определили построение *алгоритма*: перед родами необходимы выявление и устранение синдрома АКК и ВБГ, дисфункции системы кровообращения, ВНС и водного обмена (перевод АГ в «нор-

му беременности», гипер- и гипокинетического типов гемодинамики – в эукинетический, со снижением ОПСС до физиологически необходимого уровня, тонуса ВНС – в физиологическую симпатикотонию); профилактика и лечение последствий синдрома ишемии-реперфузии и клинических проявлений дальнейшего повреждения эндотелия 2-й медиаторной «волной» ССВР, обусловленной предстоящим кесаревым сечением и «оздоровление» уже поврежденного его 1-й волной (гестозом).

**Заключение.** ЗНЖ имеют предпосылки к нарушению формирования процессов адаптации при беременности в виде симпатико- или парасимпатикотонии, гипер- или гипокинетического типов гемодинамики. Нарушение процессов адаптации прогрессирует от «физиологически» протекающей беременности к беременности с ГБ+Г. Наиболее благоприятными факторами для реализации негативных последствий СВБГ при беременности являются: парасимпатикотония («блокада» гомеостатического механизма), гиповолемия, ожирение, избыточная симпатикотония, компенсированный (напряжением адаптации) синдром АКК, их сочетания. Применение разработанного алгоритма способствует значительному уменьшению осложнений, обусловленных синдромом «ишемии/реперфузии», его «мотором» – СВБГ и второй «медиаторной волной» ССВР, т.е., сопровождается формированием компенсированной метаболической реакции организма родильниц и новорожденных при родоразрешении и после него.

### **Проблема тромбоза легочной артерии в хирургических отделениях многопрофильного стационара**

*Кондрашенко Е.Н., Бутров А.В., Бут-Гусаим А.Б., Ибарра Пенья Н.А.,  
Курланов А.Ю., Шадрина О.П.*

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии РУДН,  
Кафедра травматологии и ортопедии РГМУ, Москва*

**Тромбоз легочной артерии** и ее ветвей тромботическими массами – это имеющее самостоятельное значение, угрожающее жизни осложнение, особенно часто встречающееся при тромбозе глубоких вен нижних конечностей и таза. Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) считается одним из наиболее опасных послеоперационных осложнений. ТЭЛА занимает основное место среди причин, вызывающих внезапную смерть после хирургических вмешательств [1].

Венозные тромботические осложнения (ВТЭО) (иногда используется термин «венозный тромбоз», ВТЭ) – понятие, включающее в себя тромбозы глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбозы легочной артерии (ТЭЛА). ВТЭО занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах. Так, по данным Jose I.A. Rico (2007), ежегодная частота возникновения ТГВ в странах Европы (Франции, Испании) и некоторых штатах США (Калифорнии и Миннесоте) составляет 90-220 случаев на 100 000 населения, а частота возникновения ТЭЛА составляет 30-123 случаев на 100 000 населения. В США от ТЭЛА – одного из наиболее тяжелых последствий ТГВ – как непосредственной причины смерти погибает около 200 000 человек в год [7]. Futterman и Lemberg (2004) отмечают, что ТГВ и ТЭЛА являются причиной 250 000 госпитализаций в США ежегодно.

По данным Кондратьевой Т.Б. (2007), в России и странах СНГ также отмечается неуклонный рост числа больных заболеваниями, сопровождающимися тромбозами и эмболиями.

ТГВ часто протекает бессимптомно, а диагностические критерии весьма ограничены. Согласно данным, которые приводят Бокарев и соавт. (2005), не более 20% пациентов, погибших от ТЭЛА, имели клиническую картину ТГВ, и лишь 10% венозных тромбозов как-либо проявлялись клинически. Таким образом, во многих случаях, когда ТЭЛА служит непосредственной причиной смерти, предшествующий тромбоз не диагностируется ни клинически, ни лабораторно, ни с помощью инструментальных методов исследования и оказывается находкой на аутопсии. ТГВ обычно развивается в зонах с низким или нарушенным кровотоком. Венозный застой (стаз) предрасполагает к развитию венозного тромбоза за счет локальной концентрации активированных факторов свертывания, нарушения их растворения и клиренса, а также местного истощения ингибиторов свертывания. Нарушение целостности сосудистой стенки, скорее всего, играет менее важную роль в патогенезе венозного тромбоза по сравнению с артериальным, однако дает о себе знать при травме сосудов во время больших оперативных вмешательств, особенно в ортопедической хирургии. Повреждение вен сопровождается отслойкой клеток эндотелия сосуда, что приводит к возникновению контакта между элементами крови и субэндотелием.

Существует необходимость выделения групп пациентов, имеющих повышенный риск развития ВТЭ. Знание

специфических факторов риска развития тромбозов и тромбоемболии является основой для проведения их адекватной профилактики.

В хирургической практике было предложено несколько моделей оценки риска ВТЭ. В табл. 1 представлена классификация факторов риска ВТЭ, предложенная 7-й конференцией – консенсусом специалистов по лечению заболеваний органов грудной клетки (АССР) [6].

Таблица 1

**Факторы риска ВТО у хирургических пациентов**

Степень риска	Факторы, связанные с состоянием пациента и операцией
Низкая	Малая хирургия у пациентов < 40 лет без гиперкоагуляционного синдрома (ГКС)
Средняя	Хирургическая операция у пациентов при наличии ГКС Хирургическая операция у пациентов 40-60 лет без ГКС
Высокая	Хирургическая операция у пациентов > 60 лет Хирургическая операция у пациентов 40-60 лет с факторами риска (ВТЭ в анамнезе, онкология, тромбофилия)
Очень высокая	Хирургическая операция у пациентов с несколькими факторами риска (возраст > 40лет, онкология, ВТЭ в анамнезе) Ортопедические операции на т/б или коленном суставе или остеосинтез по поводу перелома бедра Множественная травма Повреждение спинного мозга

В табл. 2 представлены данные по распространенности ВТЭ у хирургических пациентов [6]. Любое заболевание, приводящее к длительной иммобилизации, может способствовать формированию венозного тромбоза, что, скорее всего, является результатом венозного стаза. Принято считать, что риск развития ВТЭ наиболее высок у пациентов после больших ортопедических операций, таких как протезирование тазобедренного или коленного сустава, поскольку, помимо послеоперационной иммобилизации, манипуляции на нижних конечностях, смещения и перекуты вен во время операции приводят к достаточно массивным повреждениям стенок сосудов и замедлению кровотока. По сути, больной, перенесший крупную ортопедическую операцию, имеет полностью сформированную триаду Вирхова (застой крови, повышение активности свертывающей системы и повреждение стенки сосудов), что обуславливает необходимость наиболее агрессивного профилактического подхода.

Таблица 2

**Распространенность ВТЭ у хирургических пациентов при отсутствии профилактики**

Тип операции	Распространенность ВТЭ, %
Протезирование коленного сустава	60-88
Протезирование тазобедренного сустава	29-68
Артроскопия	18
Общехирургические операции по поводу злокачественных заболеваний	30-35
Гинекологические операции	14-22
Урологические операции	10-35

Эти данные явились причиной проведения анализа ситуации, связанной с тромбоемболическими осложнениями в хирургическом стационаре ГКБ № 64.

**Цель работы.** Провести анализ тромбоемболических осложнений в хирургических отделениях ГКБ № 64, выявить количество больных, умерших от ТЭЛА, в том числе после операции, изучить динамику процесса за последние три года, определить причины высокой летальности.

**Материал и методы.** Анализ проведен по архивным историям болезней пациентов трех хирургических отделений, двух травматолого-ортопедических отделений, годовым отчетам и материалам вскрытий.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Из табл. 3 видно, что в 2008 г. в ГКБ № 64 летальность от ТЭЛА составила 6,6%. 34 % всех умерших от ТЭЛА лечились в хирургических, травматолого-ортопедических, гинекологическом и урологическом отделении.

**Летальность от ТЭЛА в ГКБ № 64 в 2008 г.**

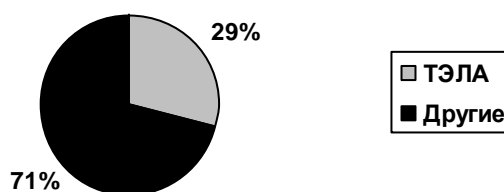
Умерло всего	1007
Умерло от ТЭЛА	67 (6,6%)
Умерло от ТЭЛА в хирургических отделениях	24 (34% от всех умерших от ТЭЛА)

Таблица 4

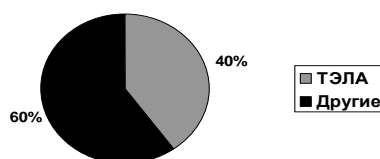
**Количество больных, умерших от ТЭЛА в отделениях хирургии и травматологии-ортопедии в 2006-2008 гг.**

Год	Поступило	Умерло	Умерло от ТЭЛА
2006	9320	107	19 (18%)
2007	9358	114	18 (16%)
2008	8987	99	24 (24%)

Из представленных в табл. 4 данных следует, что летальность от ТЭЛА выросла по сравнению с 2006 г. и составляет приблизительно 24 % от общего числа умерших в хирургических отделениях.



**Рис. 1.** Структура летальности в отделениях травматологии-ортопедии в 2003 г. (4)



**Рис. 2.** Структура летальности в отделении травматологии-ортопедии в 2007 г.

В структуре летальности (рис. 1 и 2) процент ТЭЛА увеличился с 29 до 40% (по сравнению с 2003 г.).

Таблица 5

**Летальность от ТЭЛА в хирургических отделениях ГКБ №64 в 2008 г.**

Отделение	Количество больных, умерших от ТЭЛА
Травматология-ортопедия	4
Хирургия	18
Урология	1
Гинекология	1
Всего в хирургических отделениях	24
Всего в больнице	67

Наибольшее количество случаев летальной ТЭЛА имело место в хирургических отделениях.

Таблица 6

**Распределение больных, умерших в 2008г. от ТЭЛА, по возрасту**

Возраст	До 50 лет	50-60	60-70	70-80	> 80
Кол-во больных, умерших от ТЭЛА	1	2	3	9	9

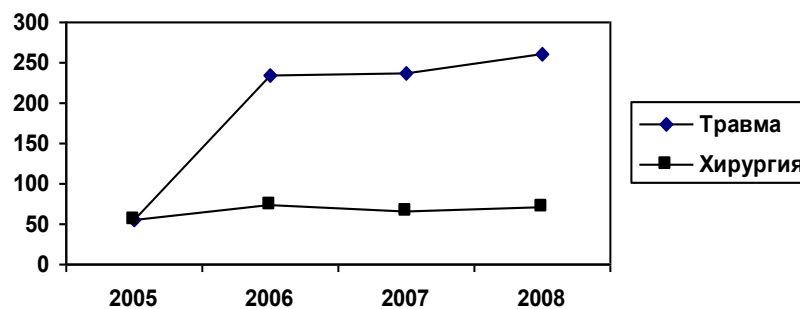
Из табл. 6 видно, что большинство больных, умерших от ТЭЛА, были старше 70 лет.

Анализ послеоперационной летальности показывает, что % умерших от ТЭЛА после операции не снижается (табл. 7).

Таблица 7

**Послеоперационная летальность от ТЭЛА за 2006-2008 гг.**

Год	Оперировано	Умерло	Умерло от ТЭЛА
2006	4125	208	16 (7,6%)
2007	4429	137	19 (13,8%)
2008	4321	102	14 (13,7%)



**Рис. 3.** Применение НМГ для профилактики ТЭО в 2005-2008 гг. (в хирургических отд. ГКБ № 64)

В 2006-2008 гг. в хирургических отделениях и отделениях травматологии и ортопедии активно внедряется медикаментозная профилактика тромбоэмболических осложнений, о чем свидетельствует рост заявок на препараты – низкомолекулярные гепарины (рис. 3). Но несмотря на это летальность от ТЭЛА не снижается. Предполагаем, что причинами данной ситуации могут быть следующие объективные факторы:

1. Рост количества “тромбоопасных” операций.
2. Увеличение количества больных с высокой степенью риска тромбоэмболических осложнений (старшая возрастная группа, сопутствующая патология).
3. Нерациональная медикаментозная профилактика.

При дальнейшем анализе ситуации установлено, что действительно имело место увеличение количества больных в возрасте старше 70 лет (табл. 8), имеющих сопутствующую патологию, усугубляющую риск тромбоэмболических осложнений.

Таблица 8

**Количество больных, возрасте 70- 80 лет и старше, поступивших для лечения**

Год	2006	2007	2008
Больные старшей возрастной группы, %	9	14	17

**Количество операций, предполагающих высокий риск тромбоземболических осложнений**

Вид операции	2006	2007	2008
Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов	71	138	135
Остеосинтез бедра и шейки бедра	213	218	239

Из данных табл. 9 следует, что за последние два года значительно выросло (в 2 раза) число операций, предполагающих высокий риск тромбоземболических осложнений, в частности речь идет об эндопротезировании тазобедренных и коленных суставов.

В связи с этими изменениями, определяющими тромбоопасную ситуацию, возрастает роль профилактических мероприятий, а именно, механических, физических и медикаментозных способов профилактики. При анализе адекватности профилактических мер выявлено, что у 100% больных хирургических отделений проводится эластическая компрессия нижних конечностей, ранняя послеоперационная активизация больных. Что касается назначения препаратов гепарина, то несмотря на более активное использование их с профилактическими целями, еще не все пациенты получают медикаментозную профилактику своевременно и в правильной дозе. Из 24 больных, умерших от ТЭЛА, только 4 получали какие-либо препараты гепарина перед операцией или в связи с постельным режимом, причем большинству из них антикоагулянты были назначены или слишком поздно (через 10 дней после госпитализации) или слишком рано отменены. Современный стандарт профилактики ВТЭО предполагает использование НМГ на протяжении всего периода постельного режима, введение профилактических доз за 2-12 ч до операции, и прием антикоагулянтов (прямых, потом непрямых) на протяжении 35-45 дней после операции при сохраняющейся гиперкоагуляции [3].

**Выводы**

1. Больные, пожилого и старческого возраста, которым предстоит оперативное вмешательство по поводу хирургической патологии, а также находящиеся на скелетном вытяжении и подготовленные к операциям на крупных суставах, остеосинтезу бедра являются больными с самой высокой степенью риска тромбоземболических осложнений и нуждаются в проведении стандартных профилактических мероприятий, разработанных Министерством здравоохранения РФ [3].

2. Высокая летальность от ТЭЛА в хирургических отделениях ГКБ № 64 связана с увеличением количества больных с высокой степенью риска венозных тромбозов, количества тромбоопасных операций и недостаточно эффективной медикаментозной профилактикой.

**Литература**

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьев Т.Б. Венозный тромбоземболизм: лечение и профилактика // Consilium Medicum. Хирургия. 2005. Т.7. № 1.
2. Кондратьева Т.Б., Макаров В.А. Применение гепаринов в клинической практике. С Интернет сайта IntelLabs: Copyright "Русский медицинский журнал" 2006-2007.
3. Протокол ведения больных. профилактика тромбоземболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах / Отраслевой стандарт ОСТ91500.11.0007-2003 Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации (утв. приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. № 233).
4. Скороглазов А.В., Копенкин С.С. Профилактика тромбоземболических осложнений у травматологических больных в остром периоде травмы / Профилактика тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии. М., 2003. С. 18-33.
5. Futterman L., Lemberg L. A silent killer-often preventable // Amer. J.Crit. Care. 2004. V. 13, No 5. P. 431-436.
6. Jose I.A. Rico. Thromboembolic prophylaxis in orthopedic surgery and traumatology / Program Review of the Venous Thromboembolic Disease. 2007.
7. Kakkar W. et al. A comparative double-blind, randomized trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group // Tromb. Haemost. 2000; 83 (4): 523-529.

## Гипербарическая оксигенация как фактор оптимизации регионарного (плацентарного) кровообращения

Лаврентьев А.А., Ефремова О.Ю.

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,  
Воронежская областная клиническая больница № 1

В настоящее время применение гипербарической оксигенации (ГБО) как интенсивного метода профилактики и лечения критических состояний организма получает достаточные подтверждения. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о том, что вопрос о применении оксигенобаротерапии в клинической практике акушерства и неонатологии является дискуссионным. Важно обратить внимание на то, что на фоне нарушений плацентарного кровообращения гипербарический кислород охватывает воздействием два организма не только с разной возрастной, но и с неодинаковой реактивностью на гипоксию, что определяет всю сложность поиска эффективных мер профилактики и лечения больных женщин. Обращение к ГБО как методу, потенциально способному оптимизировать традиционную терапию беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью, может оказаться вполне своевременным, если не абсолютизировать антигипоксическую концепцию ГБО, а исходить из современной теории о биологических свойствах гипербарического кислорода, характеризующихся широким спектром адаптогенного действия на здоровый и больной организм.

**Цель исследования.** Оптимизировать комплексное лечение больных женщин с фетоплацентарной недостаточностью, используя ГБО как адаптогенный фактор для снижения угрозы необратимой патологии, перинатальных и постнатальных осложнений у плода и новорожденного.

**Материал и методы исследования.** В работе представлены результаты комплексных исследований, раскрывающих клинические особенности реакций на ГБО беременных женщин с плацентарной недостаточностью и развивающегося плода в состоянии гипоксии. Течение беременности и исходы родов были прослежены у 40 женщин с плацентарной недостаточностью и у 20 женщин с нормальным течением беременности. Возраст беременных женщин –  $27 \pm 8$  лет. В табл. 1 приведены количественные данные исследования беременных женщин соответственно клиническим группам. Гипербарическую оксигенацию использовали в режиме низкого давления (110-130 кПа  $O_2$ , 30-40 мин, 1 сеанс/сут, 5-10 сеансов на курс лечения, 3-4 курса за период беременности). Эффективность ГБО оценивали по данным функциональных и лабораторных исследований беременных женщин, плода и новорожденных.

Таблица 1

Исследуемые группы беременных женщин

Здоровые беременные женщины	Беременные женщины с плацентарной недостаточностью	
	без лечения	медикаментозное лечение (МЛ)
n=20	n=20	интенсивное лечение МЛ+ГБО n=20

Регионарное кровообращение в репродуктивной системе беременных женщин исследовали методом ультразвуковой доплерометрии при помощи ультразвукового прибора УЗИ-сканера «Panther2002» с цветным картированием и с использованием трансабдоминальных линейного и спектрального датчиков 3,2 мГц. Оценивали кривые скоростей кровотока в артерии пуповины и маточных артериях с расчетом систолидиастолического отношения (СДО) и индекса резистентности (ИР) по формулам:

$$СДО = A/B$$

$$ИР = (A-B)/A,$$

где А – максимальная систолическая скорость кровотока; В – конечная диастолическая скорость кровотока. Степень расстройств регионарной гемодинамики определяли согласно классификации, отражающей разное сочетание нарушений маточного и плодового кровотока [3]. Кардиотокографию осуществляли с помощью прибора «AFM 210 Antepartum CTG Seward» (Англия). Показатель состояния плода (ПСП) рассчитывали по соответствующему уравнению [2]:

$$\text{ПСП} = 0,0155 \sum_{\text{CP}} + 0,0000087$$

$$\sum_{\text{MA}} - 0,0064 + \sum \frac{+0,95}{\text{MaxhMa} / \text{CP}},$$

где ПСП – общая продолжительность стабильного ритма, %;  $\sum_{\text{MA}}$  – общая амплитуда медленных акцелераций (уд/мин.);  $\text{Max h MA/CP}$  – отношение амплитуды медленных акцелераций к максимальному отрезку стабильного ритма, выраженному в % к общему времени регистрации кардиоотограммы (уд/мин.).

Функциональное состояние плода характеризовали по данным кардиоотографии – частоте сердцебиений и ее изменений в зависимости от сокращения и тонуса матки, активности плода и действия внешних раздражителей. Для характеристики развития плода применяли метод ультразвуковой доплерометрии в III триместре беременности с использованием аппарата «Combizon 320-5», позволяющего определять фетометрические параметры, гестационный возраст и состояние плаценты у беременных женщин. Явления задержки развития плода (ЗРП) отмечали согласно классификации [4, 5, 6]. Отставание фетометрических показателей на 2-2,5-й нед. указывает на ЗРП 1-ой степени, на 3-4-й нед. – 2-ой и более чем на 4-й нед. – 3-ей степени гипотрофии плода. Математический анализ результатов исследований проведен по статистическим функциям (M, g, m, t, p, r) на компьютере «Pentium-4» программы «Microsoft Excel 2000».

**Результаты исследования.** В оценке нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод важное значение имеет взаимосвязь кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины. При доплерометрическом определении маточно-плацентарного и плодовоплацентарного кровотока у здоровых женщин в третьем триместре беременности установлено, что среднее значение систолидиастолического отношения (СДО) в артерии пуповины составило 2,19; в маточных артериях – 1,69; средний индекс резистентности в артерии пуповины – 0,67; в маточных артериях – 0,43. Показатели в контрольной группе свидетельствовали об отсутствии существенных изменений внутриутробного кровообращения у абсолютного большинства беременных женщин.

В клинической группе МЛ у подавляющего большинства беременных женщин наблюдали нарушение маточно-плацентарного и плодовоплацентарного кровообращения, с которым связано развитие общей и регионарной гипоксии матери и плода. Так, гемодинамические расстройства в репродуктивной системе до медикаментозного лечения обнаружены: 1-ой степени – в 35% случаев, 2-ой степени – в 40%, критического уровня – в 10%. Среднее значение СДО в артерии пуповины составил 3,8; маточных артериях – 2,4; средний индекс резистентности в артерии пуповины – 0,65 и в маточных артериях – 0,42. После проведения медикаментозного лечения общее число больных с нарушением регионарной гемодинамики уменьшилось на 1/3, до 60%: 1-ой степени – 40%, без изменений; 2-ой степени – уменьшение в 2 раза, до 20%; расстройства критического уровня не регистрировали. Среднее значение СДО в артерии пуповины составило 3,01; маточных артериях – 2,1; средний индекс резистентности в артерии пуповины – 0,60 и в маточных артериях – 0,41.

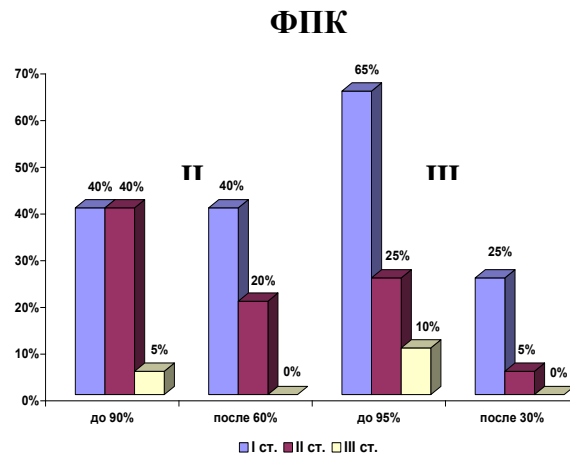
В группе МЛ+ГБО расстройства регионарного кровообращения у беременных женщин отмечались: 1-ой степени – 65%, 2-ой степени – 20%, критического уровня – 10%. Среднее значение СДО в артерии пуповины составило 3,24; маточных артериях – 1,81; средний индекс резистентности в артерии пуповины – 0,69 и в маточных артериях – 0,46.

В результате проведенной интенсивной терапии (МЛ+ГБО) число больных женщин уменьшилось в 3 раза, до 30%, 1-ой степени – более чем в 2 раза, до 25%, 2-ой степени – в 4 раза, до 5%, изменений критического уровня не наблюдали. На рис. представлена диаграмма сравнительных данных об эффективности лечения беременных женщин.

Результаты ультразвукового исследования беременных с хроническим нарушением маточно-плацентарного и плодовоплацентарного кровообращения свидетельствуют о том, что ГБО на фоне медикаментозной терапии существенно снижает число больных с недостаточностью регионарной гемодинамики ( $p < 0,05$ ).

Накануне родов у леченых беременных женщин среднее значение СДО в артерии пуповины составило 2,15; в маточных артериях – 0,41; средний индекс резистентности в артерии пуповины – 0,36 и в маточных артериях – 0,40. Большинство показателей исследования кровоснабжения органов репродуктивной системы у беременных женщин после интенсивной терапии (МЛ+ГБО), в отличие от динамики кровотока после традиционной терапии, оказалось в пределах нормальных значений.

Как видно, результаты доплерометрических исследований регионарной гемодинамики у беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью свидетельствуют об участии адаптационно-функциональных механизмов ГБО в оптимизации кровообращения в системе «мать-плацента-плод».



К заслуживающим внимания относятся полученные данные, иллюстрирующие уменьшение степени гиперферментемии по активности аланинтрансаминазы (АлАТ) и аспартаттрансаминазы (АсАТ) у больных беременных женщин после прохождения курса интенсивной терапии (МЛ+ГБО). Определение АлАТ и АсАТ в сыворотке крови служит важным методом диагностики и оценки результатов лечения заболеваний, при которых происходит повреждение клеток различных органов (сердца, печени и др.). Трансаминазы – АлАТ и АсАТ – катализируют включение аминогрупп ( $\text{NH}_3$ ) в реакции синтеза аминокислот и белков в печени и в некоторых тканях. Трансаминазы выходят из клеток в кровоток чаще при гипоксическом и токсическом повреждении тканей, поэтому АлАТ и АсАТ в крови относят как бы к индикаторным ферментам при разных формах соматических заболеваний, сопровождающихся интоксикацией или общей и местной гипоксией. У больных женщин с плацентарной недостаточностью, осложненной гестозом или гепатозом, гиперферментемия может свидетельствовать о снижении синтеза субстратов окисления, в результате дефицита субстратов окисления развивается тканевая гипоксия. После прохождения курса комплексной терапии (МЛ+ГБО) степень ферментемии у больных женщин понижалась. Гипербарический кислород в мягком режиме, как оказалось, способен корректировать биологические процессы в клетке мобилизуя естественные механизмы молекулярной адаптации. Уровень трансаминаз – АлАТ и АсАТ – в сыворотке крови больных оказался ценной диагностической и прогностической информацией о тяжести заболевания и эффективности лечения, повышение которой достигнуто гипербарическим кислородом в условиях низкого давления.

**Заключение.** Результаты клинических исследований свидетельствуют, что интенсивная терапия (МЛ+ ГБО) способна корректировать маточно-плацентарное и плодовоплацентарное кровообращение у большинства беременных женщин с гестозом или гепатозом, уменьшать степень гиперферментемии (по АлАТ, АсАТ), снижать частоту преждевременных родов, предупреждать возникновение аспирационного синдрома и асфиксии, а также патологическую потерю массы тела новорожденных. Отсюда следует, что ГБО в режимах низких давлений является фактором оптимизации традиционной терапии посредством мобилизации адаптационно-метаболических, адаптационно-функциональных и адаптационно-морфологических механизмов, улучшающих качество жизни матери и обеспечивающих физиологический рост и оптимальное формирование плода и новорожденных.

ГБО в режиме низких давлений (1,1-1,3 ата  $\text{O}_2$ , 30-40 мин, 1 сеанс в сутки, 5-10 сеансов на курс лечения, 3-4 курса за период беременности) повышает эффективность медикаментозного лечения женщин с длительно существующей недостаточностью маточно-плацентарного и плодовоплацентарного кровотока, значительно снижает угрозу тяжелой патологии кровообращения в репродуктивной системе, антенатальных и постнатальных осложнений у плода и новорожденных.

Адаптационные реакции организма на интенсивную терапию (ГБО+МЛ) проявляются:

- в оптимизации регионарного кровообращения в системе “мать–плацента–плод” и показателей ферментемии (по АлАТ, АсАТ) у беременных женщин;
- в профилактике аспирационного синдрома, асфиксии и нарушении внешнего дыхания у новорожденных детей;
- в оптимизации формирования плода по пути снижения частоты задержки его развития и патологической потери массы новорожденных.

## Оптимизация нутриционной терапии в комплексном лечении панкреонекроза

Лаврентьев А.А., Незнамов О.Д.

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко*

Целью настоящего исследования является повышение эффективности интенсивной терапии деструктивных форм панкреатита на основе оптимизации нутриционного обеспечения пациентов.

**Материал исследования.** 64 пациента отделения реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «острый панкреатит тяжелой степени». Исследуемый контингент больных был разделён на 2 группы:

✓ группа 1, основная – 32 человека, которых лечили с применением разработанной авторами программы нутриционной терапии помимо базисной;

✓ группа 2, контрольная – 32 человека, которые получали только базисное лечение с использованием традиционной тактики кормления больных в стационаре.

Базисное лечение панкреонекроза (в обеих группах) было стандартизировано и представлено программой инфузионной, антибактериальной, антисекреторной, спазмолитической, антипротеолитической, антиульцерогенной, противовоспалительной, анальгетической терапии, хирургическим дренированием сальниковой сумки «открытым» методом, глюкозо-электролитным лаважем кишечника.

Разработанная программа нутриционной поддержки применялась только в основной группе и представлена следующим образом.

Первые 2-3 сут (от момента окончания операции или поступления в отделение реанимации) применяется комплекс полностью парентерального питания:

- глюкозо-калий-магний-инсулиновая смесь 1,5-2 л в сутки (назначение полностью совпадает с аналогичным в базисной интенсивной терапии панкреонекроза);

- жировые эмульсии «Липофундин» – «Липовеноз» 10% 500 мл в сутки внутривенно;

- растворы незаменимых аминокислот «Инфезол 100», «Аминоплазмаль Е» 1000 мл в/в.

Следующие 1-3 сут:

- комплекс парентерального питания (см. «этап 1»);

- энтеральное питание «Нутриэн-элементаль» 400 мг в сутки медленно через зонд (в течение суток с использованием мешков для энтерального питания).

Последующий период:

- комплекс парентерального питания (см. «этап 1») не менее 2-3 сут с последующей отменой по мере нормализации лабораторных показателей нутритивного статуса;

- энтеральное питание «Нутриэн диабет» 400 мг в сутки медленно через зонд (в течение суток с использованием мешков для энтерального питания) не менее 5-7 сут с последующей отменой с момента нормализации соматометрических и лабораторных показателей нутритивного статуса.

Таким образом, предлагаемая программа нутриционной терапии состоит из трех этапов: 1 – полное парентеральное питание (1-е-3-и сут); 2 – парентерально-энтеральное питание (2-6-е сут), 3 – преимущественно энтеральное питание (после 3-7 сут до отмены нутритивной поддержки).

При переходе от этапа 1 к этапу 2 проводят эндоскопическое дуоденально-еюнальное зондирование (в оптимальном случае зонд устанавливается за связку Трейца) с последующим осуществлением кишечного лаважа в течение 1 сут с переходом на зондовое энтеральное питание.

Эндоскопическое зондирование не проводится в случае интраоперационной постановки назоеюнального зонда. При переходе от этапа 2 к этапу 3 происходит замена препарата энтерального питания в соответствие с патогенетическими особенностями течения тяжелого острого панкреатита.

Структура исследования влияния нутриционной терапии на течение панкреонекроза может быть представлена в виде следующих функциональных блоков:

- оценка степени тяжести панкреонекроза (основные лабораторные показатели: амилаза, глюкоза крови, лейкоцитоз);
- оценка нутритивного статуса (соматометрические показатели: окружность плеча (ОП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ); окружность мышц плеча (ОМП); лабораторные показатели (общий белок плазмы, абсолютное количество лимфоцитов, мочевины и креатинина крови);

- интегральная оценка эффективности лечения панкреонекроза (показатели: длительность пребывания в реанимационном стационаре, уровень летальности, частота развития полиорганной недостаточности, необходимость оперативного лечения).

### Результаты и их обсуждение

При исследовании динамики активности амилазы плазмы крови установлено, что все больные контрольной группы на момент поступления (этап 1) имели высокий исходный уровень амилаземии 19-31 мг/сл. После выполнения хирургической операции дренирования сальниковой сумки (этап 2) в 1-2-е сут на 2-е–3-и сут пребывания в стационаре наблюдали дальнейшее повышение активности амилазы до 28-38 мг/сл. Выраженная амилаземия имела место в течение 9-10 сут, после чего в случае отсутствия летального исхода наблюдали ее постепенное снижение. К моменту выписки (этап 5) уровень амилазы составлял 8-10 мг/сл («остаточная амилаземия»).

При анализе уровня гликемии получены следующие данные. Большинство пациентов (75%, 24 чел.) уже на момент поступления находились в исходном гипергликемическом состоянии. Концентрация глюкозы плазмы составляла 7,9-10,2 ммоль/л. Несмотря на то, что в условиях отделения гипергликемия достаточно быстро корригировалась с помощью повышения дозы вводимого инсулина, стабильная нормализация концентрации глюкозы плазмы (5,5-6,6 ммоль/л) наблюдалось только на 5-6-е сут.

Во всех наблюдениях при поступлении больных в реанимационное отделение имел место лейкоцитоз. При этом на момент поступления, как правило, он был умеренным (8-10 тыс./л), на 3-и–4-е сут при отсутствии операции или на 2-е–3-и – в случае проведения операции (через 6-12 ч после вскрытия сальниковой сумки) становился выраженным (14-27 тыс./л). Фаза гиперлейкоцитоза продолжалась в течение 10-17 сут, после чего в случае благоприятного исхода наблюдали эпизод нормализации показателя в течение 1-2 сут с последующим переходом в фазу лейкопении 2,1-3,5 тыс./л. Постепенное восстановление нормального уровня лейкоцитов наблюдалось к 20-30-м сут (т.е. приблизительно за 3-7 сут до момента выписки). В случае неблагоприятного исхода купирования лейкопении не отмечено (в ряде случаев (15,6%, 5 чел.). На фоне развития септических состояний весь период наблюдения имел место выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево без эпизодов лейкопении.

В основной группе (n=32) также наблюдали лабораторную симптоматику поражения поджелудочной железы, однако она имела ряд принципиальных отличий. При исследовании динамики активности амилазы плазмы крови установлено, что на этапах исследования 1 и 2 (момент поступления и после операции) уровень амилаземии не отличался от такового в группе сравнения. Принципиальное различие заключается в том, что значительное снижение активности амилазы (до 6-7 мг/сл) имело место в течение 3-4 сут после дренирования сальниковой сумки. Нормализацию значений (до 2,2-7,0 мг/сл) наблюдали на 5-6-е сут.

При анализе уровня гликемии данные пациентов на момент поступления не отличались от таковых в контрольной группе.

Процент больных с исходной гипергликемией составил 81,3% (26 чел.). Однако в условиях аналогичной коррекции концентрации сахара крови инсулинотерапией стабилизация нормогликемии (до 5,5-6,7 ммоль/л) наблюдалось уже на 3-и–4-е сут.

Картина лейкоцитоза на момент поступления, после вскрытия сальниковой сумки и в последующие 7-8 сут была аналогичной таковой в контрольной группе. Однако на 8-9-е сут начиналась постепенная нормализация концентрации лейкоцитов до 6,2-8,4 тыс./л без эпизодов лейкопении в случае благоприятного исхода. При летальном исходе колебания уровня лейкоцитов соответствовали таковым в контрольной группе, но были менее выражены.

Таким образом, несмотря на схожесть клинических проявлений в контрольной и основной группах, объективным свидетельством эффективности применения предлагаемой программы нутриционной терапии в основной группе являются: более быстрое (на 6 сут) и более эффективное (на 3,0-7,8 мг/сл) купирование амилаземии, ускоренная нормализация уровня гликемии (на 2 сут) и лейкоцитарной реакции (на 1-7 сут).

Окружность плеча (ОП) составляла на момент поступления 25-29 см, к 5-6-м сут снижалась до 22,5-26 см (100%, 32 чел.), к 15-16-м сут наблюдалось дальнейшее снижение до 19,5-23 см (50%, 16 чел.), к 19-20-м сут – до 17,5-19 см (28,1%, 9 чел.).

Толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСК) составляла на момент поступления 10,5-14,5 мм, уменьшалась до 9,5-11,6 мм к 10-12-м сут (100%, 32 чел.), до 8,4-11,4 мм – к 20-22-м сут (50%, 16 чел.), до 7,4-10,1 мм – к 24-26-м сут (28,1%, 9 чел.).

Окружность мышц плеча (ОМП) составляла на момент поступления 21-25,7 см. Снижение до 18,8-23 см про-

исходило на 5-6-е сут (у 100% больных), до 16,4-20,4 см – на 15-16-е сут (50%, 16 чел.), до 16-18 см – на 19-20-е сут (28,1%, 9 чел.).

Из полученных данных следует заключить, что в первые 5-6 сут ОП снижается преимущественно за счет убыли ОМП, после 5-6 сут – за счет убыли ОМП и ТКЖСТ. Таким образом, по-видимому, формирование начальной гипотрофии развивается в течение 8-9 сут заболевания. Далее она усугубляется в значительной степени у большинства больных на 15-20-е сут, что обусловлено в первую очередь истощением белкового пула (на 5-6 сут раньше), во вторую очередь – истощением жирового пула (на 5-6 сут позже).

При интегральной лабораторной оценке белкового статуса на момент поступления все пациенты характеризовались выраженной гипопроотеинемией (концентрация общего белка плазмы составляла 48-50 г/л). В случае неблагоприятного исхода заболевания тенденция к гипопроотеинемии сохранялась на протяжении всего периода течения панкреонекроза. В случае благоприятного исхода концентрация общего белка приближалась к физиологической (т.е. достигала нижней границы нормы 65 г/л) к 10-12-м сут пребывания в реанимационном стационаре.

При лабораторной оценке интенсивности процессов белкового катаболизма установили, что при развитии панкреонекроза уже на момент поступления пациенты имели признаки гиперазотемии в виде повышения концентрации мочевины до 12-16 ммоль/л и креатинина до 0,13-0,15 ммоль/л. В случае неблагоприятного исхода гиперазотемия (по обоим показателям) сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. При благоприятном исходе нормализация обоих показателей имела место к 14-15-м сут (мочевины до 6,5-8,5 ммоль/л, креатинина до 0,05-0,1 ммоль/л).

При исследовании динамики абсолютного количества лимфоцитов выявлена прогрессирующая лимфопения, ассоциированная, по-видимому, с эндотоксической и метаболической иммуносупрессией. Количество лимфоцитов на момент поступления соответствовало физиологической норме (1800-1900 клеток/л), прогрессивное снижение численности их популяции начиналось через 5-7 сут заболевания. Прогрессирование лимфопении продолжалось на протяжении всего периода наблюдения в случаях неблагоприятного исхода. При благоприятном исходе появлялась тенденция к нормализации приблизительно за 6-8 сут до момента выписки или перевода в профильное отделение. При диагностированной по соматометрическим критериям нутритивной недостаточности I степени абсолютное количество лимфоцитов составляло 1560-1790 клеток/л, II степени – 1370-820 клеток/л, III степени – 890-730 клеток/л.

Таким образом, при комплексной клинико-лабораторной оценке трофологического статуса в контрольной группе установлено развитие нутритивной недостаточности в 100% случаев (I степени – 21,9 %, 7 чел.; II степени – 50%, 16 чел.; III степени – 28,1%, 9 чел.).

В основной группе исходные параметры трофологического статуса не отличались от таковых в контрольной группе.

Показатели окружность плеча (ОП), толщины кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ) и окружности мышц плеча (ОМП) у большинства больных (93,8%, 30 чел.) не подвергались динамическим изменениям, выходящим за пределы физиологической нормы. Исключение составили 6,2% больных (2 чел.) с развитием нутритивной недостаточности легкой степени по группе показателей ОП-ТКЖСТ-ОМП к 27-28-м сут пребывания в реанимационном отделении (впоследствии недостаточность питания была скорректирована интенсификацией нутритивной поддержки).

При лабораторной оценке белкового статуса на момент поступления пациенты не отличались по оцениваемому показателю от контрольной группы. На фоне применения мер нутриционной терапии концентрация общего белка достигала нижней границы физиологической нормы (65 г/л) на 7-8-е сут, а к 10-м сут наступала полная нормализация показателя. Это свидетельствует о снижении темпов катаболизации аутобелков и интенсификации анаболических процессов в результате применения нутриционной терапии.

При лабораторной оценке уровня белкового катаболизма пациенты основной группы характеризовались исходной гиперазотемией, аналогичной пациентам контрольной группы. Однако нормализация значений обоих показателей (мочевины и креатинина) имела место уже на 7-8-е сут, что свидетельствует о значительном ингибирующем влиянии нутриционной терапии на темпы белкового гиперкатаболизма.

При исследовании динамики абсолютного количества лимфоцитов исходные находились в пределах физиологических значений (1800-1900 кл./л). Далее, по мере течения панкреонекроза, несмотря на наметившуюся тенденцию к лимфопении, критического угнетения лимфопоэза не наблюдалось (средние значения показателя в группе на всем протяжении наблюдения находились на нижней границе нормы в пределах 1790-1870 кл./л) в 93,8% случаев (30 чел.). Исключение составили 2 пациента со значениями абсолютного количества лимфоцитов

1600-1750 кл./л с диагностированной нутритивной недостаточностью I степени (по мере интенсификации мероприятий нутритивной поддержки восстановление нормального пула лимфоцитов произошло через 5-7 дней после нормализации соматометрических данных).

При оценке интегральных показателей суммарной эффективности комплексного лечения панкреонекроза получены следующие результаты. В контрольной группе уровень летальности составлял 75% (24 из 32 чел.), длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – от 20 до 32 ( $26 \pm 1,8$ ) сут, частота развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) – 90,6% (29 чел.), необходимость хирургического лечения – 87,5% (28 чел.). Принципиально иная картина имеет место в основной группе: уровень летальности – 62,5% (20 из 32 чел.), длительность пребывания в ОРИТ – от 12 до 24 ( $18 \pm 1,4$ ) сут, частота развития СПОН – 87,5% (28 чел.), необходимость хирургического лечения – 84,4% (27 чел.).

Таким образом, клиническая эффективность комплексного лечения деструктивных форм панкреатита по всем основным показателям выше при применении программы нутритивной поддержки (т.е. в основной группе). Это выражается в снижении в основной группе по сравнению с контрольной уровня летальности на 12,5%, длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (количества койкодней) приблизительно на 8 сут, частоты развития синдрома полиорганной недостаточности на 3,1%, необходимости хирургического лечения на 3,1%. (исходя из того, что количественный состав обеих исследуемых групп идентичен, сравнение групп допустимо как в относительных (%), так и абсолютных (чел.) единицах).

### Выводы

1. Нутриционная недостаточность, являющаяся одним из факторов тяжести состояния больных с деструктивными формами панкреатита, в значительной степени компенсируется применением оптимизированной нутриционной терапии.
2. Применение оптимизированной нутриционной терапии способствует эффективной коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы и цитолитического синдрома, что достоверно снижает степень тяжести и повышает эффективность комплексного лечения деструктивных форм панкреатита.
3. Включение оптимизированной нутриционной терапии в комплексное лечение деструктивных форм панкреатита значительно улучшает клинические проявления, прогноз и течение заболевания.

## Периоперационное обеспечение аортокоронарного шунтирования у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка

*Миронов П.И., Плечев В.В. Абзалов Р.Р.*

*Башкирский государственный медицинский университет,  
Республиканский кардиологический диспансер, Уфа*

Низкая фракция выброса левого желудочка (менее 50% от необходимого) является важнейшим фактором, определяющим частоту адверсивных исходов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [3, 5]. В регистре CASS, включившем 6630 пациентов, перенесших КШ, средняя операционная летальность составила 2,3%, при этом на фоне фракции выброса (ФВ) левого желудочка  $\geq 0,50$  она равнялась 1,9%, а при ФВ  $< 0,19$  – 6,7% [7]. Эти результаты подтверждаются сообщением об операционной летальности, равной 6,6% при ФВ  $< 0,35$  по сравнению с 2,6% у больных с ФВ  $> 0,50$  [8]. Ряд публикаций последних лет свидетельствует о том, что в лечении декомпенсированных больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью хорошо зарекомендовал себя новый препарат из группы кальциевых сенситизаторов – левосимендан [1, 2, 4, 6]. Вышеизложенное косвенно свидетельствует о возможности его применения в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у пациентов со значительным снижением сердечного выброса. Целью нашего исследования явилась оценка эффективности левосимендана при аортокоронарном шунтировании у больных с ИБС с низкой ФВ левого желудочка.

### Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное нерандомизированное одноцентровое типа случай–контроль. Критерии включения – ИБС, потребовавшая выполнения операции аортокоронарного шунтирования; снижение ФВ левого желудочка менее 40%, но более 20% от должноствующего. Конечные точки исследования – степень и длительность инотропной терапии в постперфузионном и послеоперационном периоде, продолжительность искус-

ственной вентиляции легких (ИВЛ) и нахождения больных в отделении реанимации в послеоперационном периоде.

В исследование включены 43 пациента, прооперированные по поводу ишемической болезни сердца с января 2006 по июнь 2008 гг. Основную группу составили 31 пациент, которым проводили предоперационную инфузию левосимендана, и 12 пациентов, которым в предоперационном периоде проводили стандартную терапию основного заболевания, определили состав контрольной группы. Возраст больных колебался от 44 до 69 лет ( $55,6 \pm 6,8$  лет) в основной группе и от 44 до 69 лет ( $55,8 \pm 7,7$  лет) в контрольной ( $p = 0,81$ ). Распределение исследуемых больных по степени выраженности дефицита сердечного выброса представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Характеристика сравниваемых групп больных по степени выраженности недостаточности фракции выброса левого желудочка**

Дефицит ФВ	Основная группа, n = 31	Контрольная группа, n =12
ФВ 40-30%	11 (25.5 %),	11 (25.5 %),
ФВ 29-20%	20(47%),	1(2%)

Средний уровень сердечного выброса составил для основной группы больных  $32,1 \pm 4,7\%$ ; а для контрольной –  $35,9 \pm 4,3\%$  ( $p = 0,93$ ).

У всех больных имелся постинфарктный кардиосклероз, у 10 (32%) пациентов основной и 5 (41%) контрольной – аневризма левого желудочка, не требующая пластики. Сопутствующее нарушение ритма по типу политопных экстрасистол наблюдалось у 11 (35%) пациентов основной и 6 (41%) контрольной групп, мерцательная аритмия – у 9 (29%) пациентов основной и 4 (33%) контрольной групп. Сопутствующая гипертоническая болезнь – у 27 (87%) пациентов основной и 10 (83%) контрольной групп. Все пациенты получали традиционную терапию, включающую мочегонные, ингибиторы АПФ, малые дозы селективных  $\beta$ -адреноблокаторов и антиагреганты. Таким образом, сравниваемые группы пациентов достоверно не отличались по исходной степени выраженности недостаточности ФВ и были сопоставимы по характеру осложнений основного заболевания и базовой его терапии.

Левосимендан (Симдакс, «Ogion-Pharma», Финляндия) вводили за 2-3 дня до операции в нагрузочной дозе 12 мкг/кг в течение 10 мин с последующей длительной инфузией со скоростью 0,05-0,1 мкг/кг·мин в течение 24 ч. Через 24 ч после введения левосимендана проводили эхокардиографию проводилась на аппарате HDI-5000 фирмы «Philips» (США). Диагностику осуществляли в режиме серой шкалы с применением цветного картирования и спектрального доплера. Определяли следующие количественные показатели: конечно-систолические и конечно-диастолические объемы и размеры левого желудочка, ударный объем левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка по формуле Simpson.

В дальнейшем было проведено оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК) в режиме нормотермии. Операцию начинали одновременным выделением сосудистых трансплантатов и срединной стернотомией с последующим выделением внутренней грудной артерии. Канюляция аорты аортальной канюлей и правого предсердия с нижней полой веной двухпросветной канюлей. Использовали методику полного ИК в нормотермическом режиме с перфузионным индексом 2,5 (аппарат «Stockert SIII», Германия, мембранные оксигенаторы фирмы «Dideco»). После наложения аортального зажима кардиоплегию проводили в корень аорты холодным калиевым раствором + 4°C (по прописи St. Thomas) с последующим введением раствора «Кустодиол» из расчета 15 мл/кг. После наложения дистальных анастомозов снимали зажим с аорты и накладывали проксимальные анастомозы на боковом отжиме. После реваскуляризации миокарда и стабилизации гемодинамики прекращали ИК, деканюлировали аорту и правые отделы сердца, дренировали средостение, полость перикарда, проводили остеосинтез грудины и накладывали послойно швы на рану.

Методика анестезиологического пособия. 1) Премедикация: вечером – реланиум 0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг; утром – реланиум 0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг, морфина гидрохлорид 0,1-0,15 мг/кг. После установки центральных венозных катетеров в положении больного сидя катетеризировали эпидуральное пространство на уровне Th 2-4 катетером диаметром 19 G на глубину 5-7 см. После тест-дозы 80 мг 2% лидокаина вводили основную дозу наропина 0,75% 1-1,5 мг/кг, через 3,5 ч – поддерживающую дозу 0,75% наропина 0,5 мг/кг. 2) Индукция – пропофол 1-1,5 мг/кг, фентанил 5 мкг/кг, ардуан 0,1 мг/кг. Интубировали трахею и начина-

ли ИВЛ аппаратом «Primus» фирмы «Dreger» в режиме IPPV. 3) Поддержание анестезии проводили ингаляцией севофлурана 0,6-0,8 МАК, ардуана 0,02-0,05 мг/кг·ч. На этапе ИК поддержание анестезии продолжали пропофолом в дозе 1,5-2 мг/кг·ч и однократно ардуан 0,05 мг/кг в контур АИК. В послеоперационном периоде обезболивание осуществляли непрерывной инфузией наропина 0,2% со скоростью 5-10 мл/ч в перидуральное пространство. В раннем послеоперационном периоде по мере необходимости проводили инотропную поддержку катехоламинами.

Обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6 и Microsoft Exel 2003.

### Результаты и обсуждение

В период введения левосимендана не было отмечено сколько-либо значимых изменений параметров гемодинамики, усугубления имевшихся аритмий и проявления фатально опасных аритмий. Через 24 ч после окончания инфузии левосимендана отмечен достоверный прирост сердечного выброса, соответственно, с  $32,1 \pm 4,7$  до  $40,65 \pm 4,85\%$  ( $p = 0,043$ ), причем средний уровень сердечного выброса непосредственно перед оперативным вмешательством у больных основной группы ( $40,65 \pm 4,85\%$ ) оказался несколько выше, но статистически незначимо ( $p = 0,056$ ), чем у пациентов контрольной группы ( $35,9 \pm 4,3\%$ ). Необходимо отметить, что инотропное действие левосимендана сохранялось, по крайней мере, еще в течение одних суток послеоперационного периода (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка изменений характера фракции выброса левого желудочка в раннем послеоперационном периоде у исследуемых больных**

Группы больных	Предоперационный уровень ФВ	ФВ через 24 ч послеоперационного периода	p
основная	$40,65 \pm 4,85\%$	$44,56 \pm 3,87\%$	$=0,051$
контрольная	$35,9 \pm 4,3\%$	$37 \pm 4,82\%$	$=0,052$

Необходимо отметить, что все больные, включенные в исследование, успешно перенесли оперативное вмешательство. В раннем послеоперационном периоде сравниваемые группы больных достоверно отличались по длительности инотропной поддержки ( $p < 0,01$ ) и дозе вводимого дофамина ( $p < 0,05$ ). В основной группе в раннем послеоперационном периоде инотропная поддержка дофамином в средней дозе  $7,6 \pm 1,5$  мкг/кг·мин проводилась 13 пациентам (41%). Длительность применения дофамина составила в среднем  $15 \pm 7,4$  ч. В контрольной группе в раннем послеоперационном периоде инотропная поддержка дофамином в средней дозе  $9,08 \pm 3,34$  мкг/кг·мин проводилась 12 пациентам (100%). Длительность применения дофамина составила  $40 \pm 10,65$  ч. В связи с возникновением острой левожелудочковой недостаточности в восстановительном периоде после окончания ИК и послеоперационном периодах 3 пациентам контрольной группы была применена внутриаортальная баллонная контрпульсации (ВАБК), время которой составило  $38,66 \pm 8,32$  ч.

Статистически значимые различия среди сравниваемых групп больных были выявлены по длительности респираторной поддержки в послеоперационном периоде и срокам пребывания в отделении интенсивной терапии. ИВЛ продолжалась в основной группе  $3,28 \pm 1,05$  ч, а в контрольной –  $11,16 \pm 2,82$  ч ( $p < 0,01$ ). Средний срок пребывания пациентов в отделении реанимации в послеоперационном периоде составил для основной группы  $2,18 \pm 0,85$  дня, в контрольной –  $3,16 \pm 0,71$  дня ( $p = 0,053$ ).

Немаловажным компонентом оценки эффективности лечебной тактики является учет ее фармакоэкономических аспектов. Проведенный нами расчет стоимости одних суток лечения в ОИТ (по состоянию на 01.07.2008 г.) составил для больных контрольной группы 21 174,7 руб. (курсовая стоимость – 66 912,0 руб.), а в основной группе – 17 467,0 руб. (курсовая стоимость с учетом затрат на левосимендан составила 69 189,0 руб.), причем мы не принимали в расчет затраты на осуществление ВАБК трем пациентам контрольной группы. Представленные расчеты позволяют утверждать, что широко распространенное мнение о чрезвычайной дороговизне препарата и экономической необоснованности его применения при тяжелом течении ишемической болезни сердца не имеет достаточных оснований.

### Вывод

Включение левосимендана в комплекс предоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца и низкой фракции выброса левого желудочка позволяет клинически значимо и стойко увеличить сердечный выброс, сократить дозу и длительность послеоперационной инотропной поддержки, сроки проведения искусственной вентиляции легких при росте стоимости лечения в ОИТ всего на 3,4%.

### Литература

1. Иоселиани Д.Г., Костянов И.Ю., Сидельников А.В. Применение левосимендана в сочетании с эндоваскулярной реперфузией у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью // Международный ж. интервенционной кардиоангиологии. 2005. № 9. С. 18.
2. Antila S. Eha J., Heinpalu M. Hemodynamic interactions of a new calcium sensitizer drug levosimendan and captopril // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol.49. P.451-458.
3. Baker D.W., Jones R., Hodges J. Management of heart failure, III: the role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction // JAMA. 1994. Vol. 272. P. 1528-1534.
4. Carmen A I., Antonia O. W. Levosimendan. A review of its use in the management of acute decompensated heart failure // Drugs. 2003. Vol. 63. P. 2651-2671.
5. Hannan E.L., Kilburn H.J., O'Donnell J.F. Adult open heart surgery in New York State: an analysis of risk factors and hospital mortality rates // JAMA. 1990. Vol. 64. P. 2768-2774.
6. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patient with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction // Eur. Heart. J. 2002. Vol. 23. P. 1422-1432.
7. Passamani E., Davis K.V., Gillispie M.J., Killip T.A. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival of patients with a low ejection fraction // N. Engl. J Med. 1985. Vol.312. P.1665-1671.
8. Stahle E., Bergstrom R., Edlund B. Influence of left ventricular function on survival after coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. 1997. Vol. 64. P.437-444.

## Влияние организационных решений на применение ГБО при неотложных состояниях в многопрофильном стационаре

**Митрохин А.А., Яковлев В.Н., Шабунин А.В.**

*ГКБ им. С.П. Боткина, Москва*

После активного применения ГБО в 70-80-х годах прошлого века произошел спад, обусловленный рядом причин. К ним относятся появление новых, эффективных и менее громоздких технологий и антибиотиков, затруднения с применением в ГБО принципов доказательной медицины, недостаточная научная обоснованность показаний. В зарубежных странах спад начался раньше, чем в СССР. Так, в США уже в 1977 г. оставалось всего 37 работающих барокамер, тогда как в нашей стране этот процесс пришелся на конец 80-х – начало 90-х годов. В это время на Западе спад уже преодолели: были созданы организационные и исследовательские структуры, выработаны стандарты применения и показания, переиздаются референтные монографии. В США в 2006 г. число бароцентров превысило 800 (из которых 90% расположены в госпиталях). В странах ЕС в настоящее время более 200 бароцентров, из которых 75% способны оказывать помощь больным в критическом состоянии. И в США, и в ЕС доминируют барокамеры многоместные, значительно более пригодные для проведения ИТ, чем одноместные. В нашей стране начавшийся в 90-х спад нельзя считать преодолённым до сих пор.

1. В 1992 г. прекратил работу бароцентр – сейчас в стране нет ни одного специализированного исследовательского учреждения.
2. С 1975 г. не обновлялся приказ № 977 об организации службы ГБО.
3. Барокамеры выпускает только завод им. Хруничева (для ИТ не предназначены).
4. Недостаточна информированность профильных специалистов.
5. Отсутствуют реальные контакты с зарубежными организациями.

Отсутствие действенной организационной структуры, согласованной исследовательской работы, утверждённого и обновляемого перечня показаний к ГБО породили у некоторых профильных специалистов и организаторов здравоохранения скептическое отношение к возможностям метода, нередко основанное на данных из устаревших источников. В результате в России барокамеры с возможностью оказания помощи при неотложных со-

стояниях (проведения во время сеанса ИВЛ, инфузии, адекватного мониторинга) единичны. В системе ДЗ г. Москвы работает только одна барокамера, отвечающая таким требованиям: Сикрист 2800 (США) в НИИ Склифосовского. Оправдано ли такое положение?

В ГКБ им. С.П. Боткина в 1975 г. было открыто первое в стране отделение «Реанимации и ГБО» – специально для больных в критических состояниях. Однако после списания в 1993 г. выработавших свой ресурс реанимационных барокамер «Дрегер-1000» возможность оказания такой помощи резко снизилась. На протяжении последующих 14 лет количество больных отделений реанимации в общей массе больных, получавших ГБО, не превышало 5%. В том числе сказался и перевод коечной части отделения в реконструированное отделение в другом корпусе (с расширением до 12 коек) – больных доставлять приходилось только по улице. В начале 90-х в больнице начали строительство нового хирургического корпуса, при проектировании которого было предусмотрено размещение двух барозалов с соответствующим набором помещений на одном этаже с оперблоком (20 операционных) и двумя отделениями реанимации (30 коек). Корпус вступил в строй в 2007 г. Общее количество коек в больнице увеличилось незначительно, количество барокамер увеличилось с 3 до 5, однако при анализе применения ГБО в 2006 г. (последний полный год в старом помещении) и в 2008 г. (первый полный год в новом формате) рост числа больных, получавших ГБО, составил около 150% (диаграмма 1).



Диаграмма 1

Количество больных из отделений реанимации возросло более чем в 10 раз – с 12 в 2006 г. до 133 в 2008 г. (диаграмма 2), при этом 6 коек кардиохирургической реанимации в 2008 г. работали только 4 мес., за которые направили 19 больных (25 больных за 2 мес. 2009 г.).

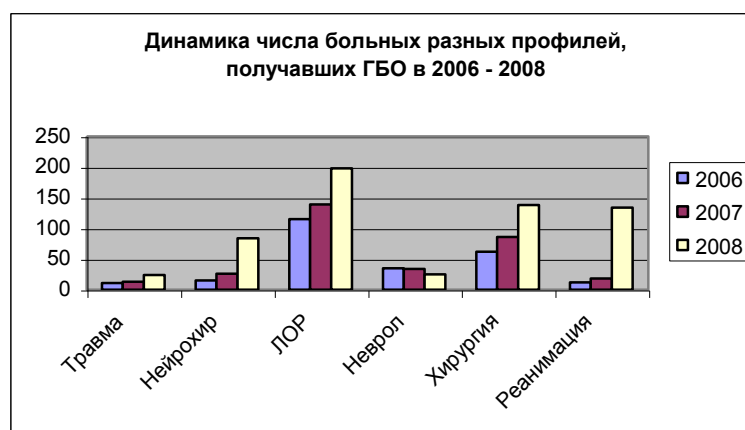


Диаграмма 2

Значительно расширился спектр показаний к ГБО у больных из реанимаций. В 2006 г. это были больные с нарушением моторики кишечника после абдоминальных вмешательств, в 2008 г. можно выделить 7 групп показаний, включавших различные варианты схожих патологических состояний (диаграмма 3).

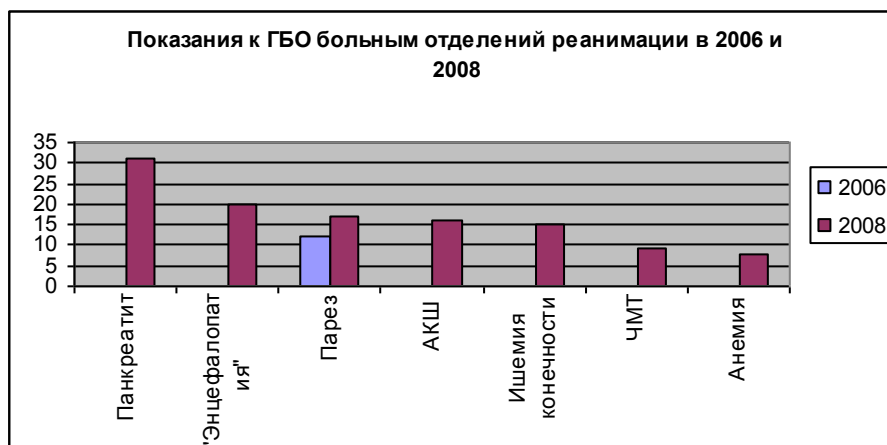


Диаграмма 3

Решение об использовании ГБО принимается на утреннем обходе в отделениях реанимации с участием ведущих профильных специалистов и зав. отделением ГБО, что обеспечивает его обоснованность. Оценка эффективности ГБО остаётся общей проблемой, мы в основном полагаемся на оценку результатов лечащими врачами, однако включение ГБО в комплекс лечения разных форм панкреатита совпало со снижением летальности по этой патологии с 13 до 11%. Следует заметить, что немало реанимационных больных, которым по обоюдному мнению врача ГБО и лечащего метод показан, не получили его в связи с отсутствием технической возможности продолжать необходимую инфузию (чаще всего – вазопрессоров после АКШ). Число больных на ИВЛ, нуждающихся в ГБО, не так велико, но в таких случаях показания обычно относятся к витальным.

**Заключение.** Потребность современного многопрофильного стационара в ГБО остаётся высокой, в том числе и в значительной степени при неотложных состояниях. По разным причинам она может оставаться латентной. Повысить эффективность ГБО могут организационные решения, к которым относятся (1) максимальное территориальное приближение отделения ГБО к отделениям реанимации (и другим потенциальным «потребителям») и (2) организация отбора кандидатов на лечение совместно лечащим врачом и врачом отделения ГБО на регулярной основе.

### Исследование действия интерлейкина-4, метформина и целекоксиба на функциональные свойства нейтрофилов

*Пасечник А.В., Сёмочкина О.Н., Казакова А.В., Белова А.А., Мусеева Е.Г.,*

*Кафедра общей патологии РУДН, Москва*

Патология многих современных болезней непосредственно связана с персистирующим воспалительным процессом, в механизмах развития которого ведущее значение придается иммунным нарушениям. Иммунопатогенез данной патологии достаточно сложен. Он парадоксально сочетает в себе разноуровневые изменения клеточного иммунитета и активацию антитело-опосредованной реактивности. Многие авторы находят, что степень отклонений показателей иммунитета находится в зависимости от клинических особенностей течения заболевания [1, 5]. В последние годы показано существование функциональной дихотомии хелперной активности Т-лимфоцитов, что проявляется наличием двух рестриктированных клонов, продуцирующих различные интерлейкины, которые активно модифицируют течение патологического процесса. Каждый цитокин (или группа цитокинов) обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам. Это свойство цитокинов обеспечивает оптимальное развитие иммунного ответа, в рамках так называемой "цитокинетической сети" (cytokine network) с участием нейтрофилов, моноцитов и каскада регулирующих интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-10), зависимых от Т-хелперов-1 (Th1) и Т-хелперов-2 (Th2). Профиль синтеза цитокинов, соответствующий представленным характеристикам Th1- или Th2-клеток, но не обязательно опосредуемый именно CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитами, определяется соответственно как Th1- и Th2-типы иммунного ответа. Предполагается, что Th2 цитокины обеспечивают в первую очередь хелперный сигнал в отношении синтеза антител и принимают участие в развитии аллергических реакций, а также выполняют иммунорегуляторную функцию; в то время как Th1 цито-

кины вовлечены в реакции клеточного иммунитета, а именно, гиперчувствительность замедленного типа, воспаление, клеточную цитотоксичность. Характерной особенностью цитокинов, синтезирующихся Th1- и Th2-клетками, является ингибция дифференцировки и эффекторных функций реципрокных фенотипов Th клеток в рамках "цитокиновой" сети.

Метформин снижает уровень глюкозы в крови, усиливает утилизацию глюкозы мышцами, задерживает ее всасывание из ЖКТ, тормозит образование глюкозы в печени, повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает его инактивирование и, следовательно, может регулировать утилизацию субстратов фагоцитарными клетками и их активность. При различных болезнях нарушенное нейтрофильное воспаление и хроническая патология ведут к прогрессированию деструктивного поражения тканевых структур.

На основании гипотез Вейна относительно различной роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в физиологических и патологических процессах созданы новые противовоспалительные средства, проведена полная переоценка уже существующих НПВП. В недавнее время использование более новых НПВП (коксибов) вызвало беспокойство у врачей в связи с тем, что при их применении участились случаи побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Данная ситуация вызвала дополнительные вопросы, касающихся профиля эффектов и новых механизмов действия коксибов и метформина.

Липополисахарид (ЛПС) *Escherichia coli*, благодаря своим провоспалительным свойствам, рассматривается как один из перспективных компонентов индукции иммунологических и воспалительных нарушений при моделировании болезней пародонта. Учитывая важную роль нейтрофилов в повреждении нормальных тканей пародонта [2, 4, 6], целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффектов ИЛ-4 на функциональные характеристики нейтрофилов при моделировании пародонтита путем локального многократного введения ЛПС.

Методика. Пародонтит моделировали на кроликах путем локального введения ЛПС в ткани десны. Исследования проводили еженедельно в периоды 1-5 нед. Нейтрофилы выделяли из периферической крови кроликов и здоровых доноров на 2-слойном градиенте фиколла-верографина. После этого клетки дважды отмывали фосфатным буфером, pH 7,4 (PBS). Для регистрации апоптоза клетки культивировали в среде RPMI-1640 с 10% эмбриональной телячьей сывороткой ("Sigma"), 1% L-глутамином, 1% пенициллином и стрептомицином (культуральная среда) при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub> (концентрация клеток 1 × 10<sup>6</sup>/мл) в течение 9 ч. Процент апоптотных и живых клеток определяли методом проточной цитометрии (с использованием флуоресцентного зонда Hoechst-33258). Реакцию адгезии ставили в 24-луночных плоскодонных планшетах (Nunc). В опытную лунку вносили 1 × 10<sup>6</sup>/мл нейтрофилов и растворы дексаметазона и рокалтрола различной концентрации в физрастворе. Во всех экспериментах использовали планшеты, покрытые фибриногеном (нейтрофилы прилипают к фибриногену CD11/CD18 рецепторами). Клетки культивировали в культуральной среде 60 мин при 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. После окончания адгезии планшеты 3 раза тщательно ополаскивали теплым раствором Хенкса (37°C) с кальцием и магнием. Адгезию нейтрофилов определяли по количеству прилипших нейтрофилов с использованием метода Лоури (метод количественного определения белка; калибровочную зависимость получали, используя в качестве источника белка выделенные нейтрофилы, предварительно лизированные детергентом – холатом натрия). Генерацию активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами определяли хемилюминесцентным методом. Нейтрофилы (в концентрации 0,2 × 10<sup>6</sup>/мл) помещали в эппендорфы в среду Хенкса с ионами Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, люминолом (3,5 × 10<sup>-4</sup> М), 10 мкМ NaN<sub>3</sub> в термостатируемую ячейку люминометра 1250 LKB (Швеция). В качестве активатора генерации активных форм кислорода нейтрофилами использовали Fmlp (1 мкМ). Перед добавлением Fmlp нейтрофилы инкубировали 20 мин в присутствии различных концентраций исследуемых веществ и регистрировали спонтанную хемилюминесценцию (ХЛ). Исследовали значения спонтанной хемилюминесценции перед добавлением Fmlp (20 мин инкубации). За 100% принимали максимальное значение Fmlp-активированной хемилюминесценции контрольных нейтрофилов. В качестве объекта фагоцитоза использовали пекарские дрожжи, конъюгированные с флуоресцентным зондом FITC (флуоресцеинизотиоцианат). Процент фагоцитоза подсчитывали на флуоресцентном микроскопе. В культуру клеток добавляли ИЛ-4. Данные представляли как M ± SD для независимых экспериментов; достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. В динамике развития воспаления интенсивность фагоцитоза возрастает, особенно через три недели, то есть в фазу хронизации воспалительного процесса. Интенсивность хемотаксиса также увеличена во все периоды исследования. Подобная динамика отмечается и при исследовании образования активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами.

В диапазоне различных концентраций метформина и целекоксиба от 0 до 10 мкМ происходило незначительное увеличение величины адгезии по сравнению с контролем. В интервале концентраций от 10 до 100 мкМ адгезия нейтрофилов увеличивалась до 100%. Образование АФК нейтрофилами активировали добавлением фтороболового эфира. В присутствии целекоксиба (20 мкМ) происходило уменьшение продукции АФК как в контрольных, так и в предварительно праймированных в течение 20 мин липополисахаридом нейтрофилах при действии индуктора РМА. В присутствии целекоксиба величина АФК (активные формы кислорода) предварительно праймированных нейтрофилов приближалась к величине АФК не праймированных нейтрофилов в отсутствие целекоксиба. Инкубирование нейтрофилов в присутствии целекоксиба в диапазоне различных концентраций от 0 до 100 мкМ вызывало дозозависимое ускорение спонтанного апоптоза нейтрофилов с насыщением при концентрации препарата, равной 100 мкМ. Количество клеток с деградированной ДНК изменялось от 39% (контроль) до 59% в присутствии целекоксиба.

ИЛ-4 ингибировал адгезию нейтрофилов. Более сильным ингибирующим действием обладал этот цитокин при высоких концентрациях, что коррелирует с данными по влиянию этого соединения на генерацию АФК, т.к. в настоящее время известно, что процессы активации адгезии и активации образования активных форм кислорода нейтрофилами взаимосвязаны. ИЛ-4 не оказывал влияние на фагоцитоз нейтрофилов, что может быть связано с ингибированием адгезионных свойств нейтрофилов, т.к. стадия адгезии в процессе фагоцитоза конкурирует со стадией поглощения. Цитокин в различных концентрациях усиливал апоптоз нейтрофилов. Полученные данные по действию ИЛ-4 на апоптоз нейтрофилов кроликов хорошо соотносятся с данными, проведенными на лейкоцитах доноров.

Взяты в совокупности, эти данные позволяют предположить, что процесс хронизации воспалительного процесса ассоциирован с переключением фенотипа активированных Т-лимфоцитов с Th2-клеток, контролирующих развитие антителообразования, на Th1-хелперы клеточно-опосредованных механизмов иммунной защиты [1, 3]. Склонность к модулированию клеточно-опосредованных и гуморальных механизмов иммунного ответа при более тяжелых формах пародонтита или прогрессировании хронических констатирована в многочисленных экспериментальных и клинических наблюдениях. Это объясняется сменой фенотипа Th при хронизации патологического процесса [7].

Данные, касающиеся роли нарушений в системе иммунитета в развитии пародонтитов, суммированы в недавно опубликованных работах, проведенных на нокаутных мышах, у которых отсутствует ген синтеза ИЛ-4. Продемонстрировано более быстрое развитие гингивита, хронизация воспалительного процесса и его «эволюция» в пародонтит и периодонтит [2].

Именно с особенностями фенотипа циркулирующих Т-лимфоцитов может быть связано снижение готовности нейтрофилов к апоптозу. Согласно ряду сообщений [2, 4], CD4<sup>+</sup> Th1 и Th2 различаются по способности экспрессировать FasL и подвергаться индуцированному активацией апоптозу и влиять на апоптоз клеток-эффекторов (нейтрофилов).

К регуляторам воспаления относят производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, липоксины), цитокины, оксид азота, три каскада растворимых протеаз/субстратов (активация свертывающей системы, комплемент, брадикинин), провоспалительные метаболиты липидов, например фактор активации тромбоцитов, другие протеазы, такие как катепсины, металлопротеиназы, свободные радикалы. Основной патофизиологический и клинический интерес относительно «полиморфизмов» провоспалительного и противовоспалительного каскадов регуляции и эффектов коксибов заключается в том, что они могут избирательно определять степень процесса down-регуляции воспалительного ответа и таким образом модифицировать патогенез широкого спектра нозологий современной патологии, в том числе и патофизиологически важный механизм липоксин-медиаторной противовоспалительной активности.

### **Литература**

1. Boxer L.A., Stossel T.P. Qualitative abnormalities of neutrophils, In W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev, Lichtman M.A. (ed.), Hematology, 3rd ed. McGraw-Hill Book Co., New York, N.Y. 2004. P. 802-814.
2. Colotta F., Re F., Polentarutti N, et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products // Blood. 2005. Vol. 80. P. 2012-2020.
3. Cousin J.M., Haslett C., Rossi A.G. Regulation of granulocyte apoptosis by PKC inhibition and elevation of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> // Biochem. Soc. Trans. 1997. S. 25:243.
4. Cox G., Crossley J., Xing Z. Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to the resolution of acute pulmonary inflammation in vivo // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1995. Vol. 12, No 2. P. 232-237.

5. Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V. Relations polynucléaires neutrophiles et monocytes-macrophages // Rev. Fr. Allergol. 1999. Vol. 39. P. 241-247.
6. Gordon M.Y. Origin and development of neutrophils / In Immunopharmacology of neutrophils. P.G. Hellewell, T.J. Williams (ed.), Academic Press, Ltd., London, United Kingdom. 2004. P. 5-26.
7. Hall S.E., Savill J.S., Henson P.M., et al. Apoptotic neutrophils are phagocytosed by fibroblasts with participation of the fibroblast vitronectin receptor and involvement of a mannose/fucose-specific lectin // J. Immunol. 1999. Vol. 153, No 7. P. 3218-3227.

## **Экопастеровская (иммуновоспалительная) теория современных болезней: новые ресурсы для терапии и продления жизни**

**Пасечник А.В.**

*Кафедра общей патологии РУДН, Москва*

“Нет ничего более практичного, чем хорошая теория” – фундаментальная междисциплинарная наука неизбежно найдет выход и в медицину. Настоящая проблематика и опасности современности (а в медицине сегодня это проблема эпидемии болезней цивилизации) связаны с тем, что созданное усилиями многочисленных специалистов общество, чрезмерно регулируемые системы, в которых, кажется, все нормализовано, на самом деле очень неустойчивы и уязвимы. Человек, живущий в “стерильной” обстановке терапевтических «протезов» (общество стало гигантским профилакторием) утратил способность сопротивляться обычным воздействиям (факторам риска). Мы прошли всеми путями производства и скрытого сверхпроизводства медицинского (фармакологического) гомеостатического регулирования и бесконечного повторения старых банальных образов развития болезни как реакции на повреждение. Не только внешняя угроза может нарушить равновесие, внутри системы зарождаются новые опасные тенденции (хронизация патологического процесса), патогенные ситуации, не прошедшие эволюционного отбора, перед которыми бессильны наши терапевтические воздействия, “вскормленные” нормологической лечебной методологией в условиях слабо развитого теоретического базиса. Старые нерешенные проблемы базиса здоровья и каузальность болезни «одевались» в новомодные технические платья анализа, и затем этот «подозрительный набор» узаконивал множественные факторы риска, молекулярные «погрешности» *ratos* и, как следствие, аппетиты фармацевтического бизнеса. Но есть критический разум, тот прогрессирующий разум, который, по Гегелю, толкает в спину человечка, хитроумно ведя его “куда следует”. У Маркса он берет этого же человечка за шиворот и тащит его “куда надо”.

Специфика современности заключается во вполне определенных императивах количественного роста, под воздействием которых в различных сферах человеческой деятельности структурируются разнообразные кризисы, имеющие мировоззренческие основания. Если говорить о медицине, то патология уже давно вступили в полосу теоретической стагнации. Фундаментальные проблемы остаются нерешенными. Это обстоятельство сегодня плохо осознается. Исторические и этические особенности медицины как науки со слабо развитым теоретическим контекстом не позволяют ей в полной мере осознать кризис своих фундаментальных основ (по типу анализа глобальных кризисов современности в различных сферах человеческой деятельности), что приводит к необходимости создания множественных частных *ad hoc* гипотез развития атеросклероза, рака и других нозологических форм болезней цивилизации.

Наши проблемы не из-за того, что мы чего-то не знаем, а из-за того, что то, что мы знаем, на деле ошибочно. Функция существенной части занятых сегодня в науке заключается в подтверждении давно известного – «классического», а также в «научном обосновании» того, что имеет к науке минимальное отношение. Современные ученые доказали много гитик, имеющих к позитивному знанию примерно такое же отношение, как фьючерсы на нефть к бурению скважин. Усилия ученых (как элементов огромной машины деривативных научных институтов) направляются на создание бесконечно малых приращений к этой картине мира, а не на ее изменение.

К настоящему времени уже оформилось понятие болезней роста или “глобальной проблематики”. В современной медицине речь идет об эпидемии болезней цивилизации (хроническая неинфекционная патология). В пределах этой проблематики трудно выделить какие-то частные проблемы и предложить для них отдельные, независимые решения – каждая проблема соотносится со всеми остальными, и всякое очевидное на первый взгляд решение одной из них может усложнить или как-то воздействовать на решение других. И ни одна из этих проблем или их сочетаний не может быть решена за счет последовательного применения основанных на линейном подходе методов прошлого. Проблематику глобального развития можно представить как некую систему – сово-

купность взаимосвязанных компонентов цивилизации и природы, возникшую и развивающуюся в результате деятельности индивидов, социальных и культурных сообществ и всего человечества. Заметим, что речь идет не об отсутствии необходимой информации и не о недостаточной (количественной) проработанности предложений. Здесь кроется фундаментальная проблема, затрагивающая едва ли не самые основы организации любой человеческой деятельности.

Свою цель мы видим в том, чтобы определить качественно концептуальное поле современных проблем медицины, которое позволило бы последовательно анализировать проблему генеза современных форм патологии и определять условия ее разрешимости. Задача формирования теории современной патологии (медицины) определяется тем, чтобы попытаться совместить понятия эволюционно сформированной стабильности биологических схем жизнедеятельности (здоровья) и изменение структуры здоровья и болезни в XX веке (именно во второй половине XX века), мыслить эти «вещи» как процессы существенных изменений иммунной реактивности под давлением контроля паттернов иммунных механизмов, показать, как становящееся, возникающее (реактивно, адаптивно, компенсаторно) формирует отдельные нозологические формы болезней цивилизации. Если инфекционная реактивность объективно присутствует в нашем организме в виде базисной структурной организации защиты (и это зафиксировано даже в геноме нематоды), то теоретик медицины должен утверждать этот факт как базисную предпосылку; если имеется становление эпидемии новой патологии во второй половине XX века, то теоретик должен познать специфику этого периода.

Судьбы генеза «исторических рукавов» прогресса, выражающих цивилизационные «болезни» *Homo sapiens* в названиях книг «Конец истории», «Столкновение с будущим», «Цивилизация на распутье. Взаимосвязи научно-технической революции с обществом и человеком», «Иметь или быть?», «Порядок из хаоса» «докатились» и до медицины. Что в теории причина, то средство для практики. Как болезнь должна быть предотвращена или вылечена, когда причина неизвестна? Коль скоро этиология многих болезней человека неизвестна, медицина строит свою стратегию главным образом на патогенезе заболеваний. Вместе с тем и патогенез представляется по существу черным ящиком, где ответ на вопрос, «что такое хорошо и что такое плохо», также отражает наш антропоцентризм.

Вне создания теории современной патологии у нас нет возможности решения фундаментальных (каузальных) проблем современной медицины. В настоящей теории представлено обоснование генеза современных болезней и интерпретация их в рамках концепции биологического (провоспалительного) генеза (субклиническое воспаление) современной патологии, так же, как и нарушений, лежащих в основе метаболического паттерна изменений при развитии патологического (гипертензия, атеросклероз, диабет) процесса в условиях иммунологической депривации, вызванной «давлением» медицинских практик XX века.

Анализ состояния современной медицины в контексте экологических императивов и неантропоцентрической метафизики (диалектическое понимание, «дополнительность» в боровском смысле, эйнштейновская точка зрения, акцентирующая значимость теоретических постулатов) позволяет предложить новую теорию современной патологии. Развиваемое нами представление о *prima causa* болезней цивилизации или современной хронической неинфекционной патологии (А.В. Пасечник, 1986-2009) конституируется в следующем содержании.

Саногенетические иммунные потенции организма, определяющие защиту от развития нозологических форм болезней цивилизации и инфекционная иммунная реактивность являются дополнительными механизмами и понятиями (в боровском смысле) – *vis medicatrix naturae*. Так как иммунная система не может реагировать на свое, то посредством реакции на перекрестные микробные структуры организм реализует свое участие в регуляции иммунной функции, ограничения воспалительных процессов, антигенно-структурном гомеостазе, сохранении своей экологии, регенерации, контроле опухолевого процесса, старении. Совокупность системных реакций организма (нейроиммуноэндокринный паттерн, down-регуляция иммунопатологического процесса и воспаления, Т-лимфоциты-регуляторы, регуляторные простагландины, глюкокортикоидный контур, ИЛ-10, факторы роста, катехоламины), характеризующая развитие иммунного процесса, рассматривается как реализация природных «терапевтических» механизмов (усвоение упорядоченности из среды), обеспечивающих резистентность к нозологическим формам болезней цивилизации. Морфофункциональная структура организма нуждается в периодических оздоровительных процедурах освобождения от «субстрата» современной хронической патологии. Сегодня этот подход находит применение в концепции «программирования» *in utero* будущей жизни и болезней, в «гигиенической» идее генеза аллергической патологии...

Выявленные закономерности естественнонаучного бытия бинарного «архетипа» болезни в его антиномической «транскрипции» (инфекционная и неинфекционная патология) позволяют поставить и решить проблему,

связанную с социокультурными параметрами научного мышления медицины (противоречивость, самоотрицательность идеала «давления» чистого медицинского рации на типовой саногенетический процесс).

Представленный дискурс в виде монокаузальной экопастеровской теории медицины (*contraria sunt comlementaria*) хранит в себе парадокс целебных, но противоположно направленных пато-саногенетических (гомеостаз-гомеорез) стратегий аутотерапевтических процедур организма (*vis medicatrix naturae*) и требует новых терапевтических стратегий. То есть управлять природой – и отдельными ее частями – в рамках таких представлений очень даже можно: зная механизмы самоорганизации, намеренно ввести в среду нужную флуктуацию – и направить развитие.

По своей сущности современные болезни есть приспособительное явление к цивилизационному давлению на иммунную реактивность, сопротивление организма депривации иммунорегуляторной функции, форма компенсаторной адаптации. Гены, которые в каком-то возрасте действуют разрушительно, могут сохраняться, если они в чем-то улучшают приспособленность организма в более ранний период его жизни; эта двойственность называется антагонистической плейотропией. Такую переменную роль вполне могут играть гены, определяющие иммунновоспалительную резистентность. В медицинском аспекте трактовки эволюционного учения, понятие адаптации мы понимаем не как соответствие приспособленного организма (его биологических и когнитивных качеств) «своей» окружающей среде, а исключительно как пригодность (*viability*) для реализации паттернов «смысла» резистентности к современной патологии, продолжения собственного существования и выживания.

В этой связи исследованы некоторые новые подходы. В отделениях интенсивной терапии у пациентов с острыми воспалительными болезнями, такими как сепсис и острый респираторный дистресс-синдром, возникает необходимость в этиологически нагруженных терапиях. Патогенетическая основа этих заболеваний – гипервоспалительный ответ с чрезмерной активностью лейкоцитов, последующими нарушениями микроциркуляции и вторичным повреждением органов. Лечение этих пациентов затруднено тем, что гипервоспалительная (синдром системного воспалительного ответа [SIRS]) и гиповоспалительная (компенсаторный противовоспалительный синдром [CARS]) фазы могут чередоваться в течение заболевания. По этой причине широкий ряд противовоспалительных агентов не продемонстрировал эффективности при лечении септических пациентов: являясь эффективными средствами подавления гипервоспаления во время SIRS, они ослабляли антимикробную защиту при CARS. Противовоспалительные цитокины, эффективные в раннюю фазу сепсиса, могут быть вредными, когда назначаются в позднюю фазу. В качестве нового подхода мы исследуем совместные эффекты активных форм витамина Д и дексаметазона, регулирующих активность Тх-1 и Тх-2.

Развитие септического шока связано с чрезмерной активностью NO-синтазы, индуцированной попавшими в кровотоки патогенами. «Перфторан» и другие искусственные гидрофобные фазы могут выступать и как активаторы, и как блокаторы различных NO-зависимых процессов. Растворимость NO и O<sub>2</sub> в эмульсии перфторуглерода выше, чем в плазме крови, что первоначально обеспечивает переток NO из плазмы в гидрофобную фазу эмульсии, где из-за мицеллярного катализа скорость его окисления выше, чем в окружающей капли эмульсии плазме. В целом концентрация NO в крови падает, одновременно падает необратимое окисление NO в нитрат под действием гемоглобина. Снижение концентрации растворенного NO может активировать NOS. Продукты окисления NO преимущественно образуются в эмульсии, и именно там выше нитрозилирующая активность. Дальнейшая судьба продуктов окисления может регулироваться; возможен вариант, когда эмульсия становится источником NO-доноров. Мы использовали перфторан для переноса противовоспалительных газов, модулирующих избыточный выброс цитокинов.

Гипергликемия и резистентность к инсулину патогенетически связаны с синдромом системного воспалительного ответа. Негистоновые белки хроматина (некротические клетки) играют ключевую роль в патогенезе сепсиса (негистоновые белки хроматина группы высокой мобильности бокс (high mobility group box – HMGB), которые в пределах энхансеосомы обеспечивают белок-белковые и белок-ДНК взаимодействия). Гипергликемия связана с более высокими уровнями HMGB1 и патогенезом сепсиса. Инсулин оказался патогенетически эффективным; один из механизмов, который мог бы способствовать ингибированию HMGB1, связан с ингибированием NF-κB.

Интересным представляется и потенциальное регулирование апоптоза клеток при сепсисе. При этом наиболее интенсивно происходит апоптоз лимфоцитов и желудочно-кишечных эпителиоцитов. Результаты наших экспериментальных исследований позволяют предположить, что профилактика гибели желудочно-кишечных эпителиоцитов при сепсисе будет положительно сказываться на выживаемости. Аналогичные данные получены и при использовании разнообразных стратегий ингибирования апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов.

Один из подходов борьбы с современной патологией связан с молекулой SIRT6 – членом сиртуинового семейства белков, отвечающих за продолжительность жизни. Экспрессия многих из этих генов с возрастом повышается. Самым мощным стимулятором SIRT белков является ресвератрол (resveratrol), химическое вещество, обнаруженное в красном вине, которое было описано ранее как отвечающее за целебные свойства красного вина для сердечно-сосудистой системы. Этот подход бросает тень сомнения на популярное сегодня увлечение человеческим гормоном роста для сохранения молодости. Несколькими исследованиями установлено, что мышью-мутанты, спроектированные резистентными к эффектам гормона роста или сопутствующего ему гормона IGF-1, жили дольше, чем контрольные. Другие же мыши-мутанты – с повышенным уровнем этих гормонов, – умирали в молодом возрасте.

Естественному отбору нет резона ставить подпорки тому, чей репродуктивный возраст остался позади. Тем не менее, семейство генов, отвечающих за способность организма противостоять стрессу, обеспечивает также действие защитных механизмов и систем регенерации, невзирая на возраст. Оптимизируя функционирование организма в целях выживания, эти гены повышают его шансы на преодоление кризиса. И если они остаются активными достаточно продолжительное время, то вносят весомый вклад в поддержание организма в рабочем состоянии и увеличение продолжительности жизни. По существу, это «гены долголетия» – антиподы «генов старения». Sir2 – один из ферментов может работать только в присутствии никотинамидадениндинуклеотида (NAD). Сопряженность Sir2 с NAD весьма примечательна, поскольку тем самым протягивается ниточка от Sir2 к иммунитету, метаболизму, следовательно, к взаимосвязи характера питания и старения, наблюдаемой в условиях недостатка калорий. При этом меняется эффективность работы клеточных систем репарации и производства энергии, отсрочивается апоптоз (запрограммированная гибель клеток).

До последнего времени считалось, что все индуцированные стрессами изменения генетической активности, происходящие в организме после завершения периода эмбрионального развития, обратимы. Однако оказалось, что это не так. Некоторые из них оказываются необратимыми и, будучи индуцированными, особенно на ранних стадиях развития, могут импринтироваться (запечатлеваться) и влиять на формирование фенотипа организма. Поскольку основная часть “эпигенетических адаптаций” происходит в ходе внутриутробного этапа развития или в первые недели после рождения, высказывается предположение, что отклонения условий раннего развития от нормы могут в будущем приводить к значимым для организма последствиям, в частности, увеличивать риск возрастных заболеваний.

В модельных опытах с введением дексаметазона при беременности и модуляции иммунитета мы выявили механизмы индукции метаболических заболеваний (программирование в матке будущих болезней и долголетия).

### **Литература**

1. Пасечник А.В. Теоретическая концепция болезней цивилизации (экопастеровская теория современных болезней) // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2006. № 3. С. 15-30.
2. Пасечник А.В. Диалектическое развитие теории медицины: новая попытка синтеза (рукопись деп. в ВНИИМИ МЗСССР №15143-88). Москва, 1988. 7 стр.
3. Пасечник А.В. Концептуальные основания превентивной кардиологии // Материалы Всесоюзной конф., посвященной 70-летию Г.И. Косицкого: Тез. докл. Москва, 1990. С. 67.
4. Пасечник А.В. Альтернативная концепция медицины и проект «болезней цивилизации» // III конференция научно-учебного центра «Применение физико-химических методов исследования в науке и технике»: Тез. докл. 1990. С. 90.
5. Пасечник А.В. Первичная артериальная гипертензия как хронический воспалительный процесс. // Артериальная гипертензия. Экспериментальные и клинические аспекты: Тез. докл. С.-Пб., 1995. С. 70-71.
6. Пасечник А.В. Теория (экопастеровская) болезней цивилизации и атеросклероз. // Симпозиум, посвященный 110-летию Н.Н. Аничкова: Тез. докл. С.-Пб., 1995. С. 95-96.
7. Pasechnik A.V. Hypertrophy, hypertension, the diseases of civilization: theoretical and experimental analysis. // Russian-German Symposium “Pathology of the visceral regulation and tissue growth”: abstracts. – Moscow, 1995. P. 64-66/
8. Пасечник А.В. Механизмы развития системных реакций организма при аллергическом воспалении. // Монография. – Москва, 1998. – 144 страницы (соавт. А.М. Аванесов, Н.Н. Омельчук, В.А. Фролов).
9. Пасечник А.В. Типовые системные реакции (воспаление и стресс) в анализе современной патологии // Internat. J. Immunorehabilitation. 1999. Vol. 14. P. 82.
10. Пасечник А.В. Монокаузальная (экопастеровская) теория болезней цивилизации // Всероссийская конференция с международным участием «Патофизиология и современная медицина»: Тез. докл. Москва, 2000. С. 154-156.
11. Пасечник А.В. Анализ воспаления как причины развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2002. № 3. С. 6-10.
12. Пасечник А.В. Стресс, адаптированность по закону условий существования и генез болезней цивилизации. // Третий

- Российский конгресс по патофизиологии. Тез. докл. Москва, 2004. С. 103-107.
13. Пасечник А.В. Ноосфера В.И.Вернадского: утопия для медицины? (экопастеровская теория современной патологии). «Болезни цивилизации в аспекте учения Вернадского» Материалы третьей международной конференции 10-12 октября 2005 г. Москва. С. 53-59.
  14. Pasechnik A.V. Theoretical concept of diseases of civilization (ecopasteurian theory of modern pathology) «Здоровье и образование в XXI Веке». Материалы шестой международной научно-практической конференции 8-10 декабря 2005г. Москва. С. 30-32.
  15. Пасечник А.В. Радикальная смена оснований медицины (экопастеровская теория): иммуновоспалительная теория современных болезней. // Научные труды 8 Международного конгресса "Здоровье и образование в 21 веке; концепции болезней цивилизации". Пленарный доклад. Москва, 2008. С. 712-724.

## **Анестезия при непродолжительных лапароскопических операциях в гинекологии**

***Петров С.В., Пырегов А.В., Назаренко Т.А., Сухих Г.Т.***

*ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова», Москва*

Хирургические методы занимают важное место в лечении бесплодия. 80-90% женщин с бесплодием перенесли операции на репродуктивных органах малого таза (Кулаков В.И. и соавт., 2002). По нашим данным, около 80% из них – лапароскопическим доступом. Оперативные вмешательства, даже выполненные эндоскопическим, т.е. малоинвазивным доступом, могут сами по себе снизить репродуктивный потенциал пациенток. К особенностям лапароскопических гинекологических операций относятся введение углекислого газа в брюшную полость под повышенным давлением (карбодioxidперитонеум – КДП) и использование положения Тренделенбурга. У каждого из условий проведения лапароскопической гинекологической операции есть свои отрицательные эффекты, приводящие к патофизиологическим изменениям в организме. Эти изменения усугубляются общепринятой на сегодняшний день методикой проведения эндоскопических гинекологических операций в условиях общей анестезии (ОА) с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [3, 5].

Отрицательные эффекты КДП связаны с повышенным внутрибрюшным давлением и биохимическими изменениями, происходящими вследствие всасывания углекислого газа в кровоток. Повышенное внутрибрюшное давление, действующее равномерно во всех направлениях, вызывает компрессию органов брюшной и грудной полости. Повышение внутрибрюшного давления до 15 мм рт. ст. редуцирует кровоток во всех органах брюшной полости, а при сопутствующей сердечно-сосудистой и дыхательной патологии глубокие расстройства интраорганного насыщения кислородом развиваются при внутрибрюшной гипертензии 10-11 мм рт. ст. [2]. Сокращение сети нижней полой вены в условиях высокого внутрибрюшного давления приводит к снижению венозного возврата к сердцу на 20%, что имеет существенное значение для сердечного выброса [7]. Возможно развитие гиподинамического синдрома в виде снижения сердечного индекса, ударного объема и увеличения общего периферического сосудистого сопротивления [4]. Количество углекислого газа, остающееся между куполом диафрагмы и печенью, может способствовать возникновению плечелопаточных болей в послеоперационном периоде [9].

Создание КДП и положения Тренделенбурга оказывает неблагоприятное действие на систему дыхания. Повышенное внутрибрюшное давление снижает растяжимость легких и увеличивает пиковое и среднее давление в дыхательных путях [10]. ИВЛ также повышает пиковое давление в дыхательных путях [1]. Высокое стояние купола диафрагмы в сочетании с положением Тренделенбурга снижает функциональную остаточную емкость легких, вызывая снижение вентиляции нижележащих зон легких. На фоне общей анестезии у 90% пациентов возникают ателектазы, а венозный шунт увеличивается с 1-3% (при бодрствовании у здорового человека) до 10% от объема сердечного выброса [8].

ИВЛ через повышение внутриплеврального давления уменьшает приток крови к правому предсердию, вызывая снижение сердечного выброса и артериального давления. Таким образом, ИВЛ оказывает депрессивное влияние на гемодинамику. ИВЛ с применением миорелаксантов усиливает отрицательное влияние КДП на состояние венозного кровотока в нижних конечностях, усугубляя нарушения в системе гемостаза, что отражает высокая частота бессимптомных тромбозов глубоких вен, которые по данным доплерографии составляют 55% [9].

ОА, даже в сочетании с мощными наркотическими анальгетиками, не создает полноценной защиты организма от операционной травмы. Травма, включая хирургическое вмешательство, порождает ноцицептивные импульсы, которые передаются в головной мозг. Они в свою очередь вызывают эфферентные импульсы к опреде-

ленным эндокринным органам, обуславливая эндокринные и метаболические изменения. Операции, проводимые в условиях ОА с ингаляционными анестетиками, сопровождаются увеличением в плазме концентраций кортизола, альдостерона, ренина, вазопрессина, гормона роста, адреналина, норадреналина, декстрозы и лактата. ОА не подавляет афферентные и эфферентные пути, ответственные за стрессовый ответ.

Спинальная анестезия (СА), блокируя ноцицептивные афферентные или эфферентные пути, подавляет эндокринные и метаболические изменения, происходящие в связи с хирургическим стрессом. Секреция кортизола во время операции, проводимой под СА, не увеличивается, что обусловлено подавлением эфферентных и афферентных волокон, которые предотвращают высвобождение АКГГ из желез слизистой оболочки. Точно так же более низкие уровни норадреналина и адреналина во время операций с высокой СА связаны с блокадой эфферентных путей вегетативной нервной системы, идущих к мозговому веществу надпочечников.

Использование СА повышает комплайнс брюшной стенки, тем самым предотвращая ишемию органов брюшной полости возможную из-за повышенного внутрибрюшного давления. Защищая органы брюшной полости от ишемии, СА уменьшает нарушение окислительного фосфорилирования и активный выброс цитокинов, приводящих к повреждению мембран лизосом и выходу аутолитических энзимов. Изучение маркера оксидантного стресса – 8-изопростогландина F<sub>2</sub>-альфа – показало, что СА более адекватно защищает от оксидативного стресса.

Применение СА при лапароскопических операциях в гинекологии позволяет минимизировать отрицательное воздействие внутрибрюшной гипертензии на систему дыхания. Связано это с тем, что СА, обеспечивая стабильную сегментарную анестезию и регионарную миорелаксацию, дает возможность отказаться от наркотических анальгетиков, миорелаксантов, а следовательно, и от проведения ИВЛ [6]. Сохранение самостоятельного дыхания во время лапароскопии в условиях СА способствует вентиляции нижележащих зон легких, прилегающих к движущимся диафрагме и грудной клетке, поэтому не отмечается значительного снижения жизненной емкости легких и минутного объема вентиляции на протяжении всего интра- и послеоперационного периодов при использовании СА во время лапароскопических операций, что происходит при использовании ОА, сопряженной с применением при этом ИВЛ. Сохранение тонуса диафрагмы препятствует ее чрезмерному растяжению и натяжению конечных ветвей диафрагмального нерва, что уменьшает вероятность таких осложнений, как послеоперационная тошнота и рвота.

Создаваемое при лапароскопических гинекологических операциях положение Тренделенбурга, ведущее к позиционному дискомфорту, и отсутствие необходимости нахождения пациентки в сознании на операции как для себя, так и для хирургической бригады диктует необходимость использования седации как компонента анестезии, дополняющего СА. В свою очередь применение седации требует обеспечения надежной проходимости дыхательных путей во время оперативного вмешательства лапароскопическим доступом. Единственным устройством, обеспечивающим надежную проходимость дыхательных путей в условиях лапароскопического доступа, является ларингеальная маска ProSeal (LMAProSeal). Благодаря наличию у LMAProSeal двухполостной манжеты маска обеспечивает герметичность при давлении до 30 см вод. ст. Дополнительный дренирующий канал позволяет легко определить правильное положение маски, облегчает доступ к содержимому желудка, защищает от аспирации, предоставляя отток при неожиданной регургитации.

**Материалы и методы исследования.** Проведено 29 СА у пациенток от 18 до 35 лет при непродолжительных лапароскопических операциях. У пациенток производилась лапароскопическая верификация и оперативное лечение следующих факторов бесплодия: трубно-перитонеального, генитального эндометриоза, поликистозных яичников, опухолей и опухолевидных образований придатков матки и сочетанной патологии. Учитывая всё более частое использование лапароскопического доступа при гинекологических операциях в амбулаторных клиниках применение данного метода анестезиологического обеспечения также возможно в стационарах одного дня. У 19 из них применяли ЛМ: для поддержания ПДП при самостоятельном дыхании – у 12 женщин, для проведения вспомогательной или принудительной вентиляции – у 7. У 10 пациенток оксигенацию осуществляли через носовые катетеры. СА выполняли на уровне L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>; L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, вводили изобарический раствор – S. marcaini spinali 0,5% 2,5-3,0 мл. Контрольная группа (группа сравнения) – 22 пациентки, операция которым произведена в условиях многокомпонентной, сбалансированной анестезии с ИВЛ через интубационную трубку – 10 женщин, через ЛМ Supreme – 12. Условия проведения анестезии при непродолжительных лапароскопических операциях в гинекологии: ПТ – 10-15°, используемый газ для пневмоперитонеума – CO<sub>2</sub>: давление CO<sub>2</sub> в брюшной полости 9-13 мм рт. ст. Сравнимые группы были сопоставимы по индексу массы тела, наличию нетяжелой экстрагенитальной патологии. У обследуемых пациенток оценивалась удовлетворенность анестезией путем анкетирования их по специально разработанной карте-опроснику. Изучали состояние центральной и периферической гемодинамики,

кислотно-основное состояние, газы крови,  $P_{\text{peak}}$  и  $P_{\text{mean}}$  вдоха.

**Результаты исследования.** В связи с меньшими побочными эффектами в послеоперационном периоде (головокружение, головная боль, тошнота и рвота) показатель удовлетворенности пациента выше при использовании СА. Исследование изменений параметров вентиляции позволило сделать вывод, что несмотря на применение ЛМ в условиях повышенного внутрибрюшного давления, значения  $P_{\text{peak}}$  и  $P_{\text{mean}}$  вдоха не выходили за пределы допустимых,  $P_{\text{peak}}$  вдоха не превышало 20 см вод. ст. (максимальное значение – 17 см вод. ст.).

Таблица 1

**Частота возникновения послеоперационных побочных эффектов в зависимости от вида анестезии**

Послеоперационные побочные эффекты	Общая анестезия, %	Спинальная анестезия, %
Тошнота	35	5
Рвота	25	3
Озноб	68	3
Умеренный и выраженный болевой синдром	25	0
Воспоминание о ходе вмешательства (присутствие на операции)	10	–
Головокружение	15	10
Ухудшение настроения	10	5
Улучшение настроения	5	50

Таблица 2

**Состояние основных параметров центральной и периферической гемодинамики**

Параметры гемодинамики	Этапы операции					
	На операц. столе. (положен. на спине)	Сенсорный блок	Карбодioxidперитонеум	Положение Тренделенбурга	Конец операции (гориз. пол.)	Через 2 ч после операции
АД сист., мм рт. ст.	122	110	105	105	107	98
АД диаст., мм рт. ст.	90	75	72	72	69	65
ЧСС, уд./мин	93	82	81	84	98	82
Сердечный индекс, л/мин·м <sup>2</sup>	1,9	4,0	3,7	3,8	2,9	3,6
Ударный объем, мл	33	64	76	76	49	73
Индекс системного сосудистого сопротивления, дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup> )	4094	1676	1660	1605	2063	1532
SpO <sub>2</sub> , %	98	99	99	98	96	98
Индекс доставки кислорода, мл/мин·м <sup>2</sup>	304	656	607	623	462	586
Содержание интраторакальной жидкости, л/кОм	43,0	40,5	41,5	40,1	43,1	40,3

Нами проведено клиническое исследование посленаркозного пробуждения по шкале Aldrete. Оно выявило, что сумму 9-10 баллов пациентки после СА в сочетании с использованием LMAProSeal набирали уже через 15-30 мин после окончания оперативного вмешательства. Эта сумма баллов свидетельствует о возможности перевода больного из отделения анестезиологии и реанимации в палату общего профиля, и только наличие моторного блока после СА способствовало нахождению пациентки в послеоперационной палате в течение 2-3 ч. После ОА такую же сумму баллов по шкале Aldrete пациентки набирали только к исходу 90-120 мин. Во время пребывания

в послеоперационной палате в группе пациенток со СА отмечалась лучшая удовлетворенность перенесенной анестезией благодаря меньшей частоте послеоперационных побочных эффектов и адекватному послеоперационному обезболиванию. В группе со СА при нахождении в послеоперационной палате не требовалось дополнительного обезбоживания. В послеоперационном периоде у пациенток после ОА в 20% случаях были использованы ненаркотические анальгетики (кетонал), а в 5% случаях – наркотические анальгетики (промедол 20 мг). Ниже в табл. 1 представлена частота возникновения послеоперационных побочных эффектов в зависимости от вида анестезии, в табл. 2 – состояние основных параметров центральной и периферической гемодинамики.

Таким образом, применение спинальной анестезии в сочетании с LMAProSeal при лапароскопических гинекологических операциях у женщин репродуктивного возраста обладает следующими преимуществами: высокая эффективность; достаточная безопасность; лучшая удовлетворённость; меньшая вероятность осложнений; снижает фармакологическую нагрузку; уменьшает влияние на жизненно важные органы, тем самым облегчает послеоперационный период и уменьшает время пребывания в стационаре.

### **Литература**

1. Виталев Н.А., Климович С.П., Стебунов С.С. Изменения системы дыхания при пневмоперитонеуме // 6 Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов: Тез. докл. М., 1998. С. 79
2. Мальчиков А.Я., Мейтис В.В., Сигал З.М., Слобожанин М.И., Проничев В.В., Уткин И.Ю. Интраорганный гемопульсомоторооксидинамика при лапароскопических операциях // Эндоскопическая хирургия. 2006. Т. 12, № 2. С. 81-82.
3. Пашкова И.Л. Выбор метода анестезии при лапароскопических вмешательствах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 25 с.
4. Сапанюк А.И., Бухарин А.И., Куклова И.И., Мамедов С.Х., Хачатрян Д.В. Прогнозирование гемодинамического ответа при выполнении лапароскопических холецистэктомий // Эндоскопическая хирургия. 2006. Т. 12, № 2. С. 96.
5. Синепупова Н.А. Проблемы нарушения гемодинамики на этапах диагностических лапароскопий и транслапароскопических операций по восстановлению репродуктивной функции у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1991. 24 с.
6. Соколенко Г.В., Коровин А.Я., Кулиш В.А. Спинальная анестезия при гинекологических эндоскопических операциях // Эндоскопическая хирургия. 2005. № 1. С. 45–46.
7. Ткаченко Б.И., Поленов С.А. Строение и функция сосудистой системы // Болезни сосудов и сердца. Т. 1 / Под ред. Е.А. Чазова. М.: Медицина, 1992. С. 85-98.
8. Хеденштерна Г. Влияние положения тела на вентиляционно-перфузионное соотношение // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: (Освежающий курс лекций). Вып.10 / Под ред. Э.В. Недашковского. Архангельск, 2005. С. 256-262.
9. Duale C., Bolandard F., Duban P., Mission J.P., Schoeffler P. Consequences physiopathologiques de la chirurgie c?lioscopique // Ann. Chir 2001; 126: 508-5 14.
10. Rauh R., Hemmerling T.M., Rist M., Jacobi K.E. Influence of pneumoperitoneum and patient positions on respiratory system compliance // J. Clin. Anesth. 2001; 13: 361-365.

## **Ксеноновая анестезия у больных пожилого возраста и высокого анестезиологического риска**

**Руденко М.И., Пасько В.Г., Таубаев Б.М.**

*ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва*

Практика освоения глубоководных погружений и появление у водолазов признаков «опьянения» на больших глубинах от примеси инертных газов позволило профессору Военно-морской медицинской академии Н.В. Лазареву высказать мысль о существовании у них наркотических свойств. При изучении этих свойств было замечено, что наркотический эффект инертных газов зависел от их атомного веса – от He к Kr, а ксенон (Xe) должен был вызывать наркоз при нормальном атмосферном давлении. Эти предсказания Н.В. Лазарев опубликовал в 1941 г. в книге «Биологическое действие газов», будучи начальником кафедры фармакологии в Военно-морской медицинской академии. Началась война, и работы были остановлены. Во время войны Н.В.Лазарев занимался проблемой декомпрессии водолазов и подводников, изысканием средств фармакопрофилактики и борьбой с кессонной болезнью. Был на всех флотах и лично неоднократно погружался на глубину. После войны работы по Xe продолжились, и 6 декабря 1946 г. Н. В. Лазарев сообщил результаты своих экспериментальных исследований о наркотических свойствах Xe на юбилейном ленинградском хирургическом обществе, посвященном 100-летию эфирного наркоза. Это, по сути дела, было первое сообщение о наркотическом свойстве Xe при нормальном ат-

мосферном давлении. После сделанного сообщения в хирургическом обществе, в американском физиологическом журнале появилось сообщение Lawrence J.H., Loomis W.F., Tobias C.A., Tulpin F.H. о наркотическом действии Хе, выявленном на белых мышках, которое подтверждало результаты, полученные Н.В. Лазаревым. В 1948 г. Н.В. Лазарев с соавт. опубликовал статью в Физиологическом журнале СССР №1 «О наркотическом действии ксенона». В последующие годы появилось много экспериментальных и клинических работ. В 1951 г. С. Cullen и E. Gross подтвердили наркотические свойства ксенона, проведя масочный наркоз у 2 пациентов. Первая операция, орхэктомия, выполнена у мужчины 81 года, вторая, перевязка фаллопиевых труб – женщине 38 лет. Премедикация скополамином, введение и поддержание наркоза – ксеноном. Больные потеряли сознание на 3-й мин. Операцию начинали через 10 мин после начала ингаляции Хе с O<sub>2</sub> в соотношении 70% : 30%. Наркоз протекал на первом уровне хирургической стадии. Просыпались больные через 2 мин. Никаких осложнений ни во время наркоза, ни после него не наблюдали.

В Англии ксеноновую анестезию проводили только в эксперименте на кроликах.

В России в Институте экспериментальной и клинической онкологии СССР в 1962 г. Л.Н. Буачидзе и В.П. Смольников впервые провели ксеноновый эндотрахеальный наркоз при диагностической лапаротомии. На протяжении последующих 60 лет было опубликовано немало работ, в которых сообщалось о сотнях экспериментальных и клинических ксеноновых анестезиях. Методика и тактика проведения этих анестезий отличались несовершенством, нерациональным использованием и расходом дорогостоящего ксенона, что убеждало многих исследователей в коммерческой нецелесообразности широкого применения ксеноновой анестезии в клинической практике. Что же представляет собой ксенон? Газовый анестетик ксенон по характеристикам приближается к идеальному ингаляционному анестетику. Он химически стабилен и инертен, не метаболизируется в организме и не раздражает дыхательные пути, без запаха и цвета, не горит, не детонирует и не поддерживает горение, вызывает амнезию, анальгезию и миорелаксацию, не оказывает отрицательного влияния на систему кровообращения, совместим со всеми лекарственными препаратами и индифферентен в организме. Ксенон не токсичен, не обладает тератогенностью, карциногенностью, эмбриотоксичностью и аллергенностью, не оказывает действия на репродуктивную функцию (Н.Е. Буров и соавт., 2000). Ксенон очень быстро выводится легкими в неизменном виде, и у него самый низкий коэффициент растворимости кровь/газ, равный 0,14 (закись азота 0,47).

Планомерная экспериментальная разработка и клиническое применение ксенона с целью проведения общей анестезии начались в России с 1990 г., и родоначальником изучения доклинических и клинических исследований является профессор Н.Е. Буров. После десятилетнего изучения эффектов ксенона был издан Приказ МЗ № 363 от 08.10.1999 г. о разрешении применения ксенона в анестезиологической практике. Это послужило созданием нового направления в современной анестезиологии.

В ходе проведения клинических испытаний нами установлено, что ксенон является совершенно безопасным инертным газом с МАК 50-60%. Первоначально казалось, что широкому клиническому применению ксенона будут препятствовать, во-первых, его относительно высокая стоимость, во-вторых, отсутствие специальной наркозно-дыхательной аппаратуры, позволяющей работать по закрытому низкочастотному контуру, в-третьих, отсутствие газоанализатора на Хе для проведения мониторинга и, в-четвёртых, отсутствие специальной профессиональной подготовки у анестезиолога. В ходе клинических исследований выяснилось, что Хе не такой уж дорогой газовый анестетик, как это представлялось в начале нашей работы. Для этого нужно соблюсти несколько условий: 1) иметь наркозно-дыхательный аппарат, работающий по закрытому низкочастотному контуру с газотоком от 1,0-0,5 л/мин (low flow anaesthesia и minimal flow anaesthesia), 2) придерживаться методики берегающей низкочастотной ксеноновой анестезии, 3) собирать отработанный Хе, выбрасываемый из аппарата в атмосферу операционной, в специальный адсорбер для рециклинга и повторного его использование.

Низкочастотная берегающая методика ксеноновой анестезии включает:

- денитрогенизацию перед вводом наркозом и после интубации трахеи,
- закрытый низкочастотный контур в наркозно-дыхательном аппарате с минимальным потоком, равным 0,5 л/мин,
- сбор отработанной газонаркозной смеси в специальный адсорбер (бук),
- рециклинг – очищение ксенона с повторным его применением, который проводит предприятие ООО «Акела-Н», Москва,
- обязательный мониторинг за FiO<sub>2</sub>, FiХе, капнометрией, оксиметрией, механической волюметрией на выдохе, Созданные ксеноновый дозиметр (ДКМ-02) и газоанализатор (ГКМ-03-ИНСОВТ) фирмой ООО «Акела-Н», позволяют мониторируют подачу Хе в наркозно-дыхательный аппарат и процентное содержание

жание Xe и O<sub>2</sub> на вдохе.

Для проведения ксеноновой анестезии первоначально мы применяли наркозно-дыхательный аппарата АДУ (Датекс-Омида) и «Фабиус» (Дрегер), а в последующем стали работать на аппарате «Аксиома» («Alfa Imprex Oy», Финляндия), который имеет ротаметрический (флоуметр) смесительный блок на ксенон, кислород и закись азота. Аппарат работает по закрытому низкочастотному контуру. Патрубок выброса отработанной газонаркологической смеси наркозного аппарата соединен с адсорбером для сбора ксенона, который в последующем после рециклинга снова можно использовать для ингаляционной анестезии. При такой методике проведения ксеноновой анестезии расход ксенона на трехчасовую операцию составляет 8-16 л, причем до 65% ксенона собирается в адсорбер для проведения рециклинга. Вопрос о «высокой стоимости» ксеноновой анестезии потерял всякий смысл, так как любая 2,5-3-часовая ингаляционная анестезия современными парообразующими анестетиками (например, изофлуран, севофлуран и др.), ненамного дешевле ксеноновой.

По данным J. Kendell et al. (2000), это может не соответствовать нашей действительности, один час наркоза фторотаном стоит 0,75 фунта, изофлураном – 5 фунтов, энфлураном – 2 фунта, десфлураном – 8,00 и севофлураном – 15 фунтов. Использование ларингеальной маски стоит 8,50 фунтов, а эндотрахеальной трубки – всего 1,25 фунт.

Ортодоксальные методы анестезии не обеспечивают адекватного уровня анестезии и нейровегетативной защиты организма при тяжелой операционной травме, поэтому мы сочетаем эндотрахеальный ксеноновый наркоз с нижегрудной эпидуральной анестезией (сочетанная анестезия).

В настоящем сообщении проанализирован опыт применения сочетанной анестезии (ксеноновая анестезия в сочетании с эпидуральной блокадой и ИВЛ) у 168 больных, которым проведено 171 ксеноновая анестезия (мужчин 124, женщин 44). Средний возраст пациентов составил 71 ± 0,8 года (средняя масса тела 71,5 ± 2,6 кг.). Пациентов старческого возраста было 52,1%. Вид и объем оперативного вмешательства представлен в табл. 1.

У 114 (66,7 %) пациентов было два и более сопутствующих заболевания (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда два и более месяцев назад, выраженный атеросклероз артерий головного мозга и коронарных артерий, стенокардия покоя и напряжения, ФК II-IV, постоянная форма мерцательной аритмии, сахарный диабет, выраженные нарушения обмена, функции легких, печени и почек, вторичная анемия). Большая часть больных относилась к категории высокого анестезиологического риска, и по классификации ASA, пациентов II класса было 64 (37,4%), III – 86 (50,4%) и IV – 21(12,2%).

Таблица 1

**Вид операций на органах брюшной полости**

Название операции	Число наблюдений
Гастрэктомия и резекция желудка	43 (25,1 %)
Гемиколэктомия	41 (23,9 %)
Гемигепатэктомия и атипичные резекции печени	27 (15,5 %)
Панкреатодуоденальная резекция поджелудочной железы	13 (7,6 9 %)
Удаление забрюшинной опухоли	19 (11,1 %)
Прочие	28 (16,5 %)
<b>Итого</b>	<b>171 (100 %)</b>

Применение ксеноновой анестезии в других разделах хирургии распределилось следующим образом.

При операциях АКШ	54
Фракция изгнания свыше 40 %	34
Фракция изгнания ниже 40%	20
Ксеноновая анестезия при гинекологических операциях	19
<b>Всего:</b>	<b>73</b>

Премедикация для всех больных была одинаковой: накануне операции вечером больные получали анксиолитик, снотворное и антигистаминный препарат, утром в день операции – анксиолитик и димедрол, кроме этого, большая часть пациентов получала антиангинальные препараты, которые не всегда входили в плановую тера-

пию. За 30 мин до операции всем больным назначали внутримышечно дроперидол 5 мг и анксиолитик (седуксен 10 мг). Раствор атропина сульфата 0,3-0,4 мг с 500 мг хлористого кальция, разведенных до 20 мл в 5-10% растворе глюкозы, вводили внутривенно на операционном столе перед вводным наркозом, который включал нейролептик, анальгетик с субангнотической дозой антидеполяризующего миорелаксанта. Затем вводили гипнотик (калипсол или барбитурат, дормикум или диприван) в стандартизированной дозе и после этого – деполяризующий миорелаксант (листенон). Интубацию и перевод пациента на ИВЛ осуществляли в режиме умеренной гипервентиляции чистым кислородом. Перед вводным наркозом денитрогенизацию проводили чистым кислородом с высоким газотоком в течение 4-5 мин, а после интубации трахеи денитрогенизацию проводили чистым  $O_2$  по открытому контуру под контролем вымывания азота из организма.

Пункцию и катетеризацию эпидурального пространства проводили на операционном столе, перед операцией, в положении больного на левом боку с фиксацией катетера к коже лейкопластырем. Проводить эпидуральную анестезию начинали после перевода пациента на ИВЛ с обязательным использованием «тест-дозы» (0,75% раствор нарпина 3-4 мл) при общей дозе 8-10 мл. Эффект эпидуральной анестезии зависит от концентрации и объема местного анестетика (МА). Сочетанная анестезия позволяет снизить дозу МА.

После окончательной денитрогенизации начинали ингаляцию (индукцию) Хе по закрытому контуру с газотоком до 1,0 л/мин в течение 2-3 мин для заполнения объема легких пациента и дыхательного контура наркозного аппарата. Расход Хе на индукцию зависит от объема дыхательного контура аппарата. Контроль процентного содержания  $O_2$  и Хе ( $FiO_2$  и  $FiXe$ ) во вдыхаемой газонаркоотической смеси контролировали газоанализатором на Хе и  $O_2$  (ГКМ-03-Инсовт, ООО «Акела-Н»). Общий минимальный газоток составлял 350-500 мл/мин (300-250 мл/мин  $O_2$  и 50-250 мл/мин Хе), причем  $FiO_2$  поддерживали в пределах 30-35 %, а  $FiXe$  – 40-65%. Несмотря на гладкое течение анестезии, нас заинтересовало, насколько глубоко выключается сознание при концентрации Хе на вдохе в 65-68% ( $O_2$  30-35%). Об эффективной концентрации Хе на потоке вдоха мы судили по биспектральному индексу (BIS, %). После насыщения (индукции) пациента и достижения концентрации Хе 65-68% во вдыхаемой газонаркоотической смеси BIS был равен 30% и ниже, что характеризует глубокое выключение сознания. В ходе операции снижение концентрации Хе во вдыхаемом газе до 40% поддерживает BIS в пределах 40-60 %, что соответствует глубокой седации. Снижение концентрации Хе во вдыхаемом газе до 30% и ниже повышает биспектральный индекс до 70-78 %, появляется возможность восстановления сознания больного во время операции.

Однако у 20-25% больных, оперированных под эпидуральной анестезией с выключением сознания закисью азота с  $O_2$  (60-65 %  $N_2O$  с 35-40%  $O_2$ ) и ИВЛ, мы получили показатели BIS 68-78%, которые показывают возможность восстановления сознания (или очень поверхностную седацию) во время операции у больных этой категории.

Большой поток Хе (3-4 л/мин) в период насыщения (индукции) организма для заполнения легочного объема и дыхательного контура аппарата зачастую бывает излишним, и Хе выбрасывается в атмосферу, что мы неоднократно констатировали и регистрировали датчиком проскока Хе. Теоретически можно рассчитать потребление кислорода ( $VO_2$ ) организмом во время анестезии по упрощенной формуле Brody(1994);  $VO_2 = 10 \cdot BW^{3/4}$  (мл/мин), где BW, кг – масса тела в кг, или по эмпирической формуле, предложенной F. Kleiber  $VO_2$  мл/мин =  $BW \cdot 4$ . Нами предложена формула:  $VO_2$  мл/мин =  $BW \cdot 3$ . При устойчивой гемодинамике  $VO_2$  можно принять за стабильную величину, хотя потребление кислорода снижается при уменьшении основного обмена. С уменьшением дыхательного контура наркозно-дыхательного аппарата, снижается расход индукционного объема Хе, т.е. уменьшается индукционный стартовый объем.

Расход Хе в период поддержания анестезии значительно сокращается в связи с тем, что количество его подачи необходимо только для поддержания альвеолярной концентрации и той незначительной утечки через различные соединения и шланги наркозного аппарата. По нашим данным, расход Хе за второй час операции составляет около  $1/3$  первоначального. Общий расход Хе составлял  $15,7 \pm 2,1$  л в среднем на операцию продолжительностью  $198 \pm 11,3$  мин. Сбор Хе в специальные адсорберы фирмы «Акела-Н» в среднем составлял до 65% от израсходованного количества.

Пробуждение больных было довольно быстрым, полное восстановление сознания отмечено к 7-8-й мин. Больных экстубировали в отделении реанимации в течение первого часа – 29,81% (51) больных, в течение первых трех часов – 39,2% (67) больных, остальных пациентов экстубировали в течение оставшихся суток после коррекции гомеостаза (согревание, коррекция гемодинамики, гемостаза и ОЦК, дыхательных, водно-электролитных и белковых нарушений и др.).

После премедикации и поступления пациента в операционную на операционном столе налаживали мониторинг ЭКГ, неинвазивного АД<sub>сис</sub>, АД<sub>диас</sub>, АД<sub>ср</sub>, ЧСС (или инвазивного артериального давления), сатурации, FiO<sub>2</sub>, капнографии, комплайнса (податливости) легких, FiXe, изменения кривой «объем – давление» или «поток-объем», P<sub>пик</sub>, ДО, МОД, определяли УО, МОК, УИ, СИ, ОПСС, РЛЖ и ОСВ (объемная скорость выброса за секунду) методом интегральной реографии тела по М.И. Тищенко, а также КОС и некоторые биохимические показатели.

Кровопотерю во время операции определяли гравиметрически, а восполнение ее проводили с учетом интенсивности кровопотери, предоперационного гемодинамического состояния пациента и травматичности операции. В исходном состоянии в группе из 30 пациентов Hb составлял 107 ± 3,6 г/л (Ht 33 ± 0,9%), причем из них у 40% больных Hb был меньше 100 г/л. Средняя кровопотеря в группе 34 больных составила 943 ± 150 л.

Соблюдая современные принципы коррекции кровопотери для сохранения на безопасном уровне ОЦК и нормального функционирования гемодинамики, средний объем восполнения составил 4400 ± 180 мл. Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) состояла из средних доз: эритроцитной массы 623 ± 62 мл, свежезамороженной плазмы – 815 ± 81 мл., коллоидов – 1185 ± 156 мл и кристаллоидов – 1921 ± 77 мл. Соотношение переливаемых инфузионно-трансфузионных сред, соответственно, составляло 1 : 1,3 : 1,9 : 3. Эритроцитную массу и свежезамороженную плазму, как правило, переливали после наиболее травматичного этапа операции, ориентируясь на показатели Hb, Ht% и показателей центральной гемодинамики (ЦГД). После удаления препарата Hb и Ht% были, соответственно, 96 ± 3,5 г/л и 29 ± 1,1%, а в конце операции – Hb составлял 103 ± 3,0 г/л и Ht – 31 ± 1,1%. ИТТ строили, исходя из показателей ОВ<sub>нек</sub>Ж, Hb г/л, Ht%, ЦГД, кислотно-основного и электролитного состава плазмы. К концу операции рН крови в среднем достоверно снижался до 7,33 ± 0,01, при этом рСО<sub>2</sub> и ВЕ в капиллярной артериализированной крови равнялись, соответственно, 43 ± 1,0 мм рт. ст. и -2,6 ± 0,8 ммоль/л (табл. 3).

Таблица 2

**Газы крови и КОС у больных, оперированных под Хе-О<sub>2</sub> анестезией при абдоминальных операциях (n=20)**

Этапы операции	Hb, г/л	Ht, %	рН	рСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	ВЕ, ммоль/л	рО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	HbO <sub>2</sub> , %	К, мэкв/л.	Na, мэкв/л.
После вводного наркоза	107±3,6	32±0,9	7,38±0,008	40±1,1	-1,5±0,6	199±16	99,8±0,2	3,8±0,1	136±1,2
Удаление препарата	96±3,5	29±1,1	7,35±0,02	42±2,0	-2,3±0,6	117±5,4	97,7±0,5	3,8±0,2	137±1,7
Конец операции	103±3,0	31±1,1	7,3±0,01*	43±1,0	-2,6±0,8	133±24	97,3±0,53	3,8±0,2	135±1,8

\*-достоверное различие

В исходном состоянии у большинства пациентов отмечали дефицит объема ОВ<sub>нек</sub>Ж, который на 28-30% был ниже должного (12,19 ± 0,8л), и к концу операции, несмотря на инфузию кристаллоидов (1921 ± 77мл), этот объем возрастал всего на 6-7% (p > 0,05), однако оставался ниже должного на 23,7% (9,3 ± 0,75 л). Своевременное восполнение ОЦК и адекватная сочетанная анестезия позволили удержать ЦГД в режиме нормодинамии (табл. 4). На всех этапах операции ЧСС была чрезвычайно стабильна и колебалась в пределах от 70 ± 3 до 75 ± 4 уд./мин. Несмотря на щадящее введение в наркоз, отмечено снижение СИ на 19,4% (p > 0,05) и коэффициента резерва (КР) на 6% (p > 0,05), что еще раз подтверждает наше мнение, что препараты, применяемые для вводного наркоза, понижают сократительную способность миокарда (КР – отношение фактического МОК к должному МОК в условиях физиологического покоя в %). Насыщение (индукция) ксенонам по описанной выше методике приводит к увеличению УИ на 4,4% (p > 0,05), СИ – на 10,9% (p > 0,05) и КР. ЧСС и РЛЖ снизились, соответственно, на 5,4% (p > 0,05) и на 6,5% (p > 0,05). Следовательно, насыщение организма ксеноном в концентрации FiXe 65-68% и FiO<sub>2</sub> 35-30% нормализует сократительную способность миокарда и способствует дальнейшему гладкому течению гемодинамики (в нормокинетическом режиме) и не ведет к другим метаболическим изменениям, прежде всего, в паренхиматозных органах организма. Такие показатели «стресс-реакции», как осмолярность, уровень лактата, основные электролиты (калий, натрий) плазмы и «стрессорные» гормоны – альдостерон, кортизол и пролактин в ходе анестезии и операции существенно не изменялись, а если их уровни и выходили за пределы физиологической нормы, то были в пределах «стресс-нормы», что свидетельствует о гладком течении

анестезии при обширных операциях у больных с повышенным операционно-анестезиологическим риском (табл. 5-7).

Таблица 3

**Изменение ЦГД при абдоминальных операциях под сочетанной анестезией**

Этапы операции	УИ, мл/м <sup>2</sup>	СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	ОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup>	РЛЖ, кгм/мин	ОСВ, мл/с	КР, %	ЧСС, уд./мин
Исходное состояние	41,5±4,5	3,72±0,5	1265±207	6,8±0,6	303±23	126±9	74±3
После вводного наркоза	40,6±3,4	3,0±0,23	1568±174	6,2±0,58	256±36	119±19	75±4
Насыщение Хе, разрез кожи	42,4±4,4	3,04±0,38	1606±222	5,8±0,8	276±46	132±17	71±2
Ревизия органов брюшной полости	44,7±3,2	3,19±0,34	1493±218	6,1±0,76	284±48	136±21	71±4
Удаление препарата	49,9±3,2	3,6±0,33	1329±199	7,7±1,1	294±32	145±13	70±3
Наложение швов	42,4±3,5	3,3±0,55	1672±484	5,8±0,6	257±18	133±12	72±4
Конец операции	41,7±4,5	3,0±0,38	1609±304	5,3±0,9	252±49	119±13	73±8

Таблица 4

**Изменение лактата и основных электролитов (n=30)**

Показатели	После вводного наркоза	Конец операции	Норма
Осмоляльность, мосм/л	297±1,75	294±1,95	280-300
Лактат, ммоль/л	4,42±0,9	4,03±0,7	0,5-2,2
Калий, ммоль/л	3,92±0,12	3,91±0,1	3,5-5,1
Натрий, ммоль/л	133±0,68	126±1,04	130-150

Таблица 5

**Влияние ксеноновой анестезии на свертывающую систему крови**

Показатели	После вводного наркоза	Конец операции	Норма
Протромбин, %	87±3,6	70±2,6	70-130
МНО, ед	1,11±0,05	1,35±0,25	1,3
АЧТВ, с	35,4±3,3	46,7±7,1	26-40
Фибриноген, г/л	3,44±0,3	2,97±0,2	2-4

Таблица 6

**Изменения концентрации некоторых гормонов на этапах операции**

Этапы исследования	Альдостерон (1,5-15 нг/дл)	Кортизол (5-22 мкг/дл)	Пролактин (60-300 МКЕ/мл)
Исходный	6,58±0,75	9,8±1,5	925±280
Вводный наркоз	4,2±1,8	8,32±2,01	1524±351
Конец операции	7,74±0,75	34,8±12,4	807±244
Через сутки	14,4±2,6	24,2±6,7	494±77

Таким образом, ксенон, являясь инертным газом, не метаболизируется в организме и, по нашему мнению, может быть анестетиком выбора у больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями метаболического характера (печени, поджелудочной железы и др.). Применение ксеноново-кислородной анестезии в сочетании с эпидуральной анестезией служит надежным методом защиты организма от

хирургической травмы. На сегодняшний день ксенон – единственный экологически безопасный анестетик и очень близок к идеальному ингаляционному анестетику.

### **Литература**

1. Буачидзе Л.Н., Смольников В. П. Наркоз ксеноном у человека // Вестн. АМН СССР, 1962, № 8, С. 22-25.
2. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии. «Пульс»:М., 2000.
3. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Мадорская Р.Я. О наркотическом действии ксенона // Физиол. ж. СССР. 1948. Т. XXXIV. № 1. С. 131-134.
4. Cullen S., Gross E. The anaesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton // Sci. 1951. Vol. 113. P. 580-582.
5. Kendell J. et al. Costing anaesthetic practice // Anesthesia. 2000. V. 55, No 4. P. 1106-1126.
6. Lachmann B. Xenon anesthesia: prerequisite for its use in a closed circuit system // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol/ 1995. Vol. 5, Suppl. 2. P. 59-61.
7. Luttrupp H., Thomasson R., Dahm S. et al. Clinical experience with minimal flow xenon anesthesia // Acta Anaesthesiol. Scand/ 1994. Vol. 38. P. 121-125.

## **Оценка мониторинга нейромышечной проводимости при ЛХЭ**

**Рыбина Д.М., Малахов П.С., Бутров А.В.**

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии РУДН,  
ГКБ№64, Москва*

Мышечная релаксация имеет особенное значение в лапароскопической хирургии. Недостаточная ее степень ухудшает обзор органов брюшной полости, затрудняя оперирование. Это приводит к увеличению времени операции, повышению ВБД и усилению неблагоприятного действия эффектов КП на больного, причем адекватная миоплегия необходима на всех этапах операции. Напряженное состояние мышц брюшной стенки во время лапароскопической холецистэктомии создает неудобство для манипуляций хирургу и дополнительно увеличивает давление в брюшной полости, что оказывает отрицательное воздействие на параметры гемодинамики и дыхания. Кратковременное пребывание больных в стационаре требует быстрого восстановления двигательной активности. Любое послеоперационное осложнение при лапароскопических вмешательствах может свести на нет их преимущества: малую инвазивность методики, быстрое восстановление больного.

Мышечные релаксанты позволяют осуществлять концепцию многокомпонентной общей анестезии, вызывая полное расслабление поперечнополосатой мускулатуры в ходе операции. В литературе существует довольно много работ, в которых рассматривается применение различных релаксантов при эндоскопических операциях [4, 5]. Считается, что более целесообразно использовать релаксанты средней продолжительности действия, в силу обычно небольшой длительности лапароскопических вмешательств (в случае ЛХЭ) [2]. При изучении миорелаксантов основное внимание уделяется их влиянию на гемодинамику, условиям интубации, времени восстановления НМП. Учитывая, что более половины нештатных ситуаций в начале анестезии прямо или косвенно связаны с действием миорелаксантов, а также до трети неблагоприятных выходов из анестезии, обуславливается остаточной миоплегией, объективная оценка нейромышечной проводимости в комплексном мониторинге становится все более актуальной [1].

Мониторинг нейромышечной функции во время анестезии является важной задачей, поскольку дает объективную информацию о глубине мышечной релаксации под воздействием мышечных релаксантов [3].

Наиболее распространенным методом мониторинга НМБ на сегодняшний день является акселерометрия в режиме TOF-стимуляции (train-of-four) – стимуляции локтевого нерва.

**Цель исследования:** изучить особенности действия и управляемость мономиорелаксации с использованием рокурония бромида при различных видах анестезии во время лапароскопической холецистэктомии.

### **Материалы и методы**

Исследование проведено у 194 пациентов, находившихся на плановом хирургическом лечении в ГКБ № 64 г. Москвы по поводу хронического калькулезного холецистита.

Больные были сопоставимы по антропометрическим данным и операционно-анестезиологическому риску. В зависимости от методики проведения анестезиологического пособия пациенты были распределены на 2 группы.

Премедикация в обеих группах: за 30 мин до вводной анестезии – сибазон 10 мг внутримышечно; на опера-

ционном столе – атропин 0,01 мг/кг; фентанил 0,1-0,05 мг. Миоплегия – рокурония бромид, основная доза для интубации трахеи – 0,6 мг/кг, поддерживающая доза 0,15 мг/кг. Контроль уровня миоплегии – акцелеромиография.

В основной группе (n = 98) индукцию анестезии проводили пропофолом. Поддержание анестезии – севофлуран 1,5-3,0об.% с болюсным введением фентанила (0,01-0,005 мг) на травматичных этапах операции. ИВЛ воздушно-кислородной смесью (1:2) с потоком 1,5-2 л/мин.

В группе сравнения (n = 96) индукция анестезии – пропофол. Поддержание анестезии: болюсное введение фентанила (0,1мг), дроперидола 0,1 мг/кг. ИВЛ закисно-кислородной смесью (2:1) в режиме управляемой вентиляции по объему.

Параметры миопаралитической активности препарата оценивали методом акцелеромиографии при помощи аппарата «TOF Guard» (Organon), с m. adductor pollicis в режиме TOF-стимуляции (train-of-four): 4 супрамаксимальных (монофазных, низкочастотных (частота 2 Гц) импульсов на локтевой нерв каждые 0,5с, с повторением стимуляции каждые 15 с. Контроль кожной температуры на периферии осуществляли с помощью термистора – сенсора прибора «TOF Guard», фиксированного на возвышении большого пальца.

У всех пациентов определяли основные параметры миоплегии:

- время начала действия – интервал от момента введения индукционной дозы эсмерона до развития максимального блока TW1= 0-5%, которое служило ориентиром для выполнения интубации трахеи;
- клиническая продолжительность действия – интервал от момента введения релаксанта до восстановления TW 1 до 25%;
- индекс восстановления: промежуток времени между восстановлением TW 1 с 25 до 75%;
- период восстановления нейромышечной проводимости – интервал от введения последней дозы миорелаксанта до уровня безопасной экстубации трахеи TW  $\geq$  90%.

Условия интубации трахеи оценивали по шкале, принятой на согласительной конференции в Копенгагене в 1994 г., учитывающей положение и подвижность голосовых связок во время ларингоскопии, а также реакцию на введение трубки в трахею.

**Результаты исследования**

Исследование действия рокурония показало, что препарат обеспечивает оптимальные условия для проведения интубации трахеи по шкале, принятой на согласительной конференции в Копенгагене (1994). В обеих группах условия оценивались как «отличные» в 82 % случаев и как «хорошие» в 16 % случаев. Время индукции миоплегии до TOF 0% у больных в обеих группах существенно не различалось. Время от введения миорелаксанта до интубации трахеи (TOF 0%) при индукционной дозе 0,6 мг/кг в основной группе составило  $95 \pm 5$  с, в группе сравнения –  $94 \pm 4$  с, что согласуется с данными различных исследователей.

Показатели восстановления нейромышечной проводимости представлены в таблице.

Таблица

**Время восстановление нейромышечной проводимости в основной группе (n=98, M±m) и в группе сравнения (n=96, M±m)**

Группы	Клиническая продолжительность действия (восстановление НМП T1 до 25%), мин	Индекс восстановления (T1 25-75%), мин	Восстановление НМБ (TOF $\geq$ 0,9), мин
Основная	50,2±3,3*	17*	40,2±4,9
Сравнения (контроль)	35,8±2,7	12	28,6±3,1

\* – различия достоверны по сравнению с данными в группе сравнения по t-критерию,  $p < 0,05$

Экстубация производилась при наличии клинических и электрофизиологических признаков восстановления нейромышечной проводимости и сознания (самостоятельное дыхание, выполнение теста Дамма и пальценосовой пробы, полный вербальный контакт, уровень BIS > 90). Время восстановления НМП после последней дозы миорелаксанта до TOF  $\geq$  0,9 достоверно различалось и составило в основной группе  $40,2 \pm 4,9$  мин, в группе сравнения –  $28,6 \pm 3,1$  мин.

Периферическая кожная температура, измеряемая с помощью термистора – сенсора прибора «TOF Guard», фиксированного на возвышении большого пальца, во время оперативного вмешательства в обеих группах не снижалась ниже 32°C, что также свидетельствует об адекватности анестезиологического пособия и достоверно-

сти получаемых данных о нейромышечной функции.

Применение антихолинэстеразных препаратов для устранения остаточного нервно-мышечного блока у пациентов основной группы потребовалось в 12% случаев (9 человек), в группе сравнения в 19% (18 человек). Проведение декураризации осуществляли только после достижения  $T1 >25\%$ , при восстановлении уровня сознания до 12 баллов и более по шкале Cook & Palma и уровня BIS > 80.

Во время анестезии при ЛХЭ применение севофлурана увеличивает продолжительность действия рокурония примерно на 40,5%, что подтверждает способность севофлурана потенцировать и пролонгировать недеполяризующий нейромышечный блок. В результате чего снижается расход миорелаксантов, в частности рокурония бромида, на 34%. В связи с этим во время анестезии с применением миорелаксантов целесообразно осуществлять мониторинг нейромышечной проводимости. Средний расход рокурония в основной группе составил  $0,52 \pm 0,08$  мг/кг, в группе сравнения –  $0,79 \pm 0,02$  мг/кг.

#### **Заключение**

Применение севофлурана при ЛХЭ пролонгирует действие рокурония бромида в среднем на 40,5%. Мониторинг восстановления темпа нейромышечной проводимости при проведении анестезии севофлураном оптимизирует контроль миоплегии, что позволяет снизить расход миорелаксантов.

#### **Литература**

1. Бутров А.В., Дробышев М.Ф., Киселевич В.Е. Технология использования миорелаксантов на основе мониторинга нейромышечной проводимости. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 1999.
2. Мизиков В.М. Современное анестезиологическое обеспечение в эндоскопической хирургии. Дис.... д-ра. мед. наук. М., 2003.
3. Магомедов М.А., Заболотских И. Б. Акселерометрическая и клиническая оценка миоплегии, вызываемой эсмероном // Материалы II съезда анестезиологов и реаниматологов юга России. – Анапа, 2003.
4. Макушкин В.В., Миронов П.И. К проблеме выбора мышечных релаксантов при лапароскопических вмешательствах у детей // Эндоскопическая хирургия. 2000. №4.
5. Кириенко П.А., Гриненко Т.Ф., Черниенко Л.Ю., Гельфанд Б.Р. Цисатакуриум в лапароскопической хирургии // Consilium medicum. 2002. Т.4, № 4.

### **Острый коронарный синдром: критерии ненадлежащего качества медицинской помощи в системе ОМС**

**Старченко А.А., Третьякова Е.Н., Тарасова О.В., Комарец С.А.,  
Курило И.Н., Рыкова И.В., Фуркалюк М.Ю.**

*МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
Страховая медицинская компания «Росгосстрах-Медицина»,  
Общественный совет по защите прав пациентов при Росздравнадзоре,  
Адвокатский кабинет М.Ю. Фуркалюка, Москва.*

**Цель.** Анализ нормативно-правовых актов и разработка минимальных алгоритмов экспертизы качества помощи больным с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

**Результаты.** I. Качество медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ признается ненадлежащим в случаях:

1. Задержки пациента с подозрением на инфаркт миокарда в приемном покое более чем на 15 мин перед помещением его в блок интенсивной терапии.
2. Отсутствия первичного назначения аспирина (250-500 мг препарата).
3. Отсутствия регистрации ЭКГ, исследования КФК и сердечного тропонина при остром коронарном синдроме с целью обязательного элемента диагностики и уточнения прогноза.
4. Отсутствия проведения антитромботической терапии при депрессии интервала ST, отрицательных зубцов T или нормальной низкомолекулярными препаратами гепарина – дальтепарином натрия, надропарином кальция, эноксапарином натрия, которые включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (утв. Распоряжением Правительства РФ от 29 марта 2007 г. № 376-р). Сам факт отсутствия применения низкомолекулярных гепаринов является дефектом, т.к. они включены в Перечень и должны быть в обязательном порядке в учреждении здравоохранения.
5. Несоблюдение режимов введения и доз низкомолекулярных препаратов гепарина:

- эноксапарин – п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч, обычно в течение 2-8 сут.; первой п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болюс) 30 мг препарата;

- дальтепарин п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5-8 сут;

- надропарин в/в струйно (болюс) 86 МЕ/кг, далее п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч в течение 2-8 сут.

6. Отсутствия данных о непрерывном мониторинговании ЭКГ и сатурации кислорода в артериальной крови, подачи кислорода при снижении сатурации ниже 92%.

7. Отсутствия или несоблюдения режимов введения доз антиишемической терапии:

- внутривенная инфузия нитроглицерина. Начальная скорость введения – 10 мкг/мин. Затем она увеличивается на 10 мкг/мин каждые 3-5 мин до появления реакции артериального давления или изменения симптоматики. Если нет реакции на 20 мкг/мин, то ступени можно увеличить до 10 мкг/мин и даже 20 мкг/мин. Если боль и признаки ишемии миокарда уменьшаются или исчезают, то доза не увеличивается; если не уменьшаются, то доза увеличивается до появления реакции артериального давления. Если АД начинает снижаться, то ступени увеличения дозировки следует уменьшить, а интервалы между ними увеличить. Особую осторожность следует соблюдать при снижении систолического АД ниже 110 мм рт. ст. или на 25% от исходного у человека с гипертонией. Хотя максимальная доза (скорость введения) нитроглицерина неизвестна, не рекомендуется превышать 200 мкг/мин. Известно, что инфузия нитроглицерина в течение 2-4 нед. со скоростью 300-400 мкг/мин не вызывает повышения уровня метгемоглобина в крови. Если боль и/или другие признаки ишемии появляются во время инфузии нитроглицерина, то следует увеличить скорость его введения. Если на протяжении 12 ч боль и/или другие признаки ишемии миокарда не возникают, следует предпринять попытку уменьшить дозу и начинать переход на непарентеральный препарат. При назначении непарентеральных препаратов следует стремиться соблюдать безнитратные интервалы;

- бета-блокаторы следует применять практически у всех больных при отсутствии противопоказаний. У больных с сохраняющимися приступами стенокардии покоя и/или ЭКГ-признаками ишемии миокарда начинать применение бета-блокаторов следует с в/в введения. Для начальной терапии предпочтительны наиболее изученные при ОИМ пропранолол, метопролол или атенолол. Общий принцип дозирования препаратов – постепенное повышение дозы (титрование) до устранения симптомов или достижения целевой частоты сердечных сокращений. При лечении бета-блокаторами следует стремиться поддерживать частоту сердечных сокращений в интервале 50-60 в мин:

-- пропранолол – начальная доза внутривенно 0,5-1,0 мг. Уже через час можно начать прием внутрь в дозе 40-80 мг каждые 4 ч, при необходимости доза может быть увеличена до 360-400 мг/сут;

-- метопролол – начальная доза внутривенно 5 мг за 1-2 мин, с повторением каждые 5 мин до общей дозы 15 мг, через 15 мин после последнего в/в введения (если он хорошо переносится) начать приём внутрь, 50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем интервалы между приемами могут быть увеличены. Обычная поддерживающая доза 100 мг 2-3 раза в сутки, однако, возможно использование и более высоких дозировок в зависимости от динамики симптомов и частоты сердечных сокращений;

-- атенолол – начальная доза в/в 5 мг, через 5 мин еще 5 мг в/в, затем через 1-2 ч после последнего в/в введения 50-100 мг, 1-2 раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 400 мг/сут и выше.

8. Отсутствия назначения ингибиторов АПФ для устранения гипертонии или дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда.

9. Отсутствия оценки риска дальнейших осложнений (п. 4.3.2. Рекомендаций) и выделение пациента в группу с высоким непосредственным риском смерти или развития инфаркта миокарда по результатам начального наблюдения (8-12 ч). К этой категории относятся больные, у которых в период наблюдения (8-12 ч) выявлены следующие характеристики повышенного риска:

а) повторные эпизоды ишемии миокарда (либо повторяющаяся боль, либо динамика сегмента ST, особенно депрессии или преходящие подъемы сегмента ST);

б) повышение содержания тропонинов (I или T) или МВ-КФК в крови (использование МВ-КФК при невозможности определения тропонинов приводит к недооценке риска у многих больных.);

в) развитие гемодинамической нестабильности (гипотензия, признаки застойной сердечной недостаточности);

г) серьезные нарушения ритма (повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков);

д) ранняя постинфарктная стенокардия.

Нарушение у таких больных следующей стратегии лечения:

1) – продолжение подкожного введения низкомолекулярных гепаринов до 8 сут;

2) – наличие записи в документации у больных с серьезными нарушениями ритма, гемодинамической нестабильностью, ранней постинфарктной стенокардией, АКШ в анамнезе о возможности выполнить коронарографию и направление на коронарографию;

3) при невозможности выполнить реваскуляризацию больных рекомендуется лечить гепарином, низкомолекулярными гепаринами до второй недели заболевания (в сочетании с максимальной антиишемической терапией, аспирином и тиклопидином, клопидогрелем). После стабилизации состояния больных следует рассмотреть вопрос об инвазивном лечении в другом лечебном учреждении, располагающем соответствующими возможностями.

10. Отсутствие лабораторного контроля лечения:

- при поступлении – гемоглобин, гематокрит, АЧТВ, число тромбоцитов, креатинин;

- ежедневно – гемоглобин, гематокрит, АЧТВ (при лечении гепарином), число тромбоцитов;

- при ухудшении состояния (понижение АД, кровотечения, болях в грудной клетке, понижение сегмента ST на ЭКГ – экспресс-исследование (гемоглобин, гематокрит, АЧТВ (при лечении гепарином).

11. Назначение препаратов, которые не рекомендуется назначать больным для лечения стенокардии – нерациональное расходование средств ОМС. К настоящему времени известна бесполезность или нет доказательств эффективности кратковременного и длительного применения при стенокардии таких групп препаратов, как витамины и антиоксиданты, женские половые гормоны, рибоксин, АТФ, кокарбоксилаза.

II. Качество медицинской помощи больным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ признается ненадлежащим в случаях:

1. Отсутствия необходимых и достаточных признаков для диагностики инфаркта миокарда: – типичное повышение и постепенное снижение (сердечные тропонины) или более быстрое повышение и снижение (МВ КФК) биохимических маркеров некроза миокарда в сочетании с одним из следующих признаков: а) клиническая картина ОКС; б) появление патологических зубцов Q на ЭКГ; в) изменения ЭКГ, указывающие на появление ишемии миокарда: возникновение подъема или депрессии сегмента ST, блокады ЛНПГ; г) появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце; – признаки инфаркта миокарда, выявленные при патолого-анатомическом исследовании.

2. Оказания медицинской помощи вне блока интенсивной терапии.

3. Отсутствия непрерывного мониторинга ритма и ЭКГ. Основные физиологические параметры должны фиксироваться в истории болезни каждые 90 мин (или при любом существенном изменении) до стабилизации состояния и каждые 4-6 ч после стабилизации в течение всего периода пребывания в блоке интенсивной терапии.

4. Отсутствия фиксации основных физиологических параметров в истории болезни каждые 90 мин до стабилизации состояния и каждые 4-6 ч после стабилизации.

5. Отсутствия повторной регистрации стандартной ЭКГ:

- в первые сутки с интервалами в 6-8 ч;

- на 2-е и 3-и сут – не менее 1 раз в день;

- ЭКГ необходимо регистрировать при всех существенных изменениях в состоянии больного, например, при повторении ангинозного приступа.

6. Отсутствия обязательного лабораторного обследования:

- клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов: при поступлении и, как минимум, на 2-е сут. На фоне лечения гепарином определение Hb, Ht и подсчет числа тромбоцитов следует осуществлять ежедневно. При изменении в состоянии больного, подозрении на кровотечение клинический анализ крови или отдельные его компоненты контролируются повторно, как правило, в режиме *cito*;

- биохимический анализ крови с определением электролитов (калий, натрий, магний), креатинина, глюкозы, белка. Для оценки риска неблагоприятного исхода и геморрагических осложнений необходимо рассчитать клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации;

- биохимические маркеры некроза миокарда исследуются повторно: МВ КФК (предпочтительно масса, а не активность) или общая КФК при поступлении, а затем с интервалом 4-6 ч (в первые сутки); сердечные тропонины (I или T) при поступлении, а если их уровень не повышен – через 10-12 ч после начала приступа. Исследование КФК и сердечного тропонина при остром коронарном синдроме – обязательный элемент диагностики и уточнения прогноза, при очевидном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST исследование тропонинов мало добавляет диагностической информации;

- наличие в первые часы после госпитализации УЗИ сердца, рентгеновского исследования органов грудной

клетки, общего анализа мочи;

- контроль водного баланса: поступления жидкости в организм и величины диуреза.

7. Отсутствия оценки прогноза большого инфарктом миокарда в ранние сроки заболевания.

8. Отсутствия контроля консервативного лечения инфаркта миокарда по соблюдению режимов введения и доз лекарственных препаратов:

8.1. Бета-блокаторы – лечение начинается в первые сутки заболевания, при отсутствии противопоказаний должно продолжаться неопределенно долго:

А) лечение в 1-е сут заболевания:

- метопролол – в/в по 5 мг 2-3 раза с интервалом, как минимум, 2 мин; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за 4 приема *per os*. Первый прием *per os* через 15 мин после в/в введения;

- пропранолол – в/в 0,1 мг/кг за 2-3 приема с интервалами, как минимум, 2-3 мин; обычная поддерживающая доза до 160 мг/сут за 4 приема *per os*. Первый прием *per os* через 4 ч после в/в введения;

- эсмолол – в/в инфузия в начальной дозе 0,05-0,1 мг/кг·мин с последующим постепенным увеличением дозы на 0,05 мг/кг·мин каждые 10-15 мин до достижения эффекта или дозы 0,3 мг/кг·мин; для более быстрого появления эффекта возможно первоначальное введение 0,5 мг/кг в течение 2-5 мин. При хорошей переносимости в дальнейшем следует перейти на прием других бета-блокаторов *per os*: через 1 ч после их первого приема необходимо снизить дозу эсмолола на 50%. Эсмолол обычно отменяют после второй дозы бета-блокатора *per os*, если за время их совместного использования поддерживались надлежащие ЧСС и АД;

Б) лечение в более отдаленные сроки заболевания (могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью; при снижении сократительной функции левого желудочка: бисопролол в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки; карведилол в целевой дозе 25 мг 2 раза в сутки; метопролола сукцинат пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз в сутки):

- карведилол (при снижении функции левого желудочка (ФВ  $\leq$ 40%) - Начальная доза *per os* 12,5 мг за 2 приема *per os*, при хорошей переносимости может быть увеличена вдвое;

- метопролол – обычная поддерживающая доза до 200 мг за 2-3 приема *per os* (та же доза однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм);

- пропранолол – обычная поддерживающая доза до 160 мг/сут за 4 приема *per os*, при хорошей переносимости может быть увеличена;

8.2. Ингибиторы АПФ – следует начать как можно раньше (с первых часов заболевания), как только стабилизируется гемодинамика (в частности САД станет не  $<$  100 мм рт. ст.) и при отсутствии противопоказаний продолжать неопределенно долго:

А) лечение с 1-х сут заболевания:

- каптоприл – начальная доза *per os* 6,25 мг, через 2 ч – 12,5 мг, через 10-12 ч – 25 мг; целевая доза 50 мг 2-3 раза в сутки;

- лизиноприл – начальная доза *per os* 5 мг, через 24 ч – 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз в сутки;

- зофеноприл – начальная доза *per os* 7,5 мг, через 12 ч – 7,5 мг, затем удвоение дозы каждые 12 ч; целевая доза 30 мг 2 раза в сутки;

Б) лечение в более отдаленные сроки заболевания:

- каптоприл (доказательства пользы получены у больных с существенной сократительной дисфункцией левого желудочка (СН и/или ФВ  $<$ 40%) – целевая доза 50 мг 3 раза в сутки;

- рамиприл (доказательства пользы получены у больных с существенной сократительной дисфункцией левого желудочка (СН и/или ФВ  $<$ 40%) – начальная доза *per os* 1,25-2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза в сутки;

- трандолаприл (доказательства пользы получены у больных с существенной сократительной дисфункцией левого желудочка (СН и/или ФВ  $<$ 40%) – начальная доза *per os* 0,5 мг; целевая доза 4 мг 1 раз в сутки;

- эналаприл (доказательства пользы получены у больных с существенной сократительной дисфункцией левого желудочка (СН и/или ФВ  $<$ 40%) – начальная доза *per os* 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза в сутки;

- периндоприл (доказательства пользы получены у больных без выраженного снижения сократительной способности левого желудочка) – целевая доза 8 мг 1 раз в сутки;

8.3. Антитромботические препараты

- аспирин – начальная доза 250 мг. Первую таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой, следует разжевать. Поддерживающая доза 75-160 мг 1 раз в сутки;

- клопидогрел – нагрузочная доза 300 мг (при планирующейся первичной транслюминальной баллонной ан-

гиопластике может быть увеличена до 600 мг). Применяется в комбинации с аспирином либо в качестве монотерапии при невозможности использовать аспирин;

- эноксапарин – у мужчин с уровнем креатинина в крови < 220 мкмоль/л и женщин с уровнем креатинина в крови < 175 мкмоль/л – в/в болюс 30 мг, через 15 мин п/к живота в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. Первые 2 дозы для п/к введения не должны превышать 100 мг. У лиц  $\geq 75$  лет первоначальная в/в доза препарата не вводится, а поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При сниженной функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг один раз в сутки;

- для профилактики венозного тромбоза и ТЭЛА могут использоваться эноксапарин по 40 мг п/к 1 раз в сутки, дальтепарин п/к в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки или надропарин п/к в дозе 2850 МЕ (0,3 мл) 1 раз в сутки.

9. Несоблюдения правил перехода с антикоагулянтов прямого действия на антикоагулянты непрямого действия. Не отменяя антикоагулянт прямого действия, начать прием антикоагулянтов непрямого действия (предпочтительно варфарина). В начале лечения препарат назначается в дозе 5-7,5 мг в течение первых двух дней с дальнейшим титрованием дозы, ориентируясь на достигнутый уровень МНО (международное нормализованное отношение). Меньшие стартовые дозы варфарина рекомендуются больным >70 лет, имеющим низкую МТ, а также при исходном нарушении функции печени. Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО (таблетки по 2,5 мг): 1) первые два дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина; 2) на 3 день: – утром определить МНО; – МНО <1,5 – увеличить суточную дозу на ½ таблетки, определить МНО через 1-2 дня; – МНО 1,5-2,0 – увеличить суточную дозу на ¼ таблетки, определить МНО через 1-2 дня; – МНО 2,0-3,0 – оставить суточную дозу без изменений, определить МНО через 1-2 дня. Терапевтический диапазон МНО при применении антикоагулянтов непрямого действия (варфарина) без антиагрегантов составляет 2,5-3,5, при их сочетании с одним антиагрегантом 2,0-3,0, при сочетании с двумя антиагрегантами 2,0-2,5; – МНО 3,0-4,0 – уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки, определить МНО через 1-2 дня; – МНО >4,0 – пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки, определить МНО через 1-2 дня; 3) на 4-5-й день – утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня. Если два последовательных значения МНО находятся в границах терапевтического диапазона, следующее определение следует провести через 1 нед. При сохранении терапевтических значений МНО доза считается подобранной, и в дальнейшем МНО определяется 1 раз в месяц. Дополнительный контроль МНО требуется при нарушенной функции печени, возникновении интеркуррентных заболеваний, выраженных изменениях в диете и употреблении алкоголя, а также при сопутствующем применении препаратов, влияющих на эффективность варфарина. Отменить антикоагулянт прямого действия можно не ранее чем через 4-5 сут совместного применения с антикоагулянтом непрямого действия (варфарином) и когда значения МНО будут стойко находиться в границах терапевтического диапазона (при двух последовательных определениях с интервалом в сутки).

## **Юридические и медицинские проблемы и последствия диагностики смерти мозга**

**Старченко А.А., Третьякова Е.Н., Тарасова О.В., Комарец С.А.,  
Курило И.Н., Рыкова И.В., Фуркалюк М.Ю.**

*МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
Страховая медицинская компания «Росгосстрах-Медицина»,  
Общественный совет по защите прав пациентов при Росздравнадзоре,  
Адвокатский кабинет М.Ю. Фуркалюка, Москва.*

**Цель.** В последние пять лет различными судами в отношении анестезиологов-реаниматологов выносятся все возрастающее число обвинительных приговоров. Руководители Следственного комитета при прокуратуре РФ в 2009 г. предрекают существенное усиление контроля за дефектами оказания медицинской помощи. В этой связи с профилактической целью необходимо еще раз проанализировать с медицинской и юридической точек зрения одно из наиболее возможно «опасных» направлений работы анестезиолога-реаниматолога – практику по установлению смерти человека на основании смерти его мозга.

**Результаты.** История вопроса восходит к 1992 г., когда был принят Закон РФ от 22.12.92 г. № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека». Ответственность для анестезиолога-реаниматолога заложена

непосредственно в самом законе.

1. Статья 8 Закона РФ от 22.12.92 г. № 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека» «Презумпция согласия на изъятие органов и (или) тканей» содержит важнейшую норму, которая предоставляет право врачу (реаниматологу) не спрашивать у родственников трупа-донора разрешение на изъятие его органов для трансплантации реципиенту. Но уже в этой статье заложена возможность привлечения врача к ответственности, в том числе и уголовной. Необходимо учитывать, что существующая презумпция согласия на изъятие органов после смерти для трансплантации оставляет граждан незащищенными перед лицом этой проблемы, т.к. не предусматривает механизмов реализации права пациента на прижизненный отказ от возможного изъятия органов после смерти. Сложно представить ситуацию, чтобы гражданин при жизни телеграммами известил все учреждения здравоохранения России о своем нежелании быть донором органов. Аналогично невозможно обязать врачей реагировать на различные записи или записки в документах пациента, находящегося в бессознательном состоянии. Опасность ситуации заключается в том, что неопределенность формы волеизъявления о несогласии быть донором при жизни дает возможность родственникам донора-трупа в любой момент обвинить врача в том, что еще при жизни их родственника они четко ему заявили, что они против его использования в качестве донора органов, представив множество свидетелей этого «события». В такой ситуации закон может быть использован против врача.

2. Статья 9 Закона РФ «Определение момента смерти» содержит важнейшую норму: «В диагностике смерти в случае предполагаемого использования в качестве донора умершего запрещается участие трансплантологов и членов бригад, обеспечивающих работу донорской службы и оплачиваемых ею». Эта норма придает врачам бригады трансплантологов статус заинтересованной стороны. Процедура установления смерти человека на основании диагноза смерти его мозга требует дорогостоящего оборудования, которое в настоящее время недоступно большинству учреждений здравоохранения, что ставит под сомнение возможность «законного» изъятия органов как в ее отсутствие, так и при фактах передачи бригадой трансплантологов необходимого оборудования для установления смерти мозга врачам учреждения, в котором находится потенциальный донор. Указаниями Минздрава РФ МЗМП РФ от 29.06.94 г. № 268-У утверждена Схема-анкета проверки учреждений здравоохранения на право установления диагноза смерти мозга, которая устанавливает *«следующие условия: 1. Обязательные. 1.1. Наличие реаниматолога-анестезиолога с опытом работы в отделении интенсивной терапии, реанимации, нейрореанимации не менее 5 лет и невропатолога с таким же стажем работы по специальности.*

*При наличии вышеуказанных специалистов определить: - опыт установления диагноза смерти мозга; - прохождение курса усовершенствования, специализации по вопросам реанимационной патологии ЦНС, в частности, по разделу о смерти мозга, когда, на какой центральной базе усовершенствования врачей.*

*1.2. Оснащение лечебного учреждения: - аппаратами ИВЛ из расчета 2 аппарата на 3 реанимационных койки; - газовым анализатором; - постоянно пополняемым запасом лекарственных препаратов, позволяющих (под контролем кардиомониторов) поддерживать адекватный уровень сердечной деятельности и АД».*

Таким образом, невыполнение этих условий – прямой путь в судебные инстанции.

3. Статья 10 закона РФ «Разрешение на изъятие органов и (или) тканей у трупа» устанавливает: *«Изъятие органов и (или) тканей у трупа производится с разрешения главного врача учреждения здравоохранения при условии соблюдения требований настоящего Закона. В том случае, когда требуется проведение судебно-медицинской экспертизы, разрешение на изъятие органов и (или) тканей у трупа должно быть дано также судебно-медицинским экспертом с уведомлением об этом прокурора».*

Из этого следует, что при отсутствии в истории болезни разрешения главного врача изъятие будет признано незаконным.

4. В последние годы, судя по анализу практической ситуации в этой сфере», бригады трансплантологов идут на разного рода ухищрения: одно из них – вместе с бригадой прибывает и судебно-медицинский эксперт. Это грубое нарушение, которое также может быть поставлено в вину учреждения здравоохранения, в котором находится донор. Судебно-медицинская служба строится по территориальному признаку и подчиняется органу исполнительной власти субъекта РФ, поэтому заключение, выданное судебно-медицинским экспертом иного подчинения может быть признано нарушением требований ст. 10 Закона и повлечь ответственность. Важнейшим признаком в данном случае будет мотив корысти в виде оплачиваемой деятельности такого судебно-медицинского эксперта, т.к. он будет признан заинтересованной стороной и в оплате своей работы, качество которой напрямую будет связано с изъятием органов, т.к. сложно представить ситуацию, чтобы оплачиваемый бригадой трансплантологов эксперт не давал разрешения на изъятие органов, т.е. на событие, ради которого его

привезли в учреждение здравоохранения. Отсутствие в истории болезни данных об уведомлении прокурора также может стать причиной судебного преследования. Напомним, что в печально известном «деле трансплантологов» отмечено нарушение порядка дачи согласия на изъятие органов со стороны судебно-медицинского эксперта (не присутствовал в лечебном учреждении и потенциального донора не видел, передал незаполненные бланки актов констатации биологической смерти бригаде хирургов).

5. Приказ МЗ РФ от 20.12.2001 г. № 460 «Об утверждении инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» был зарегистрирован Минюстом РФ (№ 3170 от 17.01.02, процедура установления смерти человека на основании диагноза смерти мозга приобрела законный характер, однако далеко не безупречный с медико-юридической точки зрения.

При исполнении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга возможны следующие опасности, влекущие уголовную или гражданскую ответственность.

5.1. Раздел «I. Общие сведения» содержит определение: *«Смерть мозга наступает при полном и необратимом прекращении всех функций головного мозга, регистрируемое при работающем сердце и искусственной вентиляции легких»* и важнейшее допущение, являющееся консенсусом: *«Смерть мозга эквивалентна смерти человека»*. В связи с этим при установлении диагноза смерти мозга заключительное подписание протокола являет собой юридический акт, превращающий человека (гражданина) в труп. Несоблюдение процедуры – серьезный повод для привлечения ответственности.

5.2. В этом же разделе указано: *«Решающим для констатации смерти мозга является сочетание факта прекращения функций всего головного мозга с доказательством необратимости этого прекращения»*. Каждый врач, приступающий к исполнению данной процедуры, должен четко для себя определить, что он назовет в качестве доказательства необратимости прекращения функций всего головного мозга следователю и судье.

5.3. Далее устанавливается важнейшее правило: *«Право на установление диагноза смерти мозга дает наличие точной информации о причинах и механизмах развития этого состояния»*. Из этого следует, что диагноз смерти мозга возможен только при достоверно установленном основном диагнозе заболевания или травмы. Не уточненные диагнозы, диагнозы «под вопросом», будут рассматриваться как нарушение этого правила. Важно обратить внимание на квалификационные характеристики специалиста, которому позволено устанавливать основной диагноз. Если речь идет о тяжелой черепно-мозговой травме, то таким правом обладает нейрохирург. Точность диагноза будет рассматриваться в суде, поэтому необходимо иметь заключение КТ или МРТ. О грубом нарушении законодательства будут свидетельствовать «находки» при судебно-медицинском исследовании трупа в виде внутримозговой гематомы и т.д. Эти факты абсолютно точно будут использованы против врачей, установивших диагноз смерти мозга. Напомним, что в известном «деле трансплантологов» точный диагноз черепно-мозговой травмы, а именно объем внутримозговой гематомы и ее ключевое качество «несовместимости с жизнью» были установлены только на вскрытии. Это свидетельствует о неполном клиническом обследовании, если бы речь шла о диагностике смерти мозга. В печально известном деле имелись данные о наличии сердечбиений, зарегистрированных на ЭКГ бригадой врачей Главного госпиталя МВД РФ, однако данных о диагнозе смерти мозга не имелось. Еще один странный факт: при якобы имевшей месте биологической смерти анестезиолог перед изъятием органов дает указание ввести в вену трупа миорелаксант и гипнотик ?!

5.4. Раздел II «Условия для установления диагноза смерти мозга» содержит важнейшее правило: *«Диагноз смерти мозга не рассматривается до тех пор, пока не исключены следующие воздействия: интоксикации, включая лекарственные, первичная гипотермия, гиповолемический шок, метаболические эндокринные комы, а также применение наркотизирующих средств и миорелаксантов»*. Таким образом, эндогенной интоксикации у потенциального донора быть не должно, запрещается применение наркотизирующих средств и миорелаксантов. Нарушение этого правила недопустимо.

5.5. Далее Инструкция устанавливает следующее требование: *«Поэтому первое и неперемное условие установления диагноза смерти мозга заключается в доказательстве отсутствия воздействия лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС и нервно-мышечную передачу, интоксикаций, метаболических нарушений (в том числе тяжелых электролитных, кислотно-основных, а также эндокринных) и инфекционных поражений мозга»*.

Однако всем известно, что в процессе реанимационного пособия пострадавшему с тяжелой черепно-мозговой травмой, пациенту с тяжелым инсультом или асфиксией показаны и назначаются приведенные в инструкции лекарственные препараты. Как лечить такого пациента, не используя «лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС и нервно-мышечную передачу»?

В случае возникновения иска со стороны родственников донора о неправомерности использования их родст-

венника в качестве донора для изъятия органов для трансплантации адвокаты этой стороны, правоохранительные органы, адвокаты и эксперты будут изучать листы назначений, время назначения и дозы лекарственных препаратов для доказательства их неправомерного использования. В таких случаях должно быть установлено с помощью инструкции по применению препарата, проникает ли данное лекарственное средство через гематоэнцефалический барьер при его целостности или этот барьер поврежден, и оно проникает туда в результате травмы (ЧМТ); а также влияние на ЦНС, причем большинство лекарств имеет именно угнетающий эффект. Доза препарата и момент его введения имеют значение для «доказательства отсутствия воздействия лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС и нервно-мышечную передачу», путем расчета времени выведения препарата к моменту установления диагноза смерти мозга.

Но любое из приведенных суждений не сможет стать абсолютной защитой врача, т.е. Инструкция требует иметь *доказательства отсутствия воздействия лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС*. Что может быть таким доказательством – очевидно, что исключительно данные токсикологического исследования крови. Иначе родственники донора могут заявить, что он постоянно принимал такие-то лекарства или что в день травмы принял большую дозу препарата или алкоголя. При таких показаниях без наличия анализа токсикологического состава крови представить доказательства будет очень проблематично.

Справедливо и то суждение, что пострадавшие с тяжелой черепно-мозговой травмой (пациент с тяжелым инсультом или асфиксией) имеют метаболические нарушения (в том числе тяжелые электролитные, кислотно-основные, а также эндокринные), а также находятся в состоянии эндогенной интоксикации и имеют, как правило, начальные признаки воспалительного процесса в головном мозге. При этом доказательством их отсутствия будут бланки анализов с уровнем в крови всех электролитов (включая ионы магния), средних молекул, гормонов, кислот и оснований.

Отсутствие таких доказательств в целом ставит под величайшее сомнение правомочность установления смерти человека на основании диагноза смерти мозга и делает невозможным «законное» изъятие органов у донора.

5.6. Виновными («стрелочниками») должны выступить врачи – реаниматолог и невролог, которые и устанавливают доказательства смерти мозга в соответствии с Инструкцией. В «Протоколе установления смерти» указанные специалисты должны собственноручно записать напротив каждого выявленного параметра смерти мозга необходимые результаты. Такое написание результатов может явиться предметом почерковедческой экспертизы в случае обнаруженных неблагоприятных последствий.

5.7. Несоблюдение сроков наблюдения потенциального донора, установленных Инструкцией, также является поводом для судебного преследования. При первичном поражении мозга для установления клинической картины смерти мозга длительность наблюдения должна быть не менее 6 ч с момента первого установления признаков. При вторичном поражении мозга для установления клинической картины смерти мозга длительность наблюдения должна быть не менее 24 ч с момента первого установления признаков, а при подозрении на интоксикацию длительность наблюдения увеличивается до 72 ч. Важно отметить, что в течение этих сроков каждые 2 ч производится регистрация результатов неврологических осмотров, выявляющих выпадение функций мозга, в истории болезни. Отсутствие хотя бы одной записи является признаком противозаконности исполнения Инструкции.

6. При осуществлении подготовительного этапа к трансплантации врачу-реаниматологу необходимо ознакомиться с приказом Минздравсоцразвития РФ, РАМН от 25.05.2007 г. № 357/40 (Регистр. Минюста № 9672 от 19.07.07) (в ред. приказов МЗ и СР РФ, РАМН от 11.09.2007 № 596/76, от 06.05.2008 № 223н/38), которым утверждены:

А) «Перечень органов человека – объектов трансплантации» – Органы: 1. Сердце. 2. Легкое. 3. Комплекс сердце-легкое. 4. Печень. 5. Почка. 6. Поджелудочная железа с 12-перстной кишкой. 7. Селезенка. 8. Эндокринные железы (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа, паращитовидная железа, слюнная железа, яичко (в эндокринных целях)). 9. Кишечник и его фрагменты. Ткани: 1. Костный мозг. 2. Трахея. 3. Глазное яблоко (роговица, склера, хрусталик, сетчатка). 4. Верхняя конечность и ее фрагменты. 5. Нижняя конечность и ее фрагменты. 6. Твердая мозговая оболочка. 7. Кости свода черепа. 8. Нижняя челюсть. 9. Височная фасция. 10. Сосуды (участки сосудистого русла). 11. Сухожилие длинного сгибателя большого пальца. 12. Сухожилие передней большеберцовой мышцы. 13. Широкая фасция бедра. 14. Реберный хрящ. 15. Дермальный слой кожи. 16. Подкожно-жировая клетчатка подошвенной области стопы. 17. Фиброзная капсула почки. 18. Серозная капсула печени. 19. Белочная оболочка яичка.

Иные органы и ткани не могут изыматься у донора ни в коем случае, ответственность за изъятие иных органов лежит на учреждении, установившем диагноз смерти мозга.

Б) «Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор и заготовку органов и (или) тканей человека». Этим перечнем устанавливается также наименование органа, который может быть изъят. Специалисты указанных учреждений вправе осуществить изъятие только разрешенных для данного учреждения органов. Факт забора не упомянутых для данного учреждения органов повлечет ответственность врачей учреждения, установившего диагноз смерти мозга.

7. Существенным фактором, могущим иметь катастрофические последствия для анестезиолога-реаниматолога, является противоречие между ранее приведенным требованием Инструкции о наличии *доказательств отсутствия воздействия лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС* и п. 4.1 стандарта медицинской помощи больным с кардиомиопатиями, утвержденным вновь изданным приказом МЗ и СР РФ от 24.05.06 г. № 381 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с кардиомиопатиями», которым регламентирован перечень лекарственных препаратов *«из расчета 2 дня для потенциального донора»*, введение которых прямо запрещается Инструкцией вследствие наличия угнетения ЦНС:

- верапамил. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, экстрапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания);

- изосорбид. Со стороны нервной системы: скованность, сонливость, нечеткость зрения, снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям (особенно в начале лечения), ишемия мозга, головная боль, головокружение, повышение внутричерепного давления, паралич, кома;

- фуросемид. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезии, апатия, адинамия, слабость, вялость, сонливость, спутанность сознания;

- магния сульфат. Признаки гипермагниемии, ранжированные в порядке повышения концентрации ионов Mg в сыворотке крови: снижение глубоких сухожильных рефлексов (2-3,5 ммоль/л), удлинение интервала P-Q и расширение комплекса QRS на ЭКГ (2,5-5 ммоль/л), утрата глубоких сухожильных рефлексов (4-5 ммоль/л), угнетение дыхательного центра (5-6,5 ммоль/л) и ЦНС;

- калия хлорид. Со стороны нервной системы: парестезии, миастения, спутанность сознания;

- лидокаин. Со стороны нервной системы и органов чувств: сонливость, парестезии, дезориентация, спутанность сознания.

Исполнение приведенного стандарта может рассматриваться как доказательство грубого нарушения Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга.

Кроме этого, стандарт, утвержденный приказом МЗ и СР РФ от 24.05.06 г. № 381, содержит перечень обязательных диагностических мероприятий, среди которых: – организация и проведение судебно-медицинского освидетельствования; – эхокардиография; – ультразвуковая доплерография артерий; – электроэнцефалография; – чрезвенная катетеризация сердца; – ретроградная катетеризация левых отделов сердца.

Конституционный суд РФ 04.12.03 г. рассмотрел запрос Саратовского областного суда о проверке конституционности статьи 8 Закона РФ «О трансплантации органов и тканей человека» и отказал в его принятии. Решением Октябрьского районного суда города Саратова от 17.09.02 г. было отказано в удовлетворении иска гражданки Ж. к Саратовской областной больнице о взыскании морального вреда. Свои требования истица обосновывала тем, что из акта судебно-медицинского исследования трупа ее сына, скончавшегося в данной больнице, ей стало известно, что сотрудниками больницы у него в целях трансплантации были изъяты обе почки; о соответствующем намерении врачей она не была поставлена в известность, и изъятие произведено без ее согласия. Она просила объяснить: как она должна была сообщить врачу о том, что не хочет делать из сына донора органов.

Конституционный Суд РФ ответил: «Презумпция согласия базируется, с одной стороны, на признании негуманным задавать родственникам практически одновременно с сообщением о смерти близкого человека либо непосредственно перед операцией или иными мероприятиями лечебного характера вопрос об изъятии его органов (тканей)». Обращает на себя сомнительное с этической точки зрения правоприменение: видимо судьям Конституционного Суда РФ представляется, что более гуманным было для гражданки Ж. узнать из акта судебно-медицинской экспертизы, что органы ее сына были изъяты... Что она и каждый на ее месте должны думать об этом: что ее сына сразу записали в аутсайдеры и не лечили, а ждали пока, он умрет?

Далее конституционные судьи выводят еще один постулат, «гуманнее» первого: «на современном этапе развития трансплантологии невозможно обеспечить выяснение воли указанных лиц после кончины человека в сроки, обеспечивающие сохранность трансплантата». Значит, сроки сохранения трансплантата важнее выяснения

воли живого человека! Видимо среди конституционных судей имеются «специалисты-трансплантологи», которые очень хорошо разбираются в современном состоянии этой науки. Если бы они хоть раз прочитали инструкцию по подготовке к изъятию органов, то поняли бы, что времени для выяснения воли гражданина – «и целый век...» – не менее 6 ч, а то и 24, и 72 ч. Но для нашего Конституционного Суда РФ – сроки сохранения органа важнее выяснения воли потенциального донора.

И уж, конечно, циничным завершением является пассаж: «Кроме того, российское законодательство не препятствует гражданам зафиксировать в той или иной форме (в том числе нотариальной) и довести до сведения учреждения здравоохранения свое несогласие на изъятие у них органов и (или) тканей после смерти в целях трансплантации, причем нарушение соответствующего волеизъявления влечет наступление юридической ответственности».

Смех, да и только! Я пришел к нотариусу, зафиксировал у него свое заявление о несогласии быть донором. А что делать дальше? Суд говорит: «Довести до сведения». Как? Хорошо разбираясь в «современном этапе развития трансплантологии», судьи, очевидно, не поняли главного, что донор, как правило, находится в состоянии комы, и «довести до сведения учреждения здравоохранения свое несогласие на изъятие у них органов и (или) тканей после смерти в целях трансплантации» не в состоянии. Прямо, как в басне «Лисица и журавль»: «мы же вам предлагали сделать заявление – но вы были в коме и ничего не заявили!».

Кажется странным заключение суда: «оспариваемая в запросе статья 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека», содержащая формулу презумпции согласия на изъятие в целях трансплантации органов (тканей) человека после его смерти, сама по себе не является неясной или неопределенной, а потому не может рассматриваться как нарушающая конституционные права граждан». Из этого следует, что если в законе ясно и четко сформулирована какая-либо, даже абсурдная, националистическая или явно дискриминационная фраза, то она не может «рассматриваться как нарушающая конституционные права граждан».

Однако, в конце концов, судьи проявили гуманность, причем как бы, между прочим, используя оборот письма «вместе с тем»: «Вместе с тем - в целях соблюдения баланса прав и законных интересов доноров и реципиентов - вопросы, связанные с реализацией гражданином либо его близкими родственниками или законными представителями права заявить письменно или устно о несогласии на изъятие органов и (или) тканей для трансплантации, требуют более детальной (как на законодательном уровне, так и в подзаконных нормативных актах) регламентации, а механизмы информирования граждан о действующем правовом регулировании - развития и совершенствования».

Таким образом, Конституционный Суд РФ все же указал на важные для анестезиологов-реаниматологов обстоятельства – отсутствие баланса прав и законных интересов доноров и реципиентов и несовершенство механизмов информирования граждан о действующем правовом регулировании. Именно эти обстоятельства и могут быть использованы против врача.

## **Особенности течения раннего постнаркозного периода у пациентов с различной толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии**

**Трембач Н.В.**

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар*

Операционный стресс, являясь патологическим воздействием, вызывает в организме человека мобилизацию всех компенсаторных механизмов, действие которых направлено на адаптацию к хирургической агрессии. Однако данные механизмы, переходя определенную границу, принимают патологический характер и приводят к осложнениям. Современные подходы к прогнозированию раннего постнаркозного восстановления заключаются в выделении групп риска по развитию тех или иных периоперационных осложнений по данным предоперационного обследования пациента. Данные подходы основываются на оценке предоперационного функционального состояния отдельных органов и систем организма человека [1] и дают возможность прогнозировать развитие отдельных осложнений [4]. Перспективным является определение интегральных показателей функционального состояния и индивидуальной стрессовой устойчивости организма. Один из главных факторов, определяющих адаптационные возможности организма в условиях стресса, – функциональное состояние дыхательной и взаимосвязанной с ней сердечно-сосудистой систем. Физиологически обусловленные разные уровни функционирования

этих систем проявляются толерантностью к транзиторной гипоксии и гиперкапнии (ТТГГ) [2]. При этом в раннем постнаркозном периоде характер восстановления во многом находится под влиянием остаточного действия анестетиков и зависит от вида анестезии [3].

**Цель исследования.** Выявить особенности постнаркозного восстановления у пациентов с различной исходной толерантностью к гипоксии и гиперкапнии.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводили у 76 пациентов, перенесших длительные операции на органах брюшной полости. Все больные были разделены на две группы: 1. Больные, которым проводили комбинированную ингаляционную анестезию (КИА) (изофлуран – 0,84 (0,61-1,3) МАК, фентанил – 5,4 (4,2-7,3) мкг/кг·ч, пипекуроний 0,021 (0,018-0,034) мг/кг·ч) – 36 больных. 2. Больные, которым проводили сочетанную анестезию (СА) (кетамин 1,4 (1,23-1,71 мг/кг·ч, диазепам 0,04 (0,032-0,046 мг/кг·ч, ропивокаин 0,3% в эпидуральный катетер)) – 40 больных.

В предоперационном периоде у всех больных определяли ТТГГ по длительности произвольного порогового апноэ (ППА) по методике Заболотских И.Б. и соавт. [1]. На основании ТТГГ в двух группах выделены подгруппы: А – пациенты с низкой ТТГГ (ППА менее 30 с); Б – с умеренно сниженной ТТГГ (ППА 30-60 с); В – с высокой ТТГГ (ППА 60-90 с); Г – с чрезмерно высокой ТТГГ (ППА более 90 с).

Во время исследования оценивали следующие показатели: систолическое артериальное давление (АДс), диастолическое артериальное давление (АДд), среднее динамическое давление (СДД), проводили постоянный мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), напряжения  $CO_2$  в конце выдоха –  $P_{et}CO_2$  – прикроватным монитором Nihon Kohden с набором датчиков для определения инвазивного и неинвазивного давления. Насыщение кислородом артериальной и венозной крови определяли с помощью газоанализатора «Rapidlab 348», параметры центральной гемодинамики (ударного индекса (УИ), сердечного индекса (СИ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС)) вычисляли по модифицированной формуле Старра. Исходя из полученных данных, определяли доставку ( $DO_2$ ), потребление ( $VO_2$ ) и коэффициент утилизации ( $KVO_2$ ) кислорода. Оценку сознания осуществляли с помощью тестов для постнаркозного пробуждения OOA/S и Bidway. Оценка нейромышечной проводимости – аппаратом «TOF-Watch» и субъективно по общепринятой методике в баллах от 1 до 5 по силе сжатия руки. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel и Primer of Biostatistics 4.03. Достоверность различий на этапах исследования определяли между группами с использованием критериев Крускала-Уоллиса и Данна. Данные представлены в виде медианы и перцентилей (p25-p75).

**Результаты.** Ближайший посленаркозный период характеризовался более ранним восстановлением сознания в первой группе, что обусловлено применением ингаляционного анестетика, однако у пациентов первой группы с низкой ТТГГ отмечено резкое увеличение этого показателя. Время восстановления мышечного тонуса достоверно не различалось в двух группах в связи с применением в обеих группах недеполяризующего миорелаксанта пипекурония бромида (табл. 1).

Таблица 1

**Время восстановления сознания и мышечного тонуса**

Вид анестезии	ТТГГ	Время восстановления сознания, мин	Время восстановления мышечного тонуса, мин
КИА	низкая	180 <sup>^</sup> (160-210)	350 <sup>^</sup> (320-375)
	умеренно сниженная	95 (55-115)	310 (290-335)
	высокая	65 (40-75)	325 (295-350)
	чрезмерно высокая	80 <sup>#</sup> (55-105)	330 <sup>#</sup> (300-355)
СА	низкая	290 (265-360)	360 <sup>^</sup> (310-385)
	умеренно сниженная	255 (225-280)	335 (305-360)
	высокая	260 (230-285)	290 (275-325)
	чрезмерно высокая	290 <sup>#</sup> (210-340)	310 (285-335)

# –  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппами А,Б,В

^ –  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппами Б,В,Г

Параметры вентиляции определялись индивидуально под контролем показателей газов артериальной крови, пульсоксиметрии и капнометрии, ввиду этого достоверных различий между группами в параметрах внешнего дыхания отмечено не было. Перевод на спонтанное дыхание проводили только после полного восстановления сознания и мышечного тонуса.

При поступлении в отделение реанимации у больных во всех группах наблюдали метаболический ацидоз, при этом как в первой, так и во второй группе у пациентов с низкой ТТГГ он имел декомпенсированный характер (дефицит оснований менее -2,5 ммоль/л и рН артериальной крови менее 7,35). Однако к моменту экстубации достигалась компенсация нарушений КОС во всех группах (табл. 2).

Таблица 2

**Кислотно-основной и газовый гомеостаз**

На момент поступления в ОРИТ							
Вид анестезии	ТТГГ	рН	pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	BE, ммоль/л	SvO <sub>2</sub> , %	Лактат, ммоль/л
КИА	низкая	7,31 (7,28-7,35)	36 (32-39)	198 (180-213)	-4,5 (-5,7 - -3,4)	56 (51-68)	2,3 (1,8-2,7)
	умеренно сниженная	7,38 (7,35-7,41)	38 (35-41)	188 (179-206)	-3,7 (-4,1 - -2,9)	69 (64-75)	0,8 (0,3-1,1)
	высокая	7,37 (7,35-7,4)	39 (36-42)	193 (187-218)	-3,5 (-3,8 - -2,5)	71 (68-76)	0,4 (0,2-0,7)
	чрезмерно высокая	7,37 (7,34-7,41)	37 (35-40)	210 (197-224)	-3,8 (-4,4 - -1,7)	68 (64-72)	1,2 (0,6-1,5)
СА	низкая	7,3 (7,25-7,34)	34 (31-39)	195 (175-208)	-3,9 (-4,8 - -3,1)	61 (54-66)	1,7 (1,2-2,1)
	умеренно сниженная	7,38 (7,36-7,41)	36 (32-42)	205 (191-219)	-3,2 (-3,7 - -2,3)	74 (69-77)	0,9 (0,7-1,6)
	высокая	7,37 (7,34-7,4)	39 (35-42)	197 (182-213)	-3,3 (-4,9 - -2,6)	76 (69-78)	0,5 (0,2-0,9)
	чрезмерно высокая	7,35 (7,33-7,39)	37 (35-42)	190 (178-202)	-4,4 (-5,7 - -3,3)	65 (59-69)	0,8 (0,4-1,3)
На момент экстубации							
Вид анестезии	ТТГГ	рН	pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	BE, ммоль/л	SvO <sub>2</sub> , %	Лактат, ммоль/л
КИА	низкая	7,35 <sup>^</sup> (7,32-7,38)	41 (37-45)	134 (124-156)	-2,4 <sup>^</sup> (-2,8 - -1,2)	59 <sup>^</sup> (55-71)	2,5 (1,9-2,8)
	умеренно сниженная	7,39 (7,37-7,44)	37 (34-43)	145 (135-165)	-1,7 (-2,4 - -0,7)	72 (67-77)	0,5 (0,2-0,8)
	высокая	7,37 (7,37-7,41)	36 (32-40)	132 (121-149)	-1,5 (-2,6 - -1,3)	70 (66-75)	0,3 (0,1-0,7)
	чрезмерно высокая	7,38 (7,36-7,43)	37 (33-44)	147 (139-164)	-1,8 (-2,3 - -1,2)	69 (65-74)	1,0 (0,4-1,1)
СА	низкая	7,36 (7,32-7,4)	42 (38-46)	156 (145-174)	-1,8 (-2,6 - -1,5)	63 (58-69)	1,3 (1,0-1,6)
	умеренно сниженная	7,39 (7,37-7,43)	39 (35-45)	151 (139-169)	-2,2 (-2,7 - -1,6)	76 (70-76)	0,5 (0,2-1,1)
	высокая	7,38 (7,36-7,42)	41 (36-44)	166 (146-183)	-1,3 (-1,7 - -0,2)	74 (68-77)	0,6 (0,4-1,1)
	чрезмерно высокая	7,36 <sup>#</sup> (7,34-7,4)	39 <sup>#</sup> (36-44)	145 (132-156)	-0,4 <sup>#</sup> (-0,7 - 0,8)	68 <sup>#</sup> (64-72)	0,6 (0,2-1,0)

# – p<0,05 по сравнению с подгруппами А,Б,В

<sup>^</sup> – p<0,05 по сравнению с подгруппами Б,В,Г

Нормальные паттерны центральной гемодинамики и кислородного гомеостаза отмечены в первой группе у пациентов с умеренно сниженной ТТГГ и во второй группе у пациентов с умеренно сниженной и высокой ТТГГ (табл. 3).

В первой группе у пациентов с низкой ТТГГ отмечен гипердинамический гиперкинетический гипотонический тип кровообращения с преобладанием симпатического тонуса на фоне умеренной гипотензии. Выраженная венозная десатурация, тенденция к декомпенсированному метаболическому ацидозу свидетельствуют о тканевой

гипоксии, что подтверждается увеличением содержания в крови лактата. Указанные выше изменения на фоне снижения механизмов компенсации, по всей видимости, стали причиной замедленного восстановления после анестезии. К моменту экстубации тип кровообращения поменялся на нормодинамический эукинетический нормотонический, прогрессирующий рост КУО<sub>2</sub> свидетельствует об истощении механизмов компенсации.

Таблица 3

Параметры центральной гемодинамики

На момент поступления в ОРИТ											
Вид анестезии	ТТГГ	ЧСС, мин-1	Адс, мм рт.ст.	Адд мм рт.ст.	СДД мм рт.ст.	УИ, мл/м <sup>2</sup>	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	ОПСС, дин*с/см <sup>5</sup> *м <sup>2</sup>	DO <sub>2</sub> , мл/мин*м <sup>2</sup>	VO <sub>2</sub> мл/мин*м <sup>2</sup>	КУО <sub>2</sub> , %
КИА	низкая	88 (76-94)	105 (95-116)	60 (54-76)	75 (65-81)	54 (46-58)	4,7 (4,2-5,3)	694 (546-878)	522 (436-674)	190 (167-212)	36 (32-41)
	умеренно сниженная	86 (74-98)	125 (114-138)	74 (67-84)	92 (83-101)	33 (27-36)	2,8 (2,4-3,1)	1406 (1103-1589)	341 (289-398)	94 (65-115)	28 (23-31)
	высокая	78 (69-87)	126 (117-142)	83 (75-94)	97 (84-107)	26 (23-30)	2,0 (1,6-2,3)	2093 (1687-2359)	225 (201-345)	57 (45-79)	25 (22-29)
	чрезмерно высокая	70 (62-76)	119 (104-126)	79 (68-86)	92 (85-101)	27 (23-32)	1,9 (1,5-2,3)	2160 (1890-2530)	256 (216-305)	65 (52-87)	25 (21-28)
СА	низкая	74 (67-79)	112 (103-125)	74 (67-83)	87 (79-96)	29 (24-35)	2,1 (1,8-2,5)	1803 (1467-2004)	253 (231-286)	89 (68-110)	35 (31-40)
	умеренно сниженная	83 (76-88)	129 (117-136)	71 (63-79)	90 (81-99)	38 (32-45)	3,2 (3,0-3,7)	1258 (921-1643)	379 (346-417)	107 (89-123)	28 (24-32)
	высокая	75 (69-79)	123 (112-135)	71 (65-83)	88 (78-96)	39 (32-43)	2,9 (2,5-3,3)	1329 (1028-1654)	350 (314-406)	93 (81-105)	27 (25-32)
	чрезмерно высокая	89 (80-98)	121 (114-136)	57 (52-68)	78 (69-85)	39 (34-43)	3,5 (3,1-3,9)	852 (632-980)	413 (378-451)	91 (72-119)	22 (17-25)
На момент экстубации											
Вид анестезии	ТТГГ	ЧСС, мин-1	Адс, мм рт.ст.	Адд мм рт.ст.	СДД мм рт.ст.	УИ, мл/м <sup>2</sup>	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	ОПСС, дин*с/см <sup>5</sup> *м <sup>2</sup>	DO <sub>2</sub> , мл/мин*м <sup>2</sup>	VO <sub>2</sub> мл/мин*м <sup>2</sup>	КУО <sub>2</sub> , %
КИА	низкая	80 (78-86)	112 (102-124)	63 (54-71)	79 (71-89)	44 (40-51)	3,5 (3,1-3,8)	982 (781-1258)	426 (359-446)	177 (145-217)	42 (37-45)
	умеренно сниженная	77 (71-83)	124 (115-129)	74 (65-79)	91 (83-102)	36 (31-42)	2,8 (2,4-3,2)	1420 (982-1686)	337 (302-375)	84 (76-101)	25 (21-28)
	высокая	73 (68-79)	130 (123-138)	76 (68-82)	94 (87-103)	37 (32-40)	2,7 (2,3-3,2)	1515 (1239-1754)	327 (289-387)	74 (62-85)	23 (19-26)
	чрезмерно высокая	87# (80-97)	128 (117-139)	78 (72-85)	95 (84-105)	34# (31-39)	3,0# (2,4-3,2)	1391 (993-1575)	359 (325-412)	84# (69-96)	23 (18-27)
СА	низкая	65 (62-73)	109 (97-118)	75 (67-84)	86 (78-97)	30 (23-37)	2,0 (1,7-2,5)	1944 (1690-2248)	234 (213-265)	78 (67-87)	33 (28-36)
	умеренно сниженная	83 (76-87)	111 (95-119)	72 (61-84)	85 (76-100)	34 (28-37)	2,8 (2,3-3,1)	1313 (1078-1683)	341 (317-381)	82 (67-106)	24 (20-26)
	высокая	76 (72-83)	132 (124-141)	76 (64-83)	95 (86-103)	38 (33-42)	2,9 (2,5-3,7)	1428 (1229-1658)	344 (319-374)	79 (63-94)	23 (20-28)
	чрезмерно высокая	81 (75-86)	117 (108-129)	62# (54-75)	80 (72-94)	33 (28-37)	2,7# (2,3-3,0)	1134 (895-1564)	318 (296-342)	81 (76-92)	25 (21-30)

#– p<0,05 по сравнению с подгруппами А,Б,В

У пациентов первой группы с высокой и чрезмерно высокой ТТГГ отмечено высокое ОПСС на фоне сниженных СИ и УИ при стабильных АД и ЧСС с преобладанием симпатикотонии, что может свидетельствовать о наличии сохранного прессорного барорефлекса и активации симпатoadренальной системы, что позволило поддерживать системное АД на исходном уровне, несмотря на кардиодепрессивное действие анестетика. Ко времени экстубации параметры центральной гемодинамики в этой подгруппе достигали нормальных значений на фоне ста-

бильно нормального КУО<sub>2</sub> и венозной сатурации. На момент поступления у пациентов всех групп отмечали умеренную гипотермию, достоверных различий в группах не отмечено, температура нормализовалась во всех группах в течение суток.

Во второй группе у пациентов с низкой ТТГГ, несмотря на медикаментозную симпатическую блокаду, происходило увеличение ОПСС и снижение СИ и УИ, что, возможно, связано с действием депрессорного рефлекса на фоне применения в 65% случаев вазоактивных препаратов для поддержания АД. Медикаментозная и рефлекторная вазоконстрикция, по-видимому, стала причиной метаболического ацидоза. Значительная венозная десатурация свидетельствует о наличии тканевой гипоксии, при этом увеличение КУО<sub>2</sub> свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей. У пациентов второй группы с чрезмерно высокой ТТГГ отмечен эукинетический нормодинамический гипотонический тип кровообращения, что обусловлено медикаментозной десимпатизацией на фоне сохранной реактивности сердечно-сосудистой системы; при этом к моменту экстубации параметры центральной гемодинамики приходили в норму.

**Заключение.** Таким образом, нормальные паттерны центральной гемодинамики и газового гомеостаза следует ожидать у пациентов с умеренно сниженной ТТГГ, независимо от вида анестезии, и у пациентов с высокой ТТГГ после проведения СА.

У пациентов с исходно низкой ТТГГ, независимо от вида анестезии, прогнозируется развитие тканевой гипоксии на фоне напряжения механизмов компенсации с развитием гипердинамического гиперкинетического гипотонического типа кровообращения, что может потребовать применения сосудистой поддержки.

У пациентов с высоким и чрезмерно высокой ТТГГ после проведения СА прогнозируется нарушение центральной гемодинамики с развитием синдрома «малого выброса» на фоне вазоконстрикции.

У пациентов с чрезмерно высокой ТТГГ после проведения СА прогнозируется нормодинамический эукинетический гипотонический тип кровообращения

#### **Литература**

1. Гельфанд Б.Р., Гриненко Т.Ф., Кириенко П.А. Предоперационная подготовка, анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия: Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Ред. Савельев В.С. М.: Изд. «Триада – X», 2004. С. 69-103.
2. Заболотских И.Б., Илюхина В.А. Физиологические основы различий стрессорной устойчивости здорового и больного человека. Краснодар.: Изд-во Кубанской медицинской академии, 1995. 100 с.
3. Заболотских И.Б., Миндияров А.Ю. Особенности течения ближайшего постнаркозного периода у больных, перенесших длительные и травматичные операции на органах брюшной полости. / Вестник интенсивной терапии. 2007. № 5. С. 94-98.
4. Gupta A.K. Physiology of the Nervous System // Fundamentals of anaesthesia / Ed. C. Pincock, T. Lin, T. Smith.- 2nd Ed.- London: Greenwich Medical Media Ltd., 2003.- P. 425-453.

### **Интенсивная терапия и туберкулез: проблема глазами специалистов из разных стран**

**Уткин М.М., Батыров Ф.А.**

*Туберкулезная клиническая больница № 7, Москва*

Эпидемическая ситуация с туберкулезом в развитых и развивающихся странах настолько различна, что и специалисту по интенсивной терапии этого заболевания приходится решать абсолютно разные задачи, которые зависят от конкретной ситуации в стране. Публикации по этой проблеме в зарубежной англоязычной печати можно условно разделить на несколько групп.

1. Статьи, публикуемые представителями небольших и богатых Европейских стран, таких как Финляндия или Бельгия. Случаи смерти от туберкулеза у них настолько редки, что 2-3 летальных случая в год, служат основанием для публикации с подробным их описанием. Учитывая ситуацию в России, подобные публикации не имеют научной ценности для отечественных специалистов.

2. Вторую группу статей составляют публикации, посвященные хронической дыхательной недостаточности, которая развивается при различной патологии, такой как сколиоз, хроническая обструктивная болезнь легких, нервно-мышечная патология. Сюда же относят и туберкулез или большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза. В развитых странах у этих пациентов применяется искусственная или вспомогательная

вентиляция легких в домашних условиях. Сравняются различные методы вентиляции, а также различные типы аппаратуры, применяемые в этих случаях. На сегодняшний день в нашей стране мы не имеем возможности широко использовать подобные методы по многим причинам, начиная с отсутствия необходимого аппаратного обеспечения и заканчивая специальной медицинской службой, осуществляющей регулярный контроль за подобными пациентами. Однако такие публикации представляют интерес для специалистов, так как не исключено, что со временем подобные методы будут применяться и в России.

3. Достаточно активно обсуждается проблема ОРДС при туберкулезе, при этом отмечается явная тенденция к преувеличению взаимосвязи этих состояний. Так, в национальном руководстве по интенсивной терапии США высказывается мнение, что при диагностировании ОРДС у больного с дыхательной недостаточностью (ДН) необходимо исключить туберкулез легких. Разумеется, при ДН всегда надо исключать инфекционную легочную патологию, в том числе и туберкулез. Одна из лучших, на взгляд авторов, публикаций на эту тему принадлежит индийским медикам. Они провели ретроспективный анализ 187 пациентов с доказанным ОРДС и выявили, как часто встречается ОРДС при той или иной патологии и какова летальность от ОРДС при данной патологии.

### Инфекции

Патология, %	Летальность, %
Пневмония	34,8
Малярия	4,3
Туберкулез	4,9
Брюшной тиф	1,1
Лептоспироз	0,5

### Неинфекционные причины

Патология, %	Летальность, %
Острый панкреатит	8,1
Жировая эмболия	3,2
Утопление	2,1
Васкулит	2,1
Ингаляция ядовитого дыма	1,6
Отравление гербицидами для уничтожения марихуаны	1,6
Укус змеи	0,5
Пузырный занос	1,1

На наш взгляд, эти данные представляют значительный профессиональный интерес. Что касается туберкулеза, то авторы делают совершенно правильный вывод, что он редко является причиной ОРДС. По нашим данным, даже представленная цифра является преувеличенной. По многолетней статистике отделения реанимации ГКБ № 7 г. Москвы ОРДС встречается у больных туберкулезом не чаще, чем в 1% случаев.

Таким образом, можно сказать, что проблема эта существует, но ее значение в странах с благоприятной ситуацией по заболеваемости этой инфекцией часто преувеличивают, и связано это, скорее всего, с небольшим количеством статистического материала для анализа.

4. Долгое время считалось, что проблема легочных кровотечений для западной Европы потеряла свою актуальность. В настоящее время статьи на эту тему публикуют не только развивающиеся, но и развитые страны, вновь столкнувшиеся с проблемой туберкулеза из-за миграционных процессов. К проблеме оперативных вмешательств на фоне продолжающегося кровотечения отношение во всех странах однозначно. Так, в Сингапуре при таких операциях летальность составляет 10%, во Франции 20%. Похожие цифры публикуют специалисты США и России. Все сходятся во мнении, что подобные вмешательства крайне опасны и должны выполняться только в крайних случаях. Наиболее оправданы отсроченные вмешательства на фоне остановленного кровотечения. Для остановки легочных кровотечений в развитых странах чаще всего применяют метод эмболизации бронхиальных артерий, хотя он и дает довольно высокий процент рецидивов. Однако есть кровотечения, которые невозможно остановить этим методом. По французским данным, 4% легочных кровотечений при туберкулезе легких связаны с аневризмой Расмуссена (аневризматически измененная ветвь легочной артерии, проходящая через туберкулезную каверну), и летальность при таких кровотечениях составляет 84%. В таких случаях выполняются попытки транскатетерной окклюзии ветвей легочной артерии.

Вообще ангиографические методы во многих странах являются основными при остановке легочных кровотечений. В нашей стране хотя ангиографическая служба и существует в крупных клиниках, обычно она отказывается брать на лечение больных с туберкулезом, поэтому в России чаще используют методы фармакотерапии.

5. Особняком стоит проблема электролитных нарушений при туберкулезе. Нельзя сказать, что эта проблема активно обсуждается в мировой литературе. Для больных туберкулезом легких такие состояния обычно не характерны. Однако существуют единичные публикации и на эту тему. Одна из таких работ была опубликована специалистами из Перу. Они отметили, что при длительной, более 5 мес., терапии лекарственно устойчивого туберкулеза, почти у трети пациентов наблюдали гипокалиемию. Авторы считают, что длительное применение капреомицина и аминогликозидов может вызывать вторичный гиперальдостеронизм, который в свою очередь ведет к потерям калия и магния. При этом авторы честно отметили, что исследования проводили на пациентах из беднейших слоев общества, которых лечили амбулаторно и для которых было характерно плохое питание. По всей вероятности, фактор питания играет важнейшую роль в таких нарушениях.

### **Интенсивная терапия и туберкулез. Взгляд из России**

Проблемы интенсивной терапии при туберкулезе напрямую связаны со структурой летальности при этом заболевании. Пациенты чаще умирают от прогрессирования туберкулезного процесса, от легочно-сердечной недостаточности (хронического легочного сердца) и от легочных кровотечений.

Необходимо четко представлять, что методов интенсивной терапии прогрессирования туберкулеза не существует. Если при тяжелой пневмонии с выраженной дыхательной недостаточностью больного можно перевести на ИВЛ, в части случаев вылечить пневмонию и пациент остается живым, то при туберкулезе легких подобное невозможно. Процесс химиотерапии туберкулеза продолжается много месяцев, причем те клинические формы, которые можно вылечить за 2-3 мес., как правило, не дают опасных для жизни осложнений. Интенсивная терапия туберкулеза – это терапия не собственно заболевания, а его осложнений. Однако такой термин существует у фтизиатров. Под интенсивной терапией туберкулеза они понимают интенсивный курс химиотерапии с применением нескольких противотуберкулезных препаратов одновременно.

Долгое время считалось, что ХЛС находится на первом месте в структуре летальности больных туберкулезом легких, и только в последние годы первенство захватило прогрессирование основного процесса. ХЛС при туберкулезе от ХЛС при ХОБЛ отличается более злокачественным течением. Если при ХОБЛ легочное сердце формируется многие годы, то при туберкулезе легких явные признаки легочно-сердечной недостаточности нередко можно встретить уже у впервые выявленных больных. Проблема ХЛС особенно актуальна у пациентов, требующих оперативного вмешательства, так как у этих больных резко увеличивается риск послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность. Однако работы по лечению таких больных ведутся, и определенные клинические успехи достигнуты. Интересно, что ХЛС при туберкулезе как самостоятельная проблема обычно не рассматривается в западных литературных источниках. На наш взгляд, объяснение состоит в том, что в работах по интенсивной терапии при туберкулезе это состояние расценивается как синдром полиорганной недостаточности. Есть и более важная причина. В развитых странах очень мало больных с хроническими формами туберкулеза легких, которые чаще ведут к формированию ХЛС.

Легочные кровотечения многие годы занимают третье место в структуре летальности больных туберкулезом легких. Проблема активно изучается, и в последние годы в лечении таких больных достигнуты значительные успехи. При правильном подходе эффективность этого лечения значительно превосходит таковую у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями. Проблемы ХЛС и легочных кровотечений тесно связаны между собой. В обоих случаях важным моментом патогенеза этих состояний является легочная гипертензия, и с этим связаны схожие методы фармакотерапии этих состояний.

В последние годы проявили себя еще две проблемы, которые напрямую связаны с интенсивной терапией и оказывают серьезное влияние на летальность при туберкулезе.

К первой можно отнести проблему абдоминального туберкулеза и его сочетания с различными клиническими формами этого заболевания. В течение нескольких десятилетий абдоминальный туберкулез (туберкулезный перитонит, мезаденит, туберкулез пищевода, желудка, печени, селезенки, поджелудочной железы, генерализованные и запущенные формы абдоминального туберкулеза и их осложнения) почти не встречался и относился некоторыми специалистами к реликтовым формам. Были утрачены даже методы хирургического лечения этого заболевания. В настоящее время методы диагностики и лечения абдоминального туберкулеза активно разрабатываются. Каких-либо четких рекомендаций по интенсивной терапии абдоминального туберкулеза, в том числе пре-

дооперационной подготовке и ведению раннего послеоперационного периода, в настоящее время не существует. Можно предположить, что со временем, по мере роста уровня жизни в стране, сокращения миграционных потоков, успехов в лечении туберкулеза, эта волна снова сойдет на нет.

И вторая проблема, которая громко проявила себя в последние годы, это сочетание ВИЧ и туберкулеза. Данная проблема известна во всем мире, особенно много статей на эту тему публикуют специалисты из ЮАР. Причем для интенсивного терапевта эта проблема не только клиническая, но и юридическая. В стране созданы отделения реанимации для таких больных. Не совсем понятен их юридический статус и объем помощи, который там должен оказываться. Какая реанимационная помощь должна оказываться пациентам с заключительными стадиями СПИД, и должна ли она оказываться вообще? Есть методы реанимационной помощи, которые предполагают в экстренных случаях непосредственный контакт с кровью или слизистыми больного. Можно ли обвинить в неоказании помощи реаниматолога, который отказался пережать незащищенными руками кровоточащий сосуд или делать дыхание изо рта в рот больному с ВИЧ? При этом все понимают, что никакой специалист делать этого не будет, но юридическая часть вопроса остается открытой. Если обществом признается, что больной умирающий от терминальной стадии рака, не должен находиться в отделении реанимации, то почему пациент, умирающий от СПИДа в сочетании с туберкулезом или без такового, должен находиться в реанимации?

В 2008 г. в отделении реанимации нашей клиники отмечено увеличение летальности по отношению к многолетним показателям примерно на 2,5%, причем почти весь прирост летальности связан с генерализованными и запущенными формами абдоминального туберкулеза (что еще можно объяснить) и с госпитализацией в реанимацию больных с терминальной стадией СПИДа в сочетании с туберкулезом. По нашему мнению, эта проблема требует серьезной юридической проработки и оформления принятых решений специальным приказом.

## **Трудная интубация трахеи. Пути решения проблемы**

**Фаткуллин И.И.**

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии БГМУ, Уфа*

Цель: найти оптимальное решение проблемы обеспечения и поддержания проходимости верхних дыхательных путей и снизить вероятность развития связанных с ней отрицательных клинических исходов.

По определению американской ассоциации анестезиологов трудная интубация это «клиническая ситуация, при которой опытный анестезиолог сталкивается со сложностями проведения масочной вентиляции и/или интубации больного более чем в двух (по некоторым авторам – трех) попытках или в течение более 10 мин». При обычной анестезии частота трудной интубации трахеи составляет от 1,8 до 2,5%, а в акушерской практике достигает 7,9%.

На сегодняшний день проблема обеспечения проходимости дыхательных путей и достижения адекватного газообмена является одной из актуальных проблем для анестезиологов-реаниматологов. От правильного и своевременного предупреждения или устранения критической гипоксии напрямую зависит качество и конечный результат оказания медицинской помощи пациентам. По данным анализа судебных исков в США, проведенного ASA за период 1987-1995 гг., тяжелые последствия трудной интубации трахеи являются второй по частоте причиной подачи исковых заявлений. Кроме того, в 57% случаев трудной интубации наступила смерть или тяжелое гипоксическое повреждение головного мозга.

Причинами возникновения трудностей при интубации могут быть как врожденные, так и приобретенные состояния. В большинстве случаев трудности интубации могут быть предсказаны во время элементарного дооперационного обследования пациента. Однако даже наиболее скрупулезное обследование не всегда позволяет предсказать трудную интубацию, поэтому каждый анестезиолог должен быть готов к потенциальным трудностям в любое время и при их появлении следовать заранее подготовленному плану действий. Трудную интубацию можно условно разделить на ожидаемую (прогнозируемую) и неожиданную (например, в экстренной ситуации). В обоих случаях эксперты различных анестезиологических ассоциаций предлагают схожие алгоритмы действий.

Причины трудной прямой ларингоскопии и трудной интубации трахеи делят на клинические, анатомические и связанные с патологией верхних дыхательных путей.

**Клинические причины.** Указания на трудную интубацию трахеи во время предыдущих анестезий: храп, обструктивное сонное апноэ, стридор, невозможность лежать на спине, акромегалия, беременность (III триместр),

нарушения гемостаза, сахарный диабет I типа, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит. **Анатомические причины:** аномалии гортани, макроглоссия, глубокая, узкая ротоглотка, выступающие вперед резцы и клыки, короткая толстая шея, микрогнатия, увеличение передней и задней глубины нижней челюсти, ограниченное раскрытие рта. **Патология верхних дыхательных путей:** врожденные и приобретенные заболевания костных, хрящевых и мягкотканых структур, окружающих верхние дыхательные пути; отсутствие зубов, мосты, протезы; травмы, переломы костей лицевого черепа, шейного отдела позвоночника; ожоги, инфекции, отеки, гематомы лица, рта, глотки, гортани и шеи. Для выявления вышеперечисленных причин трудной прямой ларингоскопии и интубации трахеи анестезиолог должен всегда, кроме экстренных случаев (пациент в бессознательном состоянии), проводить осмотр пациента перед предстоящей операцией на предмет трудной интубации. Существуют специфические тесты для скрининга при прогнозировании сложной интубации. Перед интубацией необходимо учитывать результаты предыдущей манипуляции.

С помощью ряда клинических тестов можно попытаться предсказать вероятность трудной интубации трахеи. Один из таких тестов, широко используемых в настоящее время, был предложен Mallampati и модифицирован Samssoon и Young [1]. Тест заключается в следующем: пациент сидит напротив анестезиолога и по его просьбе широко открывает рот. При осмотре ротовой полости анестезиолог классифицирует увиденную картину на 4 степени: степень 1 – визуализируются небные дужки, мягкое небо и язычок. Степень 2: визуализируются небные дужки и мягкое небо, однако преддверие полости рта скрыто основанием языка. Степень 3: визуализируется лишь мягкое небо. Степень 4: мягкое небо не видно. С клинической точки зрения, степень 1 предсказывает легкую интубацию трахеи, тогда как степени 3 и 4 свидетельствуют о значительной вероятности сложной интубации. На результаты теста Mallampati влияют способность пациента открыть рот, размер и подвижность языка и других структур ротоглотки, а также подвижность атлантоокципитального сочленения.

Расстояние между подбородком и щитовидным хрящом измеряется от щитовидной вырезки до кончика подбородка при разогнутой голове. В норме это расстояние составляет  $> 6,5$  см; оно зависит от ряда анатомических факторов, одним из которых является расположение гортани. При расстоянии между подбородком и щитовидным хрящом  $> 6$  см, интубация трахеи выполняется, как правило, без проблем. Однако если это расстояние  $< 6$  см, интубация может быть неосуществимой [2]. Учитывая результаты обоих тестов (модифицированный тест Mallampati и расчет расстояния между подбородком и щитовидным хрящом), Fferk предлагает расценивать предполагаемую интубацию трахеи как сложную при степенях 3 и 4 по Mallampati и расстоянии между подбородком и щитовидным хрящом  $< 7$  см и считает, что данный подход позволяет прогнозировать большинство сложных интубаций [3]. Для измерения расстояния между подбородком и щитовидным хрящом могут быть использованы маркер или карандаш длиной 7 см, а также палец анестезиолога; при измерении важно определить, превышает ли это расстояние 7 см.

Расстояние между подбородком и грудиной измеряется от кончика подбородка до яремной вырезки грудины при разогнутой шее и зависит от ряда факторов, основным из которых является способность больного разогнуть шею. Этот тест также может оказаться полезным для предсказания трудной интубации трахеи, прогнозируемой при расстоянии между подбородком и грудиной  $< 12,5$  см [4]. Разгибание шеи в атлантоаксиальном сочленении можно оценить, если попросить больного согнуть шею, наклонив ее вниз и вперед. Вслед за этим шея больного удерживается в данном положении, а пациента просят поднять голову, что позволяет понять, насколько осуществимо разгибание шеи. При нормальной подвижности в атлантоаксиальном сочленении проблем с интубацией трахеи чаще всего не возникает, в то время как ограничение движений служит еще одним признаком сложной интубации. Способность выдвигать вперед нижнюю челюсть позволяет оценить ее подвижность. Если больной выдвигает нижнюю челюсть настолько, чтобы нижние зубы оказались впереди верхних, затруднений с интубацией трахеи ждать не приходится, тогда как в ситуации, когда он не может выровнять их в одну линию, интубация обещает быть сложной [5]. Wilson и соавт. изучили сочетание различных факторов, предрасполагающих к сложной интубации, с подсчетом общего количества баллов [6]. Данная шкала учитывает ограничения в открытии рта и разгибании шеи, выступающие верхние зубы, а также неспособность выдвинуть вперед нижнюю челюсть. Хотя в большинстве случаев этот метод может предсказать трудную интубацию, он часто приводит к ложноположительным результатам, когда интубация расценивается как сложная, а оказывается легкой. Этот недостаток шкалы сдерживает ее широкое распространение.

Рентгенологическое исследование не используется в качестве рутинной скрининговой методики сложной интубации, однако в ряде ситуаций оно может оказаться полезным для оценки анатомических особенностей нижней челюсти.

В случае выявления высокого риска трудной интубации трахеи анестезиолог должен сделать в истории болезни запись с перечислением признаков, указывающих на возможную трудную интубацию. При этом необходимо указать план предполагаемых действий по обеспечению проходимости дыхательных путей.

Результаты опроса анестезиологов в РФ, проведенного рабочей группой Санкт-петербургского и Московского региональных отделений ФАР, позволяют заключить, что отсутствие четкого основного и резервного плана действий в случае трудной интубации является характерным для значительного числа специалистов. В связи с этим эксперты ФАР четко убеждены в необходимости формулирования пошагового алгоритма для повышения эффективности действий анестезиолога в критической ситуации.

Ведение пациента с проблемами проходимости дыхательных путей не заканчивается установкой интубационной трубки в трахею. Необходимо иметь стратегию экстубации пациента, причем она должна быть логически связана с тактикой интубации пациента в каждом конкретном случае. Поскольку всегда после экстубации существует вероятность развития различных осложнений, некоторые из которых могут потребовать проведения реинтубации, всегда более сложной и часто связанной с имеющейся уже гипоксией, гиперкапнией, нарушениями гемодинамики. Кроме того, она выполняется персоналом, находящимся в стрессовом состоянии, поэтому реинтубация всегда должна рассматриваться как процедура высокого риска, и к ней должны быть готовы. Каждый случай возникновения проблем с обеспечением проходимости дыхательных путей на любом этапе ведения пациента в предоперационном периоде должен быть документирован в истории болезни. Необходимо осуществлять сбор информации для дальнейшего анализа причин развития данных ситуаций и разработки методов их профилактики. Рекомендуется информирование пациента о сложившейся трудной интубации и о необходимости в дальнейшем информировать анестезиолога об имевших место трудностях интубации.

**Заключение.** На основании вышеизложенного материала необходимо внести коррективы в предоперационный осмотр пациента анестезиологом. Все данные осмотра пациента, анамнеза, а также результаты специфических тестов для выявления предстоящей трудной интубации должны быть зафиксированы документально. Для осуществления данной задачи необходимо сделать поправки в бланках, листах предоперационного осмотра (консультации) анестезиологом, а также в листе протокола анестезии путем внесения отдельной графы, например, «предполагаемая трудная интубация», где будут четко отражены причины трудности интубации и план по обеспечению проходимости дыхательных путей. Графа «экстубация» должна отражать возникшие проблемы при экстубации трахеи. Наряду с информированием пациента о возникших трудностях интубации, необходимо внесение соответствующей информации в выписных эпикризах. Все операционные и реанимационные залы должны быть оснащены всеми нужными инструментами, расходными материалами, а также оборудованием. Врачи-анестезиологи периодически должны повышать квалификацию путем посещения лекций, посвященных проблемам трудной интубации.

### Литература

1. Samsoun G.L.T., Young J.R.B. Difficult tracheal intubation: a retrospective study // *Anaesthesia*. 1987; 42: 487-490.
2. Patil V.U., Stehling L.C., Zaunders H.L. *Fiberoptic Endoscopy in Anesthesia*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1983.
3. Frerk C.M. Predicting difficult intubation // *Anaesthesia*. 1991; 46: 1005-1008.
4. Savva D. Prediction of difficult trachea intubation // *Brit. J. of Anaesthesia* 1994; 73: 149-153.
5. Calder I., Calder J., Crookard H.A. Difficult direct laryngoscopy in patients with cervical spine disease // *Anaesthesia*. 1995; 50: 756-763.
6. Wilson M.E., Spiegelhalter D., Robertson J.A., Lesser P. Predicting difficult intubation // *Brit. J. of Anaesthesia* 1988; 61: 211-216.

## Перспективы фармакологической антистрессорной защиты в периоперационном периоде

**Французова Т.И., Чистяков С.И.**

*Мордовский государственный университет, Саранск*

В настоящее время стресс приобрел статус актуальнейшей медицинской и социальной проблемы. Стрессовая дезадаптация проявляется на всех уровнях жизнедеятельности организма (Т.Б. Дмитриева и соавт., 2001; R.A. Felix e.a., 2002). Особое место занимает стресс в хирургии, так как реакция организма на операционный стресс возникает даже при введении расчетных доз анестетиков, что свидетельствует о неполном блоке ноцицептивной

импульсации на фоне тотальной внутривенной анестезии (Г.В. Гвак и соавт., 2004).

Одним из путей ограничения альтернирующего действия хирургического стресса в периоперационном периоде является направленная активация естественных стресс-лимитирующих систем организма, наиболее перспективные из которых центральные: ГАМК-ергическая, опиоидергическая, а также периферическая антиоксидантная (В.А. Гурьянов, 2003). Учитывая, что вся активность мозга находится под тормозным ГАМК-контролем, наибольший интерес представляют препараты-производные ГАМК для использования их в качестве антистрессорных средств в предоперационном периоде (А.В. Калуев и соавт., 2004). По данным литературы, препараты ГАМК обладают антигипоксическим, антиоксидантным, антиагрегантным и нейропротекторным действием (Р.С. Мирзоян, 2003; А.А. Дьяков, 2002). Данные о наличии стресс-протекторного действия у производных ГАМК пикамила и милдроната нами в литературе не найдены.

**Цель исследования.** Изучить стресс-протекторный эффект пикамила и милдроната в периоперационном периоде.

**Материалы и методы.** Опыты проводили на белых половозрелых мышах массой 20-25 г. Исследовали влияние хронического иммобилизационного стресса на летальность и на поведенческие реакции животных в тестах «открытое поле». Проведено 4 серии опытов: 1-я серия, контрольная (n=8) – внутрибрюшинно вводили физраствор, 2-я серия (n=8) – вводили препарат сравнения даларгин в дозе 0,02 мг/кг в качестве стресс-протектора не бензодиазепинового ряда (И.Б. Заболотских и соавт., 2002), 3-я серия (n=8) – использовали милдронат в дозе 2,5 мг/кг, 4-я серия (n=8) – пикамилон в дозе 0,5 мг/кг.

**Результаты исследования.** Полученные результаты показали (табл.1), что на фоне стресса в 1-е сут опыта снижались горизонтальная, вертикальная и исследовательская активности во всех группах животных, а длительность груминга, наоборот, увеличивалась.

К 5-м суткам горизонтальная активность продолжала снижаться и составила относительно исходной 22,7%.

Таблица 1

**Изменение поведенческих реакций животных в условиях стресса**

Исследуемые показатели	Этапы эксперимента		
	Исход	Стресс, сут	
		1	5 (n = 6)
Горизонтальная активность	102,4 ± 26,7	31,2 ± 13,7* 30,5%	23,25 ± 14,3* 22,7%
Вертикальная активность	18,8 ± 7,6	1,2 ± 0,6* 6,4%	1,3 ± 0,9* 6,7%
Продолжительность груминга, сек	5,0 ± 1,9	178,4 ± 20,7* 3568%	175,8 ± 63,4* 3515%
Норковый рефлекс	10,4 ± 1,5	3,8 ± 1,8* 36,5%	2,8 ± 1,4* 26,5%

Примечание: \* – достоверно относительно исходных значений (p ≤ 0,05)

Исследовательская активность в ходе эксперимента по сравнению с исходно снижалась в 3,7 раз. Значимой динамики показателей вертикальной активности и длительности груминга не было.

Таблица 2

**Изменение поведенческих реакций животных в условиях стресса на фоне даларгина**

Исследуемые показатели	Этапы эксперимента		
	Исход	Стресс, сут	
		1	5
Горизонтальная активность	104,4 ± 14,9	36,0 ± 7,8* 34,5%	79,6 ± 17,5 <sup>aб</sup> 76,3%
Вертикальная активность	6,2 ± 0,6	2,4 ± 1,3* 38,7%	5,2 ± 1,8 <sup>a</sup> 105,1%
Продолжительность груминга, сек	12,6 ± 7,1	202,4 ± 24,99* <sup>a</sup> 1606,3%	169,0 ± 40,3* 1341,3%
Норковый рефлекс	14,2 ± 4,4	3,4 ± 2,5* 23,9%	12,0 ± 4,6 84,5%

Примечание: \* – достоверно относительно исходных значений (p ≤ 0,05); <sup>a</sup> – достоверно относительно группы контроля (физиологический раствор) (p ≤ 0,05); <sup>б</sup> – достоверная динамика показателей на 5-е сут относительно 1-х сут (p ≤ 0,05)

При использовании в качестве стресс-протектора даларгина (табл. 2) на 5-е сут наблюдали повышение горизонтальной и вертикальной активности в 2,2 раза по сравнению с 1-ми сут; отмечали снижение длительности груминга в 1,2 раза и повышение исследовательской активности в 3,5 раза.

При использовании милдроната у экспериментальных животных (табл. 3) через 5 сут наблюдали повышение горизонтальной активности в 1,3 раза, вертикальной активности – в 2,5 раза по сравнению с 1-ми сут эксперимента. Длительность груминга сохранялась на высоких цифрах, а исследовательская активность снижалась в 1,6 раз.

Таблица 3

**Изменение поведенческих реакций животных в условиях стресса на фоне милдроната**

Исследуемые показатели	Этапы эксперимента		
	Исход	Стресс, сут	
		1	5
Горизонтальная активность	104,5 ± 17,8	34,0 ± 7,0* 32,5 ± 6,7%	45,5 ± 13,96* 43,5 ± 13,4%
Вертикальная активность	19,4 ± 6,1	2,0 ± 1,2* 10,3%	4,9 ± 2,5* 25,1%
Продолжительность груминга, сек	13,0 ± 7,7	164,5 ± 27,2* <sup>а</sup> 1265,4%	186,0 ± 28,7* 1430,8%
Норковый рефлекс	13,9 ± 1,9	5,4 ± 0,8* 38,7%	3,3 ± 1,2* 23,4%

Примечание: \* – достоверно относительно исходных значений ( $p \leq 0,05$ ); а – достоверно относительно группы контроля (физиологический раствор) ( $p \leq 0,05$ ); б – достоверная динамика показателей на 5-е сут относительно 1-х сут ( $p \leq 0,05$ )

При использовании пикамилаона у мышей (табл. 4) на 5-е сут наблюдали рост горизонтальной и исследовательской активности в 1,7 раза и вертикальной активности в 1,8 раз по сравнению с первым днем эксперимента. Длительность груминга продолжала увеличиваться.

Таблица 4

**Изменение поведенческих реакций животных в условиях стресса на фоне пикамилаона**

Исследуемые показатели	Этапы эксперимента		
	Исход	Стресс, сутки	
		Первые	Пятые,
Горизонтальная активность	82,0 ± 23,4	17,0 ± 4,2* 20,7%	28,9 ± 8,1* 35,2%
Вертикальная активность	18,0 ± 5,1	2,5 ± 1,7* 13,9%	4,4 ± 2,5* 24,3%
Продолжительность груминга, сек	6,4 ± 1,3	181,4 ± 26,9* 2834,0%	195,0 ± 27,4* 3046,9%
Норковый рефлекс	9,3 ± 1,6	1,8 ± 0,7* 18,8%	3,1 ± 0,5* 33,6%

Примечание: \* – достоверно относительно исходных значений ( $p \leq 0,05$ ); а – достоверно относительно группы контроля (физиологический раствор) ( $p \leq 0,05$ ); б – достоверная динамика показателей на 5-е сут относительно 1-х сут ( $p \leq 0,05$ )

Таким образом, под воздействием стресса наблюдалось снижение горизонтальной активности животных на 77,3% от исходной. При использовании даларгина, пикамилаона, милдроната отмечали рост показателя к 5-м сут опыта относительно первых: в 1,3 раза – при использовании милдроната, в 1,7 раз – при использовании пикамилаона.

В группе контроля под воздействием стресса значимой динамики вертикальной активности к 5-м сут не было. При использовании милдроната показатель возрастал в 2,5 раз, пикамилаона – в 1,8 раз, даларгина – в 2,2 раза.

Длительность груминга к 5-м сут изменялась следующим образом: отрицательная динамика в виде увеличения показателя наблюдалась при использовании пикамилаона и милдроната – на 212,9 и 165,4% соответственно. При использовании даларгина – положительная динамика – снижение на 265%. В группе стресс-контроля – не было статистически значимой динамики данного показателя.

Под воздействием стресса исследовательская активность на 5-е сут увеличилась при использовании даларги-

на в 3,5 раза по сравнению с 1-ми сут, а в группе с пикамилоном – в 1,7 раз. Отрицательная динамика исследовательской активности наблюдалась в контрольной группе (снижение в 1,4 раза относительно 1-х сут) и при использовании милдроната (снижение в 1,6 раз).

Летальность животных при хроническом иммобилизационном стрессе в контрольной группе составила 25%. При использовании для профилактики стресса даларгина, пикамилона и милдроната случаев летальности животных в группах не отмечали.

**Выводы.** 1. Динамика полученных показателей свидетельствует о наличии у пикамилона и милдроната стресс-протекторных свойств, сопоставимых с таковыми у даларгина. 2. На основании изученных показателей можно заключить, что пикамилон обладает менее выраженными стресс-протекторными свойствами по сравнению с милдронатом. 3. Избирательное снижение исследовательской активности животных при использовании милдроната предполагает дальнейшее изучение особенностей его стресс-протекторных свойств.

## **Ранняя активизация больных в абдоминальной хирургии по оригинальной методике**

*Шидловский А.С., Акулов М.С.*

*Нижегородская медицинская академия, Нижний Новгород*

Ранняя двигательная активизация больных зародилась и развивалась в абдоминальной хирургии [1-6]. Затем был период увлечения «сонной терапией» и «лечебным наркозом» в ранний послеоперационный период [7-10]. Следующий этап – время возвращения ранней двигательной активности. В период расцвета «лечебного наркоза» (1961-1970), логического продолжения «сонной терапии в хирургии» и представленного солидной одноименной монографией, изданной одновременно в Москве и Будапеште [10], и возглавляемого министром здравоохранения страны, была выдвинута новая парадигма – возрождение ранней активизации [11-14]. При этом, по видимому, следуя традициям, авторы сообщали: «...больные после резекции желудка ... и аналогичных по тяжести операций встают и начинают ходить через 24-36 ч, после частичной резекции легкого и пневмонэктомии – через 40-56 ч, а пациенты, перенесшие митральную комиссуротомию, – через 48-72 ч» [12]. И нынешний период – время интенсивного внедрения в широкую клиническую практику ранней активизации [15-24].

Следует заметить, что за рубежом на протяжении прошлого столетия альтернативы для ранней двигательной активности не было [25-30].

В кардиохирургии, принявшей в настоящее время раннюю активизацию наиболее широко, больные встают в первые сутки после операции, при этом создаются специальные палаты для ранней активизации [21-23, 31-33]. Особое внимание уделяется изучению противопоказаний к назначению активизирующего лечения [31], что дополняет имеющийся в этом направлении опыт [11, 18]. При этом самое большое значение в толковании современных вопросов активизирующего лечения придается ранней экстубации [32, 33], на необходимость которой указывали еще А.А. Вишневецкий и С.Ш. Харнас в 1968 г.: «...чтобы одновременно с окончанием операции могла быть произведена дезинтубация в условиях восстановленного самостоятельного дыхания» [34].

В абдоминальной хирургии ранняя активизация еще не получила большого распространения, имеются лишь единичные публикации [35-37]. Например, «...несмотря на все усилия медицинского персонала и пациентов, большинство больных после обширного хирургического вмешательства почти не двигаются до самого момента выписки» [37]. Или другой вариант: «... продолжать тромбопрофилактику ..., как минимум, 10 дней после оперативного лечения до активизации больного» [38]. При этом автор и не подозревает, видимо, что ранняя активизация с дозированной физической нагрузкой на нижние и верхние конечности (начинается с 1-х сут послеоперационного периода, а не с 10-х сут!) является лучшим средством тромбопрофилактики [18]. Не случайно отечественная медицина имеет опыт начала массажа еще на операционном столе [13]. Мы имеем опыт проведения электромассажа нижних конечностей многоэлектродным способом непосредственно после окончания операции [18].

С начала 80-х годов прошлого столетия мы стали применять метод ранней активизации в ближайший послеоперационный период с помощью специально созданного комплекса оборудования [авт.свид. №988287 25.01.83 Бюллетень № 2, Патенты № 988287 от 28.07.1994; № 2077297 от 20.04.1997], позволяющего придавать телу пациента любое положение в пространстве одновременно в двух взаимно перпендикулярных плоскостях и с дозированной физической нагрузкой на нижние конечности [15, 18, 39]. Благодаря такой инновации удалось применять раннюю активизацию у больных, имеющих большое количество дренажей, тампонов и других осложнений

от оперативного лечения, а также у пациентов, перенесших высокую ампутацию нижней конечности.

**Цель** настоящей работы – оценить значение ранней активизации при операциях на органах брюшной полости, выявить особенности изменений положения тела в ближайшие часы после различных по объему и локализации операций.

**Материал и методы.** В исследование включены 68 больных (31 женщина и 37 мужчин) в возрасте  $50,8 \pm 1,5$  года, оперированных по поводу язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (31 чел.), холецистита (25 чел.), больших вентральных грыж (8 чел.) и различной патологии кишечника (4 чел.). Контрольную равноценную группу составили 84 человека.

У больных, перенесших операции на желудке и 12-перстной кишке, величина угла ( $5-90^\circ$ ), скорость подъема ( $5^\circ \text{с}^{-1}-90^\circ/5\text{с}$ ), количество подъемов за одну процедуру активизации (1-4), длительность удерживания больного в фиксированном поднятом положении (1-5 мин) с одновременной физической нагрузкой на нижние конечности (2-15 Вт), придание боковых положений пациенту ( $5-90^\circ$ ), положений «на животе», антиортостаза ( $-5-45^\circ$ ) имели значительную вариабельность.

После резекции желудка по способу Billroth-II, особенно в модификации Hofmeister-Finsterer, подстерегала опасность соскальзывания гастроэюнального анастомоза в окно брыжейки mesocolon, если интенсифицировались этапы вышеназванных активизирующих воздействий. Особую группу составляли больные, перенесшие гастрэктомию, оперированные по поводу низко расположенных или пенетрирующих язв, когда затруднялось формирование культи 12-перстной кишки, мобилизация желудка, иногда производившаяся на фоне воспалительного перипроцесса с травмированием поджелудочной железы и прилежащих тканей. Большое значение для дозирования активизирующих воздействий имели масса тела пациента, возраст, сопутствующие заболевания, особенно ХОБЛ, ИБС, варикозная болезнь нижних конечностей, тромбофилии в анамнезе.

В группе больных, оперированных на желчевыводящих путях, преобладали пациенты пожилого и старческого возраста, с избыточной массой тела, страдавшие многими сопутствующими заболеваниями. Дренажи (улавливающий, из культи пузырного протока и др.) во время активизации оставались в функционирующем состоянии. Особые ограничения активизации применялись больным с билиодигестивными анастомозами, не ушитым ложем желчного пузыря, тампонами, подшивной холецистостомой.

### Результаты и обсуждение

**Хирургия желудка и 12-перстной кишки.** Через 5-8 ч после окончания операции у 68 больных при первом подъеме угол превышал величины  $20-30^\circ$  и составлял  $52,82 \pm 1,76^\circ$  при колебаниях от  $30$  до  $90^\circ$ . Второй подъем, следовавший за первым через 5-7 мин после отдыха в горизонтальном положении, достигал угла  $73,69 \pm 2,04^\circ$  ( $p < 0,001$ ). Третий подъем осуществляли не у всех больных, а после операций на желудке и желчевыводящих путях иногда достигал  $80,66 \pm 2,66^\circ$  ( $p < 0,05$ ).

В среднем возрасте ( $39,4 \pm 0,4$  лет) после операций на желудке и 12-перстной кишке наблюдалась тенденция в нарастании мощности от первого подъема ко второму ( $5,76 \pm 1,76$  Вт и  $7,89 \pm 2,44$  Вт соответственно) при активизации через 6-7 ч после окончания операции. С увеличением возраста ( $69,6 \pm 1,96$  лет,  $p < 0,001$ ) мощность нагрузки при первом подъеме уменьшалась ( $4,68 \pm 1,14$  Вт) и не имела тенденции к увеличению на втором подъеме ( $4,59 \pm 1,69$  Вт).

У больных с большей массой тела ( $75,3 \pm 3$  кг,  $p < 0,01$ ) наблюдалось большее время нагрузки ( $10,66 \pm 1,05$  мин,  $p < 0,01$ ) и бóльшая ее мощность ( $9,4 \pm 1,19$  Вт,  $p < 0,02$ ), но угол подъема был меньшим –  $56,25 \pm 5,5^\circ$  ( $p < 0,05$ ). При меньшей массе тела ( $61,7 \pm 1,3$  кг) время нагрузки составляло  $5,8 \pm 0,9$  мин, мощность –  $4,2 \pm 1,3$  Вт, а угол подъема был бóльшим –  $76,7 \pm 6,3^\circ$ , что является особенностью при ранней активизации больных в желудочной хирургии.

Пuls в период физической нагрузки достоверно учащался –  $119,9 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ).

**Хирургия желчевыводящих путей.** У больных пожилого возраста ( $72,1 \pm 2,8$  лет,  $p < 0,001$ ) первый угол подъема составлял  $42,8 \pm 3,9^\circ$ , второй –  $70,0 \pm 9,2^\circ$  ( $p < 0,02$ ). В другой группе больных, состоящей из 6 женщин в возрасте  $59,5 \pm 2,5$  лет ( $p < 0,05$ ) угол третьего подъема составил  $80,0 \pm 5,0^\circ$  ( $p < 0,05$ ). В группе больных из 5 женщин и 1 мужчины в возрасте  $39,7 \pm 1,7$  лет второй угол подъема составил  $57,0 \pm 8,74^\circ$ . Всем больным этой группы была выполнена холецистэктомия из лапаротомного доступа с дренированием холедоха и брюшной полости. Из вышеприведенного наблюдения следует, что возраст больных не имеет существенного значения для дозирования величины угла подъема больных при ранней активизации. Бóльшее значение имеет состояние больного и характер выполненного оперативного вмешательства.

**Величины мощности нагрузки при активизации больных в период 1- и 2-х сут**

Группы б-ных	Время п/операции	Величины	1-й подъем	2-й подъем	3-й подъем
1-я группа	Через 5-6 часов	Мощность, Вт К-во б-ных	5,47±0,72* 25	7,14±0,86* 22	5,41±1,86* 6
1-я А группа	Через 17-18 часов	Мощность, Вт К-во б-ных	8,45±1,04* 14	10,83±1,44* 13	13,1±2,89* 4
2-я группа	Впервые через 17-18 часов	Мощность, Вт К-во б-ных	4,95±0,98** 8	8,81±1,6 8	7,86±2,33 5

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,02$

Из таблицы видно, что больные 1-й А и 2-й группы имели достоверную разницу в мощности выполняемой физической нагрузки. При этом больные обеих групп имели одну временную зависимость – 18 ч после окончания операции, однако больные 1-й А группы, как видно из таблицы, накануне, через 5-6 ч после операции, имели предварительную активизацию. Как явствует из таблицы, у всех оперированных больных (1-я группа, 25 чел.) осуществлялся первый подъем, а 3-й подъем имели лишь 6 человек. Через 18 ч количество больных, которым проводилась активизация, значительно уменьшилось (14 чел.), потому что остальные больные не нуждались больше в комплексе для ранней активизации, т.к. поднимались и передвигались самостоятельно. **Полученные результаты еще раз указывают на преимущество наиболее ранней активизации больных с использованием предлагаемого комплекса оборудования.**

Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость – постоянный спутник, особенно в абдоминальной хирургии. Трудным и слабо разработанным является вопрос ранней активизации у больных, оперированных на толстом кишечнике. Через 5-10 ч после окончания операции создавали угол подъема 7-15° со скоростью 1°с<sup>-1</sup> при одновременной частоте движений нижних конечностей 6-8 мин<sup>-1</sup> и амплитуде движений 10-14 см, что соответствовало мощности 6-8 Вт. При повторной активизации через 3-4 ч несколько увеличивались вышеуказанные параметры, придавались боковые положения до 7-15°. Такой режим поддерживали в течение 1,5-2 сут с последующим подъемом до 90° при одновременной физической нагрузке на нижние конечности. Ранняя активизация являлась надежным средством для стимуляции перистальтики кишечника и мочеотделения.

После операций по поводу больших вентральных грыж, сопровождавшихся затруднениями дыхания, иногда акроцианозом, беспокойством и возбуждением, больных сразу размещали в комплекс для ранней активизации. До восстановления сознания пациенту больным придавали угол возвышения головного конца не более 30° под контролем ритма сердца и артериального давления. Увеличение пульса на 15-20 и снижение систолического АД на 10-15 мм рт. ст. расценивали как явления ортостаза, это было обязательным показанием к переводу больного в горизонтальное положение. При восстановлении сознания компенсация явлений ортостаза легко достигалась включением нагрузки на нижние конечности, что способствовало к тому же и увеличению периода нахождения больного в приподнятом положении. Угол подъема при этом увеличивали до 60-75° и, таким образом, находили оптимальный вариант – когда больному легко дышалось, и гемодинамика не изменялась. Время в вертикальном положении пациента составляло 15-25 мин и более. Через 3-6 мин отдыха в горизонтальном положении, процедуру вертикализации пациента повторяли. В таком режиме больной находился в течение 6 ч и более. В последующем стихали явления острого периода респираторной адаптации, исчезала одышка, и больных переводили на обычное лечение.

В настоящее время, когда активно обсуждаются вопросы преко кондиционирования и постко кондиционирования миокарда с весьма запутанным и даже противоречивым объяснением биохимических, физиологических и патогенетических механизмов [40-43], особенно при использовании для вышеназванных целей севофлурана, поднимаются и вопросы ренессанса «лечебного наркоза» [43] и, следовательно, «сонной терапии» в ранний послеоперационный период.

Нельзя забывать, что любой наркоз, в том числе и «лечебный», являющийся, по сути, лечебным мероприятием, содержит в своей основе вредное влияние на организм [44]. Состояние обезболивания и наркоза отнюдь не являются физиологическими для человека, скорее всего, это патология [45], которая потрясает организм не только в период непосредственного воздействия, но и распространяет свой эффект далеко за его пределы [46], вызывая состояние **абиотического стресса**. И, по-видимому, не случайно в настоящее время обсуждаются вопросы количественной дисрегуляции в нервной системе, приводящей к извращению деятельности ионных обменников,

нарушению депонирования ионов, изменению транспорта БАВ, извращению деятельности ферментов и защитных белков [47].

Новые физиологические исследования у человека показывают, что реакция мозговой гемодинамики на физическую нагрузку низкой интенсивности характеризуется значительным увеличением пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии только на нагрузку мощностью около 0,25 Вт/кг массы тела с отсутствием дальнейшего возрастания скорости кровотока по мере увеличения нагрузки до 0,5 Вт/кг массы тела [48]. При этом авторы указывают, что механизм стабилизации скорости кровотока в мозговых артериях при возрастании физической нагрузки, а, следовательно, и механизм ауторегуляции мозгового кровообращения, заключается в зависимом от величины артериального давления увеличении регионального мозгового сосудистого сопротивления. Порог «срабатывания» механизма ауторегуляции мозгового кровотока в норме соответствует мощности нагрузки около 0,25 Вт/кг и величине систолического артериального давления около 140-145 мм рт. ст.

Ранняя активизация, способствующая скорейшему возвращению больного человека в его природное физиологическое состояние, возобладает перед всеми надуманными и искусственными преградами, во многом связанными с коммерциализацией медицины.

### Выводы

1. Ранняя активизация больных в абдоминальной хирургии с помощью оригинального комплекса оборудования позволяет больным пожилого и старческого возраста с высокими степенями операционного риска применять дозированную физическую нагрузку и изменять положение тела в любой плоскости пространства.

2. Предлагаемый метод ранней активизации необходим для больных, оперированных по поводу больших и гигантских вентральных грыж.

3. Наиболее ранние изменения положения тела в пространстве с одновременной дозированной физической нагрузкой надежно стимулируют периферическую гемодинамику, дыхание, перистальтику кишечника, диурез; нормализуют психическое состояние и другие функции организма больного.

4. Ни в одном из положений человеческое тело не должно находиться в длительном обездвиженном состоянии.

5. Противопоказанием к применению дозированных физических нагрузок в ранний послеоперационный период является декомпенсированный метаболический ацидоз, гипергликемия, концентрация средних молекул выше 0,7 у.е.

6 Для больных молодого возраста физическая нагрузка мощностью 10-11 Вт (при массе тела 70 кг – 0,15 Вт/кг) и продолжительностью 8-9 мин через 5-6 ч после операции является наиболее адекватной.

### Литература

1. Дьяконов П.И. К учению о желчнокаменной болезни // Хирургия. Ежемес. издание проф.П.И.Дьяконова. 1903. Т. 13. С. 57-75.
2. Алипов Г.В. О раннем вставании после лапаротомий и грыжесечений // Вестник хир. и пограничных обл. / под ред. И.И. Грекова. Л., 1933. Т. 30. С. 168-173.
3. Вознесенский В.П. Послеоперационный режим при операциях на желудочно-кишечном тракте // Протоколы 22-го Всесоюзного съезда хирургов. М.,1934. С. 23-29.
4. Кимбаровский М.А. О профилактике некоторых осложнений после операций в брюшной полости // Протоколы 22-го Всесоюзного съезда хирургов, М.,1934. С. 29-31.
5. Мухина М.В. Раннее вставание после аппендэктомии в остром периоде // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1935. Т. 40. С. 231-235.
6. Кимбаровский М.А. Раннее вставание в послеоперационном периоде. Иваново, 1941. 107 с.
7. Вишневский А.А. Хирургический метод в физиологических исследованиях И.П. Павлова // Хирургия. 1949. № 10. С. 3-12.
8. Вишневский А.А. К синтезу патогенетической и этиологической терапии // Хирургия. 1950. № 1. С. 23-28.
9. Вишневский А.А. Значение сонной терапии по Павлову в хирургической клинике //Сов.мед. 1950. № 2. С. 7-10.
10. Петровский Б.В., С.Н. Ефуни Лечебный наркоз. М., 1967. 234 с.
11. Войтане А.К., В.Я. Блумберг, В.Б. Савченко и соавт. Особенности раннего послеоперационного периода у травматологических больных / Материалы 2-й научной конференции по анестезиологии и реаниматологии 17-18 мая 1966 г. Ленинград, 1966. С. 58-59.
12. Путов Н.В., Шанин Ю.Н., Чуркин Ю.С. и соавт. Использование ранней двигательной активности в профилактике некоторых послеоперационных осложнений / Материалы 2-й научной конференции по анестезиологии и реаниматологии 17-18 мая 1966 г. Ленинград, 1966. С. 170-172.

13. Шанин Ю.Н., Путов Н.В., Лифшиц И.О. Значение ранней двигательной активности в послеоперационном лечении // Военно-мед. журнал. 1970. № 12. С. 25-29.
14. Дерябин И.И., Дубровский В.И. Применение общего массажа с оксигенотерапией в раннем послеоперационном периоде // Военно-мед. журнал. 1972. № 8. С. 38-42.
15. Шидловский А.С., Кочуев В.Ф., Волченков Е.Г., Антонен В.А. Комплекс оборудования, используемый для лечения больных в ближайшие часы послеоперационного периода // Нижегородский медицинский журнал. 1991. № 1. С. 74-76.
16. Шидловский А.С., Кукош М.В., Борисов В.И., Беленов А.Ф. Мониторинговый контроль в ближайшие часы в послеоперационном периоде при ортостатико-физической нагрузке / Современные проблемы мониторинга в анестезиологии и интенсивной терапии: Материалы конф. с международным участием, Москва, окт.1992. М., 1992. С. 122-123.
17. Шидловский А.С., Борисов В.И., Беленов А.Ф., Вдовин В.Ф. Система реабилитации послеоперационных больных при помощи дозированной ортостатико-нагрузочной терапии с управлением воздействия по сердечно-сосудистому и метаболическому ответу / Новые медицинские технологии // Тез. докл. Первой сессии общего собрания, ЕА АМН, Н. Новгород, 1994. С. 146-147.
18. Шидловский А.С. Ранний послеоперационный период. Расширение возможностей активизации и реабилитации больных: Дис. ... док.мед.наук. Н. Новгород, 1995. 400 с.
19. Шидловский А.С., Борисов В.И., Беленов А.Ф. и соавт. Изменение ритма сердца при ранней активизации больных / Новое в реаниматологии // Материалы докл.,5-го Всероссийского Съезда анестезиологов и реаниматологов. Москва, июнь 1996 г.М.,1996. С. 122.
20. Шидловский А.С., Борисов В.И., Беленов А.Ф. Кислотно-основное состояние у больных в ближайший послеоперационный период при использовании физических и ортостатических воздействий / 4-я Всероссийская конференция по биомеханике «Биомеханика-98» // Тезисы докладов Н. Новгород, 1998. С. 224.
21. Козлов И.А. Ранняя активизация после операций с искусственным кровообращением - итоги 6 лет реализации программы (эффективность, рациональные методические подходы) // VII Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов/лекции и программные доклады. СПб, 2000. С. 39-42.
22. Хотеев А.Ж., Маркин С.М., Козлов И.А. Хронологический анализ оперативных вмешательств и схем общей анестезии при ранней активизации кардиохирургических больных // VIII Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов / Тезисы докладов. Омск, 2002. С. 134-135.
23. Дзыбинская Е.В., Воронина И.В., Козлов И.А. Ранняя активизация больных после реваскуляризации миокарда в условиях длительного искусственного кровообращения / Анестезиол. и реаниматол. 2008. № 5. С. 22-25.
24. Шидловский А.С., Акулов М.С. Новые технологии в лечении тяжелых обездвиженных больных // Вест. интенс. тер. 2008, № 5. С. 173-176.
25. Huber P. Statistisches uber das Vorkommen von Thrombosen und Embolien an der chirurgischen Klinik in Innsbruck und der I. Chirurgischen Klinik in Wien // Archiv fur klinische Chirurgie. 1935. Bd. 182. S. 47-68.
26. Stich R. Postoperative embolie // Archiv fur klinische Chirurgie. 1935. Bd. 183. S. 301-326.
27. Florcken H. Uber das Aufstehen nach chirurgischen Operation // Munch. Med. Woch. 1936. H. 1. S. 917-919.
28. Correa Brandino. Lever precoce et lever immediate de nos operes // Lyon chirurgical. 1937. Vol.34, No 1. P. 37-48.
29. Jughanns H. Magenresektionen beim Geschwulstleiden im Scophedal – Dammerschlaf // Der Chirurg. 1953. Bd. 24, N 3. S. 126-128.
30. Szabo V. Die Behandlung der Pseudocyste nsch Pancreasnecrose // Der Chirurg. 1954. Bd. 25, N 2. S. 70-72.
31. Козлов И.А., Иванина И.В., Дзыбинская Е.В., Маркин С.М. Факторы риска удлинения интенсивной терапии после ранней активизации кардиохирургических больных / Анестезиол. и реаниматол. 2007. №5. С. 35-38.
32. Яворский А.Г., Трекова Н.А., Гулешов В.А. и соавт. Анестезиологические аспекты ранней активизации больных после операций аортокоронарного шунтирования // Анестезиол. и реаним. 2002. № 5. С. 13-17.
33. Бокерия Л.А., Пирцхалаишвили З.К., Мерзляков В.Ю. и соавт. Непосредственные результаты малоинвазивной реваскуляризации миокарда и риск неврологического дефицита у больных ишемической болезнью сердца с инсультами в анамнезе // Анналы хирургии. 2008. № 3. С. 19-24.
34. Вишневский А.А., Харнас С.Ш. Искусственное кровообращение и гипотермия в хирургии открытого сердца. М.:Медицина, 1968. 295 с.
35. Заболотских И.Б., Миндюков А.Ю. Особенности течения ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших длительные и травматичные операции на органах брюшной полости // Вестник интенс. терап. 2007. № 5, С. 94-98.
36. Лубянский В.Г., Колобова О.И., Оношкин В.В., Костина Ю.П. Патогенез и профилактика тромбоземболических осложнений при больших вентральных грыжах // Хирургия. 2008. № 1. С. 30-32.
37. Секачева М.И., Мудров Н.М., Царьков П.В. Профилактика тромбозов и тромбоземболий в хирургии толстой кишки // Хирургия. № 1 / Приложение Consilium medicum. 2008. С. 54-59.
38. Котельников М.В. Ведение больных с венозными тромбоземболиями. М., 2006. 102 с.
39. Шидловский А.С., Борисов В.И., Беленов А.Ф.. К вопросу об активизации больных в ранний послеоперационный период. Аппаратурный комплекс для выполнения ортостатико-нагрузочных воздействий // Вестн. интенс. терап. 2003.

- № 4. С. 71-72.
40. Петрищев Н.Н., Шляхто В.Е., Цырлин В.А. и соавт. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда / Вестн. Рос. АМН. 2006. № 8. С. 10-15.
  41. Горохватский Ю.И., Азизова О.А., Гудымович В.Г. Механизмы кардиопротекторного действия севофлурана / Вестн. интенс. терап. 2007. № 4. С. 3-11.
  42. Блохин И.О., Власов Т.Д., Галагудза М.М. и соавт. Роль натрий-кальциевого обменника в формировании устойчивости миокарда к ишемии и реперфузии // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94, № 3. С. 284-292.
  43. Козлов И.А., Кричевский Л.А. Севофлуран: основные свойства и применение в кардиоанестезиологии // Вестн. интенс. терап. 2008. № 1. С. 14-20.
  44. Уваров Б.С., Маркелов И.М., Ливанова Т.Б. О влиянии анестетиков на обмен веществ в клетке // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1970. № 10. С. 155.
  45. Мешалкин Е.Н. Наркоз и ведение операционного периода при операциях на сердце / Труды 1-го съезда хирургов Российской Федерации. Л, 1959. С. 341-347.
  46. Рябов Г.А., Гологорский В.А. Общая анестезия и кровообращение // Анестезиол. и реаниматол. 1978. № 6. С. 3-10.
  47. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология и патологические интеграции в нервной системе // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. № 1. С. 4-9.
  48. Куликов В.П., Доронина Н.Л., Гатальский К.К. Реакция мозговой гемодинамики на физическую нагрузку низкой интенсивности // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94, № 7. С. 790-798.