

На правах рукописи



Бендерская Евгения Юрьевна

**ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЪЕМА, КОНЦЕНТРАЦИИ,
ВЯЗКОСТИ, ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА, ОСМОТИЧЕСКОЙ
И КИСЛОТНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТВОРОВ НЕКОТОРЫХ
ВАКЦИН НА ИХ МЕСТНУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ПОДКОЖНЫХ
ИНЪЕКЦИЯХ**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология

- 1 ОКТ 2009

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Челябинск 2009

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрова» и в лаборатории прикладной биомеханики и биотехнологии ГУ «Институт прикладной механики» Уральского отделения РАН (г. Ижевск)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ураков Александр Ливиевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Ларионов Леонид Петрович

доктор медицинских наук, профессор
Котегов Виктор Петрович

Ведущая организация: ГУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В.Закусова РАМН», г. Москва

Защита диссертации состоится "24 января 2009 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.117.03 при ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Автореферат разослан "17" сентября 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Л.Ф. Телешева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Разработка способов предотвращения локальных постинъекционных повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки является одной из актуальных задач клинической фармакологии, поскольку эти осложнения нередко приводят к абсцессам и к необходимости хирургического лечения (Фассахов Р.С., 2005; Ленг Ричард, 2005; Avcin S. e. al., 2008). Постинъекционные абсцессы подкожно-жировой клетчатки возникают из-за высокой чувствительности ее к агрессивному влиянию патогенной микрофлоры при нарушении правил асептики, из-за чрезмерной физико-химической агрессивности препаратов, предназначенных для внутривенного введения, но ошибочно введенных в клетчатку, поскольку даже качественные средства могут иметь чрезмерно большую осмотическую, кислотную (щелочную) активность, вязкость и величину объема вводимого препарата, а инфильтрированная область после инъекции может быть нагрета (Стрелков Н.С. и соавт., 2006; Ураков А.Л. и соавт., 2007).

Широкое клиническое применение с целью профилактики и лечения вирусных инфекций у пациентов находят в настоящее время вакцины и сыворотки, представляющие собой так называемые «живые» лекарства, которые вводятся в организм пациентов, как правило, в виде внутримышечных и подкожных инъекций (Исакова И.Н., 2007; Карпенко Л.И., 2007; Blum Н.Е., 2008). Подкожные инъекции вакцин могут осложняться раздражением, воспалением, кровавым имбибированием, а иногда постинъекционным абсцессом подкожно-жировой клетчатки, механизмы образования и способы предотвращения которых остаются не достаточно изученными (Михайлов И.Б., 2004; Машковский М.Д., 2007; Харкевич Д.А., 2007; Стукова М.А., 2007; Шморгун Б.И., 2007).

В связи с этим, выяснение причин возникновения и путей предотвращения постинъекционных инфильтратов подкожно-жировой клетчатки при подкожных инъекциях вакцин представляется актуальным и практически важным.

Цель работы: Изучить роль физико-химических показателей качества вакцин в их местной агрессивности для подкожно-жировой клетчатки, проявляющейся локальным воспалением при подкожных инъекциях, и разработать способы уменьшения локальных постинъекционных осложнений.

Задачи работы:

1. Изучить возможности лучевых методов диагностики локальных постинъекционных осложнений в подкожно-жировой клетчатке и в коже и разработать способ безопасной лучевой визуализации «невидимых» на глаз и безболезненных постинъекционных подкожных инфильтратов.

2. Разработать методику биологической оценки качества лекарственных средств по их локальной агрессивности для подкожно-

жировой клетчатки, провести экспериментальную оценку постинъекционной безопасности вакцин для нее и определить перечень наиболее агрессивных вакцин.

3. Исследовать особенности развития локальных постинъекционных воспалений кожи и подкожножировой клетчатки поросят при инъекциях вакцин и некоторых других лекарств, раздражающих клетчатку, с учетом физико-химических показателей их качества.

4. Установить причины локальной агрессивности вакцин для подкожно-жировой клетчатки, связанные с физико-химическими факторами взаимодействия, найти пути профилактики локальных постинъекционных осложнений и усовершенствовать существующие технологии подкожных инъекций для повышения их постинъекционной безопасности.

5. Провести оценку эффективности традиционных способов обкалывания постинъекционных подкожных инфильтратов, образованных агрессивными лекарственными средствами, выявить существенные недостатки и усовершенствовать способ обкалывания инфильтратов за счет устранения этих недостатков.

Научная новизна результатов. Проведен анализ некоторых физико-химических показателей качества готовых для введения под кожу растворов вакцин. Показано, что они имеют величину объема 0,5–1 мл, показатель концентрации менее 1%, показатель рН около 7,4, осмотическую активность в диапазоне 280–300 мОсмоль/л воды и температуру в диапазоне +24 – +26°С. При этом перечень контролируемых показателей качества вакцин лишен показателя локальной агрессивности для подкожно-жировой клетчатки, поэтому подкожные инъекции некоторых вакцин, изготовленных некоторыми производителями, могут раздражать и воспалять ее в области медикаментозного инфильтрата. Показано, что современная технология подкожных инъекций вакцин не предусматривает непрерывное наблюдение за состоянием кожи и подкожно-жировой клетчатки после подкожной инъекции вплоть до завершения рассасывания постинъекционного инфильтрата или до выявления воспалительного процесса в нем. Поэтому указанные осложнения развиваются бесконтрольно, а пациенты не обеспечены своевременной медицинской помощью, направленной на предотвращение абсцессов.

В экспериментальных исследованиях на 2-х месячных поросятах с подкожными инъекциями вакцин и некоторых других лекарственных средств установлены закономерности рассасывания медикаментозных инфильтратов с учетом физико-химических факторов взаимодействия. Показано, что подкожные инъекции современных вакцин против кори, коклюша, дифтерии, краснухи, гепатита «В», бешенства и гриппа (инфлювак, ваксигрипп) вызывают кратковременное гидродинамическое

инфильтрирование подкожно-жировой клетчатки, протекающее без симптомов истинного воспаления тканей. В то же время, подкожные инъекции 0,25 или 0,5 мл гриппола – вакцины против гриппа, произведенной ФГУП «НПО Микроген» МЗ РФ (г. Уфа) – вызывают длительное инфильтрирование подкожно-жировой клетчатки с выраженной локальной гиперемией и гипертермией кожи над медикаментозным инфильтратом.

В экспериментах на бодрствующих поросятах установлено, что предварительная оценка состояния кожи и подкожно-жировой клетчатки в инфракрасном спектре излучения с помощью тепловизора, анестезия места предстоящей инъекции раствором 2% лидокаина гидрохлорида, а также разведение вакцины в 5 раз водой для инъекции, раствором 0,9% натрия хлорида или 0,25–2% новокаина уменьшают выраженность симптомов воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки при подкожных инъекциях. Выяснено, что обкалывание подкожного инфильтрата, образованного инъекцией под кожу гриппола или другого агрессивного для подкожно-жировой клетчатки препаратов, раствором 0,25% новокаина сначала по окружности инфильтрата, а затем в его центральной части с последующим прикладыванием пузыря со льдом, предотвращает развитие локального постинъекционного осложнения.

Научно-практическая ценность работы и реализация результатов исследования. Выявление закономерностей постинъекционного воспаления кожи и клетчатки при подкожных инъекциях вакцин и некоторых препаратов различных фармакологических групп с определенными показателями величины объема, температурного режима, кислотности, вязкости и осмотической активности позволило оценить практическую значимость физико-химических показателей качества лекарств для раздражающего действия и предложить контроль динамики рассасывания постинъекционного инфильтрата в клетчатке и состояния кожи над ним для оценки и прогноза локальной постинъекционной безопасности. Обнаружена протекторная роль дробной инъекции разведенной вакцины гриппола при подкожных инъекциях.

Для устранения раздражающего действия вакцины гриппола и для предотвращения постинъекционного воспаления подкожно-жировой клетчатки предложено предварительно убедиться в интактности места инъекции в инфракрасном диапазоне спектра излучения с помощью тепловизора, добиться анестезии этого участка с помощью инъекции раствора местного анестетика, развести выбранную дозу вакцины в 5 раз раствором 0,9% натрия хлорида, а после инъекции непрерывно контролировать динамику рассасывания инфильтрата с помощью тепловизора. При появлении в медикаментозном инфильтрате симптомов локальной гипертермии и гиперемии предложено обкалывать инфильтрат раствором 0,25% новокаина, начав обкалывание по его периферии и

завершив процесс обкалывания в его центре, после чего зону инфильтрата предложено охладить, приложив пузырь со льдом.

Внедрение в практику. Результаты исследований внедрены в процесс обучения студентов и врачей на кафедре общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», используются в практической деятельности врачами ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница» УР, а также легли в основу 3-х изобретений: «Способ обкалывания постинъекционного медикаментозного инфильтрата» (Патент РФ на изобретение № 2333001), «Способ повышения постинъекционной безопасности лекарств при многократных внутримышечных инъекциях» (Патент РФ на изобретение № 2350358) и «Способ инъекции вакцины» (Патент РФ на изобретение № 2342156).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Готовый для инъекции раствор гриппола содержит консервант мертиолят и высокомолекулярную коллоидную белковую среду, обладающую высокой поверхностной активностью, которые после подкожной инъекции 0,25 или 0,5 мл вакцины раздражают подкожно-жировую клетчатку в месте инъекции, вызывают воспаление постинъекционного инфильтрата и удлиняют процесс его рассасывания.

2. Предварительная поверхностная анестезия участка кожи, выбранного для инъекции, разведение готового препарата изотоническим раствором натрия хлорида и дробное инъекционное введение его малыми порциями с созданием изолированных друг от друга медикаментозных инфильтратов снижает локальную агрессивность гриппола

3. Непрерывное исследование выбранной поверхности тела в инфракрасном диапазоне спектра излучения с помощью тепловизора, проводимое до, во время и после инъекции лекарственного средства, позволяет визуализировать постинъекционный подкожный инфильтрат, контролировать динамику его рассасывания, а также своевременно выявлять начало его воспаления и повышать эффективность его обкалывания с целью профилактики абсцесса.

4. Оценка степени постинъекционной безопасности препаратов может быть проведена посредством исследования особенностей динамики размеров и симптомов локального воспаления медикаментозных инфильтратов, образованных введенными под кожу порциями для инъекции растворами лекарственных средств.

Апробация работы.

Результаты работы и основные положения диссертации доложены на XVI Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Саранск, 2007 г.), на III съезде Российского научного общества фармакологов (Санкт-Петербург, 2007 г.), на

VI конференции иммунологов Урала (Ижевск, 2007 г.) и на конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009 г.).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 8 работ. Получено 3 патента РФ на изобретения.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста, иллюстрирована 5 рисунками, 11 фотографиями и 24 таблицами, включает в себя обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, представленный 293 источниками, в том числе 171 зарубежный.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ медицинских документов прививочных кабинетов, а также амбулаторных карт и карт стационарных больных, получавших инъекции вакцин и других лекарственных препаратов на протяжении 2007 и 2008 годов в МУЗ «МСЧ № 3», МУЗ «ГКБ № 2», МУЗ «ГДКБ № 3 «Нейрон» города Ижевска и ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Удмуртской республики. Анализу подвергнута документация, касающаяся 100 пациентов детского возраста и 100 человек зрелого возраста. Проведен ретроспективный анализ перечня вакцин и других препаратов, вводимых путем подкожных инъекций, а также анализ технологий этих инъекций. Конкретизирован перечень лекарственных средств, лекарственных форм и доз, назначенных под кожу. Произведена оценка частоты и количества назначенных лекарственных средств в определенных лекарственных формах с учетом фабричной готовности их для подкожного введения взрослым и детям разных возрастных групп. Анализировалась технология подкожного введения растворов лекарственных средств в различные участки тела пациентов при единичных и многократных инъекциях, анализировалось наличие контроля за рассасыванием постинъекционного инфильтрата, состоянием места инъекции и указаний на постинъекционные осложнения в местах инъекций. Изучен диапазон значений температурного режима, кислотности, осмотической активности, концентрации вакцин и некоторых других лекарственных средств, вводимых в виде подкожных инъекций.

В лабораторных и экспериментальных условиях проведено исследование показателей качества и особенностей рассасывания постинъекционных подкожных инфильтратов 11 вакцин и 17 лекарственных препаратов других фармакологических групп.

Определение величины объема растворов лекарственных средств, предназначенных для инъекционного введения, производилось с помощью измерительных химических пипеток. Определение температурных режимов применяемых лекарств производилось с помощью электрических термометров, ртутных градусников, а также с помощью тепловизора марки NEC TH91XX (Япония) в инфракрасном спектре излучения тканей. Осмотическая активность растворов лекарственных средств определена криоскопически с помощью осмометра OSMOMAT-030 RS производства фирмы ANSELMA Industries (Австрия). Величина pH растворов лекарственных средств определена потенциометрически с помощью универсальных ионометров.

В экспериментальных условиях на базе лицензированного вивария ГОУ ВПО «ИГМА» с использованием 40 поросят породы ландрас 2-месячного возраста произведено 1089 опытов по исследованию динамики рассасывания постинъекционных инфильтратов в ПЖК передней стенки живота бодрствующих животных. Оценивались размеры и динамика симптомов воспаления кожи и ПЖК в виде локального медикаментозного инфильтрата, гиперемии, гипертермии и рассасывания или трансформации инфильтрата в постинъекционный некроз. Длительность рассасывания постинъекционного инфильтрата изучена в видимом, ультразвуковом и инфракрасном спектрах излучения тканей соответственно на глаз, с помощью ультразвукового аппарата марки Aloca SSD-900 (Япония), снабженного высокочастотным датчиком, и с помощью тепловизора марки NEC TH91XX (Япония).

Влияние растворов лекарственных средств на морфологические параметры эритроцитов *in vitro* определено в 10 мазках, приготовленных по стандартной методике до и после смешивания порции крови с равной порцией раствора лекарственного средства. Диаметр эритроцитов измерялся с помощью микрометра МОВ-1-15х на микроскопе БИОЛАМ-ЛОМО. Морфологическое состояние форменных элементов крови оценено с помощью микроскопа "ЛОМО МИКМЕД-2" при 1000-кратном иммерсионном увеличении.

Для статистической обработки данных была использована программа BIOSTAT v. 4.03 (©1998 McGraw Hill, перевод на русский язык ©1998 «Практика»), предназначенная для статистической обработки медицинских исследований, а также t-критерии Стьюдента. Статистическую обработку данных выполняли с помощью персонального компьютера типа IBM PC марки LG LW65-P797, серийный номер 512KIDE202770, с использованием программы «Microsoft® Excel» (©Корпорация Майкрософт (Microsoft Corporation), 1985–1999).

Вычисляли среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), коэффициент корреляции (r). Степень различия

показателей определяли в каждой серии по отношению к исходным показателям в контроле. Достоверной считали разницу показателей при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения медицинских документов показано, что общий перечень введенных в организм пациентов вакцин составил 11 наименований и был представлен вакцинами против кори, краснухи, дифтерии, коклюша, бешенства, туберкулеза, столбняка, клещевого энцефалита, гепатита «В» и гриппа (инфлювак, ваксигрипп и гриппол). Установлено, что всем взрослым и детям вне зависимости от пола, массы тела, возраста и состояния организма врачи назначали практически одни и те же вакцины и другие лекарственные средства, выпущенные с единым стандартом качества, рассчитанным на инъекцию в организм взрослого человека массой около 70 кг. При этом вакцины и прочие лекарства назначались всем пациентам однотипно: «по 0,25 (1–5) мл подкожно (или внутримышечно)», а дозы лекарств, вводимых детям, составляли половину «взрослой» дозы. При этом не указывался производитель, номер серии и точное название лекарственного препарата, отсутствовало указание на конкретное место на теле пациента, выбранное для инъекции, и на примененную технологию инъекции лекарственного средства. Кроме этого, не указывалось состояние места инъекции до, во время и после введения препарата, отсутствовало указание об особенностях динамики рассасывания постинъекционного инфильтрата, а также о критериях выбора лекарственных средств, оценке эффективности и безопасности их применения.

В связи с этим содержание медицинских документов не позволило конкретизировать клинико-фармакологические и хирургические проблемы, связанные с постинъекционными повреждениями подкожно-жировой клетчатки.

Параллельно с этим нами было проведено исследование состояния кожных покровов детей и взрослых, находящихся на стационарном лечении. Оказалось, что кожа конечностей практически всех пациентов имела следы колотых ран, нанесенных инъекционными иглами вследствие проводимых подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекций.

В частности, в отделении гнойной хирургии МУЗ «ГКБ № 2» были обследованы 50 пациентов в возрасте от 24 до 82 лет, которые находились на госпитальном лечении от 10 до 15 дней со следующими заболеваниями. Часть больных (19 человек) имела гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (абсцессы, флегмоны, рожистые воспаления конечностей, инфицированные раны), 18 человек имели облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (облитерирующий атеросклероз и диабетическая ангиопатия артерий нижних конечностей) и 13 человек имели заболевания вен нижних конечностей (тромбофлебит, варикозная

болезнь вен нижних конечностей), осложненные трофическими язвами конечностей.

Все пациенты получили за период госпитализации различное количество внутримышечных и подкожных инъекций различных лекарственных средств (НПВС, антибиотики, антигистаминные, витаминные средства) в ягодичную область. Проведенный нами анализ локализации постинъекционных повреждений показал, что у пациентов со свободным режимом они локализованы в верхне-наружных квадратах ягодиц, а у пациентов со строгим постельным режимом они локализованы в верхне-наружных частях передних поверхностей бедер.

Места инъекций выглядели как точечные ранки кожи, покрытые пятнами свернувшейся крови красно-коричневого цвета площадью около 1–2 мм² и окруженные кольцами гиперемий шириной 1–2 мм. При этом у пациентов с многократными инъекциями места проколов кожи находились на расстоянии 2–6 мм друг от друга, а у некоторых пациентов точечные ранки были окружены кровоподтеками, достигавшими размера 5–10 см в диаметре.

Показано, что частота инъекций определяет частоту возникновения локальных постинъекционных осложнений. Так, от 1 до 5 инъекций получили 10 пациентов. В этой группе только у одного пациента выявлено постинъекционное подкожное кровоизлияние. От 6 до 10 инъекций получили 8 человек. У этих пациентов обнаружено 6 постинъекционных кровоизлияний и 4 болезненных инфильтрата в мышце. От 11 до 15 инъекций получили 18 человек. У этих пациентов выявлено 14 постинъекционных кровоизлияний и 14 постинъекционных болезненных внутримышечных инфильтратов. От 16 до 20 инъекций получили 11 человек. У этой группы пациентов выявлено 11 постинъекционных кровоизлияний и 11 внутримышечных болезненных инфильтратов. И, наконец, более 20 инъекций за курс лечения получили 3 человека. У каждого из них выявлены постинъекционные подкожные кровоизлияния и внутримышечные болезненные инфильтраты в области ягодиц, подвергнутых инъекциям.

Нами было проведено анонимное анкетирование 30 медицинских работников об их осведомленности о способности лекарств вызывать локальные повреждения подкожно-жировой клетчатки при подкожных инъекциях. В анкетах всех опрошенных указано об их осведомленности по этой проблеме. В частности все 30 опрошенных показали, что по их мнению постинъекционное повреждение в подкожно-жировой клетчатке может возникнуть при ошибочном введении в клетчатку растворов кальция хлорида, кальция глюконата, калия хлорида, магния сульфата, гипертонических растворов натрия хлорида, глюкозы, растворов антибиотиков, рентгеноконтрастных средств или раствора никотиновой кислоты, которые были назначены для внутривенного введения. Две

медицинские сестры МУЗ «ГКБ № 2» и три медицинские сестры ГУЗ «ДРКБ», работающие в «прививочном» кабинете, указали на то, что появление воспаленных постинъекционных инфильтратов возможно также после подкожной инъекции гриппола.

Для выявления особенностей развития постинъекционных осложнений, связанных с локальной агрессивностью этих препаратов для подкожно-жировой клетчатки, нами были проведены эксперименты с инъекциями их под кожу бодрствующих поросят. При подкожных инъекциях 11 вакцин, а также воды для инъекции, растворов 0,9% натрия хлорида, 10% кальция глюконата, 1% никотиновой кислоты и 3% преднизолона и некоторых иных препаратов определена продолжительность рассасывания клетчаточных инфильтратов, а также определено наличие и длительность сохранения локальной гиперемии и гипертермии над ними. Препараты вводились под кожу в объемах 0,25, 0,5, 1,0 и 2,0 мл. При этом раствор 0,9% натрия хлорида был использован в качестве препарата, лишенного локальной токсичности, раствор 10% кальция глюконата — в качестве «эталонного» некротизирующего препарата, а вакцины и прочие лекарства — в роли препаратов с неизвестной локальной токсичностью.

Показано, что увеличение величины объема вводимых под кожу растворов лекарственных средств увеличивает размеры клетчаточных инфильтратов и удлиняет продолжительность их рассасывания. В частности, увеличение с 0,25 до 2,0 мл величины объема раствора 0,9% натрия хлорида и гриппола увеличивает продолжительность рассасывания их подкожных инфильтратов соответственно с $12,3 \pm 0,6$ до $18,1 \pm 0,7$ минут и с $124,4 \pm 6,2$ до $151,3 \pm 7,6$ минут. Помимо этого при применении гриппола, растворов кальция глюконата, никотиновой кислоты или преднизолона увеличение объема вводимых препаратов дополнительно увеличивает интенсивность локальной гиперемии, возникающей над местом инъекции.

В следующей серии опытов была определена динамика рассасывания инфильтратов, образованных подкожными инъекциями поросьятам гриппола и таких коллоидных средств, как гелофузин и волювен, представляющих собой коллоидные растворы производных желатиноля и крахмала. Для уменьшения их вязкости к каждому из них добавляли равный или удвоенный объем раствора 0,9% натрия хлорида, что позволяло разводить препараты соответственно в 2 и 3 раза и за счет этого уменьшать их вязкость. Показано, что разведение гриппола, гелофузина и волювена в 2 и 3 раза раствором 0,9% натрия хлорида не оказывает достоверного влияния на динамику рассасывания клетчаточных инфильтратов, образованных одной и той же дозой препаратов.

Вслед за этим нами была исследована осмотическая активность 7 вакцин и 9 препаратов из других фармакологических групп, включая антибиотик гентамицин, глюкокортикоид преднизолон и витаминный

препарат никотиновую кислоту. Показано, что растворы вакцин, готовые для инъекций, имеют осмотическую активность в диапазоне 280–300 мОсм/л воды, поскольку при их приготовлении применяется изотонический раствор 0,9% натрия хлорида. Препараты других фармакологических групп являются в основном гипо- и изосмотическими. В частности, выраженной гипоосмотической активностью обладают вода для инъекции и раствор 0,05% прозерина, а выраженной гиперосмотической активностью обладает раствор преднизолона для инъекций.

Параллельно с этим нами проведен анализ показателей концентрации лекарственных средств. Показано, что показатели концентрации в растворах для инъекций представляют собой, как правило, целые числа, такие как 1, 2, 3 и 4%, которые у большинства препаратов не обеспечивают изосмотическую активность (табл. 1).

Таблица 1

Величина осмотической активности лекарственных препаратов

№ п/п	Препараты	мОсмоль/л воды
1	Раствор 0,9% натрия хлорида	287 ± 4,4
2	Вода для инъекции	0,22 ± 0,2*
3	Вакцина против краснухи	291 ± 4,9
4	Вакцина против кори	295 ± 7,5
5	АДС-м анатоксин	304 ± 4,5
6	Вакцина против гепатита «В»	294 ± 4,7
7	Энджерикс-В	282 ± 4,5
8	Вакцина антирабическая	285 ± 4,0
9	Инфлювак	289 ± 4,1
10	Гриппол	290 ± 5,4
11	Раствор преднизолона (30 мг/мл)	9695 ± 15*
12	Раствор супрастина (20 мг/мл)	180 ± 21*
13	Раствор 1% димедрола	61 ± 3,6*
14	Раствор 1% лидокаина гидрохлорида	166 ± 8,7*
15	Раствор 1% никотиновой кислоты	294 ± 9,4*
16	Раствор 4% гентамицина сульфата	216 ± 9,3*
17	Раствор 0,05% прозерина	4 ± 1,1

Примечание: * – достоверно по сравнению с нормальным уровнем осмотичности плазмы крови (280–300 мОсм/л воды) при $P < 0,05$, $n = 5$.

В тоже время, растворы натрия хлорида изотонического и прозерина имеют величину концентрации в виде десятичной дроби, а именно – 0,9% и 0,05% (соответственно). Однако только раствор 0,9% натрия хлорида имеет осмотическую активность, равную осмотической активности нормальной плазмы крови человека. Остальные растворы с показателем концентрации

лекарственных средств до 1% обладают изо- или гипоосмотической активностью.

Проведенные нами исследования кислотности растворов лекарственных средств показали, что большинство препаратов имеет величину рН менее 7,0. При этом наиболее кислыми являются растворы 4% гентамицина сульфата (рН 4,50 ± 0,1), 1% кислоты никотиновой (рН 5,55 ± 0,1) и 1% лидокаина гидрохлорида (рН 5,85 ± 0,4).

Инъекционное введение по 0,25 мл этих препаратов, а также раствора 0,9% натрия хлорида, воды для инъекции и готового раствора гриппола под кожу передней стенки живота порсят вызывают образование в ПЖК медикаментозных инфильтратов, соизмеримых друг с другом своими размерами и динамикой рассасывания. Однако клетчаточные инфильтраты, образованные подкожными инъекциями растворов 1% никотиновой кислоты, 3% преднизолона и гриппола, дополняются появлением локальной гипертермии и гиперемии, а рассасывание их удлинится в 1,5–15 раз по сравнению с контролем (инфильтратом, образованным раствором 0,9% натрия хлорида) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Продолжительность рассасывания подкожных инфильтратов и наличие симптомов их воспаления при подкожных инъекциях порсятам 0,25 мл растворов некоторых лекарственных средств

№ п/п	Препарат	Период рассасывания инфильтрата (мин)	Локальная гиперемия	Локальная гипертермия
1	Раствор 0,9% натрия хлорида	13,4 ± 0,6	-	-
2	Вода для инъекции	19,3 ± 0,92*	-	-
3	Раствор 0,05% прозерина	20, 1 ± 1,02*	-	-
4	Гриппол	190 ± 9,72*	+++	+++
5	Инфловак	14,8 ± 0,76	-	-
6	Вакцина антирабическая	14,2 ± 0,67	-	-
7	Раствор 3% преднизолона	24,6 ± 1,43*	+++	+++
8	Раствор 1% никотиновой кислоты	29,4 ± 1,60*	++	++

Примечание: +++ – выраженное, ++ – умеренное, + – слабое проявление симптома, * – достоверно по сравнению с рассасыванием раствора 0,9% натрия хлорида при $P < 0,05$, $n = 5$.

Поскольку растворы никотиновой кислоты отличаются от остальных препаратов высокой кислотностью, раствор преднизолона – высокой гиперосмотичностью, а гриппол – значительной коллоидностью, нами было сделано предположение о том, что высокая кислотность,

гиперосмотичность и коллоидность могут повышать локальную агрессивность лекарств для подкожно-жировой клетчатки при их подкожных инъекциях.

В сериях опытов *in vitro* с порциями крови пациентов проведены морфологические исследования эритроцитов до и после инъекции гриппола и раствора 1% никотиновой кислоты в порцию крови. Показано, что инъекции гриппола и раствора 0,9% натрия хлорида не вызывают морфологических изменений в эритроцитах крови. Инъекция раствора 1% никотиновой кислоты вызывает образование хлопьев в изолированной порции крови и повреждает эритроциты, что вероятно вызвано высокой кислотностью раствора 1% никотиновой кислоты.

Затем на бодрствующих поросятах в условиях локальной гипо-, нормо- и гипертермии исследована динамика рассасывания медикаментозных инфильтратов, образованных препаратами, оказывающими агрессивное влияние на подкожно-жировую клетчатку (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Продолжительность (в мин) рассасывания в условиях локальной гипер-, нормо- и гипотермии медикаментозных инфильтратов в ПЖК живота поросят, образованных подкожными инъекциями лекарств в объеме 0,25 мл

№ п/п	Растворы	Контроль (нормотермия)	Пузырь со льдом	Грелка с водой при +45°C
1	0,9% натрия хлорида	13,4 ± 0,60 (n = 5)	15,98 ± 0,73* (n = 5)	10,9 ± 0,57* (n = 5)
2	1% никотиновой кислоты	29,4 ± 1,60 (n = 5)	31,57 ± 1,62 (n = 5)	25,3 ± 1,54* (n = 5)
3	3% преднизолона	24,6 ± 1,43 (n = 5)	28,5 ± 1,41* (n = 5)	21,7 ± 1,37* (n = 5)
4	0,5 мл инфлювака	14,1 ± 0,71 (n = 5)	16,50 ± 0,72* (n = 5)	11,82 ± 0,61* (n = 5)
5	0,25 мл гриппола	190,3 ± 9,72 (n = 5)	240,5 ± 10,1* (n = 5)	173,2 ± 9,54* (n = 5)
6	0,5 мл гриппола	327,83 ± 17,5 (n = 5)	391,44 ± 18,02* (n = 5)	301,55 ± 19,50* (n = 5)

Примечание: * – достоверно при $P \leq 0,5$ ($n = 5$) по сравнению с данными в условиях нормотермии.

Для этого после подкожных инъекций растворов 1% никотиновой кислоты, 3% преднизолона или гриппола к месту инъекции прикладывали пузырь со льдом или грелку с водой при +45°C.

Как следует из приведенных результатов, прикладывание к месту инъекции пузыря со льдом замедляет, а прикладывание грелки ускоряет процесс рассасывания клетчаточных инфильтратов, образованных инъекциями растворов 0,9% натрия хлорида и лекарственных средств, обладающих локальной агрессивностью.

Полученные данные решено было использовать для разработки новых способов повышения безопасности подкожной инъекции гриппола и других препаратов, оказывающих локальное агрессивное воздействие на подкожно-жировую клетчатку.

Первоначально нами решено было усовершенствовать методику визуализации подкожных медикаментозных инфильтратов. Для этого были проведены исследования состояния передней стенки живота поросят до и после подкожных инъекций безопасных и агрессивных препаратов в видимом, ультразвуковом и инфракрасном спектрах излучения (рис.1).



Рис. 1. Продолжительность выявления инфильтратов в брюшной стенке поросят медикаментозных инфильтратов, образованных подкожными инъекциями 1 мл воды для инъекции, 1 мл раствора 0,9% натрия хлорида или 1 мл раствора 1% никотиновой кислоты.

В качестве безопасного препарата был использован раствор 0,9% натрия хлорида, а в качестве препаратов с известной локальной токсичностью были использованы вода для инъекции и раствор 1% никотиновой кислоты.

Проведенные исследования показали, что инфильтраты, образованные препаратами с локальной токсичностью, становятся «невидимыми» в видимом и ультразвуковом диапазонах спектров излучения раньше, чем в инфракрасном. Показано, что тепловизор марки NEC TH91XX (Япония)

позволяет высококачественно выявлять «невидимые» другими методами лучевой диагностики и приборами постинъекционные клетчаточные инфильтраты воспалительной и медикаментозной природы как в экспериментальных условиях у поросят, так и у пациентов в условиях клиники.

Вслед за этим нами в условиях процедурного кабинета отделения гнойной хирургии МУЗ «ГКБ № 2» были проведены исследования в видимом, ультразвуковом и инфракрасном диапазонах спектра излучения состояния ягодиц и бедер 20 пациентов, находящихся на стационарном лечении и получающих курсовые внутримышечные и подкожные инъекции растворов различных лекарственных средств (прежде всего, анальгетиков, НПВС и антибиотиков). Показано, что оценка состояния мест предыдущих инъекций, проведенная на глаз, позволила выявить только кровоподтеки и имбибирование кожи вокруг инъекционных проколов, обнаруженные этим способом в верхне-наружных квадратах ягодиц 3-х пациентов. Оценка состояния мест предыдущих инъекций, проведенная с помощью УЗИ, не обеспечивает выявления кровоподтеков и участков с имбибированием кожи вокруг инъекционных проколов кожи, но позволила выявить наличие внутримышечного инфильтрата в ягодичной мышце у одного пациента. В то же время, оценка указанных участков тела этих же пациентов, проведенная с помощью тепловизора, обеспечила выявление постинъекционных кровоподтеков в верхне-наружных квадратах ягодиц у 3-х пациентов, очага постинъекционного воспаления в ягодичной мышце у пациента с внутримышечным болезненным инфильтратом, а также позволила визуализировать в инфракрасном диапазоне спектра излучения расположение «невидимых» подкожных инфильтратов, расположенных в области предыдущих инъекционных проколов кожи ягодиц дополнительно еще у 4-х пациентов. При этом применение тепловизора обеспечило визуализацию обкалывания инфильтратов раствором 0,25% новокаина комнатной температуры.

Применение тепловизора обеспечивает фотографирование мест инъекций в видимом и одновременно в инфракрасном диапазоне спектра излучения и архивирование полученной информации в цифровом режиме, а также позволяет совершенно безопасно исследовать область инъекций для выявления интактного участка.

Иными словами, наш опыт экспериментального и клинического применения тепловизора показал, что его использование наиболее точно (по сравнению с исследованиями на глаз и с оценкой с помощью УЗИ) позволяет визуализировать и выявлять постинъекционные подкожные и внутримышечные воспалительные инфильтраты. Кроме этого, показано, что применение тепловизора обеспечивает наиболее безопасную, точную и полную визуализацию имеющихся «невидимых» инфильтратов, что обеспечивает точность их обкалывания раствором 0,25% новокаина с

целью обезболивания и выявления интактных (невоспаленных) участков ягодиц и бедер с целью выбора места для очередной подкожной или внутримышечной инъекции лекарственного средства.

Полученные результаты позволяют рекомендовать тепловизор для обследования частей тела перед любыми инъекциями, поскольку в инфракрасном диапазоне спектра излучения удастся наиболее точно выявлять наличие очагов воспаленных инфильтратов, невидимых на глаз и с помощью УЗИ.

Преимущества применения тепловизора заключаются в том, что с его помощью удастся бесконтактным способом визуализировать подкожные инфильтраты как за счет понижения температуры в области инфильтрата при инъекции препарата комнатной температуры, так и за счет повышения температуры при воспалении постинъекционного инфильтрата. Используемый нами тепловизор марки NEC TH91XX (Япония) позволяет выявлять инфильтраты не только в непосредственной близости места инъекции от прибора, но и на расстоянии нескольких метров пациента от него, а также независимо от степени освещенности помещения, в том числе и при полной темноте.

При разработке способа повышения безопасности подкожных инъекций нами в качестве агрессивного средства был взят гриппол. В качестве прототипа была использована традиционная технология подкожной инъекции препарата. Показано, что дополнение выбранной дозы гриппола 2–5-кратными объемами физиологического раствора натрия хлорида, либо обкалывание 10–20-кратными объемами физиологического раствора клетчаточного инфильтрата, образованного подкожной инъекцией гриппола, в сочетании с локальным нагреванием инфильтрата, не устраняет воспаление подкожно-жировой клетчатки в области инъекции препарата.

В связи с этим мы предположили, что возникающее при подкожных инъекциях гриппола раздражение подкожно-жировой клетчатки имеет реактивную природу, поэтому для его предотвращения решили применить местные анестетики. Предпочтение при этом было отдано раствору 0,25% новокаина, поскольку он обладает наименьшей локальной и общей токсичностью.

Проведенные нами опыты с обкалыванием инфильтратов, образованных в клетчатке подкожными инъекциями растворов 10% глюконата кальция и 1% никотиновой кислоты, показали, что введение раствора 0,25% новокаина в центр инфильтрата приводит к эффективной инактивации раздражающего действия обоих препаратов, но только в центральной части инфильтрата. При этом наблюдается расширение размеров инфильтрата и выдавливание агрессивных средств без устранения их раздражающего действия по периферии инфильтрата. В итоге такого обкалывания интенсивность симптомов реактивного

воспаления в центре инфильтрата существенно снижается или полностью устраняется, но сохраняется по периферии инфильтрата. Обколотый такой технологией инфильтрат лишен гипертермии и гиперемии в центральной части, но окружен кольцевой зоной гиперемии и гипертермии по своей периферии.

В связи с этим для более полного устранения локального агрессивного действия средств во всем объеме образованного ими инфильтрата нами было решено изменить технологию его обкалывания раствором 0,25% новокаина. При этом для повышения эффективности способа решено было начать обкалывание инфильтрата не с центральной, а с периферической его области. Проведенные в связи с этим исследования показали, что начало обкалывания постинъекционного инфильтрата с его периферии в виде последовательных инъекций по окружности инфильтрата вплоть до создания наружного кольцевого инфильтрата, образованного раствором 0,25% новокаина, обеспечивает надежное устранение реактивного воспаления на периферии инфильтрата, исключает выдавливание неразведенного агрессивного средства при расширении инфильтрата за счет последующего обкалывания его центральной области и наиболее эффективно предотвращает его воспаление.

Затем нами были проведены исследования протекторной активности местной анестезии при различных температурных режимах области медикаментозного инфильтрирования подкожно-жировой клетчатке поросят. Результаты проведенных экспериментов показали, что обкалывание клетчаточных инфильтратов, образованных подкожными инъекциями растворов 10% кальция глюконата, 1% никотиновой кислоты или гриппола, раствором 0,25% новокаина, охлажденным до 0°C, и прикладывание к месту инъекции пузыря со льдом на 30 минут наиболее эффективно уменьшает воспаление постинъекционного инфильтрата и предотвращает развитие постинъекционного абсцесса.

В следующей серии экспериментов на бодрствующих поросятах исследовано протекторное действие местной анестезии, созданной в месте предстоящей инъекции за 10 минут до подкожной инъекции гриппола. Для этого предварительно в выбранное место на передней брюшной стенке поросенка производили инъекцию 0,1 мл раствора 0,9% натрия хлорида или 0,1 мл раствора 2% лидокаина гидрохлорида, а через 10 минут производили подкожную инъекцию гриппола, производя прокол кожи в интактном участке.

Выяснено, что подкожная инъекция гриппола, осуществленная в область подкожного инфильтрата, образованного раствором 0,9% натрия хлорида, вызывает прежние симптомы локального постинъекционного воспаления с прежней выраженностью и продолжительностью своего проявления. В то же время, инъекция гриппола, осуществленная в область подкожного инфильтрата, образованного инъекцией 0,1 мл раствора

2% лидокаина гидрохлорида, вызывает симптомы воспаления, выраженность которых снижена более чем наполовину.

Проведенный нами анализ состава вакцины гриппол показал, что в ее состав входит высокомолекулярная коллоидная белковая среда, обладающая поверхностной активностью за счет содержания поверхностных гликопротеинов в комплексе с водорастворимым высокомолекулярным полиоксидонием и в сочетании с консервантом мертиолятом, поэтому гриппол и оказывает агрессивное воздействие на клетчатку. Для устранения локальной агрессивности гриппола решено было развести вакцину раствором 0,9% натрия хлорида в 5 раз, поскольку достигаемая при этом степень разведения обеспечивает достаточно выраженное дезинтоксикационное действие. Для выяснения протекторной роли указанного разведения нами были произведены подкожные инъекции пороссятам по 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5 мл разведенной вакцины комнатной температуры и проведено исследование динамики размеров подкожных инфильтратов и симптомов их воспаления.

Полученные нами результаты показали, что при подкожных инъекциях разведенной вакцины в переднюю стенку живота поросят на глубину 0,5 см в клетчатке образуются инфильтраты округлой формы, имеющие величину диаметра от 1 до 3 мм. Показано также, что инъекции производимые на удалении более 6 мм от мест предыдущих инъекционных проколов кожи, обеспечивают введение препарата в интактный участок подкожно-жировой клетчатки и устраняют раздражающее действие препарата. При этом образованные инъекциями инфильтраты не соприкасаются друг с другом, а инфильтрационное поле выглядит как мозаика, состоящая из отдельных изолированных инфильтратов округлой формы до тех пор, пока инфильтраты полностью не рассосутся.

Выявленные закономерности формирования и рассасывания постинъекционных медикаментозных инфильтратов, образованных подкожными инъекциями вакцин и некоторых других препаратов с раздражающим действием, до и после их разведения в условиях местной анестезии и с локальной гипотермией, были использованы для разработки следующих изобретений: «Способ обкалывания постинъекционного медикаментозного инфильтрата», «Способ повышения постинъекционной безопасности лекарств при многократных внутримышечных инъекциях» и «Способ инъекции вакцины».

Суть их сводится к выбору каждого очередного места инъекции на максимальном удалении от места предыдущего прокола кожи, к проверке его интактности с помощью лучевого метода диагностики, к его анестезии, к разведению препаратов с раздражающим действием и к замене одной инфильтрационной области в подкожно-жировой клетчатке на несколько мини-инфильтратов, удаленных друг от друга далее 6 мм. При этом в

случае воспаления постинъекционного инфильтрата для устранения раздражающего действия предложено немедленное обкалывание инфильтрата водой для инъекции или раствором 0,25% новокаина сначала по периферии, затем в его центральной части.

ВЫВОДЫ

1. Готовый для инъекции раствор гриппола имеет осмотическую активность в диапазоне 280–300 мОсм/л воды и нейтральную рН, содержит консервант мертиолят и высокомолекулярную коллоидную белковую среду, обладающую высокой поверхностной активностью, растворы 4% гентамицина сульфата и 1% никотиновой кислоты имеют кислотность в диапазоне рН 4,0–5,5, а раствор 3% преднизолона имеет осмотическую активность в пределах 9695 мОсм/л воды, поэтому после инъекции этих препаратов под кожу на месте введения возникает местная воспалительная реакция, проявляющаяся припухлостью кожи, гиперемией и гипертермией, а процесс рассасывания постинъекционных инфильтратов в подкожно-жировой клетчатке длится намного дольше по сравнению с подкожной инъекцией равного объема раствора 0,9% натрия хлорида.

2. Готовые для инъекции растворы вакцин против кори, коклюша, дифтерии, краснухи, бешенства, столбняка, клещевого энцефалита, гепатита «В» имеют изоосмотическую активность и нейтральные значения рН, поскольку для их приготовления применяется изотонический раствор 0,9% натрия хлорида, лишены агрессивной активности по отношению к подкожно-жировой клетчатке, поэтому инъекции этих вакцин под кожу не раздражают и не воспаляют ткани, а медикаментозные инфильтраты в подкожно-жировой клетчатке рассасываются без осложнений.

3. Подкожные инъекции вакцин и лекарственных средств различных фармакологических групп вызывают колотые повреждения кожи и подкожно-жировой клетчатки, сопровождаемые симптомами точечного кровотечения, кровоподтеками и локального воспаления, которые сохраняются на протяжении нескольких дней после инъекции.

4. Гелофузин и воловен представляют собой коллоидные растворы производных желатина и крахмала, которые при введении под кожу формируют длительно рассасывающиеся воспалительные инфильтраты подкожно-жировой клетчатки независимо от предварительного их разведения равным или удвоенным объемом раствора 0,9% натрия хлорида.

5. Локальная гипертермия, увеличение объема раствора, повышение концентрации действующих начал, гиперосмотичность и гиперкислотность вакцин и других лекарственных средств способствуют проявлению их локальной агрессивности по отношению к подкожно-жировой клетчатке.

при подкожных инъекциях и удлиняют процесс рассасывания подкожных инфильтратов.

6. Непрерывное наблюдение в инфракрасном диапазоне спектра излучения с помощью тепловизора за местом инъекции гриппола или другого лекарственного средства с локальной токсичностью дает возможность бесконтактным способом определять наличие, размеры и расположение постинъекционного медикаментозного инфильтрата в подкожно-жировой клетчатке и своевременно получать информацию о динамике симптомов его воспаления и рассасывания.

7. Показатели концентрации большинства лекарственных средств в растворах для инъекций представляют собой целые числа, не обеспечивающие изоосмотическую активность растворов. При этом растворы с показателем концентрации лекарственных средств до 1% обладают, как правило, изо- или гипоосмотической активностью.

8. Предварительная локальная анестезия выбранного участка тела за счет подкожной инъекции 0,1 мл раствора 2% лидокаина гидрохлорида и локальная гипотермия за счет прикладывания к этому участку пузыря со льдом после подкожной инъекции раствора 1% никотиновой кислоты, 3% преднизолона или гриппола, уменьшают симптомы воспаления инфильтрата и замедляют процесс его рассасывания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Подкожная инъекция холодного раствора лекарственного средства в теплый участок тела образует в нем «холодный» инфильтрат, размеры и расположение которого могут быть визуализированы в инфракрасном диапазоне спектра излучения с помощью тепловизора без применения специальных средств контрастирования.

2. Для исключения или своевременного выявления локального осложнения в подкожно-жировой клетчатке в области подкожной инъекции лекарственного средства динамику размеров медикаментозного инфильтрата следует контролировать не менее 6 минут в видимом и инфракрасном диапазонах спектра излучения.

3. Для предотвращения локального постинъекционного осложнения при подкожной инъекции гриппола предварительно с помощью тепловизора выбирают интактный участок тела, вкалывают под кожу этого участка раствор местного анестетика для локальной анестезии, разводят гриппол в 5 раз раствором 0,9% натрия хлорида и вводят разведенный препарат на глубину 0,5 см.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бендерская Е.Ю. Безопасный способ подкожных инъекций вакцины гриппол / Е.Ю. Бендерская, В.А. Черешнев, А.Л. Ураков // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 262–263.

2. Иванова Л.Б. Значение показателя концентрации лекарственных средств в растворах для предсказания их осмотической активности / Л.Б. Иванова, Е.Ю. Бендерская // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т. 7. (Спец. вып. Материалы 3-го съезда РНОФ.), Ч. 1. – С. 1709.

3. Касаткин А.А., Кинофотосъемка в инфракрасном спектре излучения области инъекции как способ оценки локальной фармакокинетики и фармакодинамики лекарств./ А.А. Касаткин, Е.Ю. Бендерская, Ю.С. Сюткина. // Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье» (г. Екатеринбург, 17 февраля 2009 г.). Секция: Фармакотерапия. Ред. проф. Л.П.Ларионов. Екатеринбург. – С. 120–121.

4. Трубачев Е.А. Возможные повреждающие факторы инъекционной формы 4% растворы калия хлорида и его роль в развитии постинъекционных некрозов подкожно-жировой клетчатки / Е.А.Трубачев, Е.Ю. Бендерская // Труды Ижевской государственной медицинской академии: Сб. науч. ст. – Том 45. – Ижевск, 2007. – С.39–40.

5. Ураков А.Л. Способ предотвращения постинъекционного некроза подкожно-жировой клетчатки вследствие ошибочного введения 40% глюкозы при гипогликемической коме / А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, Л.Б. Иванова, Е.Ю. Бендерская // Материалы XVI Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Саранск, 18–20 сентября 2007 г.). Саранск: Изд-во Мордовского университета. 2007. – С. 244–245.

6. Ураков А.Л. Безопасный способ подкожной инъекции гриппола / А.Л. Ураков, В.А. Черешнев, Н.С. Стрелков, Н.А. Уракова, Е.Ю. Бендерская // Иммунология Урала. – 2007. – 1 (6). – С. 156–158.

7. Ураков А.Л. Несовершенство существующих стандартов качества растворов, предназначенных для инъекций, как причина их постинъекционной агрессивности в инфильтрированных тканях / А.Л. Ураков, Л.Б. Иванова, Д.М. Гордон, Е.Ю. Бендерская // Труды Ижевской государственной медицинской академии: Сб. науч. ст. – Том 45. – Ижевск, 2007. – С.37–38.

8. Уракова Н.А. Постинъекционное повреждение повреждение подкожно-жировой клетчатки / Н.А. Уракова, Н.А. Михайлова, Л.Б. Иванова, Е.Ю. Бендерская // Морфологические ведомости. – 2008. – № 1 – 2. – С. 319–320.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ обкалывания постинъекционного медикаментозного инфильтрата [Текст]: пат. 2333001 Рос. Федерация: МПК⁷ А61К 33/14, А61К 33/06, А61Р 43/00, А61М 5/00 / Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Иванова Л.Б., Уракова Н.А., Бендерская Е.Ю., Дементьев В.Б. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. – № 2007107020/14(007631); заявл.26.02.2007; опубл. 10.09.2008 Бюл. № 25. – 5 с.

2. Способ инъекции вакцины [Текст]: пат. 2342156 Рос. Федерация: МПК⁷ А61К 39/145, А61К 33/14, А61Р 31/00, А61М 5/00 // Черешнев В.А., Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А., Садилова П.Ю., Ватулин В.В., Бендерская Е.Ю. заявитель и патентообладатель Уракова Наталья Александровна. – № 2006143095/14 (047067); заявл. 05.12.2006; опубл. 27.12.2008. Бюл. № 36, – 4 с.

3. Способ повышения постинъекционной безопасности лекарств при многократных внутримышечных инъекциях [Текст]: пат.2350358 Рос. Федерация: МПК⁷ А61М 5/00, А61К 33/14, А61Р 43/00 / Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Уракова Н.А., Камашев В.М., Иванова Л.Б., Бендерская Е.Ю., Дементьев В.Б. заявитель и патентообладатель Институт прикладной механики УрО РАН. – № 2007112028/14 (013075); заявл. 02.04.2007; опубл. 27.03.2009. Бюл. № 9, – 5 с.

Бендерская Евгения Юрьевна

**ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЪЕМА, КОНЦЕНТРАЦИИ,
ВЯЗКОСТИ, ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА,
ОСМОТИЧЕСКОЙ И КИСЛОТНОЙ АКТИВНОСТИ
РАСТВОРОВ НЕКОТОРЫХ ВАКЦИН НА ИХ МЕСТНУЮ
ТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ПОДКОЖНЫХ ИНЪЕКЦИЯХ**

Отпечатано с оригинал-макета заказчика

Подписано в печать 10.09.2009. Формат 60x84 1/16.
Печать на ризографе. Усл. печ. л. 1,35. Уч.-изд. л. 1,28.
Тираж 100 экз. Заказ № 1400.

Типография ГОУВПО «Удмуртский государственный университет»
426034, Ижевск, ул. Университетская, 1, корп. 4.