

ТЯЖЕСТЬ И УРОВЕНЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОРГАНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

М. А. Бабаев, А. А. Еременко, С. Л. Дземешкевич
РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва
Analysis of Severity and Postoperative Mortality in Patients with Multiorgan Insufficiency after Various Intraoperative Complications in Cardiac Surgeries with Cardiopulmonary Bypass
М. А. Babaev, A. A. Eremanenko, S. L. Dzemeshevich
Academician B.V. Petrovsky
Russian Scientific Surgery Center, Moscow, Russia

Analysis of laboratory indexes within 1–2 days after surgery confirms that the severest intraoperative complications leading to multiorgan insufficiency and increasing mortality are: cardiogenic shock, anaphylactic shock, prolonged cardiopulmonary bypass with hemorrhage, massive blood loss, myocardial infarction, disseminated intravascular clotting.

Введение. Одним из наиболее грозных осложнений сердечно-сосудистых операций, выполняемых в условиях ИК, является синдром полиорганной недостаточности (СПОН) (А. Н. Зильбер, 2000 г.). Летальность при СПОН у кардиохирургических больных превышает 50% и во многом зависит от числа вовлеченных в патологический процесс систем органов. Особое место в изучении СПОН занимает проблема влияния интраоперационных осложнений на тяжесть состояния пациентов и уровень летальности в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В основу работы положено исследование 430 больных, которым выполнены различные операции в условиях ИК, сопровождавшиеся интра- и послеоперационными осложнениями. Среди пациентов 77% мужчин и 23% женщин в возрасте от 16 до 75 лет. СПОН рассматривали при наличии дисфункции 3-х и более систем органов. О наличии дисфункции различных систем органов судили по клинико-лабораторным признакам принятой классификацией R. Bone 1996 г. Степень тяжести органной дисфункции определяли по шкале J. C. Marshall (1995 г.).

По количеству пораженных органов и систем, а также причинам, приводящим к возникновению СПОН, больные были разделены на две группы:

- группа 1-я (n=275) – с поражением более 5 органов и систем (длительный ИК с кровопотерей, массивная кровопотеря, ИМ/КГШ, ДВС-синдром, анафилактический шок),
- группа 2-я (n=155) – 3–5 органов и систем (аллергические реакции, СОПЛ, гемолиз, длительный ИК). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, видам оперативных вмешательств.

Результаты. Из таблицы 1 видно, что наибольшая выраженность СПОН по шкале J. C. Marshall в первые послеоперационные сутки наблюдается у пациентов 1-ой группы.

Данные осложнения чаще других приводят к летальным исходам. Максимальное число летальных исходов наблюдалось при кардиогенном шоке, массивной кровопотере, инфаркте миокарда, анафилактическом шоке и длительном ИК с кровопотерей.

В группах 1 и 2 была изучена степень поражения органов и систем в зависимости от причин возникновения СПОН (табл. 2). Тяжесть поражения органов и систем органов у пациентов 1-й группы выражена достоверно больше, чем у больных 2-й группы. В обеих группах отмечена наибольшая заинтересованность сердечно-сосудистой системы (ССН), ЦНС и системы дыхания (ДН).

Как видно из результатов приведенных в таблице 3, у пациентов 1-ой группы значения большинства клинико-лабораторных показателей в послеоперационном периоде были достоверно повышены, по сравнению с больными 2-ой группы. Исключения составили индекс оксигенации, который был снижен в обеих группах и достоверно не отличался между ними и уровень общего билирубина, который был повышен в обеих группах. Значения амилазы и креатинина крови были достоверно выше во 2 группе.

Таблица 1
Степень тяжести по шкале Маршала, количеству пораженных систем органов и уровню летальности при различных интраоперационных осложнениях

Осложнения	Баллы	К-во пор. орг.	% лет.
1-я группа			
Кардиогенный шок	15,4±1,3	5,9±0,6	78%
Массивная кровопотеря (62±11 мл/кг)	13,5±1,1	5,9±0,3	63%
Инфаркт миокарда с нар. гемодинамики	14,5±1,8	5,5±0,5	50%
Дл. ИК и кров. (269±36 мин., 42±5,2 мл/кг)	13,7±0,5	5,8±0,4	50%
Анафил. шок	15±0,4	6,5±0,5	50%
ДВС-синдром	15,1±1,0	6,5±0,6	33%
2-я группа			
Аллерг. р-ции	12,6±0,5	5,4±0,7	40%
Дл. ИК	12,1±0,9	5,3±0,2	36%
Гемолиз	11,2±1,0	5,0±0,6	33%
СОПЛ	10,2±0,7	4,5±0,3	28%
r	0,929, при p=0,000		

Таблица 2
Сравнение степени поражения органов и систем органов при различных интраоперационных осложнениях

Ослож.	ССН	ДН	Печ. Н	Поч. Н	Нар. Св.	ЦНС
1-я	3,2±0,2	2,8±0,004	1,5±0,1	2±0,2	1,4±0,1	3,3±0,2
2-я	2,7±0,2	2,4±0,2	1,1±0,2	1,4±0,2	0,7±0,1	2,7±0,2
p	0,01	–	0,05	0,05	0,000	0,05

Таблица 3
Сравнительный анализ лабораторных показателей у больных со СПОН после воздействия различных интраоперационных осложнений

Показатель	Значения показателей в группах		
	1-я	2-я	p
Лактат арт. ммоль/л	8,5±0,5	6,8±0,5	0,05
Об. Белок г/л	52,4±0,8	56,9±1,7	0,03
Альбумин г/л	29,9±0,6	32,4±0,8	0,03
АСТ ед/л	311±34	220±22	0,05
АЛТ ед/л	354±81	122±68	0,05
КФК ед/л	977±110	661±60	0,05
ЛДГ ед/л	1394±84	1110±92	0,05
Амилаза ед/л	1393±98	1772±110	0,03
Креатинин ммоль/л	211±21	399±22	0,05
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	98,95±12	140±13	0,05

Заключение. Таким образом, анализ лабораторных показателей (в 1–2 сутки после операции) свидетельствует, что неблагоприятными интраоперационными осложнениями, ведущими к развитию СПОН, наиболее тяжелому течению послеоперационного периода и летальным исходам, являются: кардиогенный шок, анафилактический шок, длительный ИК с кровотечением, массивная кровопотеря, инфаркт миокарда, ДВС-синдром.

Литература

1. Зильбер А. Н. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика. Актуальные проблемы медицины критических состояний 2000; 7: 71–91.
2. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the SIRS. Crit.Care Med.1996; 24 (1): 163–172.

ВЛИЯНИЕ БИОРИТМОВ ЭНЕРГОПОТРЕБЛЕНИЯ НА ПИТАТЕЛЬНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

С. А. Гусаренко, В. В. Мороз, Ю. В. Марченков, Д. А. Остапченко Н. В. Розанова

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Influence of Biorhythms of Energy Uptake on Nutritional Status of Patients with Craniocerebral Trauma

S. A. Gusarenko, V. V. Moroz, Yu. V. Machenkov, D. A. Ostapchenko, N. B. Rozanova

V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology RAMS, Moscow

Administration of enteral nutrition according to Harris-Benedict formula leads to overfeeding, hypercatabolism and deterioration of patients' condition. Administration of enteral nutrition according to biorhythms of energy uptake registered by indirect calorimetry normalizes metabolism and adaptational processes, promotes shift from catabolism to anabolism, which is documented by a decrease of incidence of septic complications by 21,8% and mortality by 7,7%

Введение. При тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) происходят значительные изменения метаболизма, выражающиеся в гиперкатаболизме с преимущественным использованием эндогенных энергетических субстратов [2–4]. Суточные колебания уровня энергопотребления (ЭП) схожи с циклическими колебаниями (ритмами) любого биологического процесса [1]. Поэтому необходимо проводить точную оценку уровня ЭП и соответствующее ей обеспечение пластическими и энергетическими веществами. Наличие циркадианной функциональной активности различных физиологических систем и органов рассматривается как один из диагностических критериев состояния здоровья, а нарушение циркадианной ритмичности в форме ее отсутствия или искажения — как показатель предпатологии и патологии [5].

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с ЧМТ путем полноценного обеспечения питательной поддержки с учетом биоритмов энергопотребления.

Материалы и методы. Обследовано 82 больных с изолированной ЧМТ в возрасте от 18 до 60 лет. Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II составила от 18 до 24 баллов. ИВЛ проводилась респиратором «Dräger Evita 2» (Germany), анализ газового состава крови и КЩС проводился на газоанализаторе «ABL-500» (Radiometer, Denmark), показатели биохимического анализа крови и мочи на анализаторе «Mags». Дыхательный коэффициент (RQ) и ритмично изменяющиеся в течение суток показатели уровня расхода энергии (ЕЕ), определялись в режиме реального времени метаболическим монитором «Datex Ahmeda S-5» (USA) методом непрямой калориметрии. Параллельно уровень ЭП рассчитывался по уравнению Гарриса-Бенедикта. Искусственное лечебное питание проводилось растворами Оликлиномель №7 — 1500 мл, (Бакстер, Бельгия) и введением смесей Нутризон-энергия (Нутриция, Голландия).

Больные были разделены на следующие группы:

Группа А (n=42): обеспечение питательного статуса проводилось смешанным питанием в объеме и количестве калорий, согласно полученным данным с экрана метаболического монитора. Определялось количество, длительность и время возникновения пиков ЭП. При выявлении временной закономерности появления пиков энергопотребления составлялась схема введения инфузий, при которой нутриенты вводились за 30 минут до возникновения пиков энергопотребления.

Группа В (n=40): обеспечение питательного статуса проводилось смешанным питанием в объеме и количестве калорий, согласно полученным данным с экрана метаболического монитора. Обеспечение питательного статуса проводилось по обычной схеме.

Результаты и обсуждение. У больных в обеих группах определялись ритмично изменяющиеся в течение суток показатели уровня ЭП. Были выделены пики повышения уровня ЭП, количество которых варьировало от одного до трех в сутки. У 23 % больных отмечался 1 пик, у 46% — 2, а у 31% — 3. Количество и время возникновения пиков ЭП у 91 % исследованных больных было неизменно в течение всего периода наблюдения. Разброс показателей уровня ЭП у больных обеих групп был от 1700 ккал до 4000 ккал в сутки. При сравнении показателей уровня ЭП, полученных методом непрямой калориметрии и рассчитанных по уравнению Гарриса-Бенедикта в 97% случаев были выявлены значительные различия. В 69% уровень ЭП, рассчитанный по уравнению Гарриса-Бенедикта превышал значение, определенное методом непрямой калориметрии. Анализ данных показал, что уровень глюкозы сыворотки крови в обеих группах был выше нормального длительное время, но в группе А он снижался быстрее, чем в контрольной, а баланс белка в

контрольной группе был отрицательным более длительное время, чем в основной. При оценке антропометрических показателей больных в контрольной группе в 47% отмечалось достоверное снижение толщины кожно-жировой складки над трицепсом и снижение массы тела к 10 суткам исследования. В основной группе отмечалось снижение сроков лечения на 26,5%, а числа гнойно-септических осложнений на 21,8%. Анализ летальности больных с черепно-мозговой травмой показал снижение в основной группе на 7,7%.

Внутренний водитель циркадианного ритма имеет собственный период, подстраивающуюся фазу, амплитуду и обладает способностью к перенастройке. В норме циркадианые ритмы синхронизированы с 24-часовым циклом: подстройку внутренних водителей ритма обеспечивает ретиногипоталамический путь — моносинаптический путь от сетчатки к супрахиазмальному ядру гипоталамуса. Ритмы врожденные, эндогенные, т. е. обусловлены свойствами самого организма. Циркадианые ритмы обнаружены у всех представителей животного мира. Суточным колебания подвержены содержания различных веществ в тканях и органах, например глюкозы, натрия и калия в крови, плазмы и сыворотки в крови, гормонов роста и др. Моторная и секреторная деятельность пищеварительного тракта нощаюк и после стимуляции приемом пищи существенно ниже в ночное, чем в дневное, время. Имеется циркадианная ритмичность резорбтивной активности пищеварительного тракта, пищеварительных и не пищеварительных функций печени. По существу, в околуточном ритме колеблются все показатели: эндокринные и гематологические, показатели нервной, мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем. У человека выявлено около 500 функций и процессов, имеющих циркадианную ритмику. В литературе встречаются единичные сообщения об изменении биоритмов под воздействием внешних факторов, в том числе при ЧМТ, и способах оптимизации питательной поддержки с учетом их вариабильности. При использовании завышенных данных уровня ЭП для обеспечения питательного статуса происходит усиление процессов метаболического ответа на заболевание, проявляющееся усилением процессов катаболизма, что значительно ухудшает течение заболевания. Таким образом, проанализировав ритмичность возникновения пиков энергопотребления можно утверждать, что механизмы возникновения пиков ЭП связаны с циркадианными биоритмами, а более быстрая нормализация азотистого баланса способствуют переходу из катаболической стадии в анаболическую. Обеспечение питательного статуса с учетом биоритмов энергопотребления является оптимальным способом коррекции метаболизма у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Выводы.

1. При обеспечении питательного статуса с использованием уравнения Гарриса-Бенедикта нутриенты вводятся в большем количестве, чем это требуется, что приводит к усилению гиперкатаболизма и ухудшает состояние больных с ЧМТ.

2. Обеспечение питательной поддержки с учетом биоритмов энергопотребления, определенных методом непрямой калориметрии, нормализует обменные и адаптационные процессы у больных с черепно-мозговой травмой и способствует переводу катаболической фазы метаболизма в анаболическую, что сопровождается снижением числа гнойно-септических осложнений на 21,8%, сроков лечения на 26,5% и летальности на 7,7%.

Литература

1. Деряга Н. Р., Мошкин М. П., Посный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина: 1985.
2. Попова Т. С. и соавт. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М — Вести; 2002.
3. Тамашавиц Т. Ш. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. 2002.
4. Хорошлов И. Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию. СПб.: Нордмед-издат; 2000.
5. Чернух А. М. Задачи и перспективы развития исследования по хронопатологии и хрономедицине. М.: 1981.

ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМАХ

Е. А. Лебедева, А. Д. Беляевский, С. П. Дашевский, П. А. Житин, А. А. Куртасов

Ростовский государственный медицинский университет, МЛПУ Городская больница скорой медицинской помощи №2, Областная клиническая больница №1, Ростов-на-Дону

Free-Radical Processed in Isolated and Multiple Craniocerebral Trauma

Е. А. Lebedeva, A. D. Belyaevsky, S. P. Dashevsky, P. A. Gzitin, A. A. Kurtasov

Rostov State Medical University, City Emergency Hospital #2, Regional Clinical Hospital #1, Rostov-on-Don

Within the 1st day after trauma decrease in the intensity of free-radical processes is detected in all groups of patients. This occurs due to parallel decrease of free-radical processes and increase of antiradical processes (due to escape of antioxidants from damaged cells). Taking into account that free-radical processes decrease in all groups of patients, this can be considered as compensatory process and adaptation to trauma.

Несмотря на прогрессирующее увеличение познаний в патофизиологии острой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), последняя остается одной из самых частых причин смертности в результате несчастных случаев, и основной причиной смерти в популяции лиц, не достигших 24 летнего возраста [1, 2].

Цель исследования — углубленное изучение механизмов развития метаболических нарушений при тяжелой изолированной и сочетанной ЧМТ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование интенсивности свободнорадикального окисления (СРО) в первые сутки посттравматического периода у 52 пациентов, методом хемилюминесценции (ХС). Критерием включения в исследование являлся уровень сознания по шкале ком Глазго от 12 баллов и ниже. В качестве нормальных значений приняты соответствующие показатели, полученные от 14 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Интенсивность ХС плазмы определялась по методу В.А. Шестакова и соавт. [3] по пяти взаимосвязанным показателям (в относительных единицах): «спонтанный свет» (SpSv); «амплитуда быстрой вспышки» (h); «высота медленной вспышки» (H); «светосумма медленной вспышки» (Sm); «скорость окисления липидов» (Tg). Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICAL 6 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции — медианы и дисперсии — интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили) — Me [LQ; UQ]. Для определения статистической значимости различий количественных признаков двух независимых групп использовался непараметрический метод с применением критерия Манна-Уитни.

Несмотря на сложившееся мнение о постоянно нарастающем оксидативном стрессе у пострадавших с тяжелой ЧМТ, нами получены результаты, свидетельствующие о нарушении таковой закономерности, т. е. о различиях в активности процессов СРО у пострадавших исследуемых групп в первые сутки посттравматического периода. Прежде всего необходимо упомянуть, что период повышения активности свободнорадикальных процессов (СРП) сразу после травмы нами не зафик-

сирован в обеих группах. Напротив, у всех пациентов, поступивших в отделение реанимации в первые сутки после травмы, отмечено снижение интенсивности СРО (см. таблицу).

Достоверное снижение по всем пяти показателям по сравнению с результатами, полученными от здоровых доноров было констатировано у пациентов обеих групп. Вероятнее всего, в наших исследованиях нам не удалось засечь период временного повышения активности СРО. Кровь в наших исследованиях набиралась через 2–3 часа после травмы, и, вероятно, к этому времени происходит максимальная активация антиоксидантной защиты (АОЗ), что и приводит к снижению интенсивности процессов СРО.

Показатель SpSv, определяющий скорость образования активных форм кислорода [4], у пациентов с изолированной травмой регистрирует снижение данной скорости в первые сутки после травмы на 21,17% ($p=0,09$) по сравнению с нормой, у пациентов с сочетанной ЧМТ — на 35,37% ($p=0,03$).

Значение показателя h при поступлении у пациентов с изолированной ЧМТ превышал значение такового у пострадавших с сочетанной ЧМТ на 6,57% ($p=0,05$), однако он был ниже уровня здоровых доноров на 14,54% ($p=0,012$). Этот факт свидетельствует не только о снижении интенсивности образования гидроперекисей в организме, но и порождает мысль о повышенной активности ферментативных систем АОЗ (в частности супероксидсмутазы и каталазы). Возможно это обусловлено выходом антиоксидантных ферментов из разрушенных клеток.

Третий показатель (H) в первые сутки после поступления оказывался у пациентов с СТВИ на 10,53% ниже, чем в группе изолированной ЧМТ ($p=0,04$). Согласно мнения Ю. А. Владимирова и М. П. Шерстнева [5], данный показатель отражает потенциальную способность биологического субстрата подвергаться перекисному окислению, т. е. характеризует резистентность тканей к последнему.

Показатель Sm, отражающий скорость расходования свободных радикалов липидной природы вследствие их взаимодействия с антиоксидантами и обуславливаемый, в первую очередь, уровнем прооксидантов в системе [6], у пациентов с сочетанной травмой был достоверно ниже (на 25,8%, $p<0,005$) значения здоровых доноров. Разница в значениях данного показателя у пациентов с изолированной ЧМТ по сравнению с нормой была равна 6,47% при $p=0,01$.

Пятый показатель ХЛ — tg_{ω} , отражающий отношение количества прооксидантов к скорости свободнорадикального окисления [5], в первые сутки наблюдения оказался более сниженным в группе с сочетанной ЧМТ — на 24,88% ($p=0,005$), в то время как в группе с изолированной ЧМТ снижение было менее выраженным — на 20,41% по сравнению с нормой ($p=0,005$).

Заключение. В первые сутки посттравматического периода наблюдается снижение интенсивности СРП у всех пациентов как с изолированной, так и с сочетанной ЧМТ. Это, с нашей точки зрения обусловлено параллелизмом в течении двух процессов: уменьшении скорости СРО травмированных и повышении активности АОЗ (возможно за счет выхода антиоксидантных ферментов из разрушенных клеток). Учитывая, что снижение показателей, характеризующих способность организма к СРО, отмечается у всех пациентов, формируется мнение о компенсаторном механизме изменений, за счет которого происходит адаптация организма к травме.

Литература

1. Агаджанян В. В. Политравма: проблемы и практические вопросы. Мат-лы Междунар. конф. «Новые технологии в военно-полевой хирургии поврежденных мирного времени». 2006; СПб.; 2006. 4–18.

Данные по исследуемым показателям у пациентов с тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмами

Показатель (отн. ед.)	Показатель здоровых доноров Me (LQ;UQ)	ТВИ (n=25)				СТВИ (n=27)			
		Me	LQ	UQ	p	Me	LQ	UQ	p
SpSv	3,59 (2,82; 4,91)	2,83	2,47	3,47	0,09	2,63	2,32	3,25	0,03
h	74,12 (72,34; 75,42)	63,35	62,35	67,59	0,012	62,50	58,48	64,78	0,005
H	75,88 (74,52; 80,32)	58,96	53,06	62,79	0,005	50,97	49,47	60,66	0,005
Sm	454,21 (451,03; 463,80)	424,82	412,75	432,51	0,01	337,03	316,10	368,58	0,005
Tg	65,05 (64,56; 65,79)	51,77	49,63	53,96	0,005	48,86	43,05	53,67	0,005

Примечание. * p — значимость различий по сравнению с нормой.

- Maldonado M. D., Murillo-Cabezas F., Terron M. P. et al. The potential of melatonin in reducing morbidity-mortality after craniocerebral trauma. *J. Pineal. Res.* 2007; 42 (1): 1–11.
- Шестаков В. А., Бойчевская Н. О., Шерстаева М. П. Хемилюминесценция плазмы крови в присутствии перекиси водорода. *Вопр. мед. химии* 1979; 23 (2): 132–137.
- Владимиров Ю. А., Проскурина Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биол. химии* 2009; 49; 341–388.
- Владимиров Ю. А., Шерстнев М. П. Хемилюминесценция клеток животных. *Итоги науки и техники. Биофизика.* 1989; 24; 176.
- Азарова А. Э. и соавт. Свободно-радикальные процессы в тканях животных, преадаптированных к окислительному стрессу. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Приложение 3.* Ростов-на-Дону; 2005. 63–67.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин,
Б. В. Батоцыренов, И. П. Николаева

ГУ НИИ скорой помощи им. И. И. Джanelидзе,
ФГУ Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии
им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Diagnosis and Treatment
of Acute Lung Injury in Acute Poisonings

G. A. Livanov, A. N. Lodyagin,
B. V. Batotsirenov, I. P. Nikolaeva

I. I. Djanelidze Scientific Research Institute
of Emergency Medicine, Saint-Petersburg
V. A. Almazov Federal Center of Heart,
Blood and Endocrinology, Saint-Petersburg

Patients with acute poisonings with neurotropic toxins present with impairment of lung diffusion and metabolism, deterioration of pulmonary blood flow and accumulation of fluid, even in the absence of acute lung injury. Renal dysfunction, relative hypovolemia deteriorate this condition. Thus acute poisoning with neurotropic toxins associated with a prolonged hypoxia present a risk group for acute lung injury development.

Thoracic impedance measurements and thoracic rheography along with oxygenation index provide with a possibility to timely diagnose elevation of thoracic fluid and promptly diagnose acute lung injury. Utilization of this method made it possible to prevent acute lung injury (except 10 of 784 patients; subsequent treatment was effective in 8 of these 10 patients).

Введение. Острое повреждение легких (ОПЛ) — первая фаза острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). При ОПЛ клинические признаки нарушений функции легких весьма скудны.

Поэтому ранняя диагностика нарушений функции легких позволяет своевременно принимать меры по предупреждению развития наиболее тяжелых форм ОРДС.

Материалы и методы. Обследовано 784 пациента с острыми отравлениями веществами нейротропного действия. Больные поступали в тяжелом состоянии: в коме I–II, с выраженными нарушениями внешнего дыхания. Продолжительность догоспитального этапа составляла от 30 минут до нескольких часов. На догоспитальном этапе проводили комплексную терапию, направленную на поддержание основных параметров жизнедеятельности, включая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

В стационаре оценивали состояние газообмена в легких, систему транспорта кислорода, а также состояние системной гемодинамики, легочного кровообращения, жидкостных секторов организма, гидратации легких оценивали при одномоментном применении интегральной, торакальной реографии и интегральной двухчастотной импедансометрии. Оценивали выделительную, фильтрационную и осморегулирующую функции почек, интенсивность процессов ПОЛ и состояние системы АОЗ, уровень эндогенной интоксикации. Обязательно проводили исследование биосред на наличие предполагаемых токсикантов.

Результаты и обсуждение. У больных с острыми отравлениями ядами нейротропного действия наличие тяжелой токсической и постгипоксической энцефалопатии с

нарушением функции внешнего дыхания, метаболическими нарушениями в миокарде и легких приводило к снижению производительности сердца и нарушению кровообращения в легких. Больные были разделены на две группы: 1-я группа — со сниженной производительностью сердца ($УИ < 37$ мл/м²), 2-я группа — с нормальной производительностью сердца ($УИ > 37$ мл/м²).

В группе больных со сниженной производительностью сердца отмечалось резкое снижение (практически в 3 раза по сравнению с группой с нормальной производительностью сердца) ОСВ в сосудах легких.

В группе больных с нормальной производительностью сердца эти изменения не сопровождалось метаболическими нарушениями в легких. Отношение содержания лактата в артериальной крови к содержанию в венозной было меньше 1,0. В группе больных с низкой разовой производительностью сердца, отношение содержания лактата артериальной к венозной крови составляло более 1,0 и свидетельствовало о нарушении метаболических процессов в легких. Снижение производительности сердца и объемной скорости выброса сопровождалось нарушением тканевой перфузии и свидетельствовало о неэффективности легочного кровотока.

В группе больных с нормальной разовой производительностью сердца отмечали умеренно выраженную гиповолемию и гипогидратацию внеклеточного пространства. Объем торакальной жидкости существенно не превышал нормальных значений.

В группе больных со сниженной разовой производительностью сердца отмечали нарастание объема торакальной жидкости, таким образом, потенциальная угроза развития ОПЛ была наиболее реальна, и лечение данных пациентов включало все мероприятия направленные на предупреждение этой угрозы.

В инфузионную терапию больных включали коллоидно-осмотический препараты гелофузин, а также перфторан. При этом на фоне увеличения УИ снижалась практически в два раза доза катехоламинов у больных, получавших данную поддержку (44 человека).

За счет увеличения центрального объема крови ОСВ увеличилась почти на 50%.

Внутривенная инфузия гелофузина и перфторана приводила к увеличению внутрисосудистого объема к концу введения на 5–7%, тогда как концентрация в плазме показателей, отражающих метаболические процессы в тканях, изменялись более значительно.

На фоне увеличения минутного диуреза после инфузии гелофузина и перфторана концентрация лактата в артериальной крови уменьшалась на 21%, а в венозной крови на 12%. Можно предположить, что на изменение концентрации лактата в крови влияло не столько степень разведения ($Нт$ снижался примерно на 6%), сколько этому способствовало улучшение функции легких, метаболизирующих лактат и увеличение выведения его с мочой. Соответствующую тенденцию наблюдали и в отношении других метаболитов — МДА, каталазы, средних молекул.

Таким образом, гелофузин и перфторан обеспечивали эффективную коррекцию волевических нарушений, поддерживали оптимальный уровень транспорта кислорода.

При проведении инфузионной терапии, чтобы избежать даже кратковременной перегрузки малого круга кровообращения, приступали к введению фуросемида перфузором со скоростью 0,5–1,0 мг/кг/сут., дозу титровали в зависимости от темпа диуреза. Объем вливаемых растворов контролировали с помощью импедансных методов и оценки темпа диуреза.

С целью коррекции метаболических нарушений, вызванных гипоксией и интоксикацией в интенсивную терапию данной категории больных включали субстратный антигипоксикант цитофлавин.

В группе больных с нормальной разовой производительностью сердца после введения цитофлавина значения показателя ОСВ увеличивались на 10%.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с острыми отравлениями ве-

шествами нейротропного действия с нарушением центральной регуляции дыхания и кровообращения в результате действия яда и гипоксии, даже при отсутствии клинических признаков ОПЛ, имеет место нарушение диффузии и метаболических процессов в легких, нарушение легочного кровообращения и накопление торакальной жидкости. Усугубляет данное состояние дисфункция почек, относительная гиповолемия вследствие нарушения регуляции сосудистого тонуса.

Таким образом, показано, что больные с острыми тяжелыми отравлениями ядами нейротропного действия с длительной экспозицией и продолжительной гипоксией являются группой риска по развитию ОПЛ.

Проведенные нами исследования показали, что наряду с индексом оксигенации — кардинальным критерием ОПЛ, данные импедансометрии и торакальной реографии, определяющие развитие легочной гипергидратации, являются более ранним и точным свидетельством развития легочной патологии. Использование приведенной методики диагностики и терапии, позволяло предотвращать развитие ОПЛ. Лишь у 10 из 784 пациентов, несмотря на проведенную терапию в полном объеме, предотвратить развитие ОПЛ не удалось. В 8 из этих 10 случаях последующее лечение было успешным.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИЕМА «МОБИЛИЗАЦИИ АЛЬВЕОЛ» ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГАЗООБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ

**Ю. В. Марченков, В. В. Измайлов,
Е. М. Антошина, В. В. Мороз**

**НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского РАМН, Москва**

Alveolar Recruitment Maneuvers for Correction of Gas Exchange in Patients with Complicated Thoracic Trauma

**Yu. V. Marchenkov, V. V. Izmajlov,
E. M. Antoshina, V. V. Moroz**

**V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology RAMS, Moscow**

Thus, current investigation proved that alveolar recruitment maneuvers improve respiratory and hemodynamic indexes in both groups, but the degree of this effect is different. The earlier hermetization of lungs in patients with ARDS and pneumothorax is achieved and the earlier recruitment maneuver is used, the better is the result in terms of quality and duration of its effect. Recruitment maneuvers provided with a possibility to decrease the incidence of complications in this groups of patients and decrease duration of respiratory support and intensive care unit stay in the main groups. Mortality in group BI was 27,8%, in the control group BII — 33,3%, in the other control group AII — 31,6%. Combination of VIPAP and alveolar recruitment increased the efficacy of the recruitment and decreased mortality down to 21,1%.

Острое повреждение легких (ОПЛ) до настоящего времени остается одной из актуальных проблем реаниматологии. Довольно часто острое ОПЛ сопровождается развитием пневмоторакса, либо в результате прямого повреждения легких, либо как осложнение ИВЛ. В этой ситуации клиницистам приходится решать две взаимосключающие задачи. С одной стороны, для обеспечения удовлетворительной оксигенации требуется создание достаточно высоких уровней давления в дыхательных путях, что в свою очередь поддерживает наличие пневмоторакса и задерживает его купирование, с другой стороны, длительная негерметичность легких не позволяет у этих больных применить высокоэффективные методы респираторной терапии, такие как «мобилизация альвеол» (МА), пропозиция, высокое положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), что приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности. Кроме того подбор оптимального ПДКВ в результате проведения МА (декрементный способ) в настоящее время считается наиболее точным.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с острым повреждением легких и сопутствующим пневмотораксом с использованием вентиляции легких с двумя фазами положительного давления в дыхательных путях и приема «мобилизации альвеол».

Материалы и методы. Обследовано 74 больных (43 — М, 31 — Ж; возраст $39,2 \pm 13,7$, от 19 до 56 лет), получавшие ИВЛ в связи с ОДН, причиной которой являлось прямое повреждение легких вследствие тяжелой тупой и сочетанной травмой грудной клетки. Диагноз ОПЛ выставлялся на основании классификации, предложенной НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (Мороз В. В., 2007). Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II при поступлении составила 18,22 баллов. Все больные получали респираторную поддержку респираторами «Evita-2» и «Evita-4» («Dräger», Germany). Для определения показателей газового состава и кислотно-щелочного равновесия крови использовали газоанализатор «ABL-500» с оксиметром «OSM-3» фирмы «Radiometer» (Дания). Гемодинамические измерения проводили инвазивно — термодилуционным методом с применением аппарата «Pulson Piccoplus» (Germany) на всех этапах исследования. Больные были разделены на следующие группы: Группа А: VIPAP ($n=38$). Подгруппа А I: VIPAP+МА ($n=19$), где изначально проводили респираторную поддержку в режиме VIPAP. После ликвидации пневмоторакса применяли «мобилизацию альвеол» несколько раз в сутки. Подгруппа А II: VIPAP без МА (контрольная) ($n=19$), где изначально проводили респираторную поддержку в режиме VIPAP. После ликвидации пневмоторакса МА не применяли. Группа В: SIMV ($n=36$). Подгруппа В I: SIMV+МА ($n=18$), где изначально проводили респираторную поддержку в режиме SIMV. После ликвидации пневмоторакса применяли МА несколько раз в сутки. Подгруппа В II: SIMV без МА (контрольная) ($n=18$), где изначально проводили респираторную поддержку в режиме SIMV. После ликвидации пневмоторакса МА не применяли. Показанием для проведения МА служило снижение индекса оксигенации ниже 250 мм рт. ст. при ПДКВ 5–8 см водн. ст. и $FiO_2 > 0,5$, не поддающееся коррекции стандартными методиками. Между исследуемыми группами и подгруппами не было достоверных отличий по исходной тяжести состояния, основным физиологическим показателям и степени выраженности дыхательной недостаточности.

Результаты и обсуждение. У исследуемых больных на VIPAP пиковое давление (Рпик) для обеспечения одинакового дыхательного объема было достоверно ниже, чем на SIMV ($17,9 \pm 2,3$ см водн. ст и $23,4 \pm 2,0$ соответственно, $p < 0,05$). Регуляция инспираторного давления в дыхательных путях и возможность спонтанного дыхания в любую фазу дыхательного цикла при VIPAP позволяет контролировать Рпик в альвеолах, уменьшая сброс воздуха через дренажи и способствует более быстрой герметизации легких ($4,8 \pm 2,3$ суток на SIMV против $3,1 \pm 1,33$ на VIPAP, $p < 0,05$), что позволило в ранние сроки развития ОПЛ проводить «маневр открытия легких». У всех больных групп А I и В I после купирования пневмоторакса и выполнения «мобилизации альвеол» через 30 минут привело к достоверному увеличению оксигенации артериальной крови, росту сатурации, торакопюльмональной податливости, снижению шунтирования. Однако длительность и стойкость улучшения исследуемых значений в разных группах была неодинакова. Индекс оксигенации у больных на VIPAP увеличился с $243 \pm 11,2$ до $318 \pm 12,1$ ($p < 0,01$) и оставался достоверно высоким в течение 5–6 часов после проведения МА ($271 \pm 11,9$, $p < 0,05$). В группе SIMV достоверные изменения изучаемых показателей сохранялись значительно меньше (в течение 2–3 часов) — индекс оксигенации сначала увеличился до $277 \pm 13,2$ мм рт. ст, $p < 0,05$, а затем, возвращался к исходным значениям $254 \pm 12,3$ мм рт. ст. Показатель торакопюльмональной податливости в группе А I через 30 минут после МА увеличился с $48,8 \pm 3,2$ мл/см водн. ст. до $68,7 \pm 3,6$ мл/см водн.ст и также оставался достоверно высоким по отношению к исходному этапу $56,2 \pm 3,1$ мл/см водн. ст. ($p < 0,05$) в отличии от группы В I ($50,2 \pm 3,6$ мл/см водн. ст.). Q_s/Q_t снизился в группе А I с $20,2 \pm 2,3$ до $13,6 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$ и через 6 часов составил $16,3 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с группой В I, где достоверное снижение наблюдалось только на первом этапе $16,2 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$. Сатурация увеличилась в обеих исследуемых группах и составила через 30 минут после проведения МА $98 \pm 1,2\%$, $p < 0,01$ и $97,6 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$ соответственно, а через 6 часов оставалась достоверно высокой только в группе А I ($96,6 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$). При изучении показателей гемодинамики отмечено увеличение сердечного ин-

декса у больных обеих групп, который через 6 часов возвращался к исходным значениям. По другим гемодинамическим показателям достоверной разницы не было. Для оптимизации газообмена необходимые уровни ПДКВ, определенные в результате МА были выше, чем в контрольных группах при подборе ПДКВ с использованием графического мониторинга.

Заключение. Таким образом, показано, что проведение мобилизации альвеол в обеих группах улучшает основные респираторные и гемодинамические показатели, однако выраженность его эффекта не одинакова в различных группах. Чем раньше происходит герметизация легких у больных с ОПЛ и пневмотораксом, и чем раньше применяется МА, тем лучше результат по качеству и длительности эффекта от его проведения. Меньшая продолжительность респираторной поддержки и времени пребывания в отделение реаниматологии в основных группах была связана с тем, что включение «мобилизации альвеол» в комплекс лечебных мероприятий позволило значительно снизить частоту осложнений, характерных для больных, находящихся на длительной ИВЛ. Летальность в группе В1 составила 27,8%, в контрольной группе ВП — 33,3%, в другой контрольной группе АП имела показатель 31,6%. При сочетании ВПАР и приема «мобилизации альвеол» эффективность последнего значительно выше, что показывает наименьшая летальность, составившая в этой группе больных 21,1%.

Литература

1. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. Общая реаниматология. 2007; III (5–6): 7–9.
2. Kacmarek R. M., Kallet R. H. Should recruitment maneuvers be used in the management of ALI and ARDS? *Respir. Care* 2007; 52 (5): 622–631.
3. Piacentini E., Villagrà A., López-Aguilar J., Blanch L. Clinical review: The implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury. *Crit. Care* 2004; 8 (2): 115–121.
4. Girgis K., Hamed H., Khater Y., Kacmarek R. M. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir. Care* 2006; 51 (10): 1132–1139.

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев

НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Acute Respiratory Distress Syndrome in Pneumonias:
Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

V. V. Moroz, A. M. Goloubev, A. N. Kuzovlev

V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology RAMS, Moscow

According to the classification of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) which was developed at the V.A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, three phases of ARDS can be detected: the 1st (reversible, acute lung injury), the 2nd (progressive respiratory insufficiency), the 3d (terminal). A timely diagnosis of ARDS in pneumonia (Pn) is a problem of great scientific and practical significance: treatment of ARDS is totally different from that of Pn. A multicenter investigation carried out at the V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology confirmed that detection of elevated extravascular lung water index (EVLWI) by means of transpulmonary thermodilution (PiCCOplus), along with other ARDS criteria, in patients with Pn provides us with a possibility to timely diagnose ARDS of early stages in Pn.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — вариант острой дыхательной недостаточности, обусловленный развитием некардиогенного отека лёгких в результате повреждения (дистрофии, некроз, апоптоз) эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран (включая структуры аэрогемиатического барьера) и повышения проницаемости сосудов гемомикроциркуляции при воздействии экзогенных или эндогенных факторов агрессии. Острое повреждение легких (ОПЛ) является ранней, обратимой стадией ОРДС.

У 12–33% больных нозокомиальные пневмонии (НПн) осложняются ОРДС, что значительно ухудшает прогноз и повышает летальность до 80%. Своевременная диагностика

ОРДС при НПн остается проблемой реаниматологии. Стандартные диагностические признаки ОРДС — шкала Мунгау и критерии Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС — позволяют выявить поздние стадии ОРДС при НПн, когда многие методы лечения уже неэффективны.

По данным исследований, проведенных в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в 2008–2010 гг., ОРДС развивается на $3,2 \pm 1,2$ сут НПн у онкологических больных и $3,6 \pm 1,4$ сут у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ). ОРДС 2 ст. развивается у 20,0% онкологических больных и 15,4% травмированных с ТСТ. Следует отметить низкую распространенность ОРДС 2 ст. и значительную распространенность ОРДС 1 ст. — 43,4% у онкологических больных и 32,1% у травмированных с ТСТ. Летальность у онкологических больных составляет 21,0%, у травмированных с ТСТ — 30,7%.

У онкологических больных и пострадавших с ТСТ с НПн отмечается корреляция между выявлением в бронхоальвеолярной лаважной жидкости полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием ОРДС.

Исследования, проведенные в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, показали, что новые технологии оценки степени выраженности отека легких (измерение индекса внесосудистой воды легких, ИВСВЛ), степени нарушения проницаемости легочных капилляров (измерение индекса проницаемости легочных сосудов) и параметров центральной гемодинамики по методике транспульмональной термодилуции, позволяют осуществлять диагностику ранней, обратимой стадии ОРДС при НПн:

- ИВСВЛ >7 мл/кг, острое развитие, индекс оксигенации (ИО) 200–300 мм рт. ст., отсутствие признаков кардиогенного отека легких, отсутствие признаков ОРДС на прямой рентгенограмме органов грудной клетки — острый респираторный дистресс-синдром I стадии на фоне НПн.
- ИВСВЛ >7 мл/кг, острое развитие, ИО <200 мм рт. ст., отсутствие признаков кардиогенного отека легких, признаки ОРДС на прямой рентгенограмме органов грудной клетки — острый респираторный дистресс-синдром II–III стадии на фоне НПн.
- ИВСВЛ ≤ 7 мл/кг, острое развитие, ИО <300 мм рт. ст., отсутствие признаков кардиогенного отека легких, отсутствие признаков ОРДС на прямой рентгенограмме органов грудной клетки — другие причины нарушения оксигенации, помимо ОРДС.

Индекс проницаемости легочных сосудов не рекомендуется использовать для оценки степени проницаемости при отеке легких на фоне НПн: информативность данного показателя низка, физиологические значения нуждаются в пересмотре. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции информативна исключительно в диагностике поздних стадий ОРДС при НПн. Кроме того, ОРДС при НПн в большинстве случаев не проявляется типичными рентгенологическими изменениями.

Своевременная диагностика ранней стадии ОРДС при НПн позволяет начать лечение ОРДС под контролем ИВСВЛ и параметров центральной гемодинамики. В лечение ранней стадии ОРДС при НПн рекомендуется включать следующие элементы: «безопасная» ИВЛ, «открытие альвеол» (4–5 р/сут, любая методика); кортикостероиды (метилпреднизолон 30 мг/кг/сут в/в болюсно в течение первых 24–48 ч); N-ацетилцистеин (300 мг в/в 2 р/сут); антигистаминные (супрастин 20–40 мг в/в болюсно), ограничение инфузионной терапии с включением в ее состав перфторана 200–600 мл/сут в/в в течение 24–72 ч (под контролем ИВСВЛ, показателей преднагрузки и параметров центральной гемодинамики); лаваж трахеобронхиального дерева с перфтораном (3–4 р/сут).

Применение данного комплекса лечебных мероприятий позволяет избежать прогрессирования I стадии ОРДС во II–III стадии ОРДС у 76,9% онкологических больных и 72,7% пострадавших с ТСТ; уменьшить продолжительность искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении реаниматологии, а также добиться цифр летальности, сопоставимых

с описанными в доступной нам литературе результатами в аналогичных категориях больных и травмированных.

Литература

1. Мороз В. В., Голубев А. М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология* 2006; II (4): 5–7.
2. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология* 2007; III (5–6): 7–9.
3. Moroz V. V., Goloubev A. M., Kuzovlev A. N. Acute respiratory distress syndrome: new classification. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 14 (1): 46.
4. Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Смелая Т. В. Острое повреждение легких при пневмониях (обзор). *Общая реаниматология* 2008; IV (3): 77–82.
5. Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н. Отек легких: классификация, механизмы развития, диагностика. *Общая реаниматология* 2009; V (1): 83–89.
6. Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Голубев А. М. и соавт. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология* 2009; V (6): 5–12.

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В КЛЕТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ

В. В. Мороз¹, А. К. Жанатаев², Е. А. Мягкова¹, А. Д. Дурнев², Д. А. Остапченко¹, В. И. Решетняк¹

¹ НИИ общей реаниматологии

им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва

Markers of DNA-Damage in Blood Cells of Patients with Traumatic Injury

V. V. Moroz¹, A. K. Zhanataev², E. A. Myagkova¹, A. D. Durnev², D. A. Ostapchenko¹, V. I. Reshetnyak¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences

² V. V. Zakusov Research Institute of Farmakology, Russian Academy of Medical Sciences

The first two weeks after trauma, the intensification of the DNA-damage in blood cells was observed in patients with TBI (traumatic brain injury), TBI+SMT (severe multiple trauma) and SMT. The differences in levels of DNA-damage, apoptotic and necrotic DNA-comets in blood cells of patients with TBI and SMT were revealed:

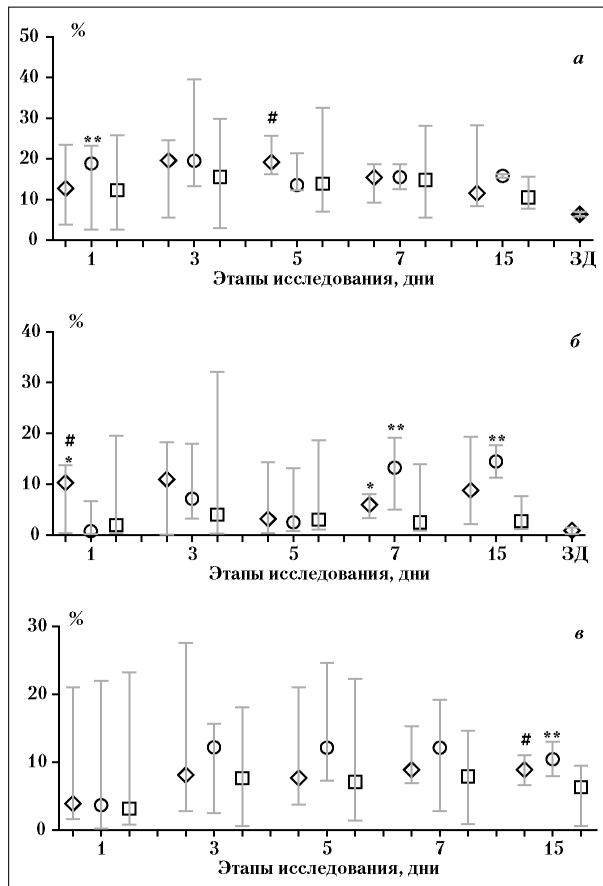
- patients with TBI had the increased DNA damage with a significant increase of the intensification of apoptosis, and a significant percentage of necrotic DNA-comets.
- patients with SMT had the increased DNA-damage that associated predominantly with percentage of necrotic DNA-comets. The percentage of apoptotic DNA-comets increased slightly.

The increase of percentage apoptotic DNA-comets was associated with the intensification of apoptosis, supposedly by common mechanisms and central genesis that resulted to DNA-damage in blood cells. Combination TBI and SMT resulted to the intensification of DNA-damage of blood cells in comparison with DNA-damage in TBI group or SMT group.

Введение. Изучение процессов повреждений ДНК при различных травмах представляется перспективным с точки зрения возможности влияния на патологический процесс. Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить важную роль повреждений ДНК в развитии органной дисфункции у пострадавших с травмой. В проведенных нами ранее исследованиях было показано, что у больных с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) наблюдается увеличение поврежденности ДНК в клетках крови и усиление процессов клеточной гибели.

Цель работы — оценить уровень цитологических маркеров повреждений ДНК, апоптоза и некроза в клетках крови пострадавших с травмой.

Материалы и методы. В исследование были включены 51 пострадавший (37 мужчин и 14 женщин), перенесших тяжелую травму и кровопотерю (18–45 мл/кг) с нарушением гемодинамики. Средний возраст больных составил 38,3±13,2 лет (от 20 до 72 лет), средняя масса тела больных составила



Уровень ДНК повреждений (%ДНК в хвосте ДНК-комет (а), апоптотических ДНК-комет (б), некротических ДНК-комет (в) на различных этапах исследования (значения представлены как медиана со стандартным отклонением).

◇ — ЧМТ; ○ — ЧМТ+ТСТ; □ — ТСТ; ◆ — 3Д — здоровые доноры. * — $p < 0,05$ — значимые различия между пострадавшими с ЧМТ и ЧМТ+ТСТ; ** — $p < 0,05$ — значимые различия между пострадавшими с ЧМТ+ТСТ и ТСТ; # — $p < 0,05$ — значимые различия между пострадавшими с ЧМТ и ТСТ.

77,5±10,6 кг (от 50 до 130 кг). Величину кровопотери определяли косвенно — в соответствии с объемом травмы, и непосредственно — на основании данных, полученных в результате проведения оперативных вмешательств. Все больные были разделены на 3 группы: больные с изолированной черепно-мозговой травмой (ЧМТ — 11 человек), больные с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) без ЧМТ (30 человек), больные с тяжелой сочетанной травмой, осложненной черепно-мозговой травмой (ЧМТ+ТСТ — 10 человек). Тяжесть состояния оценивали в баллах по шкале АРАСНЕ II в течение всего периода пребывания в реанимационном отделении. Среднее значение для всей группы при поступлении составило 13,5±6,2 баллов: ЧМТ — 13,2±7,3; ТСТ — 15,2±4,9; ЧМТ+ТСТ — 12,0±6,5. Контрольную группу составили 18 практически здоровых людей (8 мужчин, 10 женщин) в возрасте 31,9±3,7 года.

Образцы крови (2 мл) смешивали с равным объемом среды RPMI-1640, содержащей 10% диметилсульфоксид, замораживали и хранили до анализа при минус 20°С. Определение ДНК-повреждений, апоптоза и некроза изолированных клеток крови пациентов проводили методом гель-электрофореза отдельных клеток (метод «ДНК-комет»). Суть метода заключается в регистрации различной подвижности в постоянном электрическом поле ДНК и возможных ее фрагментов из лизированных клеток, заключенных в агарозный гель. При этом ДНК мигрирует к аноду, формируя электрофоретический след, напоминающий «хвост кометы», параметры которого зависят от степени поврежденности ДНК и активности репара-

тивных процессов. Метод позволяет дифференцировать на препаратах апоптотические и некротические клетки. Исследование проводили при поступлении в реанимационное отделение, на 3-й, 5-е, 7-е и 15-е сутки.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Вилкоксона путем сравнения показателей в динамике у больных на различные сутки наблюдения. Подсчет и сравнение медианы (М) значений исследуемых показателей и среднеквадратического отклонения (\pm SD) между контрольной группой и пострадавшими, а также группами пациентов, осуществляли с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Средние показатели поврежденности ДНК, оцениваемых по показателю %ДНК в хвосте комет, для всей группы пострадавших на всех этапах исследования оказались статистически значимо выше (1-й день — 14,4 \pm 5,8; 3-й день — 19,7 \pm 7,7; 5-й день — 17,8 \pm 5,9; 7-й день — 15,6 \pm 3,4; 15-й день — 14,1 \pm 5,8) по сравнению с показателем для здоровых доноров — 6,4 \pm 2,3% (p <0,01). На рис. а представлен анализ данных между группами больных на этапах исследования. Выявлены значимые различия между группами с ЧМТ+ТСТ и ТСТ на первые сутки исследования (18,9 \pm 6,6 против 12,3 \pm 2,3, p =0,03) и между — ЧМТ и ТСТ на пятый день (19,2 \pm 4,1 против 13,9 \pm 6,3%, p =0,03), соответственно.

Средние показатели уровня апоптотических ДНК-комет для всей группы пострадавших на этапах исследования оказались статистически значимо выше (1-й день — 5,4 \pm 5,5, p <0,05; 3-й день — 8,6 \pm 6,2, p <0,01; 5-й день — 5,4 \pm 4,9, p <0,05; 7-й день — 7,8 \pm 5,5, p <0,01; 15-й день — 9,0 \pm 5,8, p <0,01) по сравнению со здоровыми донорами — 0,9 \pm 0,4. На рис. б представлены данные по апоптотическим ДНК-кометам в группах на этапах исследования. Достоверно высокий уровень апоптотических комет на первые сутки исследования выявлен у пострадавших с ЧМТ (10,3 \pm 4,7%) по сравнению с больными с ЧМТ+ТСТ и ТСТ (0,8 \pm 2,5, p <0,05 и 2,0 \pm 4,3%, p <0,05, соответственно). На 7-е сутки исследования уровень апоптотических комет в группах пациентов с ЧМТ и ЧМТ+ТСТ оказались значимо выше по сравнению с пациентами с ТСТ (6,0 \pm 2,0, p =0,03 и 13,3 \pm 5,9%, p <0,05 против 2,5 \pm 4,5%, соответственно). У пациентов с ЧМТ+ТСТ на 15-е сутки исследования выявлены значимые различия в показателе по сравнению с группой с ТСТ (14,5 \pm 4,5 против 2,8 \pm 2,4%, p <0,05).

У здоровых доноров в крови не выявляются некротические ДНК-кометы. У исследованных пострадавших некротические кометы наблюдались на всех сроках исследования: 1-й день — 6,1 \pm 5,5; 3-й день — 9,7 \pm 6,1; 5-й день — 10,9 \pm 5,6; 7-й день — 10,1 \pm 4,5; 15-й день — 8,0 \pm 2,8%. Средние показатели по группам представлены на рис. в. Статистически значимые различия между группами выявлены на 15-е сутки исследования. У пациентов с ЧМТ и ЧМТ+ТСТ показатель оказался выше по сравнению с показателем для пациентов с ТСТ (8,9 \pm 1,2 и 10,5 \pm 3,6 против 6,3 \pm 3,0%, p <0,05, соответственно).

Установлено увеличение поврежденности ДНК, усиление процессов апоптотической гибели и появление некротической гибели клеток крови при ЧМТ, ЧМТ+ТСТ и ТСТ. У пострадавших с ТСТ в сочетании с ЧМТ наблюдается достоверно высокий уровень ДНК-повреждений на первые сутки исследования, по сравнению с больными с ТСТ без ЧМТ. Сходная тенденция отмечена на 3 и 15-е сутки, хотя различия и не достигают статистической значимости. Более ярко выражены различия между группами пострадавших при оценке апоптотических ДНК-комет. У больных с ЧМТ на 1-е и 7-е сутки, а с ЧМТ+ТСТ на 7-е и 15-е сутки уровень апоптотических комет статистически достоверно выше, чем у пострадавших с ТСТ. Сходная тенденция отмечена на 3-е сутки. Уровень апоптотических ДНК-комет у пострадавших с ТСТ постепенно снижается, начиная с 3 суток и достигает первоначальных значений к 15 суткам. В то время как у больных с ЧМТ повышенный уровень апоптотических ДНК-комет сохраняется на протяжении всех этапов наблюдения, а у пострадавших с ЧМТ+ТСТ данный показатель достоверно значимо возрастает к 7 и 15 суткам. Отмечается статистически значимое повышение уровня некротических ДНК-комет у пострадавших с ЧМТ и ЧМТ+ТСТ по сравнению с ТСТ только на 15-е сутки и очевидная тенденция к увеличению этого показателя наблюдается на 3, 5 и 7-е сутки.

КОМПОНЕНТЫ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Е. В. Острякова¹, Л. И. Мухаметова², Д. А. Гулин², Н. В. Середавкина¹, Н. Л. Патрышева³, Л. И. Патрышев³, Е. Н. Александрова¹, Р. В. Айсина², Т. М. Решетняк¹

¹ НИИР РАМН, Москва

² Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

³ ИБХ им. акад. М. М. Шемякина

и Ю. А. Овчинникова, Москва

Fibrinolysis Components in Antiphospholipid Syndrome

E. V. Ostryakova¹, L. I. Mykhametova², D. A. Gulina², N. V. Seredavkina¹, N. L. Patrysheva³, L. I. Patryshev³, E. N. Alexandrova¹, R. V. Ajsina², T. M. Reshetnyak¹

¹ Scientific Research Institute

of Rheumatology RAMS, Moscow

² Faculty of Chemistry of the M. V. Lomonosov

Moscow State University, Moscow

³ acad. M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov

Institute of Biological Chemistry, Moscow

4G/4G and 4G/5G polymorphisms in IAP-1 gene leading to an increase of its expression, were detected in 53 of 63 patients. In 41 of them this polymorphism was associated with an increase of IAP-1 and in 42 — with thromboses (venous and/or arterial). Thus, these results indicate a relation between IAP-1 polymorphism, its increased level and thrombosis risk in patients with antiphospholipid syndrome.

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) — симптомокомплекс, проявляющийся тромбозом сосудов различной локализации и калибра при обязательном наличии в крови антифосфолипидных антител (аФЛ). К серологическим маркерам АФС, согласно Международным диагностическим критериям, отнесены: антитела к кардиолипину (аКЛ) и/или волчаночный антикоагулянт (ВА), и/или антитела к β_2 гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1). В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано стратифицировать больных АФС по следующим категориям: I — выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации); IIa — только ВА; IIb — только аКЛ; IIc — только анти- 2-ГП1.

По современным представлениям, аФЛ не только серологический маркер, но и важный патогенетический медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС — тромбоза, акушерской патологии, цитопений и др. В целом, аФЛ обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции. Взаимодействие аФЛ с фосфолипидами клеточных мембран — сложный феномен, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы. Однако только синтез аФЛ у человека не может спровоцировать клинически значимые нарушения гемостаза, приводящие к развитию АФС. Это послужило основанием для гипотезы «двойного удара» (*two-hit hypothesis*), согласно которой аФЛ («первый удар») создают условия для гиперкоагуляции, а формирование тромба индуцируется дополнительными медиаторами («второй удар»), усиливающими активацию каскада свертывания крови, уже вызванную аФЛ. Тромбозы, связанные с неполноценным фибринолизом, были описаны у больных системной красной волчанкой (СКВ) и аФЛ. Клинические проявления АФС очень разнообразны и связаны с калибром и локализацией тромбоза. Остаётся не ясным, какие факторы (генетические и/или связанные с окружающей средой) приводят к образованию аФЛ. Также как и вопрос, почему только определённые индивидуумы с аФЛ развивают клинические проявления АФС. Не понятно, почему у одного больного отмечаются только артериальные тромбозы, у другого венозные, при этом чаще при АФС — венозный тромбоземболизм.

Цель исследования — оценить роль компонентов фибринолиза в формировании тромботического статуса у больных АФС.

Материалы и методы. В исследование включено 63 пациента с АФС (47 жен., 16 муж.; возраст — 16–70 лет, средний возраст 35,9 лет; продолжительность заболевания от 0,5 до 40

лет), 28 (44,5%) из которых имели системную красную волчанку (СКВ) и 35 (55,5%) больных АФС, без каких-либо аутоиммунных заболеваний. Полиморфизм гена ИАП-1 определялся методом полимеразной цепной реакции. Активность ИАП-1 определяли, добавляя к плазме избытка тканевого активатора плазминогена (тАП) и измеряя сопряженным методом остаточную активность тАП, которая обратно пропорциональна концентрации ИАП-1.

Результаты. Высокий уровень ИАП-1 был у 49 (77,8%), нормальный — у 14 (22,2%) пациентов. У 54 (85,7%) пациентов обнаружены тромбозы, из них венозные — у 29 пациентов (53%), артериальные — 14 (25%), сочетанные — 11 (22%) соответственно. Полиморфизм 4G/4G ИАП-1 имели 22 пациента (34,9%), 4G/5G — 31 (49,2%), 5G/5G — 10 (15,9%) соответственно. Повышенный уровень ИАП-1 был у 16 пациентов с полиморфизмом 4G/4G, 25 с 4G/5G и 8 с 5G/5G, нормальный — у 6, 6 и 2 пациентов соответственно. Венозные тромбозы в анамнезе были у 11 пациентов с полиморфизмом 4G/4G, 14 — с 4G/5G, 4 — с 5G/5G, только артериальные — у 5, 5 и 4 пациентов и сочетанной локализации — у 2,8 и 1 больных соответственно.

Выводы. Полиморфизмы 4G/4G и 4G/5G в гене ИАП-1, приводящие к увеличению экспрессии ИАП-1, выявлены у 53 из 63 пациентов с АФС, у 41 из них этот полиморфизм сочетался с повышением уровня ИАП-1 и у 42 — выявлялись тромбозы (венозные и/или артериальные). Таким образом, результаты указывают на связь между генетическим полиморфизмом ИАП-1, его повышенным уровнем и риском развития тромбоза у пациентов с АФС.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: АНАЛИЗ ЧЕТЫРЕХЛЕТНЕГО ОПЫТА

Г. П. Плотников, Д. Л. Шукевич, Е. В. Григорьев,
Г. В. Моисеенков, Л. С. Барбараш

УРАМН НИИ Комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Analysis of 4 Years` Experience
of Renal Replacement Therapy in Cardiac Surgery Patients

G. P. Plotnikov, D. L. Shukevich, E. V. Grigorjev,
G. V. Moiseenkov, L. S. Barbarash

Scientific Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases,
Siberian Branch of RAMS, Kemerovo

Prolonged renal replacement therapy with an early start after surgery («extrarenal» indications) is one the modern and effective methods of intensive therapy in patients after cardiac surgeries. Organization of an extracorporeal treatment group for renal replacement therapy staffed with intensive care doctors is advisable in intensive care units with more than 12 beds and more than 1000 cardiac surgeries with cardiopulmonary bypass in a year. Investigations into this problem should be continued.

Введение. Последнее десятилетие появляется все больше сообщений, касающихся положительного эффекта продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) при тяжелом сепсисе, септическом шоке. Возрастает интерес к применению данных методик у кардиохирургических пациентов с полиорганной недостаточностью с целью ее предупреждения и раннего интенсивного лечения. Однако остаются дискуссионными выбор метода и сроки инициации ПЗПТ в периоперационном периоде, организационные моменты обеспечения.

Цель исследования — анализ четырехлетнего опыта применения различных методик ПЗПТ у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

Материалы и методы. За 2007–2010 гг. проведено 454 процедуры у 235 пациентов после прямой реваскуляризации миокарда (42,9%) и коррекции приобретенных пороков сердца (57,1%). Средний возраст 57,3±17,3 лет (min 22 max 78). Использовали гемопроцессоры «PRISMA» (n=287) и «PRISMAflex» (n=166). Венозный доступ посредством двухпросветных катетеров 11 и 12 Fg, преимущественно через бедренную (87%) или правую подключичную (13%) вену, средняя скорость кровотока — 150 мл/мин. Преобладали процедуры ге-

мофильтрации — 303 (66,9%) и гемодиализа — 132 (29,2%). Аппаратный плазмаферез — у 7 пациентов (1,5%), гемодиализ у 11 (2,4%) по методике SLED. В течение процедур гипокоагуляция обеспечивалась дозированным введением гепарина (94,9%), под контролем АСТ с поддержанием его значений в диапазоне 180–200", а так же изолированная цитратная антикоагуляция раствором PRISMOCITRATE 10/2 в 5,1% случаев. У 21 (8,9%) пациента с септическим шоком проводилась высокообъемная гемофильтрация (55,5±10,5 мл/кг/час) в режиме 100% постдилюции, у остальных (91,1%) — среднеобъемная (33,7±12,3 мл/кг/час) со 100% предилюцией; до купирования ацидоза — бикарбонатным субститутом, в последствии — чередованием в соотношении 1:1 с лактатным (при отсутствии противопоказаний). Дефицит жидкости составлял в среднем не более 50 мл/ч, и определялся текущими показателями гемогидродинамического статуса, в том числе и внесосудистой воды легких у 42 (17,9%) пациентов (Piccoplus+VoLEF). У 84 (35,7%) инициация ПЗПТ была позднее 24 ч (42,5±10,9 часа) послеоперационного периода, в 2-х случаях (0,85%) при критической гиперкалиемии — интраоперационно, у остальных 149 (63,5%) — в первые сутки (14,3±9,9 часов). Средняя продолжительность процедур ПЗПТ составляла 38,5±10,5 часов. В 83 (35,3%) случаях потребовалось повторное проведение (не связанное с техническими проблемами) по медицинским показаниям, не ранее чем через 8 ч после окончания предыдущей. Поводом для инициации после 24ч служили классические «почечные» показания (гиперкалиемия, отек легких, критическая уремия, олигоанурия), для ранней инициации — совокупность признаков реперфузионного синдрома и системного воспалительного ответа (гипертермия, лейкоцитоз, ацидоз, гипергликемия) и острого повреждения легких: количество баллов по шкале LIS≥1,5 и/или увеличение в динамике значений индексов внесосудистой воды легких, проницаемости легочных капилляров.

В детской кардиохирургии проведен ретроспективный анализ 19 историй болезни детей (2009–2010 гг.), потребовавших в послеоперационный период проведения методов очищения крови, что составило 10% от общего количества пациентов с радикальной коррекцией тяжелых врожденных пороков сердца. Минимальный возраст 21 день, максимальный — 10 лет. Из них 57,9% (11) — радикальная коррекция тетрады Фалло, 36,8% (7) — атриовентрикулярная коммуникация, 5,3% (1) — модифицированная операция Конно. Во всех случаях послеоперационный период осложнился полиорганной недостаточностью, причиной которой были массивные гемотрансфузии, длительное ИК, гипотермия и реперфузионный синдром. У 10 пациентов проведена СVVHDF (52,6%) при доступе через бедренную вену 6–10Fg катетером. С использованием сетов M10, M60, со 100% предилюцией бикарбонатным субститутом с первичным заполнением 10% ГЭК + альбумин, количество процедур от 1 до 36. Параметры проведения: Qb 50–150 мл/мин, Qs 25–40 мл/кг/ч, Qd 500–1500 мл/ч, Quf 0–1 мл/кг/ч. Показания к инициации у 30% — почечные (>24ч после операции), у 70% — внепочечные (<24ч). Перитонеальный диализ (ПД) проведен у 47,45 (9) пациентов стандартными наборами «Fresenius Medical», объем раствора 20 мл/кг, экспозиция 40–50 мин, продолжительность 42,6±18,3 ч, количество сеансов 2,1±0,3. Показания к инициации у 55,5% почечные, у 44,5% — внепочечные.

Результаты и обсуждение. При анализе структурных изменений в применении ПЗПТ отмечены следующие тенденции. Увеличивающееся количество повторных процедур, что коррелирует с возрастанием исходной тяжести состояния (по шкале EuroScore) оперируемого контингента ($r=0,671$; $p=0,007$). В то же время возрастает количество пациентов, требующих однократного вмешательства. Это связано с внедрением в нашей клинике стратегии превентивной органопротективной терапии у больных с высоким риском развития полиорганной недостаточности. В первую очередь — это пациенты после реваскуляризации миокарда. Летальность у этой категории на фоне проведения ПЗПТ снизилась с 36,8 до 22,95% при сопоставимой тяжести состояния перед операцией и при поступлении из операционной. Увеличилось число па-

циентов с исходной почечной дисфункцией (ХПН I—II по Рябову) с 1,15 до 2,7%, заведомо требующий в послеоперационном периоде диализной терапии (а в некоторых случаях — и до операции), что вызывает необходимость иметь в арсенале кардиореанимационного отделения не только гемопротессоры, но и аппарат «искусственная почка». Благодаря развитию технологий (цитратная антикоагуляция, минимизированная болюсная гепаринизация, работа с параллельной трансфузией тромбомассы, работа без гепарина по времени «сохранности» сета, применение SLED-методик) угроза кровотечения (дренажные потери ≥ 30 мл/ч), по нашему мнению, не является в настоящее время противопоказанием для инициации ПЗПТ. В то же время увеличилось число технических остановок и замены сетов и/или венозных доступов (с 2,7 до 4,55% от всех процедур), что связано с организационными вопросами — процедуры проводятся медперсоналом, не всегда обладающими должной квалификацией или физически не имеющих возможности контролировать только одного пациента. Опыт других клиник показывает, что проведение ПЗПТ кардиохирургическим пациентам врачами диализной группы (не реаниматологами), негативно сказывается на качестве и своевременности базовой интенсивной терапии.

В детской группе в 30% процедура ПЗПТ сопровождалась геморагическим синдромом, что потребовало и трансфузии эритроцитов в 100%, тромбоцитов в 70% случаев, что не требовалось при ПД. В то же время при преимуществах ПД в декомпрессии брюшной полости и разрешении компармент-синдрома, ПЗПТ имела явные преимущества по темпу снижения дозирок симпатомиметиков, уровня азотемии, темпам коррекции ВЭБ и КОС, обеспечивая возможность инфузионного маневра в широких пределах за счет регулировки скорости Q_{inf}. Летальность при ПД 55,6%, при ПЗПТ 30%. При анализе летальности по времени инициации (почечные/внепочечные показания) при почечных показаниях в группе с ПД 80,5%, ПЗПТ 20%, а при внепочечных — 19,5% при ПД и 80% при ПЗПТ.

Заключение. Продленная заместительная почечная терапия с инициацией в ранние сроки послеоперационного периода по «внепочечным» показаниям является одним из современных и эффективных методов интенсивной терапии у пациентов после кардиохирургических вмешательств. В реанимационных отделениях с коечным фондом более 12 и количеством вмешательств более 1000 операций с искусственным кровообращением в год целесообразно создание эффективной реанимационной группы, занимающейся не только проведением процедур ПЗПТ и диализа, но и являющихся лечащими реаниматологами этой категории больных. Необходимо продолжение исследования для получения достоверных данных и доказательных практических рекомендаций.

ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ С СИНДРОМОМ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. Ф. Потопов, С. Ю. Евграфов,
Л. А. Апросимов, Р. З. Алексеев

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Северо-Восточный федеральный университет
им. М. К. Аммосова»

Институт последипломного обучения врачей
Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной
терапии с курсом скорой медицинской помощи, Якутск

Hemodiafiltration in Severe Cold Trauma
with Multiple Organ Insufficiency

A. F. Potapov, S. Yu. Evgrafov, L. A. Aprosimov, R. Z. Alexeev
Federal State Autonomous Educational Institution
of Higher Education «M. K. Ammosov North-East
Federal University», Yakutsk

Hemodiafiltration is an effective method of homeostasis correction. Its use in multiorgan insufficiency due to severe cold trauma provide with a possibility to decrease endotoxemia, improve pulmonary function and improve clinical outcome.

Введение. Коррекция выраженных сдвигов гомеостаза при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН) остается одной из сложных задач современной реаниматологии. К наиболее эффективным методам лечения этого грозного синдрома относятся фильтрационно-диализные методы детоксикации организма, в частности, гемодиализация (ГДФ).

Цель исследования — оценка эффективности ГДФ при тяжелой холодовой травме с развитием полиорганной недостаточности.

Материал и методы. Проведен анализ результатов применения ГДФ у 12 больных с тяжелой холодовой травмой, течение которой осложнилось развитием СПОН. Все пострадавшие находились в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Республиканской больницы №2 — Центр экстренной медицинской помощи в период с 2005 по 2010 гг.

Возраст больных составил от 23 до 53 лет (средний возраст $36,8 \pm 9,1$ лет), из них мужчин — 10 (83,3%), женщин — 2 (16,7%).

Все больные поступили в стационар с общим охлаждением организма, с отморожениями верхних и нижних конечностей III—IV степени в дореактивном и раннем реактивном периодах травмы. Развитие СПОН отмечено в течение первых 3 суток с момента госпитализации. Диагноз выставлялся на основании жалоб, анамнеза, клинических данных, результатов инструментального (обзорная рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек) и лабораторных методов исследования.

Для оценки тяжести состояния больных и прогнозирования исхода использовалась шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessments).

Программа комплексного лечения больных включала ГДФ, которая проводилась с помощью аппарата «Fresenius 4008S» с использованием гемофильтров «F80», субституата «HF23» через 2-просветный диализный катетер со средней скоростью кровотока 250 мл/мин. Средняя продолжительность процедуры составила — $5,8 \pm 1,3$ часов, объем ультрафильтрации и субституата рассчитывался индивидуально с учетом клинических данных (показателей гемодинамики, степени волемии, диуреза, уровня уремии). Всего проведено 50 сеансов ГДФ, в среднем — 4,2 сеанса на больного.

Эффективность ГДФ оценивали по динамике клинических параметров (частота дыхания, показатели АД, пульса, ЦВД, диурез), лабораторных показателей (лейкоцитоз, уровень мочевины, креатинина, электролитов крови).

Результаты и обсуждение. Состояние всех больных перед принятием решения о проведении экстракорпорального метода детоксикации оценено как крайне тяжелое и по шкале SOFA составила, в среднем, $8,3 \pm 1,9$ балла.

У 9 (75%) больных с СПОН на первом плане были признаки острой почечной недостаточности, с развитием олигурии, гиперволемии, уремии и гиперкалиемии. У этой категории больных уровень мочевины плазмы крови составил $21,3 \pm 5,7$ ммоль/л, креатинина — $423,1 \pm 109,9$ мкмоль/л, K^+ — $5,1 \pm 1,2$ ммоль/л.

У остальных 3 (25%) больных превалирующим явился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), потребовавший продленной искусственной вентиляции легких.

Проведение ГДФ обеспечила отчетливый положительный клинический эффект. Так, после ГДФ у больных отмечается снижение уровня мочевины и креатинина, в 1,7 и 1,4 раза, соответственно, а также уменьшение выраженности полиорганной недостаточности по шкале SOFA с $8,3 \pm 1,9$ до $7,2 \pm 0,8$ баллов.

У больных отмечалось и снижение выраженности острой дыхательной недостаточности, когда уровень SpO_2 95—97% поддерживался подачей в дыхательный контур 30—50% кислорода.

Средняя длительность лечения в условиях ОАРИТ больных, программа лечения которых включала ГДФ составила $9,6 \pm 2,3$ койко-дней. Умер 1 больной (летальность составила — 8,3%).

Заключение. ГДФ является эффективным методом коррекции гомеостаза. Ее применение при СПОН, обусловленном тяжелой холодовой травмой позволяет снизить уровень эндотоксикоза, улучшить функцию легких и, в целом, добиться положительного клинического эффекта.

МИКРОСТРУКТУРА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ КРОВОПОТЕРЕ И ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМФАРМПРЕПАРАТОВ

В. А. Сергунова, М. С. Федорова

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Red blood Cell Microstructure in Blood Loss and After Pharmacological Influence

V. A. Sergunova, M. S. Fedorova

V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology RAMS, Moscow

Typical periods and heights of each row were objective criteria for red blood cell membrane damage. This provided us with a possibility to reliably estimate the effect of perfluorocarbons, rocuronium, glytalaraldehyde, ultraviolet, ethanol and others on the membrane of red blood cells. Heights and period are quantitative characteristics of membrane microstructure.

Красные клетки составляют 90% форменных элементов крови человека. От их состояния зависит функционирование организма в целом. Большая часть исследований посвящена изучению влияния различных физико-химических факторов на макроструктуру эритроцитов. Для газового обмена может оказаться важным и состояние микроструктуры поверхности мембран эритроцитов. Следовательно, исследование структуры мембран эритроцитов является важной биофизической задачей.

Цель работы — исследование с помощью атомного силового микроскопа (АСМ) микроструктуры мембран при кровопотере и воздействии химфарм препаратов: перфторана, эсмерона, глицеронового альдегида, этанола (*in vitro*).

Эксперименты по кровопотере проводились на нелинейных крысах. В качестве модели терминального состояния ис-

пользовали гиповолемическую гипотензию в течение 60 минут с последующей реинфузией крови. До кровопотери вводили гепарин внутривенно (500 МЕ/кг). Кровопотери проводили из хвостовой артерии. Общий объем кровопотери составлял в среднем 15 мл/кг массы тела. В ходе экспериментов на разных его этапах отбирали кровь и формировали монослой эритроцитов с помощью центрифуги Diff Spin 2.

Анализировались четыре фазы опытов: первая фаза — контроль, вторая фаза — 5 минут гипотензии, третья фаза — 60 минут гипотензии, четвертая фаза — 3 часа после реинфузии и добавления перфторана или раствора Рингера.

Изображения фрагментов структуры поверхности мембран эритроцитов получали с помощью атомного силового микроскопа «Femtoscan». Сканирование проводили при комнатной температуре в контактном режиме с использованием стандартных кантилеверов. Поле сканирования составляло 10×10 мкм и 1×1 мкм.

Профиль поверхности мембраны представляет собой сложную кривую, представленную на рис. 1. При различных действиях на клетку характер профиля поверхности меняется. Однако получить объективные критерии различий профилей поверхностей контрольных клеток и клеток после воздействия представляет собой сложную задачу.

Для получения количественных критериев изменений микроструктуры мембран сканы (изображения их поверхностей) с помощью пространственного преобразования Фурье разлагали на три порядка, имеющие разные спектральные окна по периодам: I порядок — 600–1000 нм, II порядок — 150–350 нм, III порядок — 30–90 нм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения «Origin». Строили гистограммы высот h_i и периодов T_i фрагментов поверхностей мембран, рассчитывали ошибки по ансамблям этих параметров, проверяли значимость различий между всеми стадиями эксперимента.

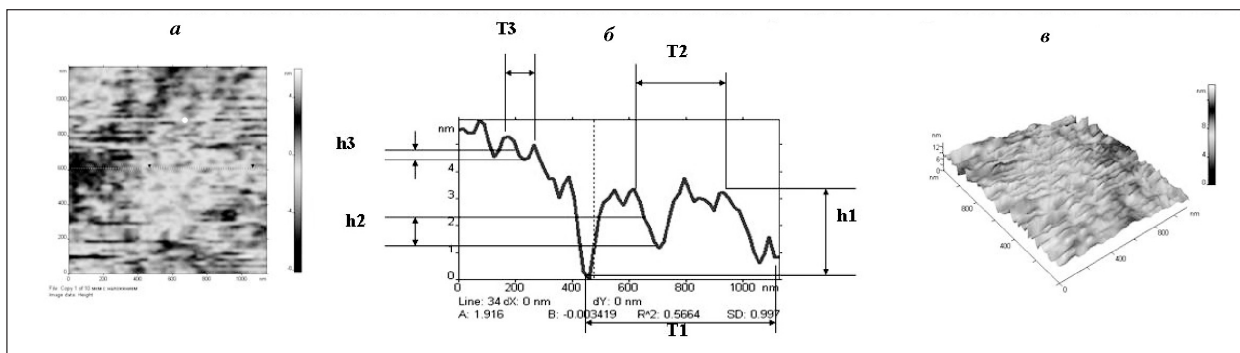


Рис. 1. Участок сложной поверхности мембраны эритроцита: *а* — плоское изображение; *б* — профиль в заданном сечении; *в* — объемное изображение.

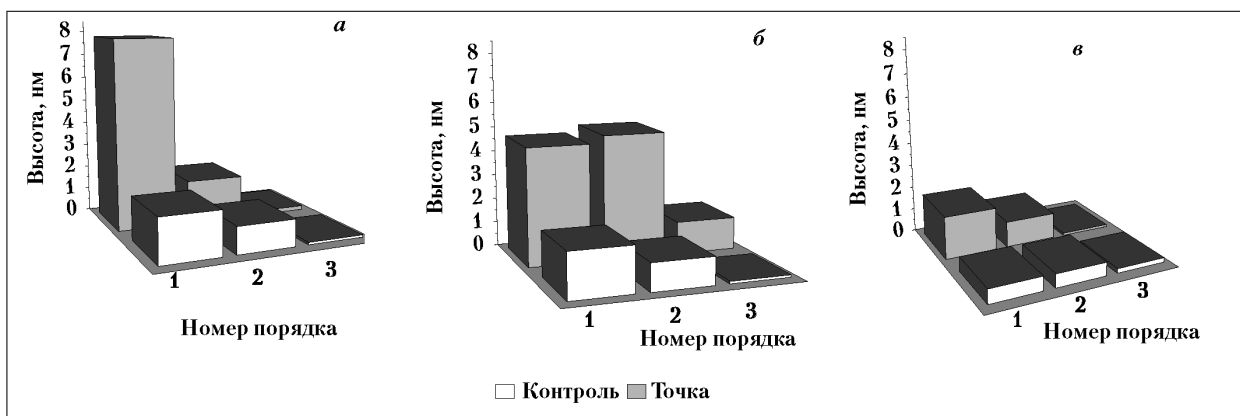


Рис. 2. Динамика изменения наноструктуры поверхности мембраны эритроцитов в ходе проведения исследований по первой схеме опыта при острой кровопотере и добавлении перфторана после реинфузии.

а — изменение высот мембраны в точке 2 (5 мин. гипотензии); *б* — изменение высот мембраны в точке 3 (60 мин гипотензии); *в* — изменение высот мембраны в точке 4 (добавление перфторана после реинфузии).

В опытах, проведенных по кровопотере, наибольшее изменение структуры мембраны наблюдалось в точке 2 (рис. 2 а), т. е. через 5 минут гипотензии. Высота первого порядка, по сравнению с контролем, увеличилась в 5 раз. В точке 3 – 60 минут гипотензии (рис. 2 б) высота первого порядка увеличилась приблизительно в 2,4 раза, а высота второго порядка – в 4 раза по сравнению с контролем. После добавления перфторана, что соответствует точке 4 (рис. 2 в), высоты мембран вернулись к состоянию, близкому к контролю.

Характерные периоды и высоты каждого из порядков являлись объективными критериями оценки воздействия на мембрану эритроцитов. Такой подход позволил достоверно оценить результат воздействия на мембрану перфторуглеродного соединения, миореалаксанта эсмерона, этанола, фиксатора глутарового альдегида, ультрафиолетового излучения и ряда других факторов. Высота и период, полученные в каждом из порядков, являются объективной количественной оценкой состояния микроструктуры мембран.

Литература

1. Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К. и соавт. Атомная силовая микроскопия структуры мембраны эритроцитов при острой кровопотере и реинфузии. Общая реаниматология 2009; V (5): 5–9.
2. Moroz V. V., Chernysh A. M., Kozlova E. K. et al. Comparison of red blood cell membrane microstructure after different physicochemical influences: Atomic force microscope research. J. Crit. Care 2010; 25 (3): 539.e1–539.e12.
3. Мороз В. В., Черныш А. М., Яминский И. В. и соавт. Перспективы применения методов атомной силовой микроскопии в реаниматологии. Общая реаниматология 2008; IV (4): 51–54.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ФАЗ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ, ГЕНОВ ACE, MTHFR, CCR5 НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ И НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Т. В. Смелая, Л. Е. Сальникова, В. В. Мороз, А. М. Голубев, Ю. В. Заржецкий, А. В. Рубанович

НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Influence of Polymorphism of Genes of the First and Second Phases of Xenobiotic Detoxication, ACE, MTHFR, CCR5 Genes on the Development of Community-Acquired and Nosocomial Pneumonia

T. V. Smelaya, L. E. Salnikova, V. V. Moroz, A. M. Golubev, Yu. V. Zarjucky, A. V. Rubanovich

V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology RAMS, Moscow

The current investigation revealed markers associated with the development of community-acquired pneumonia in the genes CYP1A1, GSTM1 and ACE. Allel variants of genotypes of gene GSTP1 were associated with an increased risk of nosocomial pneumonia. Protective genotypes were also detected.

Введение. В настоящее время цитогенетические методы исследования для диагностики болезней органов дыхания направлены в первую очередь на выявление наследственных заболеваний и злокачественных новообразований, что продиктовано наличием высокого уровня хромосомного дисбаланса, сопровождающего развитие опухолевого процесса [1–3]. В то же время высокая частота инфекционных заболеваний органов дыхания, в частности, пневмонии, не снижающаяся летальность при ней являются поводом для проведения генетических исследований у данной категории больных.

Цель исследования – изучить роль функционального полиморфизма генов первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков, а также генов ACE, CCR5, MTHFR в предрасположенности к возникновению пневмонии различного генеза.

Материалы и методы. Проведено исследование генетического полиморфизма у 524 больных: группа I – 277 больных внебольничной пневмонией (ВП); группа II – 247 пациентов с различной нозологией (перитонит, тяжелая сочетанная травма, ранение), среди которых 158 случаев (подгруппа IIА) развития нозокомиальной пневмонии (НП) и 89 – (подгруппа IIВ) – без НП. В качестве контроля выступали 178 здоровых доноров, ранее не болевшие пневмонией. Всем больным и здоровым донорам было проведено выделение ДНК и генотипирование методом аллель-специфической гибридизации по ранее описанной методике [4]. Исследованы гены первой и второй фазы детоксикации (GSTM1, GSTT1, GSTP1), три аллеля гена CYP1A1 (CYP1A1T606G, CYP1A1T3801C и CYP1A1A4889G), а также ген MTHFR, ключевой ген ренин-ангиотензиновой системы ACE и ген хемокинового рецептора 5 CCR5. Праймеры подбирали с использованием программы Primer3, находящейся в открытом доступе [5]. Амплификацию выполняли в амплификаторах Applied Biosystems GeneAmp PCR System 9700.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ частот однолокусных генотипов в исследованных группах показал, что повышенную предрасположенность к ВП обнаруживают гомозиготы по делеции в локусе ACE D/D (OR=1,97; $p=0,002$), «положительные» генотипы локуса GSTM1 I/* (OR=1,65; $p=0,012$) и гомозиготы по аллелю 606T гена CYP1A1 (OR=1,6; $p=0,016$) (см. таблицу).

Для двух локусов зарегистрирован эффект дозы гена: в группах больных пневмонией и здоровых доноров достоверно отличаются частоты встречаемости аллелей 606T и 606G гена CYP1A1 ($p=0,049$, OR=1,34), а также частоты делеционных и инсерционных аллелей гена ACE ($p=0,017$, OR=1,39).

Ассоциации между генотипами и предрасположенностью к возникновению НП зарегистрированы только по локусу GSTP1 (см. таблицу). Результаты значимы относительно популяционного контроля и «отрицательного» контроля (группа IIВ). Достоверность отличий по частотам аллелей у пациентов с нозокомиальной пневмонией в сравнении с популяционным контролем составляет по тесту Армитажа $p=0,03$, причем имеет место аддитивный эффект (зависимость от дозы гена). По

Гены, ассоциированные с предрасположенностью к развитию пневмонии

Локусы	Генотипы	Контроль, n=178	Группа I (ВП), n=277	Группа IIА (с НП), n=158	Группа IIВ (без НП), n=89
CYP1A1 606	T/T	76 (42,72)	134 (55,1) [#]	0 (0,00)	0 (0,00)
	T/G	74 (41,6)	81 (33,3)	143 (91,08)	81 (90,00)
	G/G	28(15,7)	28 (11,5)	14 (8,92)	9 (10,00)
ACE	D/D	40 (22,5)	82 (33,7) ^{##}	0 (0,00)	0 (0,00)
	D/I	89 (50,0)	103 (42,4)	72 (45,86)	42 (47,19)
	I/I	49 (27,5)	58 (23,9)	85 (54,14)	47 (52,81)
GSTM1	D/D	92 (51,7)	94 (38,7)	88 (55,70)	54 (60,67)
	I/*	86 (48,3)	149 (61,3) [#]	17 (10,76)	3 (3,37)
GSTP1	A/A	78 (44,1)	45 (48,4)	6 (9,68)	3 (7,89)
	A/G	87 (49,1)	45 (48,4)	41 (25,95)	22 (25,00)
	G/G	12 (6,8)	3 (3,2)	78 (49,37) [#]	39 (44,32)

Примечание. [#] – $p \leq 0,05$ – относительно контрольной группы; ^{##} – $p \leq 0,01$ – относительно контрольной группы. Полужирным шрифтом отмечены генотипы, ассоциированные с внебольничной пневмонией; подчеркнутым – генотипы, ассоциированные с нозокомиальной пневмонией.

двустороннему критерию Фишера эффект наблюдается на уровне тенденции по доминантной модели ($p=0,05$, $OR=1,55$). При сопоставлении частот аллельных вариантов по тесту Фишера в подгруппах ПА и ПВ различия достоверны по рецессивной модели ($p=0,05$, $OR=3,42$).

В результате сравнительного анализа из контрольной популяции была выделена группа риска, которую составили 137 человек (76,9%), имеющие один из генотипов предрасположенности или их комбинации. Гомозиготы по аллелю 606Т гена *CYP1A1* составили 75 случаев (54,74%); гомозиготы по делеции в локусе *ACE* — 35 (25,55%), «положительные» генотипы локуса *GSTM1* — 84 случаев (61,31%). Комбинация двух генотипов *CYP1A1* 606Т — *GSTM1* I/* выявлена у 36 человек (26,28%), а у семи — зарегистрировано сочетание всех трех генотипов предрасположенности (5,11%).

В течение трехлетнего периода наблюдений из контрольной группы зарегистрировано 44 случая внебольничной пневмонии (группа К-ВП), среди которых 39 человек (88,64%) — из группы риска. Анализ частот генотипов у заболевших из группы контроля (К-ВП) выявил высокую степень сопряженности мажорного варианта гена *CYP1A1* с риском развития ВП, различия достоверны по отношению к общему контролю ($p=0,0013$ по трендовому тесту Армитажа).

В ходе исследования было выявлено усиление полученных эффектов при рассмотрении комбинаций локусов. С этой точки зрения предрасположенности к возникновению ВП наиболее значимой оказалась комбинация локусов *GSTM1* I/* — *CYP1A1* 606Т ($OR=1,9$ при $p=0,006$). В то же время, альтернативный генотип *CYP1A1* 606G/* в гомо- или гетерозиготном варианте достоверно чаще встречался у здоровых доноров ($OR=0,50$ при $p=0,003$), что трактовали как протективный эффект.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлены маркеры в генах *CYP1A1*, *GSTM1* и *ACE*, ассоциированные с предрасположенностью к развитию ВП. Аллельные варианты генотипов по гену *GSTR1* сопряжены с риском возникновения НП. Так же были выявлены генотипы протективной направленности относительно риска возникновения пневмонии.

Литература

1. Генетика бронхолегочных заболеваний. Пузырев В. П., Огородова Л. М. (ред.). М.: Атмосфера; 2010.
2. Сеитова Г. Н., Буйкин С. В., Рудко А. А., Фрейдин М. Б. Наследственность и болезни легких (Наследственность и здоровье). Учебное пособие. Пузырев В.П. (ред.). Томск: Печатная мануфактура; 2008.
3. Lockwood W. W., Chari R., Chi B., Lam W. L. Recent advances in array comparative genomic hybridization technologies and their applications in human genetics. Eur. J. Hum. Genet. 2006; 14 (2): 139–148.
4. Сальникова Л. Е., Фомин Д. К., Елисова Т. В. и соавт. Изучение связи цитогенетических и эпидемиологических показателей с генотипами у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Радиационная биология. Радиология 2008; 48 (3): 303–312.
5. электронная ссылка [http://frodo.wi.mit.edu/primer3/].

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

И. Х. Хапий, Ж. С. Филипповская,
А. Шарифов, А. Ф. Лопатин

Государственное Учреждение Московский
областной научно-исследовательский
институт им. М. Ф. Владимирского, Москва

Hemodynamic Monitoring in the Intensive Care Unit

I. Kh. Kharipij, G. S. Filipovskaja, A. Shafirov, A. F. Lopatin

M. F. Vladimirovsky Moscow Regional
Scientific Research Institute, Moscow

Transthoracic echocardiography can be recommended for routine use in intensive care units due to the absence of complications and no reliable difference in these methods.

Введение. Мониторинг гемодинамики широко применяется в отделении реанимации и интенсивной терапии [1]. Сре-

ди всех методов мониторинга катетеризация легочной артерии плавающим катетером Сван-Ганса или препульмонарная термодиллюция до сих пор остается наиболее распространенным видом исследования, несмотря на неоднозначное воздействие на клинический исход и безопасность больного [2]. Чреспищеводная Эхокардиография (ЭхоКГ) обеспечивает ценную информацию о состоянии миокарда и его сократительной функции, однако также является инвазивным методом диагностики [3–5]. Поэтому необходим поиск более простой методики мониторинга гемодинамики, этим методом может быть трансторакальная ЭхоКГ.

Цель исследования — сравнить показатели мониторинга центральной гемодинамики при трансторакальной ЭхоКГ и препульмонарной термодиллюции.

Материал и методы. Исследования проведены у 20 человек, всем пациентам проводился одновременно мониторинг центральной гемодинамики с применением и ЭхоКГ (1 группа) и препульмонарной термодиллюции (2 группа); каждая группа поделена на подгруппы в зависимости от метода оперативного вмешательства: после операций протезирования митрального клапана сердца (подгруппа А, $n=10$) и аорто-коронарного шунтирования (подгруппа Б, $n=10$). Показатели центральной гемодинамики изучали при препульмонарной термодиллюции с автоматическим расчетом ударного объема (УО), сердечного индекса (СИ), сердечного выброса (СВ) с помощью монитора фирмы Baxter модели SOM2P22/240 (Германия), мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) для определения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) — с помощью аппаратов Nischen-Koden Corporation (Япония), ЭхоКГ проводилась по общепринятой методике — определяли конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), общая фракция выброса (ОФВ) с помощью ультразвукового аппарата VIVID i фирмы General Electric (США) с дальнейшим расчетом УО, СИ и СВ по формулам: $УО=КДО-КСО$, $СВ=УО*ЧСС$, $СИ=СВ/ППТ$ (ППТ — площадь поверхности тела). Полученные данные обработаны на компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным или меньше 0,05.

Результаты. После операции протезирования митрального клапана в 1А и 2А подгруппах СВ составил 5,13 и 5,02 л/мин ($p>0,05$), СИ — 3,42 и 3,14 л/мин*м² ($p>0,05$), соответственно. После аорто-коронарного шунтирования во 1Б и 2Б подгруппах СВ составил 4,98 и 4,71 л/мин ($p>0,05$), СИ — 3,35 и 3,12 л/мин*м² ($p>0,05$), соответственно. Таким образом, показатели центральной гемодинамики практически не отличаются между собой при использовании обоих методов.

Заключение. Учитывая отсутствие каких-либо возможных осложнений при применении трансторакальной ЭхоКГ при мониторинге центральной гемодинамики, а также отсутствие достоверной разницы полученных результатов при указанных методиках, трансторакальная ЭхоКГ может быть рекомендована для рутинного использования в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Литература

1. Blitt D., Hines R. L. Monitoring in anesthesia and critical care medicine. New York: Churchill Livingstone; 1995.
2. Carl M., Alms A., Braun J. et al. Guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: haemodynamic monitoring and cardio-circulatory treatment guidelines of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery and the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007; 55 (2): 130–148.
3. Cheitlin M. D., Armstrong W. R., Aurigemma G. P. et al. ACC/AHA/AASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2003; 16 (10): 1091–1110.
4. Kastrup M., Markewitz A., Spies C. et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. Acta Anaesthesiol. Scand. 2007; 51 (3): 347–358.
5. McKendry M., McGloin H., Saberi D. et al. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimization of circulatory status after cardiac surgery. BMJ 2004; 329 (7460): 258.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬБУМИНОВОГО ДИАЛИЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин

НИИ общей реаниматологии

им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Главный военный клинический госпиталь

им. Н. Н. Бурденко, Москва

Efficacy of Albumin Dialysis in Complex Treatment
of Acute Liver Failure

S. E. Khoroshilov, A. V. Nikulin

V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology RAMS, Moscow

N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

1) Albumin dialysis is an effective method of temporal substitution of liver detoxication function. 2) If liver detoxication function failure is leading, but protein-synthetic function is relatively preserved, albumin dialysis makes it possible to stabilize function of the remains of liver tissue. 3) Albumin dialysis as a preoperative procedure before liver resections makes it possible to treat intoxication and perform more aggressive operations. 4) Multiorgan insufficiency with acute liver failure is associated with extremely high mortality, and albumin dialysis does not affect outcomes in these cases.

Введение. Лечение острой печёночной недостаточности (ОПечН) является малорешённой проблемой современной медицины. ОПечН сопровождается крайне высоким уровнем летальности, достигающим 86% у больных без трансплантации и заместительного лечения. Проблема лечения ОПечН молниеносного течения особенно актуальна, так как жизнь больных ограничена несколькими днями. Наиболее тяжёлое состояние развивается при одновременном выпадении детоксикационной функции печени и почек — острой печёночно-почечной недостаточности, осложняющей критические состояния. Лечение острой печёночно-почечной недостаточности долгие годы было неразрешимой проблемой, сопровождавшейся почти 100% летальностью. Выполнение радикальных хирургических вмешательств — расширенные резекции печени, гемигепатектомия, операции удаления метастазов органных опухолей в печень, зачастую приводит к развитию послеоперационной печёночной недостаточности в результате одномоментного уменьшения массы действующей паренхимы.

В этих условиях важна роль методов временного искусственного замещения детоксикационной функции печени. Единственной возможностью предотвратить летальный исход является временное протезирование детоксикационной функции печени на тот период, пока не восстановятся её функциональные возможности за счёт гипертрофии и гиперплазии интактных гепатоцитов. Традиционные средства экстракорпоральной детоксикации, такие как гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция, оказываются малоэффективными в связи с тем, что при ОПечН накапливаются не только гидрофильные, но и гидрофобные токсические вещества. Последние находятся в связи с белками плазмы (в основном с альбумином), поэтому они не диффундируют из крови во время гемодиализа и не поддаются фильтрации через полупроницаемую мембрану гемофильтра. Альбуминовый диализ (АлД) позволяет решить проблему удаления как гидрофильных, так и гидрофобных токсинов благо-

даря сочетанию сорбционного удаления токсинов и диффузионного массопереноса. Его применение при печёночной недостаточности позволяет снизить уровень интоксикации, гипербилирубинемии, выраженность энцефалопатии.

Характеристика больных и методы исследования. Изучены результаты лечения 52 больных и пострадавших с ОПечН. Тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале APACHE II, на момент диагностики ОПечН составляла $25,8 \pm 3,4$ баллов. У 10 больных ОПечН осложнила ранний период после хирургических вмешательств на печени, выполненных по поводу опухолевого поражения органа. Вирусный гепатит послужил причиной ОПечН у 6 больных. В 11 случаях дисфункция печени развивалась в рамках полиорганной недостаточности у больных сепсисом. К I группе ($n=17$) отнесены больные с преимущественным выпадением детоксикационной функции печени, что проявлялось гипербилирубинемией свыше 250 мкмоль/л. Во II группу ($n=10$) вошли больные с угнетением как детоксикационной, так и белковосинтетической функций печени — гепатодепрессией. В обеих группах проведено 38 операций АлД. Группу сравнения составили 20 больных с ОПечН, которым проводили консервативную терапию. Из исследования исключены больные в терминальной стадии хронической печёночной недостаточности и циррозом печени, подтверждённым инструментально или лучевыми методами. Группы больных сравнимы по этиологической структуре, полу, возрасту и тяжести состояния. Заместительная печёночная терапия в режиме АлД осуществлялась на аппаратах «Искусственная почка» 4008 В, 4008 Н или Multifiltrate (Fresenius, Германия), а также Dialog (В. Braun, Германия) в комбинации с MARS-модулем (Gambro, Швеция). Больным проводили всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Инвазивное измерение показателей центральной гемодинамики проводили методом пульмональной термодилуции с помощью катетера Свана-Ганса. С учётом полученных данных рассчитывали транспорт кислорода по общепринятым формулам. При статистической обработке применялся критерий Стьюдента и точный метод Фишера. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Наилучшие результаты лечения методом АлД показали больные I группы, у которых восстановление преддиализной концентрации билирубина длилось достаточно долго и составило $70,2 \pm 8,7$ часов. У этих больных отмечался рост доставки кислорода и его потребления на фоне стабилизации гемодинамики, что позволило уменьшать дозу кардиотонической поддержки, а в 40% случаев вовсе отказаться от адреномиметиков непосредственно во время или сразу после АлД. Десяти больным из этой группы понадобилось проведение лишь одного диализа, ещё семи — двух-трёх, завершившихся стойким восстановлением функции печени. У 7 больных, несмотря на 3-кратное проведение АлД, отмечен летальный исход в результате прогрессирования полиорганной недостаточности. Летальность в этой группе, таким образом, составила 41% (см. таблицу)

ОПечН у больных I группы развивалась в результате удаления значительного объёма действующей паренхимы во время расширенных операций на печени, а также массивного цитолитического или холестатического процесса вирусного или опухолевого происхождения. Стойкость лабораторного эффекта АлД — медленный темп восстановления преддиализного уровня билирубина — позволяет судить о более благоприятном исходе заболевания.

Исходы лечения острой печёночной недостаточности альбуминовым диализом по группам больных

	I группа (эффективный АлД), $n=17$	II группа (малоэффективный АлД), $n=10$	Группа сравнения, $n=20$
Время восстановления преддиализного уровня билирубина, ч	$70,2 \pm 8,7$	$18,6 \pm 7,9^*$	—
Баллы по шкале SOFA	$17,9 \pm 1,6$	$19,2 \pm 1,8$	$16,8 \pm 3,2$
Летальный исход, вызванный прогрессированием ОПечН	7 (41%)	8 (80%)**	15 (75%)*
внепечёночного заболевания	2	5	
	5	3	

Примечание. Различия достоверны в сравнении с I группой: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

Иной характер изменений отмечен во II группе. Восстановление преддиализного уровня интоксикации наступало в течение 1 суток после завершения первой операции АлД. Развитие ОПечН как компонента полиорганной недостаточности характеризовалось угнетением всех функций печени — и дезинтоксикационной, и белковосинтетической.

Выводы

1. АлД является эффективным методом временного замещения детоксикационной функции печени.
2. Если выпадение детоксикационной способности печени носит ведущий характер, а белковосинтетическая функция относительно сохранна, то временное устранение токсемии в результате проведения АлД приводит к стабилизации функции оставшейся печеночной ткани.
3. Проведение АлД в рамках предоперационной подготовки при резекционных операциях на печени позволяет корригировать интоксикацию и делает выполнимым радикальное вмешательство.
4. Полиорганная недостаточность с присоединением ОПечН сопровождается крайне высокой летальностью, а применение АлД не влияет на исход заболевания.

ИЗМЕНЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА У ШАХТЕРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА ПОДЗЕМНОЙ РАБОТЫ

Ю. А. Чурляев, Я. А. Кан, А. Р. Вартамян,
С. Л. Кан, А. В. Махалин, В. Н. Киселев

НИИ общей реаниматологии
им. В. А. Неговского РАМН (Филиал), Новокузнецк
ГОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ Росздрава,
Кафедра анестезиологии и реаниматологии
МЛПУ «Городская клиническая больница №1»,
Новокузнецк

Hemostasis in Miners in Accordance with Experience of Underground Work

Yu. A. Churlyayev, Yu. A. Kan, A. R. Vartanyan, S. L. Kan,
A. V. Makhalin, V. N. Kiselev

Branch of the V. A. Negovsky Scientific Research Institute
of General Reanimatology RAMS, Novokuznetsk;
Department of Anesthesiology and Reanimatology
of the Institute for Postgraduate Education, Novokuznetsk;
City Clinical Hospital #1, Novokuznetsk

Alterations of hemostasis in miners are in accordance with the stages of general adaptation syndrome and are dependent on the experience of underground work. This can be considered as a pre-disease and should be taken into account during treatment.

Введение. Угольная промышленность, по-прежнему, остается отраслью экономики с наиболее опасными для жизни и здоровья условиями труда (ежегодно на нее приходится более 70% травмированных на производстве). На течение травматической болезни у горнорабочих значительное влияние оказывают фоновые изменения в организме, явившиеся следствием специфических производственных условий труда и вредным влиянием на организм шахтеров большого количества агрессивных факторов: измененный газовый состав атмосферы в забое, колебания температуры, высокая влажность, повышенные физические нагрузки и т. д. [1]

Цель исследования — изучение фонового изменения гомеостаза у шахтеров в условиях воздействия вредных производственных факторов в зависимости от стажа подземной работы и особенностей патогенеза развития критических состояний у шахтеров.

Материалы и методы. С целью выявления фоновых изменений гомеостаза обследовано 800 шахтеров, которые в зависимости от стажа подземной работы были разделены на три группы. Первая группа со стажем — 1–9 лет, вторая — от 10 до 19 лет и третья — 20 и более лет. Использовались следующие методы: исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии аппаратом «MicroLoop» фирмы Micro Medical Ltd (Великобритания) с математической обработкой результатов при помощи компьютерной программы «Spida», неинвазивное исследование центральной гемодинамики тетраполярной реовазографии по Кубичеку с

использованием аппарата «МАРГ 10-01» — «Микролюкс» (ООО «Микролюкс», г. Челябинск, Россия), кислородо-транспортной функции крови, исследование гемостаза, цитологических: культивирование лейкоцитов периферической крови, полученной из локтевой вены, проводили по методу P. S. Mooghead с дальнейшей окраской по Романовскому-Гимза, в каждом случае анализировали не менее 100 клеток, при этом учитывали количественные и качественные изменения хромосом, атомно-эмиссионным методом с индуктивно-связанной плазмой на базе ядерно-геохимической лаборатории Томского государственного политехнического университета согласно инструкции НСАМ ВИМС №410-ЯФ проведено количественное определение хрома в периферической крови) и иммунологических изменений (моноклеары получали центрифугированием лейкоцезы в градиенте плотности Ficoll-Paque (Pharmacia Fine Chemical, Швеция) по методу M. Jondal et al., экспрессию мембранных маркеров на лимфоцитах определяли иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител к следующим детерминантам: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, количественное определение основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) осуществляли методом простой радиальной иммунодифузии по G. Mancini, для определения иммуноглобулина класса E в сыворотке крови шахтеров использовался радиоиммунный метод с применением коммерческих наборов фирмы «Pharmacia Diagnostics», (Швеция)) [2, 3].

Результаты. Установлено, что у шахтеров при подземном стаже работы во вредных условиях производства более 10-ти лет, развиваются бессимптомные рестриктивные и obstructивные изменения функции внешнего дыхания, которые выступают в качестве преморбидного фона тяжелой травмы и оказывают влияние на течение ОРДС у этой категории пострадавших [4]. Изменения центральной гемодинамики у шахтеров имеют закономерный фазный характер. При подземном стаже до 10 лет происходят адаптационные изменения центральной гемодинамики с преимущественной компенсацией по сердечному типу, при стаже от 10 до 19 лет развивается «напряжение» адаптации по сосудистому типу и при стаже от 20 до 29 лет выявляются признаки дезадаптации — с отчетливым сосудистым компонентом поддержания артериального давления на фоне увеличения симпатоадренальной активности. Изменения кислородно-транспортной функции сердечно-сосудистой системы имеют фазный характер аналогичный изменениям центральной гемодинамики. Одним из патогенетических факторов изменения центральной гемодинамики и кислородно-транспортной функции сердечно-сосудистой системы у шахтеров является метаболическое истощение миокарда на фоне повышенной симпатоадренальной активности, что подтверждается разнонаправленным характером изменений параметров с увеличением подземного стажа до 20–29 лет [5, 6]. Исследование микроциркуляции выявило, что с увеличением стажа подземных работ происходит её ухудшение. Выявленные изменения сопоставимы со стадиями общего адаптационного синдрома. Стадия напряжения, развивающаяся у шахтеров со стажем работы от 1-го до 9 лет, характеризуется снижением периферического сопротивления. При активизации различных компенсаторных механизмов у шахтеров, работающих во вредных условиях, от 10 до 19 лет, наступает резистивная стадия адаптационного синдрома. При стаже работы 20 и более лет, с истощением компенсаторных систем, появляются признаки дезадаптации, характеризующиеся увеличением периферического сопротивления и нарастанием шунтового кровотока. Установлено, что компенсаторные механизмы адаптации кровообращения и дыхания у шахтеров связаны с цитогенетическими и иммунологическими изменениями. В результате проведенных цитогенетических исследований было установлено, что у шахтеров со стажем работы в шахте 10 и более лет высокое содержание хрома в крови сопровождалось увеличением числа клеток со структурными aberrациями хромосом, а также клеток с поли- и гиперплоидией. Содержание хрома в крови шахтеров прямо коррелировало с частотой хромосом с aberrациями хромосомного и хроматидного типов, а также с час-

тотой клеток с изменением числа хромосом. Иммунологические исследования показали, что у горняков повышенные уровни хрома в крови сопровождались значительным снижением содержания лимфоцитов в периферической крови. Таким образом, развивается вторичная иммунологическая недостаточность, которая может проявляться инфекционным синдромом при развитии критических состояний вследствие тяжелых травм и заболеваний [7]. Проведение комплексного исследования состояния системы гемостаза выявило признаки повреждения сосудистого эндотелия, дисфункции тромбоцитов, нарушение внутреннего и активация внешнего механизмов коагуляции и фибринолиза, а также повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

Заключение. Изменения гомеостаза у шахтеров сопоставимы со стадиями общего адаптационного синдрома и в большой степени зависят от стажа подземной работы, что следует рассматривать как преморбидный фон и необходимо учитывать при проведении интенсивной терапии критических состояний развивающихся вследствие тяжелых травм и заболеваний.

Литература

1. Ильинских Н. Н., Ильинских Е. Н., Ильинских И. Н. Мониторинг тяжелых металлов в шахтах Кузбасса. *Естествознание и гуманизм* 2007; 4 (1): 110.
2. Moorhead P. S., Nowel P. S., Mellman W. J. et al. Chromosome preparation of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* 1960; 20: 613–616.
3. Чурляев Ю. А., Мороз В. В., Ильинских Н. Н. и соавт. Цитогенетические изменения т-лимфоцитов у шахтеров. *Общая реаниматология*, 2007; III (5–6): 139–143.
4. Чурляев Ю. А., Киселев В. Н., Проничев Е. Ю. и соавт. Функциональные особенности внешнего дыхания у шахтеров. *Общая реаниматология* 2007; III (2): 5–9.
5. Вартамян А. Р., Кондратин Г. В., Будаев А. В. и соавт. Функциональные изменения гемодинамики у шахтеров. *Общая реаниматология* 2006; II (1): 29–31.
6. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз; 1960.
7. Churhlovi A. B., Toralov S. V., Yagunov A. S. et al. *In vitro* suppression of thymocyte apoptosis by metal-rich complex environmental mixtures: potential role of zinc and cadmium excess. *Sci. Total Environ* 2001; 281 (1–3): 153–163.