

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Н. А. Осипова, Н. В. Эделева, Р. И. Якубовская,
Е. Р. Немцова, В. И. Чиссов

ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, Москва

Oxidative Stress in Critical Conditions and its Correction

N. A. Osipova, N. V. Edeleva, R. I. Yakubovskaya, Ye. R. Nemtsova, V. I. Chissov

P. A. Herzen Moscow Research Oncological Institute,
Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Тяжелые послеоперационные осложнения и критические состояния, обусловленные массивной кровопотерей, тромбоэмболией легочной артерии, анафилактическим шоком на лекарственные среды, остановкой кровообращения, гнойно-септическими процессами, сопровождаются выраженной активацией свободно-радикального окисления липидов в сочетании с прогрессирующим истощением системы антиоксидантной защиты, то есть развитием окислительного стресса, лежащего в основе формирования острой полиорганной недостаточности (ПОН) постгипоксического или токсемического генеза, и требуют специальной тактики лечения. Лучшими современными средствами коррекции окислительного стресса являются активные антиоксидантные препараты «Церулоплазмин» и «Лапрот», созданные на основе естественных белковых антиоксидантов человека. Их применение в составе традиционной интенсивной терапии восстанавливает нарушенный баланс окислительно-антиокислительных процессов в организме, значительно повышает эффективность терапии критических состояний и должно рассматриваться как необходимый патогенетический компонент комплексной интенсивной терапии. Разработанная тактика эффективной антиоксидантной терапии способствует оптимизации течения восстановительного периода у больных после перенесенных критических состояний и позволяет уменьшить потребность в использовании инвазивных аппаратных методов коррекции эндотоксемии и ПОН, что, помимо терапевтической, обуславливает ее экономическую целесообразность. *Ключевые слова:* критические состояния, окислительный стресс, антиоксидантные препараты «Церулоплазмин» и «Лапрот».

Severe postoperative complications and critical conditions caused by profuse hemorrhage, pulmonary thromboembolism, anaphylactic shock in response to drugs, as well as circulatory arrest, pyoseptic processes are accompanied by significant activation of free radical lipid oxidation along with progressive depletion of the antioxidative defense system, i. e. the development of oxidative stress underlying the development of acute multiple organ dysfunctions (MOD) of posthypoxic or toxicemic genesis, and they require special treatment policy. The active antioxidants Ceruloplasmin and Laprot based on natural human protein antioxidants are the drugs of choice in correcting oxidative stress. Their use as part of traditional intensive care restores imbalance of oxidative-antioxidative processes in the body and significantly enhances the efficiency of therapy for critical conditions and it should be regarded as an essential pathogenetic component of complex intensive care. The developed tactics of effective antioxidant therapy promotes optimization of the course of a rehabilitative period in patients after prior critical conditions and reduces the need for invasive hardware methods of correcting endotoxemia and MOD, which determines its economic expediency in addition to therapeutic one. *Key words:* critical conditions, oxidative stress, the antioxidants Ceruloplasmin and Laprot.

В последние годы в анестезиологии и реаниматологии все активнее развиваются исследования, направленные на изучение и коррекцию окислительно-антиокислительной системы (ОАС) организма. Показана важная роль ОАС в поддержании гомеостаза в сбалансированном состоянии, а также выявлены значительные нарушения функционирования этой системы при разных патологических состояниях.

Одним из основных факторов патогенеза развития критических состояний, требующих проведения интенсивной терапии (сепсис, острый респираторный дистресс-синдром, синдром острой полиорганной недостаточности (СПОН) и др.), является окислительный стресс в организме, отражающий разбалансировку окислительных и антиокислительных процессов на молекулярном уровне.

Совокупность всех окислителей в организме человека, включающая соединения радикальной и нерадикальной природы, объединяется термином «активированные кислородные метаболиты» (АКМ) [1–4]. По современным представлениям, АКМ играют в организме важную роль, выполняя физиологические функции, направленные на поддержание жизненно важных процессов на уровне, способствующем сохранению организма как целостной единицы. Указанные физиологические функции АКМ выполняют, только присутствуя в низких и средних концентрациях. В высоких же концентрациях при взаимодействии с различными биологическими субстратами: белками, липидами, нуклеиновыми кислотами, АКМ вызывают в клетках биохимические и структурные нарушения, которые в свою очередь обуславли-

вают развитие функциональной несостоятельности различных органов и тканей.

Накоплению избыточного количества высокоактивных окислителей в клетках и биологических жидкостях препятствует антиоксидантное звено системы детоксикации. Соединения, которые перехватывают и инактивируют уже образовавшиеся радикалы, представлены в организме, в основном, низкомолекулярными легко окисляющимися соединениями, такими как глутатион, убихинон, билирубин, мочева и α -липоевая кислоты. К ним относится также транспортный белок альбумин.

Наиболее активными антиоксидантами являются белковые соединения:

металлопротеины: церулоплазмин, лактоферрин, ферритин, трансферрин, элиминирующие ионы металлов, которые способны катализировать образование наиболее активных гидроксил радикалов;

ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, которые инактивируют радикалы, катализируя образование менее активных соединений, или предотвращают образование более активных соединений (гидроксил радикала).

В норме организм успешно поддерживает постоянство своей внутренней среды, сопротивляясь отрицательным внешним и внутренним воздействиям при помощи эндогенных окислительно-восстановительных механизмов. Однако в условиях, способствующих более сильному и длительному увеличению продукции АКМ и, соответственно, повышению интенсивности окислительных процессов (действие хирургической травмы, радиации, лекарств, воспаления, злокачественного опухолевого процесса и др.), эндогенный антиоксидантный ответ организма оказывается недостаточным для восстановления нормального состояния ОАС. Развивается «окислительный стресс», приводящей к напряжению и даже истощению механизмов антиоксидантной защиты. Нормальные показатели основных компонентов ОАС составляют:

Концентрация малонового диальдегида — 2,8–3,3 мкМ/л;
Активность церулоплазмينا — 0,49–0,53 усл. ед.;
Активность каталазы — 500–600 усл. ед.;
Концентрация лактоферрина — 0,9–1,5 мг/л;
Коэффициент антиоксидантной системы — 0,8–1,5.

Окислительный стресс в организме и пути его коррекции

Особенно важную роль окислительный стресс играет в патогенезе критических состояний, что обуславливает необходимость контроля состояния ОАС при критических состояниях в практике отделений реанимации и интенсивной терапии.

При ряде критических состояний (развернутая картина острой полиорганной недостаточности, гнойно-септических осложнений, оперативных вмешательств или тяжелой сочетанной механической травмы, травматический, геморрагический шок, асфиксия различного генеза), а также при хронических воспалительных процессах, при печеночной недостаточности отмечается постепенное снижение концентрации эндогенных антиоксидантов или угнетение их антиоксидантной активности на фоне прогрессирующей активизации ПОЛ с развитием окислительного стресса [5–9].

В клинике в настоящее время наиболее широкое применение находят синтетические антиоксидантные витамины: А, Е, С и β -каротин, и низкомолекулярные соединения: α -липоевая кислота, N-ацетилцистеин, аллопуринол, глутамин, недостаточные для коррекции окислительного стресса [10].

Актуальной проблемой является поиск эффективных средств коррекции и восстановления ОАС больных в критических состояниях.

В этом плане особый интерес представляют активные белковые антиоксиданты церулоплазмин и лактоферрин, пре-

восходящие в десятки раз по антиоксидантной активности выше названные витаминные препараты [10].

Церулоплазмин представляет собой медьсодержащий гликопротеин α_2 -глобулиновой фракции сыворотки крови. Он синтезируется главным образом в печени, а также в лимфоцитах, моноцитах, селезенке, ткани мозга и др. Содержание ЦП в сыворотке крови здоровых людей составляет 0,2–0,4 мг/мл, но может существенно изменяться при различных патологических процессах. Уровень ЦП в сыворотке крови значительно возрастает при различных инфекционных заболеваниях, в начальных стадиях острых воспалительных процессов, в раннем периоде после травмы, что отражает его роль в организме как белка острой фазы. При переходе воспалительного процесса в хроническую фазу, в случае развития тяжелых гнойно-воспалительных осложнений, содержание ЦП в плазме крови прогрессивно снижается. Противовоспалительное действие ЦП в значительной мере обусловлено его антиоксидантными свойствами, и снижение его содержания в плазме крови при длительной воспалительной эндотоксемии связано с истощением системы антиоксидантной защиты [11,12].

В организме человека ЦП выполняет ряд других (помимо антиоксидантной) важных для жизнедеятельности функций: он играет активную роль в транспорте меди, которая необходима для нормального течения метаболических процессов в кровеносной и иммунной системах, головном мозге, миокарде, а также для синтеза супероксиддисмутазы — активного эндогенного антиоксиданта; участвует в метаболизме железа.

Препарат «Церулоплазмин» был создан на основе церулоплазмينا человека в Институте онкологии и радиологии им. Кавецкого (Киев, Украина) в 80-е годы прошлого столетия. В настоящее время он производится также в России Нижегородским отделением «ИмБио» НПЦ «Микроген» [13]. Препарат ЦП вводится внутривенно в соответствии с инструкцией в суточной дозе 500–1000 мг в зависимости от тяжести состояния больного. Курс лечения от 7 дней и выше.

Другим, не менее интересным с точки зрения создания препарата на его основе, является эндогенный металлопротеин лактоферрин.

Лактоферрин (ЛФ) — это железосодержащий гликопротеин, присутствующий в различных количествах в клетках секреторного эпителия, секретах желез (слезах, слюне, молозиве и молоке, желчи и др.).

ЛФ выполняет в организме человека многие физиологические функции: участвует в метаболизме и транспорте ионов железа и других ионов металлов; обладает способностью связываться с поверхностью бактерий, вирусов, грибов и простейших, а также со специфическими рецепторами на клетках крови, печени, сосудов и других [14,15]. Эти свойства ЛФ определяют его важнейшие функции: антиоксидантную, антибактериальную и иммуномодулирующую. Реализация этих свойств ЛФ в организме обуславливает его действие как детоксицирующего, противовоспалительного и антиканцерогенного агента.

Изменения в концентрации ЛФ в крови и секретах свидетельствуют о нарушении неспецифической защиты организма, о функциональной неполноценности нейтрофилов, респираторного и желудочно-кишечного трактов. ЛФ является одним из маркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение при токсикозах различной этиологии, септических и асептических воспалениях. В МНИОИ им. П. А. Герцена разработана высокоспецифичная тест-система для определения концентрации ЛФ иммуноферментным методом, позволяющая использовать этот маркер для определения степени токсических реакций и мониторинга состояния больных при воспалительных заболеваниях различного генеза [16].

Концентрация ЛФ в сыворотке крови здоровых доноров является стабильным показателем, варьирующим в узком интервале: 1,0–1,5 мкг/мл.

Чрезвычайно важной функцией, выделяющей ЛФ из семейства железосодержащих белков, является его способность защищать организм от действия патогенных бактерий, грибов, простейших и вирусов. ЛФ обладает способностью модулиро-

вать действие фагоцитирующих клеток крови — моноцитов и нейтрофилов, усиливает цитотоксическое действие естественных киллеров, регулирует функции лимфоцитарного звена иммунитета [14,15].

Антиоксидантные, антимикробные и иммуномодулирующие свойства ЛФ обуславливают его противовоспалительное действие, которое проявляется на всех фазах воспаления [17]. Присутствие ЛФ в местах воспаления может ограничивать степень поражения клеток кислородными радикалами за счет описанных выше антиоксидантных механизмов. ЛФ можно рассматривать как острофазный белок, так как его уровень в сыворотке крови и в секретах повышается при многих воспалительных заболеваниях.

Описанные выше свойства, функции и действие ЛФ, а также его локализация в тканях как барьерного белка и роль как острофазного белка, свидетельствуют о перспективности применения ЛФ в качестве средства заместительной терапии для детоксикации организма, уменьшения микробной нагрузки и снижения интенсивности воспалительных реакций при различных патологических состояниях.

В МНИОИ им. П.А.Герцена разработан препарат Лапрот на основе лактоферрина женского молока (лекарственная форма для внутривенного введения (В. И. Чиссов, Р. И. Якубовская, Е. Р. Немцова и соавт. Патент на изобретение № 21657698. Опубликовано 27.04.2001 г. Бюллетень № 12). Препарат зарегистрирован в РФ (регистрационный № ЛС-002374 от 15.12.2006).

В МНИОИ им. П. А. Герцена накоплен положительный опыт применения препарата лапрот при тяжелых послеоперационных осложнениях. Лапрот может быть применен как системно (внутривенно капельно в виде 0,02% раствора в суточных дозах 50–100 мг), так и местно для промывания гнойных ран, полостей, орошения дыхательных путей при гнойно-некротических трахеобронхитах в виде 0,1–0,05% раствора с хорошей общей и местной переносимостью.

Антиоксиданты Церулоплазмин и Лапрот в терапии критических состояний

Наиболее тяжелым течением и плохим прогнозом характеризуются критические состояния, обусловленные массивной кровопотерей и гнойно-септическими осложнениями, сопровождающиеся полиорганной недостаточностью, в патогенезе которой важная роль принадлежит резкой активизации перекисного окисления липидов и развитию окислительного стресса с истощением факторов эндогенной антиоксидантной защиты.

Массивная кровопотеря. Операционная травма и особенно массивная кровопотеря являются мощными факторами активации ПОЛ [5], создающей условия для развития эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности, частота которой после массивной кровопотери составляет 35–55% [6]. Летальность при этих осложнениях в зависимости от степени выраженности полиорганной недостаточности и эндотоксемии колеблется от 30 до 75% и более [6, 18, 19].

Результаты собственных исследований, выполненных у 189 онкологических больных, перенесших обширные операции с потерей 100% и более внутрисосудистого объема, показали, что в первые сутки после операций тяжесть состояния больных соответствует по шкале APACHE II в среднем 25 баллам, выраженность полиорганной недостаточности по системе SOFA — 7 баллам, то есть характеризуется высоким риском плохого исхода [20–22].

Для этих пациентов характерны: выраженные нарушения кислородного баланса, тканевая гипоксия в сочетании с расстройствами микроциркуляции, что проявляется снижением PvO_2 (28 ± 2 мм рт. ст.), SvO_2 ($57,3 \pm 2,1\%$) в крови из центральной (подключичной) вены, при удовлетворительной артериальной оксигенации (PaO_2 — 135 ± 12 мм рт. ст.), высоким коэффициентом экстракции кислорода (KEO_2 —

$44,3 \pm 3,4\%$), значительным повышением артерио-капиллярной разницы по pO_2 (43 ± 7 мм рт.ст.). На фоне ИВЛ с FiO_2 50% (определяется высокая альвеолярно-артериальная разница по кислороду (A-a) pO_2 — 286 ± 32 мм рт.ст.) при норме ≤ 200) и снижении индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2 — 210 ± 12 при норме ≥ 300). Рентгенологическая картина в этих случаях соответствует 1–2 стадии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

На фоне тканевой гипоксии в ранние сроки после перенесенной массивной кровопотери выявляются признаки печеночно-почечной недостаточности и эндотоксемии: достоверное повышение АСТ ($176 \pm 15,0$ Е/л), АЛТ (190 ± 17 Е/л), билирубина (28 ± 3 мкмоль/л), мочевины ($14,1 \pm 2,0$ ммоль/л), креатинина (178 ± 14 мкмоль/л), среднемолекулярных пептидов — одного из показателей эндогенной интоксикации ($0,525 \pm 0,032$ усл. ед.).

Особенно глубокие повреждения на этом этапе развиваются в окислительно-антиокислительной системе. Они свидетельствуют об окислительном стрессе, вплоть до истощения антиокислительного звена [7,8]. Происходит достоверное падение по сравнению с нормой активности эндогенного церулоплазмина ($0,32 \pm 0,03$ усл. ед), каталазы (226 ± 24 усл.ед), снижение коэффициента антиоксидантной системы (Каос) до 42,5% от нормы при выраженной активизации окислительных процессов с повышением концентрации малонового диальдегида (МДА) до $5,2 \pm 0,3$ мкмоль/л и значительном угнетении клеточного звена иммунитета.

Наши исследования показали высокую обратную корреляционную зависимость между тяжестью состояния этих пациентов и уровнем активности одного из главных факторов антиоксидантной защиты — церулоплазмина: по шкале APACHE II (–0,84), по шкале SOFA (–0,79). Это указывает, с одной стороны, на значимость окислительного стресса в развитии постгеморрагической ПОН, а с другой — на необходимость лечебных мероприятий по повышению антиоксидантной защиты организма.

Установлено, что дополнение традиционной интенсивной терапии в ранние сроки после массивной кровопотери экзогенным препаратом церулоплазмина (в/в инфузии 500–1000 мг/сут) дает быстрый положительный эффект, приводя, начиная со следующих суток после начала терапии, к прогрессивному улучшению, а к 4–6-м суткам — к нормализации биохимических показателей и баланса ОАС, улучшению клинического состояния больных.

Отмечено, что терапия церулоплазмином предотвращает прогрессирование явлений типичного и опасного постгеморрагического и посттрансфузионного осложнения — ОРДС, частота развития которого, по данным литературы, составляет 20–40% [23].

Начало активной антиоксидантной терапии на основе церулоплазмина с самых ранних сроков развития критического состояния, вызванного массивной интраоперационной кровопотерей, способствует не только быстрому разрешению ПОН, но и снижению частоты развития таких типичных осложнений как пневмония и гнойно-воспалительные процессы в зоне оперативного вмешательства.

В наших наблюдениях частота этих осложнений у больных, получавших церулоплазмин в составе интенсивной терапии ПОН, обусловленной массивной кровопотерей, составила 28%, что почти в 3 раза меньше по сравнению с теми больными, у которых при аналогичной тяжести ПОН проводилась традиционная интенсивная терапия (76%) [7, 8].

Таким образом, активная антиоксидантная терапия, способствующая снижению повреждающего действия окислительного стресса, значительно улучшает результаты лечения массивной кровопотери.

Эффективность применения церулоплазмина в комплексе интенсивной терапии была подтверждена нами также у больных в критических состояниях, обусловленных тромбоэмболией легочной артерии, тяжелым анафилактическим шоком, остановкой кровообращения.

Послеоперационные гнойно-септические осложнения, сопровождающиеся эндотоксемией и ПОН, являются предметом пристального внимания специалистов, прежде всего в аспекте оптимизации их антибактериальной терапии и детоксикации, тогда как состояние ОАС в этих условиях исследовано недостаточно и представляет актуальную задачу.

Исследования проведены нами у 178 онкологических больных с тяжелыми гнойно-септическими послеоперационными осложнениями (несостоятельность анастомозов желудочно-кишечного тракта, кишечные свищи, разлитой перитонит, панкреонекроз, поддиафрагмальные и межкишечные абсцессы, медиастинит, эмпиема плевральной полости и др.). Установлено, что в 1-е сутки после хирургической санации гнойного очага на фоне традиционной комплексной интенсивной терапии у больных сохраняется клинически выраженная интоксикация, средние оценки тяжести их состояния составляют по шкалам APACHE II 18,0 баллов и SOFA — 7 баллов [9], отражая значительную вероятность неблагоприятного исхода [20, 22].

Клиническая и биохимическая картина токсической, преимущественно печеночно-почечной, полиорганной недостаточности (креатинин — 182 ± 15 мкмоль/л, мочевины — $16,4 \pm 2,7$ ммоль/л, АСТ — 226 ± 17 Е/л, АЛТ — 244 ± 19 Е/л, билирубин — $37,1 \pm 6$ мкмоль/л), в 40 раз повышенный уровень С-реактивного белка (228 ± 32 мг/л) и в 3 раза — уровень средне-молекулярных пептидов ($0,670 \pm 0,035$), сочеталась с картиной окислительного стресса: резкой активизацией процессов перекисного окисления липидов (МДА — $5,9 \pm 0,3$ мкмоль/л) и снижением вдвое потенциала антиоксидантной защиты (Каос — $0,46 \pm 0,07$) на фоне снижения активности эндогенного церулоплазмينا до $0,38 \pm 0,04$ усл. ед. и каталазы до 226 ± 49 усл. ед. Лимфоцитарное звено иммунитета у этих пациентов характеризовалось выраженной иммуносупрессией.

В связи с вышеизложенным, показания к назначению активной антиоксидантной терапии в этих случаях следует считать абсолютными.

Включение церулоплазмينا в комплекс традиционной интенсивной терапии с 1-х суток после санирующей операции в нашем исследовании приводило к стойкой положительной динамике, а к 5–7-м суткам — к нормализации уровней билирубина, печеночных ферментов, мочевины и креатинина, средне-молекулярных пептидов, С-реактивного белка и ПОЛ, к возрастанию активности церулоплазмينا и каталазы, Каос, значительному улучшению состояния клеточного звена иммунитета. Указанная динамика лабораторных показателей сочеталась с регрессом инфекционных процессов и эндотоксемии, улучшением клинического состояния больных.

В противоположность этому, у тех пациентов группы сравнения с аналогичными гнойно-септическими осложнениями и тяжестью состояния по шкалам APACHE II и SOFA, у которых применялась традиционная интенсивная терапия без ЦП, отмечалось нарастание окислительного стресса и явлений ПОН. Назначение церулоплазмينا приводило в таких случаях

к положительной динамике биохимических показателей на фоне коррекции окислительного стресса [9].

Все это указывает не только на высокую эффективность ЦП как антиоксиданта, но и на общую значимость активной антиоксидантной терапии в устранении тяжелых полиорганных расстройств, сопряженных с гнойно-септическими процессами. Дозы ЦП при этих состояниях составляют 500–1000 мг/сутки (курсовая доза 3500–7000 мг) в зависимости от исходной тяжести больных. Следует подчеркнуть, что при отсутствии хирургической санации гнойного очага, интенсивная терапия, включая ЦП, существенного эффекта не дает.

Согласно полученным нами данным, летальность у больных с тяжелыми гнойно-септическими послеоперационными осложнениями, получавших интенсивную терапию с церулоплазмином, составила 15,7%, что вдвое ниже прогнозируемой летальности, по данным ряда авторов, при аналогичной исходной тяжести состояния пациентов по шкалам APACHE II и SOFA [20, 22, 24].

Интересные результаты были получены нами также при исследовании другого антиоксиданта — препарата «Лапрот» на основе лактоферрина человека, созданного коллективом сотрудников МНИОИ им. П. А. Герцена [25, 26].

Установлена особенно высокая эффективность лапрота при печеночной недостаточности, ассоциированной с гнойно-септическими осложнениями и проявляющейся выраженной билирубинемией ($47,2 \pm 3,7$ мкмоль/л), повышением трансаминаз на фоне активации свободнорадикальных процессов (МДА — $5,0 \pm 0,3$ мкмоль/л) и падения активности факторов антиоксидантной защиты: эндогенного церулоплазмينا ($0,42 \pm 0,03$ усл. ед.), каталазы (305 ± 55 усл. ед.). Системная инфузионная терапия лапротом (курсовая доза 250–1000 мг) в составе традиционной интенсивной терапии приводит к быстрому устранению билирубинемии с последующей полной нормализацией биохимических показателей и восстановлению окислительно-антиокислительного статуса (МДА — $3,7 \pm 0,4$ мкмоль/л, активности церулоплазмينا ($0,51 \pm 0,03$ усл. ед.) и каталазы (646 ± 80 усл. ед.)). В группе сравнения традиционная интенсивная терапия без лапрота к 3–4-м суткам сопровождалась дальнейшим нарастанием уровня билирубина ($62,6 \pm 13,2$ мкмоль/л) и ферментов печени.

Благодаря установленным в эксперименте антибактериальным свойствам, лапрот был исследован нами в клинике как средство для промывания гнойных ран и полостей, а также дыхательных путей при гнойно-некротических трахеобронхитах на фоне длительной ИВЛ. В настоящее время лапрот успешно используется в институте для этих целей в виде 0,05–0,1% раствора.

Наилучшие результаты при выраженной эндотоксемии и окислительном стрессе у больных с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями и ПОН достигаются при сочетанном применении двух активных антиоксидантов — церулоплазмينا (500 мг/сутки) и лапрота (50–100 мг/сутки) [9]. Это ускоряет коррекцию эндотоксемии, окислительного стресса, явлений полиорганной недостаточности и позволяет сократить койко/день в отделении реанимации в среднем на 2 суток.

Литература

1. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б.* Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК Наука/Интерпериодика; 2001.
2. *Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и соавт.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006.
3. *Bettering G. I.* What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49 (Suppl. 1): 3–8.
4. *McCord J. M.* The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am. J. Med.* 2000; 108 (8): 652–659.
5. *Пасечник И. Н.* Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях. *Вестн. интенс. терапии* 2000; 4: 3–9.
6. *Горбеев Е. С., Свиридова С. П.* Проблема массивных кровопотерь в онкохирургии. Аналитический обзор. *Анестезиология и реаниматология* 2001; 5: 44–47.
7. *Эделева Н. В., Немцова Е. Р., Осипова Н. А. и соавт.* Роль антиоксиданта церулоплазмينا в комплексной интенсивной терапии тяжелых постгеморрагических осложнений в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология* 2005; 5: 44–49.
8. *Эделева Н. В., Немцова Е. Р., Осипова Н. А. и соавт.* Клинические примеры результатов использования церулоплазмينا в составе интенсивной терапии критических состояний. *Анестезиология и реаниматология* 2005; 5: 49–51.
9. *Эделева Н. В., Немцова Е. Р., Якубовская Р. И., Осипова Н. А.* Препараты церулоплазмина и лапрот в комплексном лечении тяжелых послеоперационных гнойно-септических осложнений в онкохирургии. *Рос. онкологический журн.* 2005; 6: 34–39.
10. *Немцова Е. Р., Уткин М. М., Звягин А. А. и соавт.* Антиоксиданты в интенсивной терапии — теория и практика. *Рос. мед. журн.* 2006; 4: 18–22.
11. *Floris G., Medda R., Padiglia A. et al.* The physiopathological significance of ceruloplasmin: a possible therapeutic approach. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 60 (12): 1735–1741.
12. *Glurgea N., Constantinescu M. I., Stanciu R. et al.* Ceruloplasmin — acute phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: RA48–51.

13. *Крайнова Т. А., Ефремова Л. М.* Церулоплазмин — биологические свойства и клиническое применение. Н. Новгород: Изд. НГМА; 2000.
14. *Valenti P., Berlutti F., Conte M. P. et al.* Lactoferrin functions: Current status and perspectives. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38 (Suppl. 2): S127—S129.
15. *Ward P. P., Paz E., Conneely O. M.* Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62 (22): 2540—2548.
16. *Немцова Е. Р., Иванова Л. М., Якубовская Р. И. и соавт.* Иммуноферментный метод определения лактоферрина человека и его использование для диагностики гнойно-септических состояний. *Вопр. мед. химии* 1995; 3: 58—61.
17. *Legrand D., Ellass E., Carpentier M., Mazurier J.* Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62 (22): 2549—2559.
18. *Лейдерман И. Н.* Синдром полиорганной недостаточности (ПОН), метаболические основы. *Вестн. интенс. терапии* 1999; 2: 8—15.
19. *Золотокрылина Е. С.* Постреанимационная болезнь. *Анестезиология и реаниматология* 2000; 6: 68—73.
20. *Knaus W. A., Wagner S.* Variation in mortality of a modified sequential organ failure assessment score for complete automatic computation in operative intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (2): 336—342.
21. *Meyer A. A., Messidok W. J. et al.* Prospective comparative of clinic judgment and APACHE II score in prediction the outcome in critically ill surgical patients. *J. Trauma* 1992; 32 (6): 747—753.
22. *Vincent J. L.* Organ dysfunction as an outcome measures: The SOFA. *Sepsis* 1997; 1: 53—64.
23. *Кассиль В. Л., Золотокрылина Е. С.* Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина; 2003.
24. *Marshall J. C., Cook D. J., Christon N. V. et al.* Multiple organ disfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (10): 1638—1652.
25. *Чиссов В. И., Якубовская Р. И., Немцова Е. Р. и соавт.* Антибактериальный, антиоксидантный, иммуномодулирующий и антиканцерогенный препарат лапрот и способ его применения. Патент РФ № 21657.
26. *Немцова Е. Р., Эделева Н. В., Осипова Н. А. и соавт.* Лапрот — новый препарат детоксигирующего, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия. *Рос. онкологический журн.* 2006; 4: 29—33.

Поступила 30.05.07

Jane Bridger Instructor Day
European Resuscitation Council 9th Scientific Congress
Ghent, Belgium
21st May 2008

You are invited to join us for the Jane Bridger Instructor Day on 21st May 2008. The day will begin at 10:00 am with coffee and poster presentations. The morning sessions will include educational presentations by ERC Educators. The afternoon will include scientific sessions and a time for questions and discussion. Lunch will be provided.

We would like to invite all National Resuscitation Councils to present a poster with information about courses and current developments in their country. The posters will be displayed on the Instructor Day and there will be time throughout the day to have informal discussions with colleagues from other countries.

Spaces are limited.
 Please RSVP to Chantal Schoeters at the ERC by 15th March.
 E-mail: chantal.schoeters@erc.edu