12-й КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ

ЛИССАБОН, 5 -8 ИЮНЯ 2004

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

ОСВЕЖАЮЩИЙ КУРС ЛЕКЦИЙ, ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО ЯЗЫКА

(10-й выпуск)

под редакцией проф. Э.В.Недашковского

Архангельск

2005

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Перед Вами юбилейный 10-й выпуск из серии «Освежающий курс лекций» по актуальным проблемам анестезиологии и реаниматологии. Серия была начата в 1991 году скромным сборником из 17 лекций, прочитанных и изданных в рамках освежающего курса лекций для участников VIII Европейского Конгресса анестезиологов в Варшаве в 1990 году. Впервые на русском языке в репринтном профессиональном переводе можно было познакомиться с лекциями П. Баскетта, Дж. Бовилла, Х. Ван Акена, Дж. Зораба, Ю. Виби-Могенсена, М. Розена, М. Сайкса и других специалистов с мировым именем.

Всего в подготовке 10 выпусков «ОКЛ» приняли участие в качестве переводчиков 24 врача анестезиолога-реаниматолога, читателю представлено свыше 400 лекций ведущих ученых и специалистов из различных стран мира. Общий тираж серии достиг 17,5 тыс. экз.

Настоящий выпуск подготовлен коллективом переводчиков, объединивших врачей анестезиологов-реаниматологов г. Архангельска В. Антушева и Е. Малышкина и сотрудников кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета М. Кирова, В. Кузькова, Д. Уварова, Е. Черепановой, Е. Суборова, А. Ленькина, Е. Непорада и К. Паромова. В него вошли лекции из «освежающего курса лекций» XII Конгресса Европейского общества анестезиологов (Лиссабон, 2004).

ОКЛ-10 посвящен вопросам общей и региональной анестезии, в т.ч. в амбулаторной, детской и акушерской практике, а также проблеме мониторинга и осложнениям анестезии. По вопросам интенсивной терапии Вашему вниманию представлены лекции по современным аспектам трансфузиологии, диагностики и лечения сепсиса, тяжелой черепно-мозговой травмы, респираторной терапии.

Выпуски серии ОКЛ предназначены для квалифицированных врачей-практиков, а также врачей-исследователей и ученых. Для последних в каждой лекции сохранены ссылки на литературные источники и приведен список использованной литературы.

В юбилейном сборнике разместили рекламу наши постоянные участники выпусков ОКЛ фирмы ООО «СМС» Portex, ООО «Медикал» B.Braun, «Петролаб» Radiometer, БИМК - Кардио, Astra Zeneca, а также присоединившиеся к ним фирмы Medochemie, Lilly, Solo, помощь которых в очередной раз помогла нам решить финансовую сторону проекта. Выражаем им от нашего коллектива и всех постоянных и будущих респондентов ОКЛ искреннюю признательность и благодарность.

Отв. редактор – проф. Э.В.Недашковский.

Тех. редактор - В.М.Антушев

ISBN 5-86279-033-0

© Перевод на русский язык, оформление.

Коллектив переводчиков. Архангельск

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ (10-й выпуск)

Раздел 1. ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

ВОПРОСЫ ЭТИКИ ДЛЯ АНЕСТЕЗИОЛОГА
Х.Хав (Париж, Франция) пер.Е.Антушева 7

УЛУЧШЕНИЕ ОКСИГЕНАЦИИ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ
Х.Ротен (Берн, Швейцария) пер.В.Антушев 11

МОНИТОРИНГ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ И ЕГО СТРАТЕГИЯ
А.Курц (Берн, Швейцария) пер.В.Антушев 18

ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГ О СИНДРОМЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ?
В.Шлак, Д.Эбель, Б.Прекель (Дюссельдорф, Германия) пер.В.Кузьков 28

ПОБОЧНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОПИОИДОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ
М.Пьюиг, К.Дюрстелер (Барселона, Испания) пер.Е.Суборов 37

НОВОЕ В МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДОВ
Д. Ламберт (Лейсестер, Великобритания) пер. В.Кузьков 44

ЭКСПРЕСС МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ОПЕРАЦИОННОЙ И ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
Бриджит Икс (Брюссель, Бельгия) пер. Е.Непорада 49

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ: КАКИЕ ДАННЫЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СОБРАНЫ
С.Гисвольд, С.Фастинг (Трондхейм, Норвегия) пер. Е.Непорада 55

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
С. Харт (Антверпен, Бельгия) пер. К.Паромов 59

N_2O – ИНДУЦИРОВАННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ
М. Мэйз (Лондон, Великобритания) пер. К.Паромов 63

МОНИТОРИНГ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ
Х.Репке (Бонн, Германия) пер. Е.Черепанова 68

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА АНЕСТЕТИКОВ
Жан Манц (Париж, Франция) пер. Е.Малышкин 71

Раздел 2. ВОПРОСЫ ЧАСТНОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Амбулаторная анестезия

ВЫБОР ВИДА АНЕСТЕЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ: ОБЩАЯ, РЕГИОНАЛЬНАЯ ИЛИ МЕСТНАЯ С СЕДАЦИЕЙ?
Й.Рэдер (Осло, Норвегия) пер.В.Антушев 75

Анестезия у детей

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ
Дж. Ивани, А. Конио (Турин, Италия) пер.Д.Уваров 80

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ
РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ В ПЕДИАТРИИ
Луис Дж. Голдман (Мадрид, Испания) пер. Уваров Д.Н. 84

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
ПОСЛЕ АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ
Р. Говард (Лондон, Великобритания) пер. А.Ленькин 87

ТАКТИКА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ТРАВМОЙ ГОЛОВЫ
Дж.Орилаго (Париж, Франция) Е.Черепанова 96

ТРАВМА ГОЛОВЫ У ДЕТЕЙ
Сульпицио Дж. Сориано (Бостон, США) Е.Черепанова 100

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ В ПЕДИАТРИИ
О.Меретойя (Хельсинки, Финляндия) Е.Черепанова 104

Анестезия в акушерстве

МОНИТОРИНГ ЧСС ПЛОДА - ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГ?
Р.Ландау (Женева, Швейцария) пер.В.Антушев 110

КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ В РОДАХ
Марк Ван де Вельде (Ливен, Бельгия) пер.Д.Уваров 117

Раздел 3. РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ, ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ТОКСИЧНОСТЬ МЕСТНЫХ
АНЕСТЕТИКОВ - ВОПРОСЫ ВЫБОРА ДОЗЫ
Бернадетта Фееринг (Лейден,. Нидерланды) пер. Е.Малышкин 121

ТЕРАПИЯ СПИНАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ: ПРОФИЛАКТИКА ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ?
В. Нган Ки (Гонконг, Китай) пер. К.Паромов 125

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ И ВОСПАЛЕНИЕ
М.Дурью, М.Холлман, (Шарлотсвиль, США, Гейдельберг, Германия) пер. К.Паромов 130

МЕСТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ И ТЕМПЕРАТУРНЫЙ КОНТРОЛЬ
А. Касати (Милан, Италия) пер. К.Паромов 135

ОСЛОЖНЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ -
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ
И.Оруа (Париж, Франция) пер.В.Антушев 138

Раздел 4. ВОПРОСЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РОЛЬ АНЕСТЕЗИОЛОГА В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМ
К.Гуиннат (Салфорд, Великобритания) пер.В.Антушев 143

ЛЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Дж.Вендон (Лондон, Великобритания) пер.В.Антушев 151

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ПОДДЕРЖКИ
ЖИЗНЕННЫХ ФУНКЦИЙ В ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАНАХ
Л.Франсуа (Париж, Франция) пер.В.Антушев 161

ПРОФИЛАКТИКА И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПН
Уилфрид Драмл (Вена, Австрия) пер.Е.Суборов 165
КОРТИКОСТЕРОИДЫ И ЧЕРЕПНОМОЗГОВАЯ ТРАВМА: ПЕРВОЕ КРУПНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Я.Робертс (Лондон, Великобритания) пер.В.Антушев 174

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКОРЕДУКЦИИ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ
Х. Гомботц, А. Декарган (Линц, Австрия) пер. А.Ленькин 176

ШКАЛЫ, НАСКОЛЬКО ОНИ ПОЛЕЗНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Морено, Жозе Луис Ферейра (Лиссабон, Португалия) пер. Е.Черепанова 181

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ И НЕЙРОНАЛЬНАЯ ЗАЩИТА
Кристиан Вернер (Мюнхен, Германия) пер. А.Ленькин 184

КОГДА ПЕРЕЛИВАТЬ КРОВЬ КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНЫМ?
Э.Пинк, Ж.Прейзер (Льеж, Бельгия) пер.В.Антушев 195

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАВМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Дэвид К. Мэнон (Кембридж, Великобритания) пер.Е.Суборов 199

НОВОЕ В НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ
Иозеф Кешечоглу (Утрехт, Нидерланды) пер. Е.Антушева 204

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Джонатан Коулс (Кэмбридж, Великобритания) пер. Е.Суборов 209

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА
Мейснер М., Рейнхарт К. (Йена, Германия) пер.М.Киров 213

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА
Мейер-Хеллманн А., Власаков К. (Эрфурт, Германия) пер.М.Киров 223

ПРОДЛЕННАЯ ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ПАНКРЕОНЕКРОЗА
А.М.Овечкин, Н.М.Федоровский.(Москва) 230

ОПЫТ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПИТАТЕЛЬНОЙ СМЕСИ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ВОЛОКНАМИ И ПОНИЖЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ УГЛЕВОДОВ
Чичков О.В., Зиновьев Е.В. (С.-Петербург, Россия) 236

ЛАБОРАТОРНАЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА В ИНТЕНСИВНОЙ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Торшин В.А. (С.-Петербург) 244

ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ 246

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА МЕТОДОМ РАЗВЕДЕНИЯ ИНДИКАТОРА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
А. Хоефт (Бонн, Германия) пер. В.Кузьков 251

Раздел 5. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

ВЛИЯНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТЕЛА НА
ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННОЕ СООТНОШЕНИЕ
Горан Хеденштерна (Упсала, Швеция) пер.В.Кузьков 256

СТРАТЕГИЯ УЛУЧШЕНИЯ ГАЗООБМЕНА ПРИ
ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ
П.Пелози, Д.Чиумелло (Варезе, Милан, Италия) пер. В.Кузьков 263

ИНСТРУМЕНТЫ УСПЕХА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ИВЛ
Дорохов Д.В., Бердикян А.С., Болгов И.В. (Москва, Россия) 281

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И УСЛОВИЯ КЛИНИЧЕСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТРУЙНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ
А.Мамедов, А.Лысенко (Екатеринбург, Россия) 293

Раздел 6. РАЗНОЕ

ЧТО ТАКОЕ СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ОБЗОР?
Анн Мёллер (Герлев, Дания) пер. В.Кузьков 298

ВОПРОСЫ ЭТИКИ ДЛЯ АНЕСТЕЗИОЛОГА

Х.Хав (Париж, Франция)

Вступление.

До недавнего времени понятие «медицинская этика» было принято относить к медицинской деонтологии. Под этим подразумевалась линия поведения, определяемая частично правилами этикета и соображениями морали, частично правилами профессионального поведения. В этом понимании этика является наукой о ценностях, нормах и правилах, присущих медицинской практике (так называемая «внутренняя мораль» медицины). Медицина отнюдь не считается профессией, чей моральный аспект можно оценить с позиции внешних факторов. Напротив, сама профессиональная медицинская практика всегда предполагала и подразумевала моральный аспект. Тем не менее, то, что считается настоящей врачебной практикой, всегда определялось стандартами и правилами практики. Медицинская этика - это профессиональная этика. И она предполагает, что единственный, кто имеет право преподавать и объяснять ее - это сам врач.

С 60-х годов двадцатого века медицинская этика стала постепенно превращаться из традиционной деонтологии в современную биоэтику. Однако, во многих странах восточной и южной Европы при изучении медицинской этики акцент ставится по-прежнему на «медицинскую деонтологию». В северной же и западной Европе профессиональную медицинскую этику все чаще и чаще относят к «этике здравоохранения» или «биоэтике». Эти новые термины показывают, что наука об этике касается не только взаимоотношений врача и пациента, но также других специалистов сферы здравоохранения и всей системы в целом. К ней же относятся издания на медицинские темы и результаты исследований. В последнее время значительно увеличилось количество публикаций, посвященных проблемам этики в медицине и здравоохранении, авторы которых не являются врачами. Следовательно, спектр требований, относящихся к медицинской этике, значительно расширился, появляются новые, более сложные вопросы и случаи, выступающие аргументами в обсуждениях медико-этических проблем. Биоэтика развилась как новое направление общественной жизни, объясняющее и обсуждающее задачи современной медицины и технологии.

В этом ключе будет выведена настоящая концепция биоэтики как прикладной этики. Будет проанализирована основная система принципов, направляющих клиническую и научно-исследовательскую практику.

Биоэтика как прикладная наука

Основной раздел медицинской этики, отраженный главным образом в научной литературе, - это *прикладная этика*. В своей известной книге Beauchamps и Childress определяют биомедицинскую этику как «применение общих этических теорий, принципов и правил к проблемам терапевтической практики, организации здравоохранения, медицинского и биологического исследования»[1].

В отличие от теоретических обобщений традиционной философии морали, прикладная этика помогает в разрешении сложных и спорных вопросов, часто возникающих в повседневной медицинской практике. Прикладная этика может применяться в любой области, где поднимаются этические вопросы. *Применение* здесь приобретает и дополнительное значение: этика применяется в повседневной жизни, касается наших дел и обязанностей, но она также и помогает в решении спорных вопросов. Важной особенностью медицинской этики является её основание на *принципах*. Но, если этика - наука прикладная, необходимо определить, как и каким образом она должна применяться. Принципы, объясняющие это, находятся в тесной связи с современным понятием об этике и морали, обоснованными еще Эммануилом Кантом. Поведение считается правильным, когда оно согласуется с нравственными норма-

ми. Мораль поведения - мораль долга. Мораль - это система правил, которым обязан следовать каждый человек. В дни становления биоэтики, когда широко критикуются органы управления медициной и растет уважение к правам пациента, этика поведения в медицинской практике приобретает особое значение. В 1978 г. Belmont report (США) стал первым официальным источником, где были названы основные принципы этики: независимость, благодеяние и справедливость. Основные принципы являются общими указаниями, которыми следует руководствоваться на практике. Из этих принципов и исходят правила биоэтики, применяемые в медицине. Примерно в то же время Beauchamps и Childress ввели четвертый принцип - «не навреди», добавив его к трем существующим. По их мнению, принципы - это обобщенные нормы поведения, направляющие действия. Однако, будучи лишь указаниями, они оставляют простор для деятельности в сложных случаях. Поэтому необходимы различные правила, уточняющие и поясняющие общие формулировки, правила, которые позволят применять принципы в конкретных ситуациях. Тогда же появился термин «принципализм»; комитеты по этике, обсуждения клинических случаев, курсы по этике, опираясь на принципы, дают консультации и разрешают конфликты [2].

Медицинская этика в настоящее время

Основная концепция медицинской этики, исходя из понятий «приложение» и «принцип» включает в себя следующие идеи [3]:

a) медицинская этика есть приложение на практике этических принципов и теоретических выкладок

b) существует комплекс доступных этических принципов, теорий и правил для решения различных практических биомедицинских проблем, в особенности в рамках четырех принципов

c) специалисты разрабатывают и изучают приложение этических принципов и теорий на практике, тогда как практикующие врачи просто указывают на моральные проблемы для прикладной этики

d) медицинская этика является приложением общей этики к медицине. Поэтому нет ничего удивительного в том, что здесь имеются специфические проблемы, порожденные специфическими ценностями. Так или иначе, приложение общей этики к медицине станет полем деятельности для многих специалистов

e) цель медицинской этики - приложить на практике рекомендации и предписания, основанные на этических теориях и принципах.

Этот комплекс идей проясняет, почему медицинская этика часто называется самостоятельной наукой. Специалисты изучают особенности проблем и предлагают варианты их решения. Такой специалист считается нейтральным и незаинтересованным наблюдателем медицинской практики, чья позиция -наилучшая для консультирования. Поэтому врачи должны оставлять решение наиболее сложных вопросов экспертам, либо самим проходить соответствующую подготовку.

Рамки основных этических принципов

В клинической практике чаще всего используется уже названная (так называемая) система четырех принципов:

- *уважение личной свободы пациента*
  этот принцип дает пациенту право самостоятельно принимать решение. Долг врача в данном случае - дать пациенту в доступной форме всю информацию о положении дел, указать пациенту его возможности и риск, чтобы пациент мог сделать осознанный выбор. Требование осознанного согласия основано именно на этом принципе.

- *принцип не причинения вреда*
  это принцип возвращает нас к старой заповеди: premium non nocere. Какое бы лечение ни применялось, оно не должно навредить пациенту. Возможность и масштабы вреда должен оценить врач. На основании научной литературы и личного опыта он должен решить, стоит ли терапевтическое лечение или хирургическое вмешательство того вреда, который может принести. Для этого требуется взвесить ситуацию, возможный вред и предполагаемую пользу от лечения.

- *принцип пользы*
  лечение должно не только избежать вреда, но и принести ощутимую пользу. Этот принцип является современной формулировкой правила Гиппократа. Оно гласит, что интересы пациента должны учитываться в медицинской практике в первую очередь. Цель любого лечения (вмешательства) - принести пациенту пользу. Врач, основываясь на знаниях и опыте, должен оценить ситуацию и предоставить пациенту такое лечение.

- *принцип справедливости*
  хотя аспекты лечения рассматривают отдельного пациента, следует рассматривать также и категорию людей, к которой он принадлежит. Не подлежит сомнению, что ресурсы, такие как время, возможности и финансовое обеспечение ограничены. Объём ресурсов, потраченных на лечение одного пациента, может негативно повлиять на возможности лечения другого пациента. Поэтому, ресурсы должны распределяться так, чтобы в схожих случаях имело место одинаковое обеспечение (лечение).

В медицинской практике врач часто сталкивается с необходимостью распознать и применить данные принципы. Сложность кроется в том, какой из принципов должен преобладать в каждом конкретном случае. Таким образом, между принципами может наступить конфликт.

Примером такого конфликта может служить желание или нежелание лечения. В одном случае пациент может настаивать на лечении, тогда как врач не соглашается с ним, зная, что в данном случае вред будет больше пользы. Или же пациент может отказываться от лечения, необходимого по мнению врача. В обоих случаях мы видим противоречие принципа уважения личной свободы и принципа пользы. Так как первый принцип дает человеку право распоряжаться своими жизнью и здоровьем, а также защищает от нежелательного медицинского вмешательства, решения в этих двух случаях могут быть различны. Если пациент отказывается от лечения, врач должен уважать его точку зрения, даже если он не согласен с ней или знает о нежелательных последствиях. Однако, если пациент требует определенного вмешательства, врач не обязан его осуществлять. Принцип уважения личной свободы не позволяет человеку требовать от другого каких-либо действий. Пациент, требуя врачебного вмешательства, не уважает свободу врача.

Критика теории прикладной этики

В последнее время различные аспекты прикладной этики часто критиковались. Преобладают следующие точки зрения:

А) Медицинская практика опирается на основные принципы: уважение свободы, не причинение вреда, принцип пользы и справедливости. На этих принципах основывается решение различных проблем и сложных вопросов во врачебной практике. Каждый принцип предполагает определенную линию поведения. Но не существует критериев, чтобы определить какой принцип преобладает в каждом конкретном случае. Не существует показаний для примене-

ния и выбора принципа. Пока не будет создана более широкая теоретическая основа прикладной этики, будут существовать постоянные споры и разночтения, какой линии поведения придерживаться [4,5].

Б) Во-вторых: основная концепция развилась в рамках общей культуры. Однако, литература о медицинской этике очень редко касается социальной или культурной системы ценностей, на основании которой она действует. Лишь в последнее время наблюдается осознание необходимости критического исследования в области социокультурного контекста для лучшего понимания сильных и слабых сторон медицинской этики. Например, медицинский социолог R.Fox показал, насколько политика либерализма и индивидуализма характерна для североамериканской биоэтики [6]. Делая упор на автономию и права человека, мы игнорируем другие важные соображения (общественные отношения, права и обязанности), а также многие философские вопросы, касающиеся прогресса медицины и общественного здоровья в целом.

В) Еще одной слабой стороной прикладной этики является ее теоретичность. Моральные теории и принципы абстрактны и поэтому их трудно применять в каждом конкретном случае, в условиях реальной клинической практики и профессиональной ответственности врачей. Делая упор на принципы, нормы и правила, прикладная этика может упустить из виду важность жизненного опыта врача или пациента. Человеческий фактор, то есть врач, существует тут абстрактно-размыто. Больше внимания следует уделить профессиональному сообществу и социальному слою, к которому мы принадлежим - источнику жизненного опыта. Медицинская этика должна стать более приближенной к жизни, к мастерству и познаниям медицинского персонала и пациентов, их отношениям, ожиданиям, ценностям [7]. Отношения врач-пациент не являются ни сугубо теоретическим аспектом, ни историко-культурным понятием. Человек всегда остается человеком в общении и взаимодействии, носителем традиций, вносящим свой вклад в общую культуру.

Выводы

Система моральных принципов, получившая развитие в последние 30 лет помогает анализировать и решать проблемы, возникающие в повседневной врачебной практике и медицинских исследованиях. Но врачам требуется специальные знания, чтобы анализировать и применять принципы с наибольшей пользой для пациента. Такие знания в настоящее время очень востребованы, поскольку врачам необходимо объяснять и подтверждать свои действия. Во многих учреждениях этические комитеты и консультации оказывают им в этом поддержку

Литература

1. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics (2nd ed.). New York/Oxford: Oxford University Press, 1983.
2. DuBose ER, Hamel R, O'Connell LJ (eds). A matter of principles? Ferment in U.S. bioethics. Valley Forge, Pennsylvania: Trinity Press International, 1994.
3. ten Have HAMJ. Een Hippocratische erfenis; ethiek in de medische praktijk. De Tijdstroom, Lochem, 1990.
4. Brody B (ed). Moral Theory and Moral Judgments in Medical Ethics. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988.
5. Jonsen AR. Practice versus Theory. Hastings Center Report 1990; 20: 32-4.
6. Fox RC. The Sociology of Medicine. A Participant Observer's View. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1989.
7. Zaner RM. Ethics and the Clinical Encounter. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1988.
8. ten Have HAMJ, Gordijn B (ed). Bioethics in a European perspective. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001.

УЛУЧШЕНИЕ ОКСИГЕНАЦИИ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ

Х.Ротен (Берн, Швейцария)

Почему интраоперационные нарушения оксигенации вызывают беспокойство?

Известно, что оперативное вмешательство и анестезия могут вызывать изменения функции легких. В связи с этим во время операции часто возникают нарушения газообмена, которые в свою очередь ведут к ухудшению оксигенации. Установлено, что умеренная гипоксемия, определяемая как снижение насыщения кислорода артериальной крови (SpO_2, измеряемое пульсоксиметром) до 85-90%, встречается примерно в половине случаев плановых хирургических операций у взрослых и длится до 30 мин [1]. Большее беспокойство вызывает тот факт, что примерно пятая часть всех пациентов переживают выраженную гипоксемию (снижение SpO_2 ниже 81%) длительностью до 5 мин. Сходные результаты получены при исследовании этапа транспортировки пациентов после общей анестезии в отделение посленаркозного наблюдения (ОПНН), в послеоперационном периоде [2] и у детей. Несомненным фактором риска, ухудшающим оксигенацию, является ожирение. Известно, что индекс массы тела (ИМТ) является важным определяющим показателем легочных объемов и оксигенации во время общей анестезии у пациентов в положении на спине. Несмотря на использование в повседневной практике современных видов мониторинга, позволяющих распознавать нарушения на самой ранней стадии и своевременно предпринимать соответствующие меры, нельзя сказать, что проблема ухудшения оксигенации полностью разрешена.

Эпизоды гипоксемии удлиняют сроки пребывания в ОПНН, способствуют увеличению числа кардиологических осложнений. Например, патологические изменения на ЭКГ и развитие делириозных состояний в послеоперационном периоде напрямую связывают с гипоксемией. До сих пор гипоксемию и гипотензию не относили к факторам риска развития послеоперационных познавательных (когнитивных) дисфункций, однако не вызывает сомнений, что пациенты пожилого возраста, перенесшие эпизоды гипоксии во время операции, более склонны к развитию ишемии миокарда, чем пациенты этой же группы без гипоксемии [2].

Данные исследований свидетельствуют о том, что улучшение показателей оксигенации оказывает свои воздействия. Имеются данные, что дополнительное интраоперационное назначение кислорода может снизить частоту послеоперационной раневой инфекции [3]. Та же группа авторов установила, что дополнительное назначение кислорода во время операции способно эффективно предотвращать возникновение послеоперационной тошноты и рвоты после гинекологических лапароскопических и других операций, но результаты более поздних исследований им противоречат.

В конечном итоге нарушенная или неадекватная оксигенация в интраоперационном периоде до сих пор остается актуальной клинической проблемой, чреватой увеличением показателей заболеваемости и даже летальностью. Таким образом, измерение и анализ механизмов, вызывающих ухудшение газообмена, не теряет своей актуальности в повседневной клинической практике.

Механизмы нарушения оксигенации

Газообмен и анестезия

Во время общей анестезии наблюдается ухудшение процессов газообмена. Основными причинами этого являются формирование легочного шунта и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений.

Легочный шунт возникает в результате коллабирования участков легких, образования ателектазов. Дополнительно во время операции и общей анестезии наступает нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, в результате которого ухудшается оксигенация артериальной крови. Данные нарушения соотношения вентиляции и кровотока в легких невозможно отнести только на счет формирования ателектазов, они требуют другого объяснения. В качестве механизмов можно рассматривать закрытие дыхательных путей, наличие препятствий вентиляции участков легких или изменения региональной вентиляции. Феномен закрытия дыхательных путей впервые был установлен у лиц в состоянии бодрствования, было также установлено, что с возрастом выраженность феномена возрастает. Однако исследования пациентов в состоянии наркоза не смогли продемонстрировать отрицательного влияния анестезии на газообмен вследствие закрытия дыхательных путей.

Региональная анестезия воздействует на механику дыхания и газообмен в значительно меньшей степени, чем общая.

Ателектазы и общая анестезия

Общие сведения

Ателектазы являются основной причиной ухудшения газообмена [4,5]. При обычной рентгенографии грудной клетки ателектазы не видны, однако могут быть верифицированы с помощью компьютерной томографии (КТ). Ателектазы являются одним из источников легочного шунта, способны стимулировать синтез интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альвеолярными макрофагами, вызывать изменения в системе сурфактанта, увеличивать проницаемость сосудов и в конечном итоге приводить к прямому или непрямому повреждению легочной ткани [6].

Установлено, что у взрослых со здоровыми легкими 20-25% легочной ткани базальных отделов, расположенных в непосредственной близости диафрагмы, или 15% общего объема может находиться в состоянии ателектазирования [7]. Это создает истинный интрапульмональный шунт, величину которого можно измерить с помощью метода множественной элиминации инертного газа (МЭИГ). Для расчета легочного шунта на основании наблюдения за 45 пациентами было выведено уравнение регрессии [8]:

$$\text{Шунт (\% от СВ)} = 1{,}7 + 0{,}8 \times \text{atelectasis (\%)};\ r = 0{,}81\ \ p<0{,}01$$

где Шунт = легочный шунт, выраженный в процентах от сердечного выброса (СВ),
atelectasis = ателектазы в процентах от общей площади легочного поля выше диафрагмы.

У взрослых во время общей анестезии с ИВЛ легочный шунт составляет 5-10% сердечного выброса [8,9]. Интересно, что легочной шунт с возрастом не увеличивается, тогда как зон со снижением вентиляции по отношению к перфузии (низким «VA/Q») становится больше. У пациентов с избыточным весом зон с наличием ателектазов больше, чем у стройных, а у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких их меньше, или они отсутствуют совсем.

В целом ателектазы во время общей анестезии обнаруживаются у 85-90% взрослых. Они встречаются при самостоятельном дыхании, при ИВЛ с использованием мышечных релаксантов, при использовании летучих или внутривенных анестетиков за исключением кетамина [7].

Имеются данные, что наряду с ателектазированием ухудшению вентиляционной функции зависимых участков легких способствует перемежающееся закрытие дыхательных путей. Такие участки могут стать участками «низкого VA/Q» (т.е. участками со сниженным вентиляционно-перфузионным отношением) в том случае, если кровообращение в них не будет снижено в той же степени, что и вентиляция. Анестезия вызывает снижение функциональной

остаточной емкости легких (FRC - functional residual capacity) до 0,4-0,5 л, увеличивая тем самым негативное воздействие закрытия дыхательных путей. Таким образом у пациента, находящегося под наркозом, наглядно проявляется взаимосвязь между закрытием дыхательных путей, выражающимся закрытой емкостью (CV - closing volume) минус FRC, и перфузией отделов легких со сниженной вентиляцией [10]. В целом ателектазы вместе с закрытием дыхательных путей берут на себя две трети общего снижения оксигенации артериальной крови, что соответствует уравнению [10]:

$PaO_2(mmHg) = 218 - 22 \times \ln \text{atelectasis } (cm^2) - 0{,}06 \times (CV\text{-}ERV)$ ml; r=0,86, p<0,001

где: (CV-ERV) обозначает величину закрытия дыхательных путей свыше FRC; CV означает закрытый объем, ERV(expiratory reserve volume) = выдыхаемый резервный объем. Ателектазы измеряются как область коллабируемых участков легких выше диафрагмы. ln = натуральный логарифм

В итоге следует упомянуть, что ателектазы имеют место у большинства пациентов, находящихся под воздействием общей анестезии, и являются основной причиной нарушения оксигенации. Таким образом, можно прийти к выводу, что формирование ателектазов является неизбежным «побочным эффектом» анестезии.

Причины образования ателектазов

В формировании ателектазов играют роль три механизма [4,5]: поглощение газа вслед за закупоркой дыхательных путей, сдавление, а также нарушение функции сурфактанта.

Поглощение газа. Исследования, проведенные 10 лет назад, показали, что участки легких, которые не вентилируются, в конечном счете коллабируют [11]. Исходя из этого, если вводный наркоз приводит к увеличению количества альвеол, которые слабо или совсем не вентилируются при наличии в них газа, который легко резорбируется, все может закончиться коллапсом легкого. Действительно, короткие периоды дыхания 100% кислородом объемом, близким к остаточному, могут привести к ателектазированию[12]. Таким образом, увеличение инспираторной фракции кислорода может способствовать развитию ателектазов, если даже сопровождается увеличением низкого соотношения VA/Q (например, вызванного снижением FRC). У пациентов с избыточным весом сочетанный эффект компрессии зависимых участков легких и поглощения газа может привести к формированию значительных ателектазов [13].

Компрессионные ателектазы. Диафрагма разделяет две полости с различным давлением и наличием вертикального градиента давления. При этом эндэкспираторное внутригрудное давление обычно ниже абдоминального. Вертикальный градиент давления плевральной полости в состоянии бодрствования составляет 0,2-0,4 см вод.ст./см, а в брюшной - примерно 1 см вод.ст./см. Если диафрагма теряет жесткость и перестает быть твердой перегородкой между полостями, внутрибрюшное давление передается в грудную полость на зависимые участки легких. Это может привести к развитию компрессионных ателектазов. Непрямым доказательством этому является тот факт, что при кетаминовом наркозе (см. выше), при котором дыхательная мускулатура сохраняет свои функции, формирования ателектазов не происходит. Дополнительным негативным фактором является краниальное смещение диафрагмы во время наркоза и нейромышечной блокады. Более подробно роль диафрагмы представлена в другом исследовании, которое изучало положительное влияние стимуляции диафрагмального нерва на образование ателектазов у пациентов под общей анестезией в изоволемических условиях [25].

Сурфактант. Во время анестезии могут возникать нарушения функции сурфактанта. Отсутствие периодических глубоких вдохов, что характерно для механической вентиляции, приводит к снижению количества активных форм альвеолярного сурфактанта. Дополнительно,

сами ателектазы вызывают дисфункцию сурфактанта. В результате за счет нарушения стабильности альвеол возникает альвеолярный коллапс. Дисфункция сурфактанта способствует образованию жидкостных пробок в просвете дыхательных путей и их закрытию. Однако детали развития данного механизма у человека под наркозом пока изучены недостаточно.

В итоге следует сделать вывод, что в формировании ателектазов могут принимать участие все три механизма. Полагают, что во время операции ведущими механизмами ателектазирования являются поглощение газа и компрессия.

Улучшение оксигенации

Предупреждение и лечение ателектазов во время общей анестезии

Существует несколько методов предупреждения ателектазирования и открытия коллабированной легочной ткани [4,5]. К ним относятся снижение легочного поглощения газа, методики мобилизации ателектазированных альвеол, положительное давление конца выдоха (ПДКВ), а также поддержание или восстановление тонуса дыхательной мускулатуры.

Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси

Как уже обсуждалось, коллапс альвеолы в результате резорбции газа легочной тканью при полном прекращении поступления в нее газа (газ в ловушке) или падении выдыхаемого объема до нуля (критическое VAI/Q). При этом отказ от использования кислорода (преоксигенации) во время вводного наркоза в определенной степени способствует предупреждению формирования ателектазов [14]. Увеличение стандартной продолжительности периода преоксигенации с 2-3 минут до 4-5 приводит к значительному увеличению числа ателектазов. Таким образом, отказ от преоксигенации или, по крайней мере, снижение концентрации кислорода во вдыхаемой смеси способно снизить или предупредить формирование ателектазов во время основного периода наркоза. Понятно, что такое снижение увеличивает риск гипоксемии при трудной и длительной интубации. Тем не менее, полученные сведения требуют переоценки существующих стандартов вводной анестезии [15].

После мобилизации коллабированного легкого вентиляция чистым кислородом приводит к быстрому повторному появлению ателектазов [16]. Установлено, что применение 40% кислорода с азотом значительно замедляет этот процесс. При этом через 40 минут после мобилизации повторное ателектазирование наблюдается только у 20% первоначально коллабированных альвеол. Из результатов делается вывод, что вентиляцию во время наркоза следует проводить, используя умеренные концентрации (FiO_2 около 0,3-0,4) кислорода в смеси с азотом, а увеличивать FiO_2 только при нарушении артериальной оксигенации. Кроме того, при проведении ИВЛ с высоким содержанием кислорода следует использовать режим ПДКВ (см. ниже).

Данные исследований воздействия FiO_2 на формирование ателектазов в *послеоперационном периоде* носят противоречивый характер.

Маневр мобилизации альвеол

До последнего времени считалось, что использование “вздохов”, периодической вентиляции двойным объемом вдоха, позволяет раскрыть коллабированную легочную ткань. Однако установлено, что нормальный дыхательный объем, а также удвоенный не оказывают влияния на ателектазы при давлении на вдохе ниже +20 см.вод.ст [9]. При давлении в дыхательных путях, равном 30 см.вод.ст., число ателектазов сокращается примерно вдвое. Для полного раскрытия всей коллабированной ткани требуется давление вдоха +40 см.вод.ст. продолжительностью 15 сек [9]. Данное выраженное раздувание легких с последующим

выдохом при экспираторном давлении минус 20 см.вод.ст. соответствует жизненной емкости легких, измеряемой при спонтанном дыхании в состоянии бодрствования [9], и поэтому получило название *маневра жизненной емкости*. Несмотря на то, что данная методика получила одобрение для исследований функции легких под воздействием наркоза, вполне оправданными кажутся возражения оппонентов, которые утверждают, что данный маневр чреват риском баро- и волюметрической травмы. В связи с этим предложена другая процедура, состоящая в повторном раздувании легких при давлении на вдохе, составляющем +30 см.вод.ст. Однако она обеспечивает только незначительное дальнейшее раскрытие альвеол после первого маневра [9]. Таким образом, для полного раскрытия легочных альвеол при проведении ИВЛ во время наркоза у взрослых представляется необходимым проведение полного маневра жизненной емкости легких с давлением вдоха +40 см.вод.ст. Интересно, что аналогичный подход с успехом применяется у пациентов с РДСВ. У взрослых со здоровыми легкими во время наркоза маневр жизненной емкости позволяет существенно уменьшить легочной шунт, при этом, несмотря на сопутствующее увеличение кровотока в слабо вентилируемых альвеолах (низкое VA/Q), в течение первых сорока минут может наблюдаться отчетливое снижение PO_2. Однократное глубокое раздувание легких способно также вызывать высвобождение сурфактанта, тем самым способствуя улучшению альвеолярной стабильности и предупреждению коллабирования легочной ткани.

В одном из исследований изучались воздействия маневра жизненной емкости на сердечно-сосудистую систему и количество ателектазов. Была выведена временная константа (t) экспоненциального уменьшения объема ателектазов, которая составила 2,6 сек. Таким образом, был сделан вывод, что у взрослых со здоровыми легкими раздувание легких до +40 см.вод.ст. в течение 7-8 сек способно вызвать открытие всех первоначально коллабированных альвеол. При этом ранее рассчитанный промежуток времени (15 секунд) для маневра жизненной емкости сократился вдвое. У пациентов с заболеваниями легких временная константа имеет другое значение.

Недавно на животных было проведено исследование воздействия маневра жизненной емкости на висцеральный кровоток [17]. Несмотря на быстрое восстановление системного кровообращения, потребовавшее всего несколько минут, висцеральное, почечное и печеночное кровообращение оставались несколько сниженными в течение периода наблюдения, составлявшего восемь минут. Данное остаточное снижение перфузии может представлять собой определенную опасность при снижении циркуляторных резервов пациента. Для оценки воздействия маневров мобилизации на системное и региональное кровообращение необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, для определения клинической обоснованности методов необходимы более продолжительные сроки наблюдения за пациентом. Еще одним видом маневров мобилизации, предложенных сравнительно недавно, является ступенчатое увеличение ПДКВ [18]. Предстоит выяснить, является ли он более эффективным, и насколько выражено его отрицательное воздействие на гемодинамику.

Необходимо помнить, что у пациентов с ХОБЛ анестезия практически не вызывает формирования ателектазов, а ухудшение оксигенации является в первую очередь результатом нарушения вентиляционно-перфузионных отношений [19]. При таких обстоятельствах любое дополнительное перерастяжение легочной ткани лишено положительных свойств и может быть потенциально опасным из-за излишнего наполнения периферических отделов легких.

ПДКВ

Еще одним методом, позволяющим открывать коллабированное легкое, является создание положительного давления конца выдоха (ПДКВ). При использовании у пациентов со здоровыми легкими метод действительно способен уменьшить количество ателектазов, но в результате переменного воздействия на легочной шунт, может вызвать увеличение мертвого пространства. При этом через несколько минут после прекращения ПДКВ ателектазы

формируются вновь. Следовательно, если основной задачей является длительное раскрытие ателектазированных альвеол и уменьшение легочного шунта, маневр жизненной емкости легких, возможно, является более подходящим методом в сравнении с ПДКВ, хотя прямых доказательств этого до сих пор нет. Однако одновременное использование маневра жизненной емкости и ПДКВ 10 см.вод.ст способно значительно снизить процент повторно коллабированных альвеол даже при FiO_2 равном 1,0 [20]. ПДКВ можно рассматривать в качестве метода, предупреждающего развитие ателектазов во время вводного наркоза [21].

Поддержка мышечного тонуса

Применение анестетиков, которые позволяют сохранить тонус респираторной мускулатуры, препятствует формированию ателектазов. Кетамин, который не ослабляет мышечный тонус, не вызывает ателектазирования. Однако в сочетании с миорелаксантами он это свойство утрачивает.

В результате можно утверждать, что коллабированная легочная ткань может быть восстановлена при помощи перераздувания легких (маневр жизненной емкости). При этом существует зависимость от факторов времени (t составляет приблизительно 3 сек) и давления (P_{plato} примерно 40 см.вод.ст.). Повторное ателектазирование после проведения маневра жизненной емкости можно предотвратить использованием газа со слабыми резорбтивными свойствами, например, смеси 40% кислорода с азотом в сочетании с ПДКВ.

Влияние метода анестезии и послеоперационного наблюдения

Большая часть проведенных исследований посвящена проблемам легочной заболеваемости в целом, а не специфическим проблемам оксигенации. К тому же нет ясных доказательств того, что в большинстве случаев ателектазы сами по себе являются причиной послеоперационной легочной заболеваемости. При этом следует учитывать разнообразные сопутствующие факторы, такие как дыхательная депрессия, остаточный эффект анестетиков, вид и локализация хирургического вмешательства, нарушения гемодинамики. В связи с этим лишь немногие публикации можно рассматривать в качестве имеющих прямое отношение к данному обзору.

Остаточная нейромышечная блокада все еще считается фактором риска послеоперационных легочных осложнений [22]. В данном исследовании легочные осложнения были определены в соответствии с клиническими, рентгенологическими и лабораторными показателями.

Используемые методы послеоперационного обезболивания также оказывают влияние на легочной исход [23]. Сравнение эпидуральной анестезии, эпидурального введения опиоидов, анальгезии, контролируемой пациентом, и системного введения опиоидов показало, что первая оказывает более благоприятный эффект в отношении послеоперационной легочной заболеваемости.

Положение пациента в послеоперационном периоде также оказывает влияние на функции легких [24]. В данный мета-анализ вошли 12 исследований, изучавших сидячее, полулежачее и положение на спине. Однако по мнению авторов анализа разнородный характер исследований не позволил выявить общих закономерностей.

В заключение следует сказать, что формирование ателектазов во время анестезии происходит у большинства пациентов и является основной причиной нарушений оксигенации. Пациенты с избыточным весом имеют большую предрасположенность к ателектазированию, чем стройные. Использование относительно низких концентраций кислорода позволяет предупредить формирование ателектазов при вводном наркозе и поддержании анестезии. С другой стороны, использование мобилизационных маневров в комбинации с ПДКВ позволяет уменьшить количество ателектазов и легочной шунт, что способствует улучшению интраоперационной оксигенации.

Литература

1. Moller JT, Johannessen NW, Berg H, Espersen K, Larsen LE. Br J Anaesth 1991; 66: 437-44.
2. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Lancet 1998; 351: 857-861.
3. Greif R, Akca O, Horn E-P, Kurz A, Sessler DI. N Engl J Med 2000; 342: 161-7.
4. Hedenstierna G, Rothen HU. J Clin Monit Comput 2000; 16: 329-35.
5. Magnusson L, Spahn DR. Br J Anaesth 2003; 91: 61-72.
6. Duggan M, McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Ackerley C, and Kavanagh BP. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1633-40.
7. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. Acta Radiologica 1995; 36: 626-32.
8. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G. Br J Anaesth 1991; 66: 423-32.
9. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Br J Anaesth 1993; 71: 788-95.
10. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Br J Anaesth 1998; 81: 681-6.
11. Lichtheim L.. Archiv fur Experimentelle Pathologie und Pharmacologie 1879; 10:54-100.
12. Nunn JF. Anesthesiology 2003, 98: 258-9.
13. Eichenberger A, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L. Anesth Analg 2002, 95: 178892.
14. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Lancet 1995; 345: 1387-91.
15. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Anesthesiology 2003; 98: 28-33.
16. Rothen H U, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G. Anesthesiology 1995; 82: 832-842.
17. Nunes S, Rothen HU, Brander L, Takala J, Jakob SM. Anesth Analg 2004; in press.
18. Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. Br J Anaesth 1999; 82: 8-13.
19. Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, Brismar B, Strandberg A, Berg B, Hedenstierna G. Eur Respir J 1991; 4: 1106-16.
20. Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Acta Anaesthiol Scand 1999; 43: 295-301.
21. Rusca M, Proietti S, Schnyder S, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn D, Magnusson L. Anesth Analg 2003; 97: 1835-9.
22. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 4: 1095-1103.
23. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. Anesth Analg 1998; 86: 598-612.
24. Nielsen KG, Holte K, Kehlet H. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47: 1270-5.
25. Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Anderson T, Strandberg A, Brismar B. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. Anesthesiology. 1994 Apr;80(4):751-60.

МОНИТОРИНГ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ И ЕГО СТРАТЕГИЯ

А.Курц (Берн, Швейцария)

Введение

Интраоперационная гипотермия является распространенным и серьезным осложнением в хирургии и анестезиологии. Гипотермия развивается у большинства хирургических пациентов в результате торможения механизмов терморегуляции анестетиками и относительно низкой температуры в операционной. Установлено, что все имеющиеся в настоящее время внутривенные и ингаляционные анестетики в той или иной степени блокируют механизмы терморегуляции. Стереотип этого торможения во всех случаях аналогичен. Порог теплового ответа повышается, а холодового - снижается. В результате может наступить 20-кратное по сравнению с исходным увеличением межпорогового значения, а колебания центральной температуры, которые в норме составляют десятые доли, во время анестезии могут достигать 6°C.

В таблице 1 представлены результаты нескольких проспективных рандомизированных исследований, изучавших осложнения, вызванные гипотермией. В настоящее время существуют методы профилактики непреднамеренной интраоперационной гипотермии. Методом, позволяющим своевременно распознавать и проводить коррекцию нарушений терморегуляции во время анестезии, является измерение центральной температуры тела.

Таблица 1. Осложнения умеренной интраоперационной и анестезиологической гипотермии

Осложнения	Автор	N	$\Delta T_{центр}$	Нормотермия	Гипотермия	P
Кардиальная патология	Frank *и соавт.*	300	1,3	1,4%	6,3%	<0,05
Послеоперационная желудочковая тахикардия	Frank *и соавт.*	300	1,3	2,4%	7,9%	<0,05
Барорефлекторная чувствительность через 2 часа после операции	Tanaka *и соавт.*	20	0,4	18 ± 6мс/мм рт.ст.	11 ± 5мс/мм рт.ст.	<0,05
Адренергическая активация	Frank *и соавт.*	74	1,5	330±30мс/мм рт.ст.	330±30мс/мм рт.ст.	<0,05
Хирургическое инфицирование раны	Kurz *и соавт.*	200	1,9	6%	19%	<0,001
Продолжительность госпитализации	Kurz *и соавт.*	200	1,9	12,1 ± 4,4 дней	14,7 ± 6,5 дней	<0,001
Пролиферация лимфоцитов через 24 часа после операции	Beilin *и соавт.*	60	1,0	4800 е/мин	2750 е/мин	<0,05
Необходимость гемотрансфузии	Schmeid *и соавт.*	60	1,6	1 ед	8 ед	<0,05
Интраоперационная кровопотеря	Schmeid *и соавт.*	60	1,6	1,7 ± 0,3 л	2,2 ± 0,5 л	<0,001
Интраоперационная кровопотеря	Winkler *и соавт.*	150	0,4	488 мл	618 мл	<0,001
Экскреция азота с мочой	Carli *и соавт.*	12	1,5	982 ммоль/день	1798 ммоль/день	<0,05
Травматические осложнения через 24 ч	Gentilello *и соавт.*	57	1,0-2,0	7%	43%	<0,05
Продолжительность введения векурония	Heier *и соавт.*	20	2,0	28 ± 4 мин	62 ± 7 мин	<0,001
КЕО для векурония	Caldwell *и соавт.*	12	2,0	0,20 $мин^{-1}$	0,15 $мин^{-1}$	<0,05
Продолжительность введения атракурия	Leslie *и соавт.*	6	3,0	44 ± 4 мин	68 ± 7 мин	<0,05
Послеоперационный озноб	Just *и соавт.*	14	2,3	141±960мл $мин^{-1}$ $м^{-2}$	269±60мл $мин^{-1}$ $м^{-2}$	<0,001
Продолжительность восстановления	Lenhardt *и соавт.*	150	1,9	53 ± 36 мин	94 ± 65 мин	<0,001
Температурный дискомфорт	Kurz *и соавт.*	74	2,6	50 ± 10 мин ВАШ	18 ± 9 мин ВАШ	<0,001

В таблицу включены только данные рандомизированных исследований на людях. Субъективные ответы оценивались наблюдателями, не осведомленными относительно групп лечения и показателей центральной температуры. “N” - общее число лиц, Δt_{core} - разница показателей центральной температуры между группами лечения. Результаты исследования представлены в отдельных рядах. Барорецепторная чувствительность определялась по изменению интервала R-R на ЭКГ (мс, миллисекунды) при изменении систолического АД на 1 мм рт.ст. Е/мин означает число единиц измерения в минуту и основано на измерении радиоактивности (после введения тимидина и активации клеток величина радиоактивности прямо пропорциональна числу делящихся клеток). ВАШ - визуальная аналоговая шкала длиной 100 мм (0 мм - интенсивный холод, 100 мм - интенсивный жар)

Терморегуляция в норме

Нормальная температура тела регулируется в строго определенных пределах около 37°С. К нормальному значению центральной температуры 37°С могут добавляться 1°С циркадного и примерно 0,5°С менструального циклов. Незначительные изменения центральной температуры запускают автономные ответные терморегуляторные реакции. Каждая из этих реакций характеризуется пороговым значением, коэффициентом передачи (gain) и интенсивностью максимального ответа. Пороговые значения или *пороги* определяются величиной центральной температуры, при которой запускаются те или иные терморегуляторные рефлексы (при среднем значении кожной температуры). *Коэффициент передачи* определяется диапазоном увеличения ответной реакции вслед за изменениями центральной температуры от порога запуска до максимального значения. Величина, соответствующая моменту прекращения увеличения ответной реакции, обозначается как *интенсивность максимального ответа.* Общая анестезия отключает компенсаторные поведенческие реакции, оставляя для защиты от изменений окружающей среды только автономные механизмы.

Терморегуляция и анестезия

Все известные в настоящее время препараты для общей анестезии обладают способностью блокировать центральные и периферические ответные терморегуляторные реакции. Они увеличивают пороговые значения теплового ответа (порог потоотделения) и снижают холодовой порог (порог вазоконстрикции и дрожи) (Рис.1). В клинических дозах анестетики способны увеличить межпороговый диапазон (зона изменения центральной температуры, при которой отсутствуют защитные реакции) в 20 раз по сравнению с нормальным значением 0,2°С. В результате, во время анестезии при изменениях центральной температуры в диапазоне 4°С пациенты обладают свойствами пойкилотермных организмов. В наибольшей степени терморегуляторные реакции угнетаются у стариков. У детей младшего возраста порог вазоконстрикции сохраняет свою устойчивость.

Коэффициент передачи, интенсивность максимального ответа и активная вазодилятация относительно хорошо сохраняются при проведении анестезии с использованием летучих анестетиков. Десфлюран снижает коэффициент передачи вазоконстрикции артерио-венозного шунта в три раза, не изменяя интенсивности максимального ответа [1]. Воздействия препаратов для общей анестезии на терморегуляцию носят, по-видимому, центральный характер, поскольку торможение, вызываемое различными группами анестетиков, носят сходный характер.

Изменения, вызываемые региональной анестезией, носят как периферический, так и центральный характер [2]. Это ведет к увеличению межпорогового диапазона, в связи с чем при спинальной и эпидуральной анестезии нередко развивается гипотермия. Коэффициент передачи и максимальная интенсивность порога дрожи снижается также и при проводниковой и стволовой анестезии, что в свою очередь также может приводить к гипотермии.

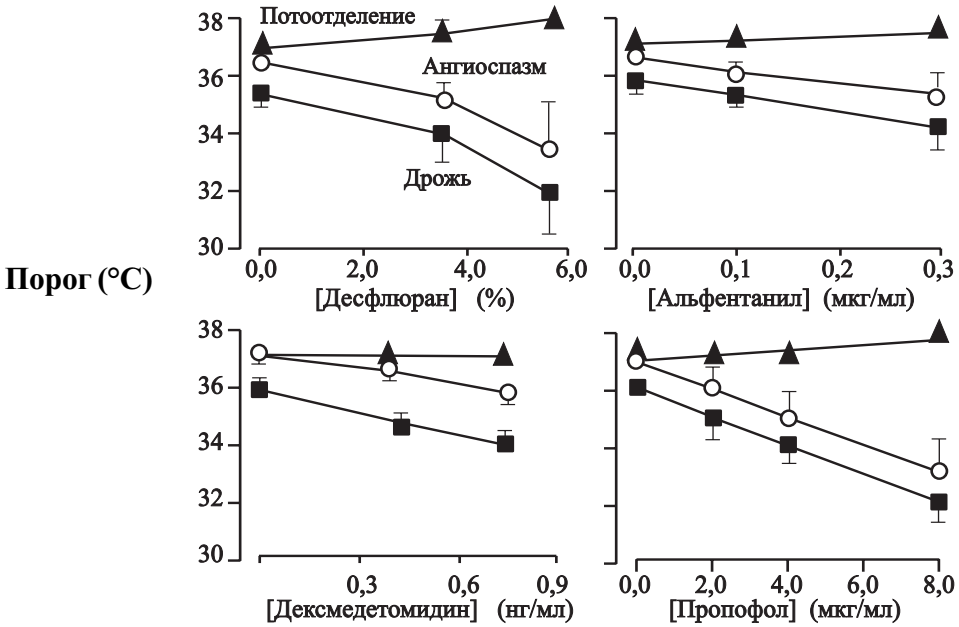


Рисунок 1 - Анестезия и терморегуляция

Определяющим фактором изменения центральной температуры является торможение механизмов терморегуляции препаратами для анестезии. Десфлюран (галогенизированный летучий анестетик), пропофол (внутривенный анестетик), альфентанил (опиоид, агонист мю-рецепторов) и дексмедетомидин (агонист альфа-2 рецепторов) вызывают дозозависимое угнетение терморегуляции. Потоотделение (треугольник), вазоконстрикция (круг) и дрожь (квадрат) представлены при различных величинах центральной температуры и определенной средней кожной температуре 34°C. Анестезия линейно, но незначительно увеличивает порог потоотделения. Пороги вазоконстрикции и дрожи, наоборот, снижаются значительно и относительно линейно, или нелинейно. Автономные механизмы терморегуляции не включаются до тех пор, пока температура тела не выйдет за пределы пороговых значений. Таким образом, хирургические пациенты сохраняют свойства пойкилотермных организмов в диапазоне изменений центральной температуры от 3 до 5°C. По материалам Annadaata *и соавт.* [1], Doufas *и соавт.* [3], Matsukava *и соавт.* [29].

Все применяемые анестетики снижают порог дрожания так же, как и ее коэффициент передачи и максимальную интенсивность. Снижение холодового ответа особенно важно в тех случаях, когда гипотермия вызывается с терапевтической целью. Индукция в терапевтическую гипотермию у пациента, находящегося в ясном сознании, осложняется необходимостью преодоления вазоконстрикции артерио-венозного шунта и дрожи, чтобы избежать возникновения выраженного температурного дискомфорта. Однако в дозах, способных в достаточной степени угнетать терморегуляторную защиту, у большинства анестетиков проявляются побочные действия, такие как седация и депрессия дыхания. Небольшие дозы петидина и дексмедетомидина способны снизить порог дрожи. Взаимодействие этих препаратов носит аддитивный (суммирующий) характер, что ведет к снижению порога дрожи приблизительно на 2°C при незначительном седативном воздействии одного из препаратов или их комбинации [3]. Более выраженного снижения порога дрожи, до 3°C можно достичь при использовании небольших доз петидина и буспирона [4].

Тепловой баланс

Гипотермия во время общей анестезии является наиболее распространенным интраоперационным термальным нарушением, возникающим в результате сочетания двух факторов: угнетения механизмов терморегуляции анестетиками и относительно холодной средой операционного зала. Обычно гипотермия в своем развитии проходит три различимых стадии. Тепло в организме обычно распределяется неравномерно. Вследствие терморегуляторной тонической вазоконстрикции между периферией и центром поддерживается температурный градиент, составляющий 2-4°C. Во время вводного наркоза наступает расширение периферических сосудов, в результате которого происходит перераспределение тепла от центра к периферии и снижение центральной температуры на 1-1,5°C [5]. В течение последующих

часов центральная температура постепенно линейно снижается, т.к. потери тепла превышают метаболическую теплопродукцию. До 90% тепла теряется через кожу преимущественно за счет радиации и конвекции.

Через 3 - 5 часов центральная температура обычно прекращает снижаться. Происходит реактивация терморегуляторной вазоконстрикции, потери тепла через кожу сокращаются, наступает стадия плато [6]. Таким образом, данная вазоконстрикция восстанавливает температурный градиент между центром и периферией и препятствует потере периферическими тканями тепла, генерируемого за счет метаболических процессов.

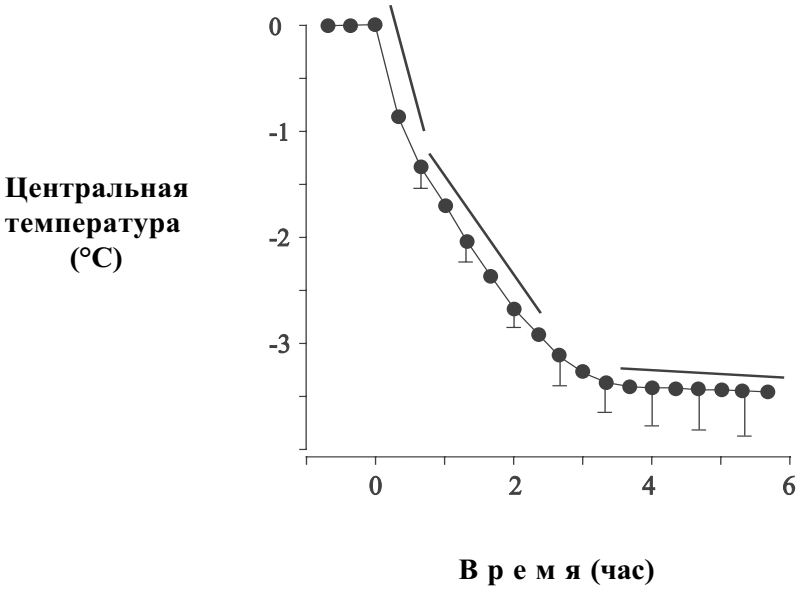


Рисунок 2 - Типичная схема развития гипотермии при общей анестезии
Гипотермия при общей анестезии развивается по определенной схеме. В течение первого часа центральная температура обычно снижается на 1-2°C. Затем следует постепенное, почти линейное снижение центральной температуры. В конце центральная температура достигает плато и перестает снижаться. Каждый участок схемы имеет свою этиологию.

Осложнения интраоперационной гипотермии

Интраоперационная гипертермия может привести к развитию серьезных осложнений, инвалидности и увеличению расходов на лечение.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Препараты короткого действия получают широкое распространение благодаря тому, что позволяют быстро выводить пациента из наркоза. Ускоренное восстановление снижает расходы, сокращает продолжительность послеоперационного периода, когда высок риск таких осложнений, как гиповентиляция и обструкция дыхательных путей. Большинство ферментов, включая те, которые принимают участие в метаболизме анестетиков, очень чувствительны к изменениям температуры. Даже умеренная гипотермия приводит к глубокому угнетению метаболизм препаратов, изменяет фармакодинамику летучих анестетиков и других препаратов, вводимых во время анестезии.

Продолжительность действия векурония при снижении центральной температуры на 2°C увеличивается вдвое [7]. Атракуриум менее чувствителен к изменениям температуры: снижение центральной температуры на 3°C увеличивает продолжительность действия примерно на 60% [8]. Гипотермия увеличивает растворимость летучих анестетиков в тканях. В

экспериментах на крысах показано, что минимальная альвеолярная концентрация (МАК) галотана и изофлюрана снижается приблизительно на 5% на каждый градус снижения центральной температуры тела.

Во время постоянной инфузии пропофола концентрация препарата в плазме возрастает на 30% при гипотермии на 3°С. Данное увеличение является результатом снижения межпространственного клиренса между центральным и поверхностным компартментами. Гипотермия увеличивает также устойчивое состояние концентрации фентанила в плазме приблизительно на 5% на каждый градус [9].

Таблица 2. Поддержание интраоперационной нормотермии снижает частоту инфицирования послеоперационной раны

		Нормотермия	Гипотермия	P
Все пациенты	Инфицирование/число пациентов	6/104(6%)	18/96(19%)	<0,01
	Шкала АСЕПСИС	7 ± 10	13 ± 16	<0,01
	Депонирование коллагена (мкг/см)	328 ± 135	254 ± 114	<0,05
	Прием твердой пищи (дни)	5,6 ± 2,5	6,5 ± 2,0	=0,01
	Удаление швов (дни)	9,8 ± 2,9	10,9 ± 1,9	<0,01
	Срок госпитализации (дни)	12,1 ± 4,4	14,7 ± 6,5	<0,01
	Число пациентов	98	78	<0,01
Неинфицированные	Прием твердой пищи (дни)	5,2 ± 1,6	6,1 ± 1,6	<0,01
	Удаление швов (дни)	9,6 ± 2,6	10,6 ± 1,6	<0,01
	Срок госпитализации (дни)	11,8 ± 4,1	13,7 ± 4,5	<0,01

Двести пациентов, прооперированных по поводу резекции толстого кишечника, рандомизированно были определены в группы нормотермии и умеренной гипотермии. Центральная температура в двух группах различалась на 1,9°С. Умеренная гипотермия привела к увеличению частоты инфицирования послеоперационной раны в три раза, а сроков госпитализации на 20%. Эти данные получены по материалам Kurz *и соавт.* [21]

Послеоперационное восстановление и температурный комфорт

В одном из проспективных рандомизированных исследований представлены данные, которые демонстрируют, что у взрослых умеренная гипотермия существенно увеличивает время пребывания в отделении посленаркозного наблюдения и удлиняет продолжительность периода восстановления даже в том случае, когда нормальная температура не является критерием перевода [10]. Интересно, что у детей такого увеличения не наблюдается. Изменения кожной и центральной температуры влияют на температурный комфорт примерно одинаково, причем центральная оказывает большее влияние на регуляцию автономного и метаболического ответа. Выраженный температурный дискомфорт после операции возникает даже после умеренной гипотермии. Температурный дискомфорт представляет собой физиологический стресс и приводит к увеличению АД, частоты пульса и концентрации катехоламинов в плазме [11].

Дрожь и дрожеподобный тремор

Частота дрожеподобного тремора в послеоперационном периоде достигает 40%, хотя в настоящее время происходит ее снижение, что связано с тем, что больше внимания стало уделяться согреванию пациента, опиоиды стали вводиться чаще и в большей дозе, чем раньше. Дрожь является потенциально серьезным осложнением, т.к. может увеличить потребление кислорода втрое [12].

Послеоперационная дрожь увеличивает внутриглазное и внутричерепное давление, может усиливать боль в послеоперационной ране из-за ее растяжения. Посленаркозную дрожь можно уменьшить за счет согревания кожных покровов пациента [13] или использования

ряда препаратов, таких как клонидин, меперидин, кетансерин и доксапрам. Если не удалось предотвратить возникновение дрожи, нужно приложить все силы, чтобы ее устранить.

Кардиальные осложнения

Инфаркт миокарда остается ведущей причиной непредвиденной послеоперационной летальности и заболеваемости. У пациентов, перенесших умеренную гипотермию, кардиальные осложнения развиваются в три раза чаще [14]. Механизм данного явления остается неясным, дрожь при этом не является основной причиной. Однако гипотермия вызывает гипертензию и тахикардию у пожилых пациентов и таким образом создают высокий риск для кардиальных осложнений. Гипертензия, вызванная охлаждением у пожилых, ассоциируется с трехкратным повышением концентрации норадреналина в плазме [15], что повышает возбудимость сердечной мышцы и способствует развитию желудочковых аритмий. У молодых и здоровых пациентов умеренная гипотермия гемодинамического ответа не вызывает.

Коагуляция

Гипотермии давно приписывали свойства изменять коагуляцию. Хотя число тромбоцитов остается нормальным, Valeri *и соавт.* продемонстрировали, что умеренная гипотермия серьезно ухудшает функцию тромбоцитов, вероятно через снижение выработки тромбоксана A_2 [16]. Активность факторов свертывания, измеренная стандартными коагуляционными тестами при 37°С, не отражает состояние коагуляции в полной мере. Kettner *и соавт.* измеряли воздействие гипотермии на тромбоэластографию (ТЭГ) и пришли к выводу, что гипотермия снижает скорость формирования тромба, но не оказывает воздействия на его качество.

Умеренная гипотермия вызывает клинически значимое кровотечение у хирургических пациентов и увеличивает интраоперационную кровопотерю [17] Shmied *и соавт.* показали, что снижение центральной температуры на 1,6°С увеличивает кровопотерю на 500 мл (30%) и существенно увеличивает потребности в гемотрансфузии. Даже незначительная гипотермия (36,0 против 36,5°С) существенно увеличивает хирургическую кровопотерю при протезировании бедренного сустава под спинальной анестезией [18].

Инфицирование послеоперационной раны и процесс заживления

Инфицирование послеоперационной раны является распространенным и серьезным осложнением анестезии и хирургии. Риск раневой инфекции при хирургических вмешательствах на толстом кишечнике составляет 9 - 27%. Инфицирование удлиняет сроки госпитализации от 5 до 20 дней и существенно увеличивают затраты на лечение [19]. Гипотермия способствует инфицированию раны двумя путями. Во-первых, терморегуляторная вазоконстрикция снижает напряжение в подкожной клетчатке кислорода [20], важного субстрата, необходимого для структурирования коллагена и заживления послеоперационной раны. Во-вторых, умеренная гипотермия угнетает иммунные функции, продукцию антител, опосредованную Т-клетками, и «неспецифические» функции окислительного бактериального уничтожения у нейтрофилов.

Первые несколько часов после бактериального заражения играют решающую роль в развитии инфицирования. Начальная послеоперационная температура около 34°С является типичной для пациентов после серьезных операций, которым не проводилось согревание. Для восстановления нормальной температуры им требуется не менее пяти часов. В течение этого периода может произойти фиксация бактерий. Частота инфицирования хирургической раны и удлинение сроков госпитализации при снижении центральной температуры на 1,9°С увеличивается втрое [21]. Данные результаты подтверждаются исследованиями, демонстрирующими, что предварительное согревание хирургических пациентов снижает частоту инфицирования послеоперационной раны [22].

Стоимость осложнений

Поддержание нормотермии является мероприятием, способствующим снижению затрат на лечение у различных групп пациентов. Сокращение затрат, связанных с уменьшением объема гемотрансфузий при протезировании тазобедренного сустава, превышает расходы на создание условий для воздушного согревания пациента и подогрева инфузионных растворов [17]. Инфицирование и увеличение сроков госпитализации в конечном итоге более затратны, чем активное согревание при операциях резекции кишечника.

Точный расчет экономической целесообразности предотвращения серьезных осложнений интраоперационной гипотермии еще предстоит произвести, однако как указано выше, даже умеренная гипотермия способна вызвать целый ряд осложнений. Таким образом, можно предположить, что поддержание нормотермии способно снизить общие затраты на лечение у большинства пациентов.

Защита от ишемии

При определенных условиях гипотермия может быть благоприятной. Температура на 1-3°C ниже нормальной обеспечивает защиту от церебральной ишемии и гипоксемии [23]. Гипотермия также обладает защитными свойствами при ишемии спинного мозга. Умеренная гипотермия таким образом показана при операциях, которые способны вызывать ишемию, такие как каротидная эндартерэктомия и нейрохирургические вмешательства. Снижение центральной температуры до 32°- 34°C способно уменьшить повреждение клеток за счет подавления экс-цитотоксинов и кислородных радикалов, стабилизируя клеточные мембраны и уменьшая число ненормальных электрических деполяризаций. Исследования на животных показывают, что даже умеренная гипотермия обеспечивает существенную защиту от церебральной ишемии и инфаркта миокарда. Умеренная гипотермия может улучшить исход после остановки сердца [24]. Рандомизированные исследования, проводящиеся в настоящее время оценивают потенциальную пользу умеренной гипотермии при клипировании аневризм, а также после нарушений мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда.

Способы температурного мониторинга

Интраоперационная профилактика гипотермии играет существенную роль в снижении заболеваемости и расходов на лечение. Точный контроль температуры тела необходим для своевременного распознавания нарушений температурного баланса и проведения необходимых мероприятий. Температура тела не является строго постоянной величиной и обычно представляется в виде модели относительно прохладной оболочки, состоящей из «периферической ткани», окружающей термальное «ядро». Ядро представляет собой примерно половину массы тела и сохраняет температуру 37°C. Все ткани вносят свой вклад в системный тепловой баланс, однако центральная температура, которая тесно связана с развитием осложнений, связанных с нарушением температурного баланса, является наиболее важным индикатором температуры тела.

Измерение температуры

Стеклянные ртутные термометры практически вышли из употребления в связи с замедленным действием и хрупкостью, а также тем, что не в состоянии своевременно диагностировать случайную гипотермию. Наиболее популярными системами в настоящее время являются термопары или термисторы. Термопары представляют собой биметаллические пластины, которые генерируют небольшое, температурозависимое напряжение. Термисторы являются полупроводниковыми приборами, чье сопротивление уменьшается при повышении температуры. Термопары и термисторы способны обеспечивать достаточно точные пока-

затели температуры для клинических и научных целей. Сравнительно недавно для интраоперационного температурного мониторинга получили популярность жидкокристаллические кожные термометры. Они способны производить расчет центральной температуры по кожной температуре, используя константу приблизительно 2°С. Это означает, что изготовители полагают, что данный градиент постоянен и не зависит от индивидуальных особенностей и не изменяется с течением времени у отдельного пациента. Клиническая ценность подобных термометров пока не ясна. Одни исследователи считают их достаточно точными, другие - нет. Удивительно, что ни изменения окружающей температуры, ни вазомоторная терморегуляция не оказывают существенного влияния на градиент между центральной температурой и температурой поверхности лба [25].

Инфракрасные термометры в настоящее время относительно недороги и надежны для повседневного использования. Они могут быть помещены в наружный слуховой проход и измерять температуру в слуховом канале. (Они имеют достаточно малый размер, могут быть помещены вблизи барабанной перепонки [26], но работа с ними требует определенных навыков.) Точность их показателей зависит в значительной мере от используемого алгоритма расчета центральной температуры по температуре слухового прохода. На точность инфракрасных термометров влияет торговая марка этих приборов.

Место измерения

Стандартными местами измерения центральной температуры являются: дистальные отделы пищевода, барабанная перепонка, носоглотка, легочная артерия. Их погрешность составляет примерно 0,2°С, а точность - около 0,1°С [27]. Данные места для измерения температуры могут использоваться равноценно, их показатели не отличаются более, чем на несколько десятых градуса, за исключением операций с использованием кардиопульмонального шунтирования. Полость рта, подмышечная впадина, мочевой пузырь и прямая кишка считаются «вспомогательными» местами и не отражают центральную температуру во время кардиопульмонального шунтирования. Их погрешность составляет примерно 0,5°С, а точность составляет приблизительно 0,2°С. Ректальная температура не позволяет распознавать развитие злокачественной гипертермии достаточно быстро. Во время кардиохирургических вмешательств температура в мочевом пузыре при высоком диурезе близка к температуре в легочной артерии, а при его снижении - к температуре в прямой кишке.

Профилактические мероприятия и лечение гипотермии

Во время операции необходимо предпринимать меры по предотвращению интраоперационной гипотермии. Потери тепла через кожу играют наиболее важную роль во время хирургической операции, однако испарения с поверхности большой раны также могут иметь значение. Достаточно высокая окружающая температура способствует поддержанию нормальной температуры тела. Однако для этого требуется повышение температуры выше 25°С, что создает дискомфорт операционной бригаде, работающей в халатах под горячими операционными светильниками. Укрытие поверхности кожи хирургическими простынями, одеялами, пластиковыми мешками могут представлять пассивную защиту кожных теплопотерь. Один слой изоляционного покрытия сокращает потери примерно на 30%, но каждый последующий увеличивает защиту непропорционально. У большинства пациентов для профилактики интраоперационной гипотермии требуется применение методов активного согревания. Среди имеющихся наибольшей эффективностью обладают приборы активного согревания конвективного и кондуктивного типов [28]. Сравнительно недавно в практику вошли системы внутрисосудистого согревание, представляющие собой теплообменники мощностью до 700 ватт, вводимые в нижнюю полую вену.

С дыханием, даже при использовании холодной, сухой дыхательной смеси теряется менее 10% метаболического тепла. Таким образом, активное или пассивное согревание и увлажнение дыхательного контура не оказывает существенного вклада в интраоперационное согревание. Прохладные или предварительно охлажденные инфузионные растворы играют значительно большую роль в снижении центральной температуры. Каждый литр внутривенно введенной жидкости комнатной температуры или каждая единица охлажденной до 4°C крови снижает среднюю температуру тела примерно на 0,25°C. Инфузия растворов комнатной температуры существенно снижает температуру тела. Предварительное согревание растворов до 37°C препятствует теплопотере и играет существенную роль при назначении больших объемов инфузий.

Согревание кожи перед началом вводного наркоза способно снизить гипотермию перераспределения за счет уменьшения градиента центральной и периферической температуры. Один час предварительного активного согревания в эксперименте на добровольцах позволял снизить гипертермию перераспределения наполовину. В целом любой метод или комбинация методов могут считаться адекватными, если позволяют поддерживать центральную температуру во время операции выше 36°C.

Поскольку даже умеренная гипотермия чревата развитием разнообразных осложнений, все пациенты с гипотермией должны активно согреваться.

Заключение

Гипотермия является распространенным и серьезным осложнением анестезии и хирургического вмешательства, возникающим в результате сочетания депрессивного воздействия анестетиков на механизмы терморегуляции и сравнительно низкой температурой воздуха в операционной.

Даже умеренная гипотермия способна привести к развитию осложнений, включающих сердечно-сосудистые нарушения, коагулопатию, инфицирование послеоперационной раны и увеличение сроков госпитализации. С другой стороны, в ряде случаев может быть показана терапевтическая гипотермия. Измерение температуры должно производиться у большинства хирургических пациентов, а при наличии возможного риска значительных изменений температуры - у всех без исключения.

Если не брать во внимание операции, когда имеются специфические показания к умеренной гипотермии (защита мозга от ишемии), центральная температура должна поддерживаться на уровне 36°C. Мониторинг центральной температуры и соответствующие меры по профилактике гипотермии способны значительно снизить частоту осложнений и стоимость лечения.

Литература

1. Annadata, R.S., et al., Desflurane slightly increases the sweating threshold, but produces marked, non-linear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology, 1995. 83: p. 1205-1211.
2. Ozaki, M., et al., Thermoregulatory thresholds during spinal and epidural anaesthesia. Anesthesiology, 1994. 81: p. 282-288.
3. Doufas, A.G., et al., Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. Stroke, 2003. 34: p. 1218-1223.
4. Mokhtarani, M., et al., Buspirone and meperidine synergistically reduce the shivering threshold. Anesth Analg, 2001. 93: p. 1233-1239.
5. Matsukawa, T., et al., Heat flow and distribution during induction of general anaesthesia. Anesthesiology, 1995. 82: p. 662-673.
6. Kurz, A., et al., Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. Anesthesiology, 1995. 83: p. 491-499.
7. Heier, T., et al., Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anaesthesia in humans. Anesthesiology, 1991. 74: p. 815-819.
8. Leslie, K., et al., Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. Anesth Analg, 1995. 80: p. 1007-1014.
9. Fritz, H.G., et al., Effects of hypothermia (32°C) on plasma concentration of fentanyl in piglets (abstract). Anesthesiology, 1999. 91: p. A444.
10. Lenhardt, R., et al., Mild intraoperative hypothermia prolongs postoperative recovery. Anesthesiology, 1997. 87: p. 1318-1323.
11. El-Gamal, N., et al., Role of alpha-adrenoceptors in the maintenance of core temperature in humans (abstract). Anesthesiology, 1995. 83:

p. A171.
12. Lienhart, A., N. Fiez, and H. Deriaz, Frisson postoperatoire: Analyse des principaux facteurs associes. Ann Fr Anesth Reanim, 1992. 11: p. 488-495.
13. Sharkey, A., et al., Inhibition of postanaesthetic shivering with radiant heat. Anesthesiology, 1987. 66: p. 249-252.
14. Frank, S.M., et al., Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: A randomized clinical trial. JAMA, 1997. 277: p. 1127-1134.
15. Frank, S.M., et al., Alpha-adrenoceptor mechanisms of thermoregulation during cold challenge in humans. Clinical Science, 1996. 91: p. 627-631.
16. Michelson, A.D., et al., Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. Thromb Haemostasis, 1994. 71: p. 633-640.
17. Schmied, H., et al., Mild intraoperative hypothermia increases blood loss and allogeneic transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet, 1996. 347: p. 289-292.
18. Winkler, M., et al., Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. Anesth Analg, 2000. 91(4): p. 978-84.
19. Haley, R.W., et al., Identifying patients at high risk of surgical wound infection: A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. Am J Epidemiol, 1985. 121: p. 206-215.
20. Sheffield, C.W., et al., Centrally and locally mediated thermoregulatory responses alter subcutaneous oxygen tension. Wound Rep Reg, 1997. 4: p. 339-345.
21. Kurz, A., et al., Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. N Engl J Med, 1996. 334: p. 1209-1215.
22. Melling, A.C., et al., Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: A randomized controlled trial. Lancet, 2001. 358: p. 876-880.
23. Leslie, K. and M.F. Solly, Brain protection during neurosurgery: An update from the anesthetist's perspective. J Clin Neurosci, 1995. 2: p. 285-294.
24. Bernard, S.A., et al., Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 2002. 346(8): p. 557-63.
25. Ikeda, T., et al., The influence of thermoregulatory vasomotion and ambient temperature variation on the accuracy of core-temperature estimates by cutaneous liquid-crystal thermometers. Anesthesiology, 1997. 86: p. 603-612.
26. Lopez, M., et al., Mild core hyperthermia does not alter electroencephalographic responses during epidural/enflurane anaesthesia in humans. J Clin Anesth, 1993. 5: p. 425-430.
27. Cork, R.C., R.W. Vaughan, and L.S. Humphrey, Precision and accuracy of intraoperative temperature monitoring. Anesth Analg, 1983. 62: p. 211-214.
28. Kurz, A., et al., Forced-air warming maintains intraoperative normothermia better than circulating-water mattresses. Anesth Analg, 1993. 77: p. 89-95.
29. Matsukawa, T., et al., Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology, 1995. 82: p. 1169-1180.

ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГ О СИНДРОМЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ?

В.Шлак, Д.Эбель, Б.Прекель (Дюссельдорф, Германия)

Ишемически-реперфузионные (ИР) нарушения являются нередким клиническим феноменом и могут осложнять операции по трансплантации органов, кардиальные, сосудистые и нейрохирургические вмешательства. Кроме того, анестезиолог может столкнуться с ИР в ситуациях, не связанных напрямую с оперативным лечением, как, например, после транзиторной ишемии миокарда во время индукции анестезии у пациента высокого риска. В зависимости от тяжести и длительности ишемии отсутствие доставки кислорода может вылиться в обратимое или необратимое повреждение тканей. Раннее восстановление артериального кровотока и хирургические методы, направленные на повышение толерантности тканей к ишемии (например, охлаждение или введение кардиоплегических растворов), являются на сегодняшний день наиболее популярными направлениями терапии синдрома ИР.

За последние годы мы не только получили ряд новых сведений о сущности вовлеченных в этот патологический процесс механизмов, но и научились понимать, как на их течение могут влиять препараты для анестезии. Последние, в свою очередь, могут оказывать протективное действие, оставаться инертными, или же, напротив, усиливать ИР нарушения за счет блокады естественных защитных механизмов. Таким образом, путем выбора средств для анестезии анестезиолог может в значительной степени влиять на процесс периоперационной органопротекции. Это концептуальное утверждение все еще игнорируется как хирургами, так и самими анестезиологами. Поскольку большинство исследований в этой области посвящены воздействию анестетиков на ИР повреждение сердца, в представленном обзоре мы также сосредоточим внимание на вопросах миокардиальной протекции.

При развитии синдрома ишемии-реперфузии представляется целесообразным выделить три временных «окна», в пределах которых препарат может оказывать влияние на течение нарушений: во время ишемии, до развития ишемии и, наконец, после прекращения ишемии (т.е., собственно, на фоне реперфузии).

Воздействие на ишемическое повреждение

Еще в далеком 1969 г. Spieckermann *и соавт.* [1] показали благоприятный эффект летучих анестетиков при ишемии миокарда. Исследователи обнаружили улучшение толерантности к глобальной ишемии и сохранение запасов высокоэргических соединений в сердце собаки при анестезии галотаном. В нескольких исследованиях было показано, что летучие анестетики снижают потребление миокардом кислорода, тем самым уменьшая его ишемическое повреждение [2, 4]. У пациентов с коронарной недостаточностью изофлюран улучшает толерантность к ишемическим нарушениям, вызванным кардиостимуляцией [5]. Севофлюран и десфлюран также продемонстрировали антиишемические свойства [6, 8]. Среди механизмов, лежащих в основе ишемической протекции этих анестетиков, могут быть рассмотрены их отрицательные инотропный и хронотропный эффекты. Кроме этого, летучие анестетики поддерживают энергетический резерв миокарда и могут усиливать коллатеральный кровоток в ишемизированной зоне, уменьшая, таким образом, тяжесть ишемии. Однако, прямой суммарный антиишемический эффект анестетиков относительно слаб по сравнению с их преишемическими (прекондиционирующими) свойствами и воздействием на реперфузионные нарушения. Таким образом, положительный клинический эффект от прямого антиишемического действия анестетиков выглядит весьма ограниченным.

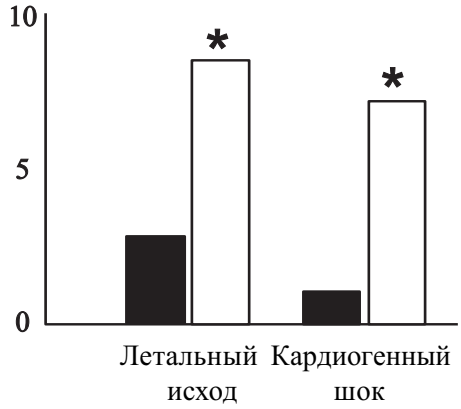


РИСУНОК 1
Из Ref. [20] с модификациями. У пациентов со стенокардией в анамнезе исход острого инфаркта миокарда значительно лучше. Эти данные подчеркивают клиническую значимость механизма прекондиционирования.

Эффекты, противостоящие реперфузионному повреждению

Определение

Согласно определению «реперфузионное повреждение (РП)» представляет собой «комплекс метаболических, функциональных и структурных изменений, возникающих после восстановления коронарной перфузии. Последствия этих нарушений могут быть уменьшены или предупреждены путем модификации условий реперфузии» [9]. Реперфузионные повреждения могут быть классифицированы как нелетальные обратимые формы и летальное (необратимое) клеточное повреждение.

Таблица 1. Механизмы реперфузионного повреждения

Сублетальное РП (оглушение миокарда)
- радикалы кислорода
- изменения клеточного гомеостаза Ca^{2+}
- эндогенные медиаторы (аденозин, $K^{+}_{АТФ}$-каналы)

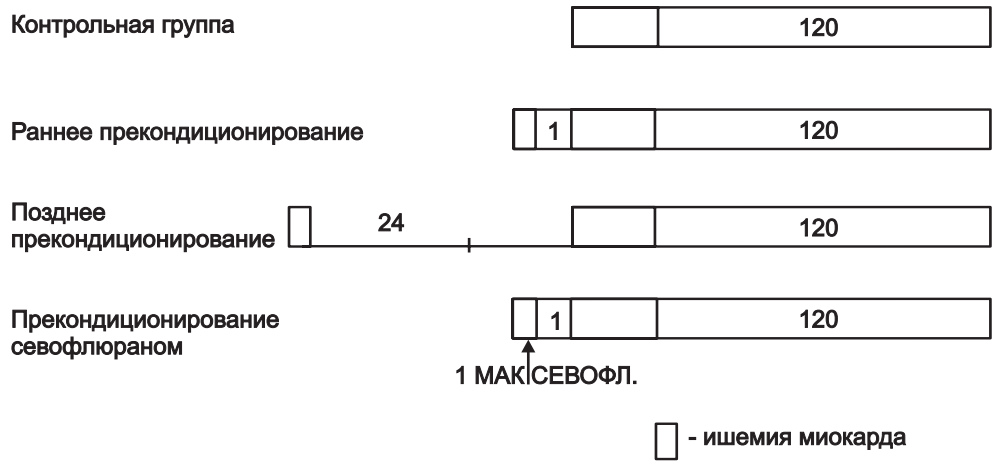
Раннее летальное РП
- Ca^{2+}-парадокс
- кислородный парадокс
- изменения внутриклеточного pH и осмолярности
- повышение ломкости сарколеммы

Отсроченное летальное РП
- адгезия и активация полиморфоядерных нейтрофилов
- высвобождение свободных радикалов из активированных нейтрофилов
- адгезия и активация тромбоцитов
- активация системы комплемента
- апоптоз

Механизмы и клинические проявления реперфузионного повреждения

Нелетальные формы РП включают аритмии миокардиального происхождения и постишемическое угнетение функции миокарда. Обратимое, но отсроченное восстановление функции миокарда после полного восстановления коронарного кровотока называется «оглушение

миокарда» («stunning») [10]. В клинических условиях этот феномен выражается в необходимости кратковременной инотропной поддержки после ухода с искусственного кровообращения; при этом спустя некоторое время наступает полное восстановление функции сердца. Летальное РП характеризуется необратимой смертью клеток (некроз миокарда) и может быть разделено на раннюю (непосредственно после начала реперфузии) и позднюю фазы миокардиального повреждения. Разнообразные характеристики РП являются следствием различных патологических механизмов, лежащих в основе феномена (таблица 1). Эти механизмы, в свою очередь, могут быть модифицированы при помощи различных лечебных мероприятий. Один из новых обзоров детально освещает эти патологические процессы и методы, при помощи которых анестезиолог может воздействовать на них [11].



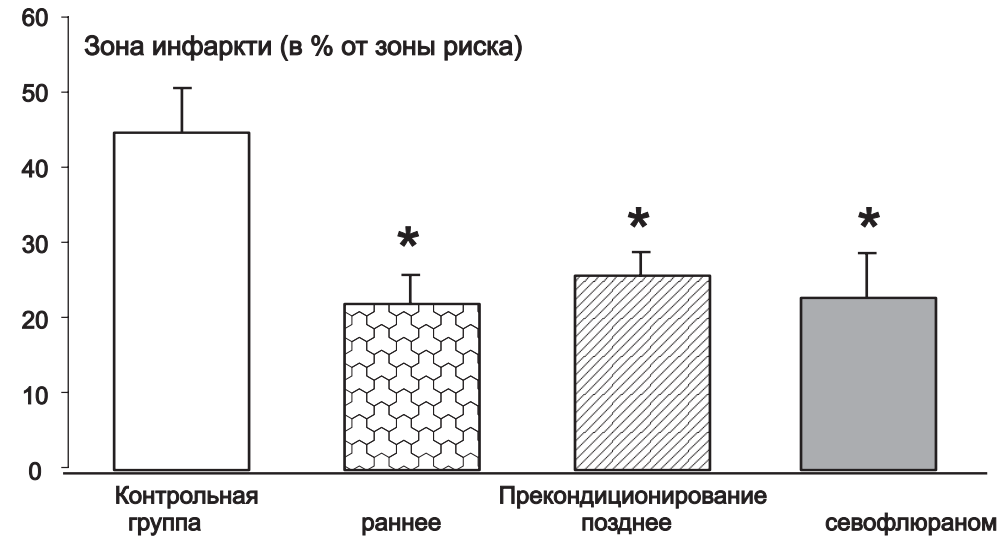


РИСУНОК 2.
С модификациями из [24]. Ингаляция севофлюрана (1 МАК) вызывает схожее снижение размера зоны инфарцирования миокарда с «эндогенными» кардиопротекторными механизмами при «раннем» и «позднем прекондиционировании».

Влияние анестетиков на реперфузионные механизмы

В 1996 г. был описан специфический защитный эффект галотана, проявляющийся при РП миокарда [12]. Тогда как все предшествующие усилия не позволили разграничить антиишемические эффекты и эффекты, подавляющие реперфузионные процессы, авторы данного

исследования впервые показали, что модификация реперфузионных условий на фоне применения весьма распространенного ингаляционного анестетика позволяет специфично подавить РП. Схожий кардиопротективный эффект был обнаружен у изофлюрана, севофлюрана и десфлюрана при исследовании в разнообразных экспериментальных условиях, *in vivo* и *in vitro*. Этими свойствами обладает и благородный газ-анестетик ксенон. Реперфузионная кардиопротекция сохранялась также, когда сердце уже было предварительно защищено от ишемического повреждения путем введения кардиоплегических растворов (обзор см. [11]). Во всех этих исследованиях выраженность кардиопротекции носила значимый характер, обеспечивая снижение размера инфаркта близкое к 50%. Кроме того, удалось идентифицировать несколько специфических защитных механизмов: предупреждение немедленного РП путем прямого действия на миокардиоциты за счет воздействия на рианодиновый рецептор саркоплазматического ретикулума [13] и подавление опосредованного нейтрофилами вторичного повреждения [14]. На фоне большого числа свидетельств в пользу специфического кардиопротективного эффекта ингаляционных анестетиков, лишь одно исследование подтвердило эти данные в клинических условиях. Это исследование было выполнено на пациентах, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование: ингаляция изофлюрана в концентрации 1,7 об% в течение первых 15 минут после снятия зажима с аорты сопровождалась значительным снижением потребности в инотропной поддержке и уменьшением повреждения миокарда. Последний эффект был оценен при исследовании концентрации тропонина после окончания вмешательства [15].

В отличие от мощных ингаляционных анестетиков, при изучении внутривенных агентов не было получено достоверных подтверждений наличия у них кардиопротективного эффекта при РП. Например, пропофол, показавший способность к захвату свободных кислородных радикалов (скавенджер) и подавлению тока ионов кальция через плазматические мембраны, не способен улучшать функцию миокарда в постишемическом периоде [16]. При введении исключительно на протяжении реперфузионного периода пропофол не оказывал защитного эффекта в модели изолированного сердца крысы [17].

Эффект анестетиков до наступления ишемии: прекондиционирование

Концепция прекондиционирования

По-видимому, большинство клеток нашего организма обладают эндогенной защитной системой, которая, при активации перед наступлением критической ишемии, защищает клетки от последствий РП. Этот защитный механизм носит название «прекондиционирование». Стимулами, которые его активируют, могут быть кратковременная ишемия, оксидативный стресс, кратковременное изменение температуры или некоторые лекарственные препараты.

Феномен прекондиционирования был впервые описан Murray *и соавт.* [18] при попытках увеличить размер зоны инфаркта у собак путем многократных периодов кратковременной ишемии, предшествовавших длительному прекращению кровотока. К своему удивлению, исследователи обнаружили, что в случаях кратковременных периодов ишемии перед длительным ее эпизодом размер инфаркта не увеличивался, а, напротив, уменьшался более, чем на 50%. Многочисленные исследования подтвердили это открытие на всевозможных лабораторных моделях и различных тканях. Сначала была описана ранняя фаза протекции (*классическое или раннее прекондиционирование*). Этот эффект возникал спустя небольшое время после прекондиционирующего стимула и исчезал спустя 2-3 часа. Через 12-24 часа после начального стимула кардиопротективный эффект развивался вновь и длился уже в течение 2-3 суток. Этот явление получило название «*позднее прекондиционирование*» или «*второе окно протекции*» [19]. В качестве актуального обзора механизмов ишемического прекондиционирования можно рекомендовать [20].

Предположим, что в отношении сердца физиологическим эквивалентом прекондиционирования являются повторные эпизоды стенокардии. Результаты Kloner *и соавт.* [21] подтверждают эту догадку и подчеркивают несоизмеримо огромное клиническое значение этого феномена. Наблюдается значительное улучшение исхода, в частности, повышение уровня выживаемости пациентов, у которых инфаркту миокарда предшествовали приступы стенокардии (рисунок 1). Схожая ситуация наблюдается и в головном мозге: предшествующие транзиторные ишемические атаки способны улучшать исход ишемического инсульта [22]. Среди прочих методов, ишемическое прекондиционирование, выполняемое во время кардиохирургических вмешательств, может быть ценным методом защиты миокарда. Однако, такой подход может не получить широкого распространения, поскольку при процедурах, выполняемых на работающем сердце, его можно реализовать только путем повторного пережатия аорты (в качестве обзора, касающегося этого спорного вопроса см. [23]). В создавшейся ситуации наибольший интерес вызывает возможность фармакологического прекондиционирования. Как анестезиологи, мы можем быть вовлечены в этот процесс, поскольку одни из анестетиков способны стимулировать прекондиционирование, в то время как другие - блокируют этот защитный эффект.

Анестетики и прекондиционирование

Согласно недавно полученным данным, не только ишемия, но и фармакологическая стимуляция, вызванная летучими анестетиками, может пролить свет на феномен прекондиционирования. На рисунке 2 представлено уменьшение зоны инфаркта, которое наблюдается после весьма кратковременного назначения ингаляционного агента [24]. Интересно, что подобно летучим анестетикам инертный газ ксенон несмотря на свою гемодинамическую «инертность» также вызывает выраженный прекондиционирующий эффект [25]. В различных экспериментальных моделях *анестетик-индуцированное прекондиционирование* не только снижает размеры инфаркта, но и предупреждает постишемическую сократительную дисфункцию миокарда («оглушение») и повреждение эндотелия. Для того, чтобы запустить этот эффект, продолжающийся длительное время после прекращения подачи анестетика, препарат должен оказывать стойкое воздействие на внутриклеточные белки и систему передачи сигналов. Детальное рассмотрение молекулярных механизмов выходит за рамки нашего обзора. По этому вопросу мы отсылаем интересующегося читателя к двум прекрасным обзорам, вышедшим недавно в печать [26, 27]. Рисунок 3 отражает современный взгляд на возможные механизмы передачи внутриклеточных сигналов при анестетическом прекондиционировании. Опиоиды также способны стимулировать прекондиционирование *in vitro* и *in vivo*. К сожалению, прекондиционирующий эффект, запускаемый опиоидами, зависит от активации δ_1-рецепторов, на которые большинство используемых в клинических условиях опиоидов не действуют. В связи с возможными межвидовыми вариациями путей трансдукции сигналов представляется обнадеживающим тот факт, что некоторые ключевые механизмы анестетик-индуцированного прекондиционирования (например, открытие $K^+_{АТФ}$-каналов, вовлечение аденозиновых рецепторов, свободные радикалы и митохондриальные киназы (MAP-киназы)) подтверждены в модели изолированной трабекулы человека или в культуре миокардиальных клеток (см. обзор [27]).

Несмотря на накопление данных, говорящих о том, что ишемическое прекондиционирование работает не только в экспериментальных условиях, но и находит клиническое применение в трансплантологии или пластической хирургии, мы располагаем небольшим числом новых исследований, затрагивающих анестетическое прекондиционирование прочих органов. Вероятно, анестетики могут вызывать прекондиционирование почек [28]. В различных экспериментальных моделях анестетики показали прекондиционирующий нейропротективный эффект [29-31]. Клиническое значение этих данных остается нераскрытым.

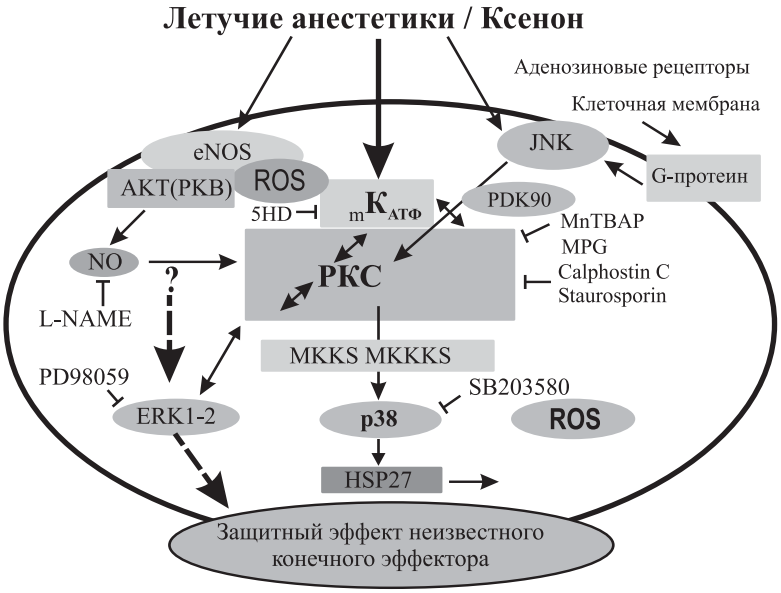


РИСУНОК 3.

Ключевые механизмы анестетического прекондиционирования (см. сокращения)

Применение летучих анестетиков ведет к активации комплекса {митохондриальные $K^+_{АТФ}$-каналы-протеин киназа С (PKC)} (в частности, открытие каналов и фосфорилирование PKC). Этот процесс играет ключевую роль как в анестетическом, так и в ишемическом прекондиционировании. Этот комплекс вовлечен в активацию тирозин киназы и высвобождение активных радикалов кислорода. Блокада открытия $K^+_{АТФ}$-каналов и активации PKC, а также внутриклеточное высвобождение радикалов кислорода устраняет протективный эффект анестетического прекондиционирования. Кроме того, этот защитный механизм подавляют блокада синтеза NO, активация аденозиновых рецепторов и G-протеины. Точное место активации в каскаде механизмов передачи сигнала все еще остается предметом дискуссий. В цепи реакций, вслед за открытием $K^+_{АТФ}$-каналов и активацией PKC, происходит фосфорилирование митоген-активируемой протеин киназы p38. Целью последнего процесса является воздействие на белок теплового шока HSP27. Представляется вероятным необходимость участия в процессе активации p38 ферментов MKKs и MKKKs. Неизвестно, является ли активация HSP27 единственной причиной протекции или прекондиционирование возникает вследствие совместной активации вышеназванных ферментов. Еще одним, предположительно параллельно развивающимся путем, является активация ERK 1-2. К настоящему времени мы располагаем лишь предварительными сведениями о роли этого процесса. В стадии исследования находятся следующие уровни каскада реакций, завершающиеся пока неизвестным конечным эффектором, который опосредует защитный эффект ишемического и анестетического прекондиционирования.

AKT (PKB)	протеин киназа B
eNOS	эндотелиальная синтаза оксида азота
ERK1-2	внеклеточные сингналлинг-регулируемые киназы 1 и 2
mKATP	митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы
HSP27	протеин теплового шока 27
HSP90	протеин теплового шока 90
JNK	c-june NH2 киназа
MKKs	киназы митоген-активируемых протеин киназ
MKKKs	киназы киназ митоген-активируемых протеин киназ
NO	оксид азота
p38	митоген-активируемая протеин киназа p38
PDK	фосфатидилинозитолтрифосфат-зависимая киназа
PKC	протеин киназа C
ROS	свободные радикалы кислорода
TK	тирозин киназа
Calphostin C и Staurosporin	блокаторы протеин киназы C
L-NAME	блокатор синтеза оксида азота
MnTBAP и MPG	внутриклеточные скавенджеры (уловители) радикалов кислорода
PD98059	блокатор ERK 1-2
5HD	блокатор митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов

Потенциально неблагоприятные механизмы: блокада кардиопротекции анестетиками и пероральными сахаропонижающими препаратами

Открытие митохондриальных $K^+_{АТФ}$-каналов является центральным механизмом трансдукции сигналов в процессе прекондиционирования (рисунок 3). Барбитураты и кетамин вызывают блокаду $K^+_{АТФ}$-каналов в культуре изолированных клеток, хотя тиопентал представляется в этом смысле безопасным и в клинических дозах не блокирует экспериментальное прекондиционирование [32], Согласно результатам ряда исследований кетамин полностью нивелирует кардиопротективный эффект ишемического прекондиционирования в условиях *in vivo* и *in vitro* (например, [33]). Этот эффект препарата стереоспецифичен и характерен только для правовращающего изомера (R-энантиомер). В экспериментальных условиях такие препараты как пропофол, этомидат, мидазолам, дексмедетомидин и мивазерол не оказывают влияния на активность $K^+_{АТФ}$-каналов (обзор см. [34]). В то время как клиническая значимость этих данных все еще не определена, представляется целесообразным не использовать рацемический кетамин в ситуациях, когда возможно развитие ИРП. Пероральные сахаропонижающие препараты из группы сульфонилмочевины, например, глибенкламид могут блокировать $K^+_{АТФ}$-каналы и устраняют кардиопротективный эффект прекондиционирования. Результаты недавно проведенных исследований показывают, что переход с пероральных препаратов на инсулин улучшают течение ИБС у больных с диабетом II типа (за счет уменьшения ишемической дисфункции миокарда) [35].

Имеет ли анестетическое прекондиционирование клиническое значение?

В отношении *анестетического прекондиционирования*, которое в своей сути заключается в применении ингаляционных анестетиков перед пережатием аорты, в нескольких исследованиях было показано наличие прекондиционирующего эффекта у изофлюрана [36, 38], энфлюрана [39] и севофлюрана [40]. Во всех этих исследованиях набраны относительно небольшие группы пациентов (от 20 до 72) и, вследствие этого, их результаты основаны на таких суррогатных критериях исхода, как постишемическая дисфункция и высвобождение маркеров клеточного повреждения (например, тропонин). В большинстве исследований было показано улучшение функции миокарда (или снижение дисфункции) [39-41] и/или снижение концентрации маркеров дисфункции [36] (только тенденция наблюдалась в [38]). Два из этих исследований показали также повышение уровня биохимических маркеров, образующихся на ключевых стадиях трансдукции сигнала на фоне прекондиционирования (при биопсии миокарда пациентов) [38, 40]. В одном из исследований сообщалось об уменьшении повреждения почек на фоне прекондиционирования севофлюраном перед переходом на искусственное кровообращение [40]. В отношении *защиты от реперфузионного повреждения* наблюдалось улучшение функции желудочков сердца и снижение высвобождения тропонина С после ИК при кратковременном назначении изофлюрана (после снятия зажима с аорты).

Более «приближенный к клиническим условиям» подход, который, вероятно, сочетает в себе различные защитные механизмы, был предложен De Hert *и соавт.* Эти исследователи проводили ингаляцию изофлюрана в течение всего вмешательства (АКШ) и сравнивали эффекты ингаляционной и тотальной внутривенной (пропофол) анестезии [42]. Хотя в исследование было вовлечено лишь 20 пациентов с хорошей предоперационной функцией левого желудочка, авторам удалось показать четкие различия: улучшение функции желудочков после ухода с ИК и снижение повреждения миокарда (значительное снижение высвобождения тропонина в течение последующих 26 часов) в группе, где был использован севофлюран. Эти данные были подтверждены у пожилых пациентов со сниженной вентрикулярной функцией [43]. При анализе промежуточных результатов многоцентрового исследования, проведенного теми же авторами, было подтверждено снижение высвобождения тропонина при анестезии с использованием севофлюрана или десфлюрана в сравнении с пропофолом или мидазоламом [44].

Анестетики могут оказывать влияние на мощные механизмы органной протекции. Возможен как запуск защитных механизмов, что имеет место в случае ингаляционных анестетиков (прекондиционирование и действие на РП), так и блокада протекции (например, влияние на прекондиционирование рацемического кетамина). Продолжающиеся исследования дают все нарастающее число доказательств в пользу того, что кардиопротективный эффект анестетиков может быть выявлен в клинических условиях и способен стать одним из компонентов стратегий, направленных на защиту органной функции. Таким образом, факты, говорящие о том, что выбор анестетика может влиять на исход при возникновении у пациента РП, звучат убедительно. Тем не менее, эти данные должны быть подтверждены в обширных исследованиях, использующих четко ограниченные показатели исхода.

Литература

1. Spieckermann PG, Brückner JB, Kübler W, Lohr B, Bretschneider HJ. Preischemic stress and resuscitation time of the heart. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch 1969; 33: 358-64.
2. Davis RF, DeBoer LW, Rude RE, Lowenstein E, Maroko PR. The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion. Anesthesiology 1983; 59: 402-11.
3. Buljubasic N, Stowe DF, Marijic J, Roerig DL, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Halothane reduces release of adenosine, inosine, and lactate with ischemia and reperfusion in isolated hearts. Anesth Analg 1993; 76: 54-62.
4. Buljubasic N, Marijic J, Stowe DF, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Halothane reduces dysrhythmias and improves contractile function after global hypoperfusion in isolated hearts. Anesth Analg 1992; 74: 384-94.
5. Tarnow J, Markschies Hornung A, Schulte Sasse U. Isoflurane improves the tolerance to pacing-induced myocardial ischemia. Anesthesiology 1986; 64: 147-56.
6. Takahata O, Ichihara K, Ogawa H. Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs. Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 449-56.
7. Oguchi T, Kashimoto S, Yamaguchi T, Nakamura T, Kumazawa T. Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane on function and metabolism in the ischaemic rat heart. Br J Anaesth 1995; 74: 569-75.
8. Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Warltier DC. Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs. Anesthesiology 1995; 83: 1021-35.
9. Rosenkranz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. J Am Coll Cardiol 1983;1: 1235-46.
10. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146-9.
11. Preckel B, Schlack W. Effect of anesthetics on ischemia-reperfusion injury of the heart. In: Vincent JL, editor. 2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer, 2002: 165-76.
12. Schlack W, Hollmann M, Stunneck J, Thämer V. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. Br J Anaesth 1996; 76: 860-7.
13. Siegmund B, Schlack W, Ladilov YV, Piper HM. Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture. Circulation 1997; 96: 4372-9.
14. Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E et al. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. Anesthesiology 1997; 86: 188-95.
15. Buhre W. Cardioprotective and anti-inflammatory action of isoflurane during coronary artery bypass surgery. Habilitationsschrift RWTH Aachen, 2001.
16. Ross S, Munoz H, Piriou V, Ryder WA, Foex P. A comparison of the effects of fentanyl and propofol on left ventricular contractility during myocardial stunning. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 23-31.
17. Ebel D, Schlack W, Comfère T, Preckel B, Thämer V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. Br J Anaesth 1999; 83: 903-8.
18. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124-36.
19. Qiu Y, Tang XL, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. The early and late phase of ischemic preconditioning. Circ Res 1997; 80: 730-42.
20. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 2003; 83: 1113-51.
21. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. Circulation 1995; 91: 37-47.
22. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? Neurology 2000; 54: 2089-94.
23. Vaage J, Valen G. Preconditioning and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2003; 75: S709-14.
24. Mullenheim J, Ebel D, Bauer M, Otto F, Heinen A, Frassdorf J et al. Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. Anesthesiology 2003; 99: 624-31.
25. Toma O, Weber N, Obal D, Preckel B, Schlack W. Xenon induces myocardial protection by preconditioning. Involvement of protein kinase C (PKC). Anesthesiology 99, A 1540. 2003. (abstract)
26. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. Br J Anaesth 2003; 91: 551-65.
27. Tanaka K, Ludwig L, Kersten JR, Pagel PS, Warltier D. Mechanisms of Cardioprotection by Volatile Anesthetics. Anesthesiology. In press.
28. Lee HT, Xu H, Emala C. Sevoflurane protects against renal ischemic reperfusion injury in rats. ASA Meeting Abstracts , A 411. 2002. (abstract)
29. Blanck TJ, Haile M, Xu F, Zhang J, Heerdt P, Veselis RA et al. Isoflurane pretreatment ameliorates postischemic neurologic dysfunction and preserves hippocampal Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase in a canine cardiac arrest model. Anesthesiology 2000; 93: 1285-93.
30. Kapinya KJ, Lowl D, Futterer C, Maurer M, Waschke KF, Isaev NK et al. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. Stroke 2002; 33: 1889-98.
31. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. Neuroscience 2003; 118: 99-106.

32. Müllenheim J, Molojavyi A, Preckel B, Thämer V, Schlack W. Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. Can J Anaesth 2001; 48: 784-9.
33. Müllenheim J, Fräßdorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W. Ketamine, but not S(+) blocks ischemia preconditioning in the rabbit heart in vivo. Anesthesiology 2001; 94: 630-6.
34. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. Br J Anaesth 2003; 91: 566-76.
35. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili dK, Negut C, Palisi M, Bagolin E et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51: 808-12.
36. Tomai F, De Paulis R, Penta dP, Colagrande L, Caprara E, Polisca P et al. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. G Ital Cardiol 1999; 29: 1007-14.
37. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, Kassas CM, Baraka A. Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? J Cardiothorac Vasc Anesth 2001; 15: 418-21.
38. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1999; 100: 340-4.
39. Penta-de-Peppo A, Polisca P, Tomai F, De Paulis R, Turani F, Zupancich E et al. Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. Ann Thorac Surg 1999; 68: 112-8.
40. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. Anesthesiology 2003; 98: 1315-27.
41. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, Kassas CM, Baraka A. Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? J Cardiothorac Vasc Anesth 2001; 15: 418-21.
42. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. Anesthesiology 2002; 97: 42-9.
43. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology 2003; 99: 314-23.
44. Stefan de Hert, personal communication.

ПОБОЧНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОПИОИДОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

М.Пьюиг, К.Дюрстелер (Барселона, Испания)

Опиоиды широко используются в лечении острой и хронической боли различной этиологии. Предельной дозы для обеспечения анальгезии нет, но тяжесть побочных эффектов не только ограничивает используемую дозу, но и является основной причиной для прекращения лечения. Выделяют гастроинтестинальные, кожные побочные эффекты, связанные с автономной или центральной нервной системой. Факторов, определяющих развитие побочных эффектов нет, в их качестве может выступать сам препарат, путь введения, доза, индивидуальные особенности пациента. В этой статье будут рассмотрены гастроинтестинальные побочные эффекты опиоидов, их этиология и принципы лечения.

Тошнота и рвота (ТР)- наиболее часто встречаются при кратковременном назначении опиоидов, однако при длительном использовании их появление непредсказуемо в связи с развитием толерантности. Другой побочный эффект, который встречается при использовании опиоидов - кишечная непроходимость/запоры.

В данной статье рассмотрены вопросы о роли опиоидов в развитии послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), послеоперационного илеуса (ПИ), дисфункции кишечника.

Опиоидные анальгетики: механизм действия

Опиоиды действуют путем связывания со специфическими мембранными опиоидными рецепторами (ОР). Эти рецепторы вместе с эндогенными опиоидами формируют так называемую «эндогенную опиоидную систему», которая, помимо других функций, ответственна за модуляцию ноцицепции. Выделяют 4 типа ОР: μ-ОР (μОР), δ-ОР (δОР), κ-ОР (κОР) и ОР L-1. Помимо этого, выделяют множество подтипов ОР, которые также фармакологически активны. Все типы ОР принадлежат семейству «7-трансмембранные G-протеин связанные рецепторы». Исследования доказали, что μОР отвечают за все известные фармакологические эффекты (положительные и побочные) опиоидов. Связывание опиоидного агониста (экзо- или эндогенного) с ОР активирует G-протеин, который запускает каскад внутриклеточных вторичных мессенджеров, что приводит к блокаде ноцицептивного потока. Наиболее значимые эффекторные системы это:

- ингибирование аденилатциклазы, что снижает внутриклеточное количество цАМФ и уменьшает возбуждение клетки
- ингибирование высвобождения трансмиттера, приводящее к активации K^+- опосредованной проводимости и закрытию Ca^{2+} каналов (1)

В кишечнике млекопитающих присутствуют ОР и эндогенные опиоиды (энкефалины, β-эндорфин, динорфин, ноцицептин), которые расположены в нервных сплетениях, в эндокринных и иммунных клетках кишечника.

В настоящее время доступно большое количество опиоидов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами. Они классифицируются в зависимости от сродства и действия на ОР. Выделяют 4 основные группы: агонисты (морфин, фентанил), антагонисты (налоксон, налтрексон), частичные агонисты (бупренорфин) и агонист-антагонисты (пентазоцин).

Гастроинтестинальные эффекты опиоидов

Тошнота и рвота (ТР)

Множество токсинов и лекарственных препаратов (например, опиоиды) могут быть причиной развития тошноты и рвоты. Тошнота - неприятное ощущение, возникающее в эпигастрии и животе, которое может приводить к возникновению рвоты. В развитии рвоты выделяют две фазы. Первая - позывы на рвоту - ритмичное сокращение и расслабление мышц передней брюшной стенки и диафрагмы. Вторая - экспульсивная фаза (рвота) - мышцы передней брюшной стенки, межреберные мышцы, а также мышцы глотки и гортани синхронно сокращаются; надгортанник закрыт, мягкое небо приподнято. Ретроградное сокращение кишечника сопровождается расслаблением дна желудка. Учащается число дыханий и пульс, может быть профузный пот. Тошнота и рвота могут возникать после активации рецепторов, находящихся в кишечнике, вестибулярном лабиринте внутреннего уха и хеморецепторной триггерной зоне (ХТЗ). Нарушенная моторная функция ЖКТ (например, в послеоперационном периоде) также может играть роль в развитии тошноты и рвоты.

За возникновение ощущения тошноты ответственна кора головного мозга. За координацию локальных изменений, связанных с рвотой, отвечает продолговатый мозг. Импульсы из области желудка и других зон распознаются хемо- и механорецепторами, а затем достигают продолговатого мозга по афферентным нервным путям, заканчивающихся в ядрах *tractus solitaruis* (NTS).

Скорее всего, активация хеморецепторов опосредуется высвобождением серотонина (5НТ), который связывается с интестинальными $5HT_3$ и $5HT_4$ рецепторами. Афферентные пути проведения рвотного рефлекса с периферии заканчиваются преимущественно в NTS (содержащей хеморецепторную триггерную зону, которая может активироваться при взаимодействии с химическими соединениями, находящимися в крови) и *area postrema*. В состав NTS входят несколько ядер, контролирующих сходные функции: глотание, тонус и перистальтика желудка, чувствительность глотки и гортани, барорецепторные рефлексы и дыхание. Предполагается, что нейроны из NTS проецируются на вентральную часть продолговатого мозга, гипоталамус и на *генератор центрального паттерна (ГЦП)*, который должен координировать последовательность событий, имеющих место при развитии рвоты. Таким образом, концепция единого центра рвоты была пересмотрена и в настоящий момент центр рвоты рассматривают как группу организованных нейронов, расположенных на всем протяжении продолговатого мозга, которые способны последовательно активироваться и контролируются ГЦП (4). Множество трансмиттеров и рецепторов как в кишечнике, так и в ЦНС опосредуют развитие рвоты. Среди них допаминовые (D_2R), холинергические, серотониновые ($5HT_3$, $5HT_4$), гистаминовые, адренергические ($\alpha 2$), опиоидные (μ), нейрокининовые (NK_1R) и каннабиноидные (CB_1) рецепторы, которые широко представлены в тех областях головного мозга, которые отвечают за развитие рвотного рефлекса. На взаимодействии с этими рецепторами основан эффект препаратов, применяющихся для лечения тошноты и рвоты, например, антагонисты допаминовых рецепторов - droperidol и галоперидол (5). Малые дозы дроперидола действуют как антагонисты $5HT_3$- рецепторов, но могут вызвать тяжелые аритмии. Трансдермальное применение скополамина эффективно при морской болезни, а также для купирования ПОТР. Антагонисты $5HT_3$- рецепторов (ондансетрон, доласетрон) безопасны и эффективны, их главный недостаток - высокая стоимость. Антигистаминные препараты (например, циклицин) хорошие антиэметики, но могут вызывать головокружение, сухость во рту, а также седацию, связанную с их антихолинергическим действием. При рефрактерной тошноте и рвоте хорошо зарекомендовала себя комбинация из двух и более препаратов, также эффективно купирующая ПОТР (6).

Несмотря на то, что опиоиды способны вызвать тошноту и рвоту путем прямой стимуляции μ-опиоидных рецепторов, локализованных в ХТЗ, вестибулярный компонент также игра-

ет важную роль, особенно учитывая тот факт, что вестибулярная стимуляция усиливает тошноту и рвоту, вызванную опиоидами. Опиоиды также усиливают чувствительность лабиринта внутреннего уха к движению. Опиоидные антагонисты (налоксон, налтрексон) купируют развитие рвоты, вызванной опиоидами.

Все агонисты μ-опиоидных рецепторов, используемые в клинической практике, одинаково способны вызвать тошноту и рвоту. Количество случаев тошноты и рвоты, вызванных длительным и кратковременным применением опиоидов, составляет 8-30%, толерантность обычно развивается в течение дней или недель. Несколько факторов, таких как способ введения, сам препарат, доза, индивидуальные особенности пациента, могут играть роль в развитии опиоид-индуцированной рвоты (7). Доказано, что пероральный прием опиоидов вызывает больше неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ, чем ректальное, трансдермальное или подкожное введение препарата. При опиоид-индуцированной рвоте наблюдается плохая корреляция доза-эффект, что может быть связано с развитием толерантности. Эффект применения опиоидов зависит от индивидуальных особенностей, генетических различий, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику опиоидов (полиморфизм μ- опиоидных рецепторов). Достоверных преимуществ одного препарата по сравнению с другим в лечении опиоид-индуцированной рвоты нет.

У онкологических больных с успехом применяется множество препаратов: галоперидол, прохлорперазин, фенотиазин, скополамин, цизаприд, ондансетрон, дексаметазон. Опиоидный антагонист периферического действия метилналтрексон может купировать вызываемую опиоидом рвоту, однако, его безопасность и эффективность еще не доказана. Рефрактерная тошнота и рвота может быть купирована применением комбинации препаратов, о чем говорилось выше.

Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР)

Этиология ПОТР мультифакторна. Индивидуальные особенности пациента, вид анестезии и хирургического вмешательства - все это может быть причиной развития ПОТР (6). Хотя частота ее встречаемости достаточно высока (около 30% в первые 24 часа послеоперационного периода), ПОТР обычно проходит самостоятельно, тем не менее она достаточно неприятна для пациента. Она может привести к расхождению краев послеоперационной раны, что ведет к возрастанию затрат на лечение данного больного. У детей до периода половой зрелости ПОТР встречается в 2 раза чаще по сравнению с взрослыми. В амбулаторной хирургии у 1% пациентов развивается ПОТР.

Предрасполагающими к развитию ПОТР являются следующие факторы - применение ингаляционных анестетиков и опиоидов, длительность и вид оперативного вмешательства, принадлежность к женскому полу, ПОТР или морская болезнь в анамнезе; у курильщиков ПОТР развивается реже. Принимая во внимание все эти факторы, Apfel *и соавт.* разработали простую шкалу для прогнозирования развития ПОТР (8).

Контроль ПОТР достаточно сложен, систематические обзоры показывают, что использование регионарной анестезии уменьшает риск ее развития (9). Если проводится общая анестезия, то применение пропофола, корректная инфузионная терапия, достаточная оксигенация, отказ от использования ингаляционных анестетиков могут снизить частоту развития ПОТР (10). Однако, высокие дозы неостигмина, опиоидов, беспокойство больного, болевой синдром могут приводить к развитию ПОТР. Мультимодальный подход, объединяющий большинство из этих рекомендаций, использование комбинации антиэметиков демонстрируют хорошие результаты в лечении этого состояния (6).

У пациентов с высоким риском развития ПОТР высокоэффективна комбинация антагонистов $5HT_3$- рецепторов (ондансетрон 4-8 мг) с дексаметазоном (5-10 мг в/венно) и/или дроперидолом (0,625-1,25 мг в/венно). Все антиэметики могут назначаться в конце операции, за

исключением дексаметазона, который необходимо назначать до начала индукции в анестезию. Последние рекомендации согласительной комиссии по лечению ПОТР помогут уменьшить количество данного осложнения или предотвратить его развитие (11).

Опиоид-индуцированная дисфункция кишечника (ОИДК)

Для нормального функционирования кишечника необходима скоординированная работа перистальтики, транспорта веществ и выделительной функции.

Перистальтика зависит от электрофизиологической активности гладкомышечной мускулатуры, нервных окончаний и гормональных факторов. Гладкая мускулатура обладает электрической активностью, характеризующейся медленными волнами и пиками, которые модулируются нейротрансмиттерами, гормонами и лекарственными препаратами. Возбудимость мембраны возрастает при растяжении мышцы и парасимпатической стимуляции, в то время как симпатические стимулы приводят к противоположному эффекту.

Нервная система кишечника состоит из двух сплетений: в мышечном слое оно отвечает за контроль перистальтики, подслизистое сплетение ответственно за секреторную функцию и за абсорбцию веществ. Оба сплетения включают в себя сеть из моторных и сенсорных нейронов, которые также содержат как симпатические, так и парасимпатические волокна. Множество нейротрансмиттеров принимают участие в возбуждении (АХ, серотонин и т.д.) и его ингибировании (вазоинтестинальный пептид и т.д.), модулируя функцию кишечника. Кроме того, гастроинтестинальные гормоны (гастрин, мотилин, глюкагон и т.д.) также влияют на функцию кишечника через эндокринный, паракринный и нервный пути. Внешний контроль функции кишечника осуществляется *n.vagus* (парасимпатическая нервная система) и сегментами T_5-L_2 спланхнических нервов (симпатическая нервная система). Эндогенная опиоидная система, расположенная в кишечнике, тоже модулирует функцию кишечника, свой вклад вносят и опиоидные рецепторы, расположенные в ЦНС.

Когда действуют экзогенные опиоиды, центральные (в ЦНС) и периферические (в ЖКТ) опиоидные рецепторы активируются, что приводит к развитию запоров или непроходимости. Перистальтику замедляют все опиоиды, различия между ними только в степени угнетения перистальтики и в способе введения (перорально, трансдермально).

Исследования сравнивали трансдермально введенный фентанил с морфином, принятым per os. Меньше случаев угнетения перистальтики было в группе фентанила, хотя неясно, связано ли это с особенностями самого препарата или со способом введения препарата (7).

Опиоид-индуцированная дисфункция кишечника (ОИДК) это наиболее часто встречающееся осложнение при длительном приеме опиоидов. Симптомы ОИДК - запоры, растяжение передней брюшной стенки, болевой синдром, тошнота, рвота, гастроэзофагальный рефлюкс (12). В терапевтических отделениях около 40-50% пациентов имеют ОИДК, большинство из них - люди пожилого и старческого возраста. При отсутствии лечения это состояние приводит к развитию анорексии, нарушению усвоения питательных веществ в кишечнике, каловым пробкам, псевдообструкции, нарушению сознания.

У онкологических больных используются много мощных агонистов μ- опиоидных рецепторов, однако предпочтение до сих пор отдается морфину. До сих пор неизвестно, вызывают ли разные агонисты одинаково выраженную ОИДК. Толерантность ЖКТ к опиоидам развивается довольно медленно, поэтому ОИДК имеет место практически у всех пациентов.

В настоящее время опиоиды используются в лечении хронического болевого синдрома, не связанного с онкологическим заболеванием, выраженность ОИДК при этом несколько меньше. Это может быть связано с видом опиоида (слабые опиоиды), способом введения (преимущественно трансдермально), а также с дозировкой.

Механизм развития ОИДК до конца не ясен. Системно действующие опиоиды, достигая рецепторов в ЦНС и в кишечнике, вызывают ОИДК. Исследования на животных показали, что, в зависимости от дозы, основной точкой приложения опиоидов может быть либо ЦНС, либо опиоидные рецепторы кишечника (13). Субанальгетические дозы вызывают активацию периферических (интестинальных) ОР, угнетая функцию кишечника, а высокие (анальгетические) дозы препаратов могут угнетать функцию кишечника как через центральный, так и через периферический механизм.

Лечение ОИДК симптоматическое, включает в себя назначение слабительных, достаточное количество пищевых волокон, физические упражнения. Эти мероприятия обычно предписываются после назначения опиоидов, однако они мало помогают в предотвращении ОИДК. Назначение периферических антагонистов μ- опиоидных рецепторов должно быть эффективным, однако они не предотвращают ни центральный эффект опиоидов, ни развитие запоров, вызванных адъювантами (например, трициклические антидепрессанты). В настоящее время применяются периферические антагонисты μ- опиоидных рецепторов двух типов (14). Первая группа включает в себя препараты с ограниченной системной абсорбцией, эффект которых развивается в ЖКТ после перорального применения (Налмефен). Вторая группа препаратов (метилналтрексон) частично абсорбируется в кровеносное русло, но не пересекает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Препараты этой группы преимущественно воздействуют на периферические μ- опиоидные рецепторы, предотвращая периферические анальгетические эффекты опиоидов. Этот факт может быть полезен для пациентов с хроническим болевым синдромом.

Метилналтрексон (алвимопан) это четвертичный дериват налтрексона, который не пересекает ГЭБ. Плохо всасывается после перорального применения, пик концентрации в плазме крови достигается через 1-3 часа; быстро расщепляется и не аккумулирует. Метилналтрексон превращается в активный метаболит, эквипотенциальный по силе основному соединению. Точно неизвестно, связан ли эффект с основным соединением или с его метаболитом. Клинические испытания подтвердили, что препарат может купировать ОИДК, не блокируя анальгетический эффект (7). Сравнили 2 формы препарата - пероральную и инъекционную. Исследования показали, что пероральная форма в кишечной оболочке, которая предотвращает всасывание и высвобождение препарата в тонком и толстом кишечнике, в 6 раз более эффективна в отношении морфин-индуцируемой задержке функции кишечника (оценивалось время прохождения пищевого комка от ротовой полости до прямой кишки) (15). Дозозависимые побочные эффекты - тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея, головная боль. Показания для применения препарата - пациенты, длительно принимающие опиоиды, с целью купирования тошноты, рвоты и зуда.

Послеоперационный илеус

Нарушение перистальтики ЖКТ или послеоперационный илеус (ПИ) может развиваться после любого оперативного вмешательства, но наиболее часто встречается после операций на органах брюшной полости (кишечник) или полости малого таза. Он развивается сразу же после операции и проходит самостоятельно через 3-5 дней, не требуя лечения. Тем не менее, ПИ повышает летальность, удлиняет сроки пребывания пациента в больнице, увеличивает затраты на его лечение (16). ПИ характеризуется растяжением кишечника, отсутствием кишечных шумов, накоплением жидкости и газа в просвете кишечника, что приводит к задержке выделения газов и запорам. Это может привести к развитию тошноты и рвоты, спазму мышц передней брюшной стенки, осложнениям со стороны легких, острому расширению желудка, аспирации.

Возврат к нормальному функционированию ЖКТ обычно оценивается по времени появления кишечных шумов, отхождению газов и появлению стула. Однако эти проявления неточно коррелируют с клинической картиной, наилучшим способом купирования ПИ считается нормализация диеты и функции кишечника.

К развитию ПИ приводят несколько факторов: гиперактивность симпатической нервной системы, высвобождение медиаторов воспаления, проникновение воспалительных клеток в кишечную стенку, действие гастроинтестинальных гормонов, анестетиков и опиоидов. Опиоиды сами по себе (в отсутствии оперативного вмешательства) способны вызвать дисфункцию ЖКТ, а при их назначении в послеоперационном периоде они усиливают уже имеющуюся дисфункцию кишечника, что удлиняет сроки лечения пациента.

Считается, что способность опиоидов приводить к развитию ПИ зависит от способа их введения (системно, в спинномозговой канал), но возможно, что этот эффект также зависит от дозы препарата и от вида опиоида. Гастроинтестинальные эффекты опиоидов усиливаются во время воспаления стенки кишечника в результате сенситизации и/или нарушенной регуляции μ- опиоидных рецепторов в кишечнике (3, 13).

Специфического лечения ПИ нет. До недавнего времени терапия включала в себя постановку желудочного зонда с аспирацией содержимого, коррекцию водно-электролитных нарушений. В настоящее время некоторые из этих мероприятий признаны неэффективными и не рекомендованы к применению (17), в то время как эффективность оставшихся мероприятий весьма спорна. Прокинетики (метоклопрамид, эритромицин, неостигмин. цизаприд) не доказали своей эффективности, а цизаприд, кроме того, приводил к удлинению интервала QT и развитию аритмий, особенно у детей. Нет достоверных сведений и относительно того, приводит ли эндоскопическая техника оперативного пособия к уменьшению случаев ПИ.

Мероприятия, эффективность которых при ПИ доказана

Химическая симпатэктомия с помощью эпидурального введения местных анестетиков (МА) на грудном уровне. Эта процедура не нарушает перистальтику ЖКТ, но блокирует симпатическую стимуляцию и снижает выраженность ПИ (18). Эпидуральный катетер должен находиться на среднегрудном уровне как минимум 48 часов. Не доказано, снижает ли комбинация МА + опиоидный анальгетик выраженность ПИ также, как один МА. При таком способе введения доза опиоида заметно снижается, что приводит к уменьшению его действия на кишечник посредством активации ОР в центральной нервной системе и на периферии. Нельзя забывать о риске и осложнениях эпидуральной анальгезии.

Снижение интраоперационно используемых опиоидов может снизить риск развития ПИ

Отказ от применения опиоидов как системных анальгетиков. Использование препаратов, имеющих меньший эффект на ЖКТ (трамадол). В исследованиях на грызунах доказано, что НПВС купируют подавление перистальтики ЖКТ трамадолом (19). Внутривенное использование МА может уменьшить воспаление стенки кишечника, тем самым улучшая течение ПИ, однако инстилляция МА в брюшную полость не снижает выраженность ПИ.

Неспецифическая стимуляция ЖКТ. Раннее энтеральное питание или жевательная резинка - достаточно безопасные мероприятия стимуляции ЖКТ в послеоперационном периоде. Также доказали свою эффективность слабительное на основе магнезии и ранняя активизация больного.

В своей работе Khelet (16) использовал мультимодальный подход к профилактике и лечению ПИ - продленная торакальная эпидуральная анальгезия в течение 48 часов с помощью комбинации МА + опиоид, системное использование НПВС, раннее энтеральное питание, ранняя активизация больного, магнезия per os, цизаприд.

Назначение метилналтрексона открывает новые перспективы лечения ПИ (20). Этот препарат блокирует эффекты экзогенных и эндогенных опиоидов, уменьшая выраженность ПИ. Однако, необходимо дальнейшее исследование препарата для того, чтобы дать четкие клинические рекомендации по его применению.

Литература

1. Intrussi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin J Pain 2002; **18:** S3-13.
2. Bagnol D, Mansour A, Akil H et al. Cellular localization and distribution of the cloned mu and kappa opioid receptors in rat gastrointestinal tract. Neuroscience 1997; **81:** 579-91.
3. Pol O, Puig M. Expression of opioid receptors during peripheral inflammation. Current Topics in Medical Chemistry (CTMC), in press.
4. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. Am J Med 2001: **111** Suppl 8A: 106S-112S.
5. Mitchelson F. Pharmacological agents effects emesis. A review (part I). Drugs 1992; **43:** 295-315.
6. Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting - can it be eliminated? JAMA 2002; **287:** 1233-1236.
7. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V; Expert workgroup of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. J Clin Oncol 2001; **19:** 2542-54.
8. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from validations in two centers. Anesthesiology 1999; **91:** 693-700.
9. Borgeat A, Ekatodramis G, Shenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. Anesthesiology 2003 Feb; **98(2):** 530-47.
10. Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anesthesia vs. omitting nitrous oxide vs. total i.v. anesthesia with propofol. Br J Anaesth 1997; **78:** 256-9.
11. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramer MR, Watcha M. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2003; **97:** 62-71.
12. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs 2003; **63:** 649-71.
13. Puig M, Pol O. Peripheral effects of opioids in a model of chronic intestinal inflammation in mice. J Pharmacol Exper Ther 1998; **287:** 1086-1075.
14. Choi YS, Billings JA. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. J Pain Symptom Manage 2002; **24:** 71-90.
15. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al. Effects of enteric-coated methylnaltrexone in preventing opioid-induced delay in oral cecal transit time. Clin Pharmacol Ther 2000; **67:** 398-404.
16. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. Drugs 2002; **62:** 2603-15.
17. Cheatham ML, Chapman WC, Sawyers JL. A meta-analysis of selective vs. routine nasogastric decompression after elective surgery. Ann Surg 1995; **221:** 469-76.
18. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anesthetics vs. opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. Cochrane Database Sys rev 2000; (4): CD001893.
19. Planas ME, Poveda R, Sanchez S, Romero A, Puig MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs antagonize the constipating effects of tramadol. Eur J Pharmacol 2003; **482:** 223-226.
20. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, Sessler DI, Carpenter RL, Seyedsadr M, Kurz. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. N Engl J Med 2001; **345:** 935-40.

НОВОЕ В МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДОВ

Д. Ламберт, Д.МакДональд (Лейсестер, Великобритания)

Введение

Выделенный из опийного мака (*Papaver somniferum*) опиум на протяжении многих веков использовался для устранения боли и содержит вещества, воздействующие на опиоидные рецепторы (ОР). Существует три главных класса ОР: μ, δ и κ. Представленная классификация главным образом основывается на фармакологических свойствах и локализации типов рецепторов: μ-рецепторы активируются морфином, δ-рецепторы обнаружены в семявыносящем протоке (*vas deferens*), κ-рецепторы активируются кетоконазолом. Дальнейшее выделение рецепторных подтипов μ, δ и κ классов было основано на фармакологических свойствах; при этом с анестезиологической точки зрения наиболее важными считались гипотетические μ_1 и μ_2-подтипы рецепторов. Было сделано предположение, что активация μ_1-рецепторов сопровождается развитием анальгезии, а μ_2 ведет к респираторной депрессии. К клинически значимым эффектам опиоидов относятся:

- Анальгезия;
- Депрессия дыхания;
- Тошнота и рвота;
- Подавление кашля;
- Запоры;
- Кожный зуд;
- Эйфория;
- Толерантность и зависимость.

Несмотря на стремительный прогресс молекулярной биологии, ОР были формально идентифицированы и клонированы только в 1992 году. С того времени классификация ОР претерпела несколько пересмотров [1, 2]. Последний к моменту подготовки представленного обзора пересмотр, выполненный Международным Фармакологическим Союзом (IUPHAR), придерживается консервативных принципов и рекомендует использование типов μ, δ и κ с предшествующим уточнением согласно терминологии MOP, DOP и KOP. Подобное дополнение используется в резюме к этой статье [3]. Важно помнить, что существование рецепторных подтипов, включая μ_1 и μ_2, не подтверждено с молекулярной точки зрения. Исследования, выполненные на модели животных с генетическими нарушениями (отсутствие определенных генов – knock-out), подтвердили, что каждый тип рецепторов происходит от отдельного гена, при отсутствии которого в экспериментальной модели исчезают все связанные с активацией соответствующего ОР эффекты [4, 5]. Во время клонирования классических опиоидных рецепторов (MOP, DOP и KOP) был обнаружен четвертый тип, который на данный момент известен, как ноцицептин/орфанин FQ (N/OFQ) пептидный рецептор или NOP (ниже представлено описание этого неклассического типа ОР). Классификации ОР суммированы в Таблице 1.

Эндогенные опиоиды, воздействующие на классические опиоидные рецепторы

В условиях *in vivo* энкефалины вызывают специфичную активацию рецепторов DOP, динорфины – рецепторов KOP, в то время как эндорфины могут воздействовать на все три типа классических ОР и обладают относительно низкой избирательностью [6]. Эти хорошо изученные эндогенные опиоиды образуются при энзиматическом расщеплении ряда более крупных предшественников. В 1997 г Zadina *и соавт.* [7, 8] описали два агониста ОР, состоящих из 4 аминокислот, эндоморфин-1 и -2. Эти пептиды вызывали высоко селективную и мощную активацию MOP рецепторов. На сегодняшний момент предшественник этих пептидов остается неизвестным.

Таблица 1. Классификация опиоидных рецепторов

До клонирования (до 1992 г.)	1992-1996	После клон-я 1996 (IUPHAR)	(IUPHAR)2000
Классические опиоидные рецепторы			
μ(1-3)	μ_1(MOR1)	OP_3	MOP-μ
δ(1-2)	δ_2(DOR)	OP_1	DOP-δ
κ(1-3)	κ_1(KOR)	OP_2	KOP-κ
Неклассические опиоидные рецепторы			
–	ORL1/LC132	OP_4	NOP

Классификация 1996 г. была основана на формальном порядке рассмотрения (сначала δ и κ, затем μ).

Пути ноцицепции

Опиоиды вызывают анальгезию (у людей) или антиноцицепцию (в случае экспериментальных животных) благодаря способности воздействовать на разные уровни путей болевой чувствительности. Афферентная ноцицептивная информация поступает в дорсальный рог спинного мозга по ноцицептивным Aδ и C-волокнам, переходит на противоположную сторону и далее передается по восходящим путям спиноталамического тракта в таламус. Нисходящие подавляющие волокна отвечают за контроль болевой чувствительности и ингибируют передачу ноцицепции на спинальном уровне. Опиоиды реализуют свой эффект посредством подавления входа болевой импульсации в спинной мозг и потенцируют нисходящую контролирующую активность [9, 10]. Оба этих эффекта имеют периферические и центральные точки приложения. Было показано, что микроинъекции опиоидов в периакведуктальное серое вещество (PAG) или электростимуляция этой области среднего мозга, вовлеченной в процесс нисходящего подавления болевой чувствительности, вызывает антиноцицептивный эффект [11, 12]. Существует ряд селективных агонистов и антагонистов ОР, доступных для лабораторного использования: активация MOP, DOP и KOP у лабораторных животных приводит к формированию антиноцицептивного ответа [2]. На этом фоне удручающе выглядит крайне ограниченное число соединений, эффективных в клинических условиях. Мишенью всех препаратов, применяемых в настоящее время у людей, являются МОР рецепторы (Таблица 2).

Передача сигнала

Опиоидные рецепторы являются представителями надсемейства G-протеин связанных рецепторов. Последние представлены в виде 7 доменов, расположенных на клеточной мембране. Такие рецепторные системы часто обозначаются как ТМ 7 или как серпантинные рецепторы. Все ОР ассоциированы с ингибиторными G-протеинами класса $G_{i/o}$. Активация рецептора агонистом (например, МОР рецептора морфином) запускает взаимодействие G-протеина с С-терминальным отделом ОР. Последний процесс сопровождается активацией G-протеина посредством обмена гуаниндифосфата (ГДФ/GDP) на гуанинтрифосфат (ГТФ/GTP), происходящем в альфа-субъединице G-протеина. В результате этого активируются несколько внутриклеточных путей: 1) закрытие вольтаж-чувствительных Ca^{2+} каналов, 2) стимуляция тока K^+ из клетки, что ведет к гиперполяризации и 3) ингибирование фермента аденилатциклазы, что снижает образование цАМФ (Рисунок 1). Описанные внутриклеточные каскадные реакции ведут к снижению возбудимости нейрональных клеток (требуется большая интенсивность стимула, чтобы вызвать потенциал действия) и сопутствующему снижению синаптического высвобождения трансмиттеров. В приложении к болевой чувствительности это выражается в снижении активности ноцицептивных афферентов (Aδ и C-волокна) на фоне подавления выброса преобладающих нейротрансмиттеров ноцицептивной

передачи на спинальном уровне (глутамат и субстанция Р). Были показаны и другие стимулирующие клеточные эффекты опиоидов: например, высвобождение внутриклеточных ионов кальция. Тем не менее, клиническая роль этих эффектов остается неясной [2].

Таблица 2. Лиганды классических и неклассических опиоидных рецепторов

Рецептор	Селективный агонист	Селективный антагонист	Клинический лиганд
Классические ОР			
MOP	DAMGO	CTOP	Морфин, фентанил
DOP	DPDPE	Налтриндол	Нет
KOP	Спирадолин	NorBNI	Нет
Неклассические ОР			
NOP	N/OFQ	UFP-101	Нет

DAMGO	[D-Ala^2,Me-Phe^{4}Gly-ol]-энкефалин;
DPDPE	[D-Pen^{2,5}]-энкефалин;
CTOP	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH_2;
NorBNI	Нор-биналторфимин;
N/OFQ	Ноцицептин/Орфанин FQ;
UFP-101	[Nphe^1, Arg^{14},Lys^{15}]N/OFQ-NH_2;
Налоксон	Универсальный неселективный антагонист классических ОР.

На рисунке 1 показана пресинаптическая активация MOP-рецептора (1A), вызванная морфином на уровне ноцицептивного афферентного нейрона (1B) спинного мозга. Активация рецептора запускает гиперполяризацию, что обуславливает необходимость возникновения значительного потенциала действия для деполяризации пресинаптической зоны. Если это произойдет, то предшествующее закрытие вольтаж-чувствительных Ca^{2+} каналов делает вход ионов кальция, а, следовательно, и трансмиссию, маловероятной. Суммарный эффект заключается в прерывании трансмиссии и развитии анальгезии. Снижение образования цАМФ может играть роль в замедлении реполяризации после возникшего потенциала действия (1C). Таким образом, главным механизмом действия опиоидов является подавление высвобождения трансмиттеров ноцицепции.

Система ноцицептинового рецептора-пептида

Вскоре после открытия ноцицептинового рецептора NOP (см. специальное издание журнала *Peptides* 2000, Vol 21, где представлен ряд обзоров на эту тему) [13-15], две исследовательские группы одновременно идентифицировали состоящий из 17 аминокислот пептид (Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln) – лиганд Ноцицептин (Nociceptin) или Орфанин FQ (Orphanin FQ) (N/OFQ). Выявленный пептид показал свойства, делающие его в некоторой степени сходным с динорфином (эндогенный лиганд KOP). Вызываемая N/OFQ активация NOP сопровождалась биологическим эффектом, который напоминал ответ классических ОР. Кроме того, выявленный пептид ингибировал высвобождение ряда нейротрансмиттеров и локализовался на поверхности ноцицептивных нейронов. Тем не менее, по биологическим эффектам N/OFQ (перечислены ниже) отличается от классических опиоидов, особенно в отношении модуляции боли.

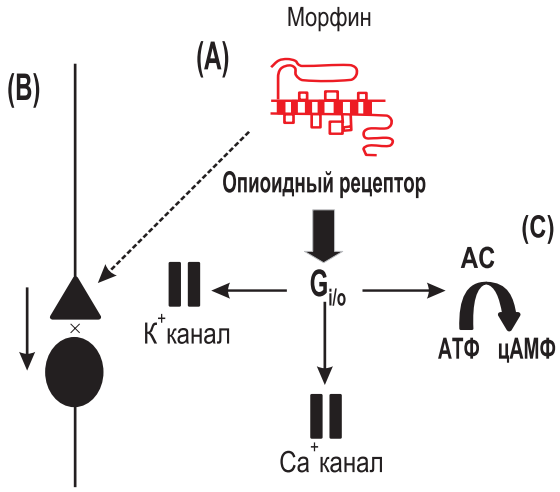


Рисунок 1. Механизм действия классических опиоидных рецепторов. В данном примере, G-протеин ($G_{i/o}$), связанный с серпантинным MOP-рецептором [A] и локализованный пресинаптически на мембране афферентного ноцицептивного нейрона, ингибирует трансмиссию [B] и вызывает анальгезию. Этот ингибирующий эффект связан с закрытием вольтаж-чувствительных Ca^{2+} каналов, усилением тока ионов K^+ из клетки и подавлением аденилатциклазы (AC), что снижает образование цАМФ [C].

- Проноцицептивный эффект (при введении в желудочки головного мозга);
- Антиноцицептивный эффект (при интратекальном введении);
- Модуляция локомоторной активности (при введении в желудочки головного мозга);
- Стимуляция приема пищи (при введении в желудочки головного мозга);
- Анксиолизис (при введении в желудочки головного мозга);
- Брадикардия и гипотензия (при введении в желудочки головного мозга или внутривенно);
- Стимуляция и подавление диуреза (при введении в желудочки головного мозга или внутривенно).

Про/антиноцицептивное действие этого пептида представляет особенный интерес и клиническую проблему. Воздействие N/OFQ или непептидного агониста на NOP-рецептор могло бы привести к проноцицептивному эффекту, распространяющемуся на супраспинальный уровень. Недавно мы продемонстрировали, что интравентрикулярное введение антагониста N/OFQ (UFP-101) сопровождается антиноцицептивным эффектом. По нашему мнению, это обусловлено выключением эндогенных ноцицептэргических нейронов головного мозга, тонически воздействующих на формирование нашего болевого порога [16]. Кроме того, использование антагониста позволяет избежать осложнений, возникающих на фоне введения агониста. Воздействие на NOP-N/OFQ систему пока еще находится на ранней стадии изучения. Остается ждать создания клинически применимых непептидных соединений, эффективность которых может быть изучена в рандомизированных контролированных клинических исследованиях.

Данное исследование было проведено при частичной помощи The British Journal of Anaesthesia, The Wellcome Trust, в сотрудничестве с Др. G. Calo (Университет Феррара, Италия).

Литература

1. Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. Trends Pharmacol Sci 2003;24(4):198-205.
2. Johnson EE, Lambert DG. Molecular pharmacology of the opioid/nociceptin system. Curr Anaes Crit Care 2002;13(6):305-312.
3. Cox BM, Chavkin C, Christie MJ, Civelli O, Evans C, Hamon MD, et al. Opioid receptors. In The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification. ed. Girdlestone, D. London IUPHAR Media Ltd. 2000:321-333.
4. Mogil JS, Grisel JE. Transgenic studies of pain. Pain 1998;77(2):107-28.
5. Kieffer BL. Opioids: first lessons from knockout mice. Trends Pharmacol Sci 1999;20(1):19-26.
6. Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. Pharmacol Rev 1996;48(4):567-92.
7. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. Nature 1997;386(6624):499-502.
8. Okada Y, Tsuda Y, Bryant SD, Lazarus LH. Endomorphins and related opioid peptides. Vitam Horm 2002;65:257-79.
9. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. Prog Neurobiol 1999;57(1):1-164.
10. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiol 2002;66(6):355-474.
11. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Annu Rev Neurosci 1984;7:309-38.
12. Mason P. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. Annu Rev Neurosci 2001;24:737-77.
13. Meunier J. The potential therapeutic value of nociceptin receptor agonists and antagonists. Exp. Opin. Ther. Patents 2000;10(4):371-388.
14. Calo G, Guerrini R, Rizzi A, Salvadri S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. Br J Pharmacol 2000;129(7):1261-1283.
15. Mogil JS, Pasternak GW. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. Pharmacol Rev 2001;53(3):381-415.
16. Calo G, Rizzi A, Rizzi D, Bigoni R, Guerrini R, Marzola G, et al. [Nphe(1),Arg(14),Lys(15)]Nociceptin-NH(2), a novel potent and selective antagonist of the nociceptin/orphanin FQ receptor. Br J Pharmacol 2002;136(2):303-311.

ЭКСПРЕСС-МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ОПЕРАЦИОННОЙ И ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Бриджит Икс (Брюссель, Бельгия)

Существуют две ситуации, определяющие развитие экспресс методик мониторинга гемостаза в отделении интенсивной терапии и операционной: необходимость без промедления определить концентрацию или биологические эффекты антикоагулянтов (нефракционированный гепарин в кардиохирургии, сосудистой хирургии, при гемодиализе); некоторые области хирургии связаны с повышенной кровопотерей вследствие коагулопатии, что требует своевременной заместительной терапии. Длительный процесс определения показателей гемостаза рутинными методами в общей лаборатории приводит к отсрочке диагностики и, как следствие, несвоевременному лечению.

За последние годы экспресс метод определения показателей гемостаза значительно усовершенствовался, что позволяет в настоящее время выполнять тесты у постели больного, используя только одну каплю (0.015 мл) или максимум 2 мл цельной крови. Такой тест выполняют при помощи портативного анализатора, работающего от аккумулятора. Материалом для анализа является цельная кровь (вместо плазмы с низким содержанием тромбоцитов, которая необходима для лабораторных коагуляционных тестов). Из этого можно сделать вывод, что реальная экономия времени при получении данных о коагуляционном гемостазе улучшит заместительную терапию компонентами крови и, возможно, исход. Тем не менее, должен осуществляться контроль качества, как и для всех тестов, выполняемых в лабораториях гемостаза. И последнее, но не менее важное, неясно за каким отделением должна быть закреплена стоимость эксплуатации анализаторов.

Мониторинг гепаринотерапии:

Активированное время свертывания (АВС)

АВС (Hemochron, International technidyne, INC) - экспресс анализ, позволяющий оценивать эффективность гепаринизации, который обычно используется в условиях операционной, первоначально в сосудистой и кардиохирургии. Более тщательный контроль показателей коагуляционного гемостаза позволяет снизить кровопотерю и потребность в гемотрансфузии у кардиохирургических пациентов при назначении гепарина и протамина для его нейтрализации [1].

HEMOCHRON Jr® микроциркуляционная система выполняет различные коагуляционные тесты в зависимости от выбранного картриджа. Для Hemochrone® анализатора нормальные величины АВС с селитом (АВС-С) и каолином (АВС-К) были рассчитаны при разных клинических условиях [2]. Для АВС-С и АВС-К среднее отклонение результатов составляет от 5.6% до 10.8% и от 6.7 до 12.4% соответственно. Проведенные исследования установили, что для мониторинга гемостаза в клинических условиях наиболее применимы тромбоэластограф, гемохрон, соноклот (в порядке убывания). Для контроля гепаринизации на операциях с искусственным кровообращением различные тесты не заменяют друг друга, что подчеркивает важность соответствующего инструментального мониторинга антикоагуляции во время операций на сердце. При использовании апротинина на операциях с ИК показатель АВС должен измеряться при добавлении каолина как поверхностного активатора. Так как ИК изменяет чувствительность АВС в отношении гепарина (гемодилюция, гипотермия), некоторые авторы предпочитают прямой мониторинг гепаринотерапии. Титрование протамином (Hepcon; Medtronic, Parker, CO) является наиболее распространенной лабораторной экспресс методикой, которая измеряет концентрацию гепарина в цельной крови.

Вязкостно-эластические методы (экспресс методы, полностью исследующие гемостаз от функционального состояния тромбоцитов до фибринолиза)

Тромбоэластограмма (ТЭГ)

Тромбоэластограмма, которая может быть выполнена у постели больного, анализирует вязкостно-эластические свойства цельной крови. В настоящее время метод используется в кардиохирургии, при операциях на печени, в акушерстве, травматологии и отделениях интенсивной терапии. В сравнении с тестами, основанными на образовании сгустка, которые по определению могут давать только время свертывания, ТЭГ определяет все фазы коагуляции или фибринолиза посредством измерения эластичности в процессе формирования и растворения сгустка. ТЭГ определяет прочность сгустка, т. е. его механическую стабильность. Так как тест использует в качестве материала для анализа цельную кровь, с помощью него исследуется взаимодействие плазменных факторов, тромбоцитов и др. клеток, как, например, участие в гемостазе эритроцитов. Следовательно, тромбоэластография позволяет оценить фибринолиз, взаимодействие эритроцитов и тромбоцитов, определять гиперкоагуляцию, структуру сгустка и его жесткость [3]. R-время - это время до образования первых фибриновых нитей, максимальная амплитуда (MA) отражает максимальную прочность сгустка. Угол альфа и К-время - показатели кинетики развития сгустка. Наконец, ретракция сгустка завершается конечным лизисом, функцией которого является показатель Ly30 [4]. ТЭГ (Haemoscope Corporation, Morvone Grove, IL) имеет относительно высокую прогностическую ценность относительно кровотечения. Гемотрансфузионная терапия, контролируемая с помощью ТЭГ, является экономически эффективной за счет значительного снижения неоправданного назначения тромбоконцентрата, криопреципитата или свежезамороженной плазмы [5,6,7]. Более того, по сравнению с другими методиками мониторинга гемостаза, которые могли бы осуществляться у постели больного, ТЭГ наиболее выполнима в клинических условиях [3].

ROTEM® (Модифицированный ротационный анализатор ТЭГ)

Ранее тромбоэластография в основном выполнялась без этапа прямой активации, и время реакции было достаточно велико. Также метод дает ограниченную информацию о причинах ненормального результата, особенно при нарушениях гемостаза, сопровождающихся активацией коагуляции и потреблением факторов свертывания. Активированная тромбоэластограмма (ROTEM®, бывший ROTEG® - ротационная ТЭГ, Pentafarm GMBH, Munich, Germany) - новый подход к исследованию коагуляции. ROTEM® определяет не только нарушения гемостаза в целом, но также может выявить дисфункцию тромбоцитов, нарушения полимеризации фибриногена и дефицит факторов свертывания, гиперфибринолиз, эффекты гепаринотерапии и апротинина. ROTEM® имеет особую систему стабилизации электрического сигнала, отличную от используемых в обычных ТЭГ анализаторах, что улучшает защиту от механического стресса, движений и вибрации. Тесты ROTEM® выполняются с применением автоматической системы забора цельной цитратной крови пипетками (300 мкл). Это обеспечивает получение стабильного образца крови, экономит время и не требует специального обучения. Могут быть выполнены следующие методики: INTEM исследует внутренний путь коагуляционного гемостаза (факторы 12, 11, 9, 8, 10, 2, 1, тромбоциты) методом активации цельной крови поверхностным активатором (неполный тромбопластин мозга кролика); EXTEM определяет состояние внешнего пути свертывания (факторы 7,10,5,2,1, тромбоциты) при активации цельной крови тканевым тромбопластином (экстракт мозга кролика); HEPTEM исследует эффект гепаринотерапии и осуществляется по INTEM-методике с инактивацией гепарина гепариназой; APTEG подтверждает наличие фибринолиза и выполняется по методике EXTEM с подавлением in vitro фибринолитической активности апротинином. В отличие от EXTEM, APTEG-методика позволяет определить гиперфибринолитическую активность спустя 5 мин. Чрезмерная активация фибринолиза может вести к угрожающему

жизни кровотечению, но часто не диагностируется, так как не выявляется коагуляционными тестами. Более того, в хирургии, акушерстве и травматологии исследование D-димера неинформативно. FIBTEM определяет степень участия тромбоцитов и фибрина в формировании сгустка методом блокирования функции тромбоцитов (EXTEM + блокатор GP llalllb рецепторов). NATEG - выполняется по методике рекальцификации цельной цитратной крови и дает классическую тромбоэластограмму. ROTEM® анализ основывается на непрерывной оценке прочности сгустка, что позволяет определить начало коагуляции (CT - время свертывания, аналог в тромбоэластографии - время реакции: r), кинетику формирования сгустка (CFT - время формирования сгустка, в ТЭГ - время свертывания k) и максимальную прочность сгустка (MCF, в ТЭГ - максимальная амплитуда). В данной методике величины угла б и MA выше, чем в рутинной ТЭГ. По сравнению с определением количества тромбоцитов и обычными коагуляционными тестами, такими как АЧТВ или ПТВ, ротационная тромбоэластограмма более информативна, так как оценивает также стабилизацию и первичный лизис сгустка. Метод включает в себя определение фактора 13 и участия тромбоцитов в формировании сгустка, что нельзя выполнить с помощью коагуляционных методик. Однако недостатком ТЭГ является низкая чувствительность в отношении показателей первичного гемостаза, например, фактора Виллебранда, изменения функции тромбоцитов при приеме аспирина, но эти нарушения не диагностируются и при помощи классических коагуляционных тестов или определения количества тромбоцитов. ROTEM® позволяет ограничить использование компонентов крови, осуществлять контроль гемотрансфузионной терапии и назначать компоненты крови, обладающие антифибринолитической активностью. Модифицированная компьютерная тромбоэластография и анализ функции тромбоцитов (PFA) в кардиохирургии демонстрируют высокую прогностическую ценность в отношении послеоперационного кровотечения. Это позволяет отличить проблемы хирургического гемостаза от значимой коагулопатии и своевременно назначить адекватное лечение [8]. Тромбоэластография® обладает большей прогностической ценностью в отношении послеоперационной кровопотери по сравнению с PFA-100®. Тем не менее, для того чтобы получить международное признание, новый метод ТЭГ нуждается в окончательной оценке [9].

Соноклот анализ

Процесс коагуляции оценивается по вызванным ультразвуком резонансным колебаниям сгустка, свойства которых зависят от его плотности (Hett). Хотя Sonoclot анализ, выполняемый опытным исследователем, обладает прогностической ценностью по отношению к клиническим проявлениям нарушения коагуляции в периоперационный период, по сравнению с ТЭГ он применяется реже. Средняя ошибка метода варьирует от 5,8% до 33,6% в зависимости от различных условий и параметров; по сравнению с ТЭГ и АВС метод позволяет получить менее точные результаты [3].

Таблица 1. Среднее отклонение результатов различных экспресс методов определения гемостаза.

Экспресс метод	Среднее отклонение
ТЭГ (Haemoscope, # 3000)	3.1 - 9.5%
SCT (Sienco Inc, # 401)	5.8 - 33.6%
АВС-Селит (Hemochron, FTCA510)	5.6 - 10.8%
АВС-Каолин (Hemochron, FTKACT)	6.7 - 12.4%

Из [2]

Экспресс-методы оценки функции тромбоцитов

Анализатор функции тромбоцитов - PFA 100®

PFA 100® (Dade Behring) - анализатор с микропроцессором - осуществляет *in vitro* количественное измерение первичного тромбоцитарного гемостаза в условиях колебания давления. PFA 100® создает искусственный сосуд, состоящий из биоактивной мембраны, моделируя тест времени кровотечения *in vivo.* Под определенным отрицательным давлением цитратная кровь аспирируется через микроскопическую щель в мембране с постоянной высокой частотой (5000-6000 сек$^{-1}$). Мембрана покрывается 2 мкг лошадиного коллагена с 10 мкг адреналина битартрата или 50 мкг АДФ. В присутствии стимулирующих тромбоциты факторов и под воздействием колебания давления высокой частоты происходит агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарной пробки, которая постепенно закрывает отверстие в мембране. Время необходимое на полную окклюзию отверстия называется время закрытия коллаген/АДФ (CACT) или коллаген/адреналин (CECT). Показатель времени закрытия зависит от функции GPlb и GpIIbIIIa рецепторов тромбоцитов, фактора Виллебранда, количества тромбоцитов и гематокрита [10]. В настоящее время сообщается, что, по сравнению со временем кровотечения, PFA 100® является лучшим методом скрининга первичного гемостаза [11]. Некоторые авторы выявили значительную корреляцию между результатами, получаемыми с помощью PFA 100® и исследования агрегации тромбоцитов [12]. Дисфункция тромбоцитов - важная причина кровотечения после искусственного кровообращения. Результаты предварительных исследований способности метода предсказать значительную кровопотерю, связанную с ИК, разочаровали [13,14]. В недавнем исследовании, время закрытия, измеренное после нейтрализации гепарина протамином, не являлось предиктором кровотечения после кардиохирургических операций [15]. В настоящее время доказана эффективность PFA 100® в определении пациентов, которые не нуждаются в трансфузии тромбоцитарного концентрата [16]. После кардиохирургических операций часто наблюдается гемодилюция. PFA 100® надежно выявляет дисфункцию тромбоцитов только, если количество тромбоцитов превышает 100×10^9 литр$^{-1}$ и гематокрит более 30%. Показатель времени закрытия не стандартизируется по последним 2 параметрам. Однако, в комбинации с ROTEG® (в настоящее время ROTEM®, см. ТЭГ параграф) тест с АДФ, выполняемый анализатором функции тромбоцитов, увеличивает точность прогноза в отношении повышенной кровоточивости после ИК [8]. Vincelot et al. оценивали функцию тромбоцитов у беременных женщин с помощью PFA 100® как часть предоперационного скрининга состояния гемостаза. Хотя для подтверждения результатов не были проведены тесты агрегации тромбоцитов, авторы сделали вывод, что у пациенток с тромбоцитопенией беременных оценка функции тромбоцитов, выполненная PFA 100®-анализатором, является достоверной, если количество тромбоцитов выше 60×10^9литр$^{-1}$ и нет анемии [17]. У пациенток с преэклампсией PFA 100®-показатели остаются около нормальных значений до тех пор, пока количество тромбоцитов не снижается до 50×10^9литр$^{-1}$. Однако клиническая ценность PFA 100® у таких пациентов еще не продемонстрирована.

Анализаторы, измеряющие протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время

Coaguchek-Plus (Boeringer, Mannheim, Diagnostics, Formerly, Ciba Corning Biotrack 512)

Большинство современных руководств по гемотрансфузии рекомендуют мониторировать показатели ПТВ и АЧТВ для контроля трансфузии свежезамороженной плазмы и криопреципитата [18]. А именно, переливание СЗП показано пациентам с микрососудистым кровотечением или геморрагем, которым выполняют массивную трансфузию, если ПТВ/АЧТВ в 1.5 раза превышают нормальные показатели. Однако, многие решения, касающиеся гемот-

рансфузии, принимаются исходя из клинической оценки (кровопотеря >1 ОЦК), вследствие значительного времени (30-60 мин) от момента взятия образца крови до получения результатов. Экспресс метод, дающий надежную информацию, чрезвычайно важен для пациента. Coagulochek Pro DM® - портативный коагулометр, мгновенно определяющий АЧТВ, ПТВ, МНО. Одноразовые картриджи содержат реагенты для ПТВ, АЧТВ. Реагентом для определения протромбинового времени является тромбопластин мозга кролика (ISI 2), для АЧТВ - сульфатид бычьего мозга как активатор и соевый фосфатид как заменитель тромбоцитов. Каждый картридж содержит приемник образца крови, камеру для реагентов, систему циркуляции, в которой происходит реакция. Для выполнения теста необходима одна капля цельной крови. Кровь поступает по капилляру в разогретую камеру реагента и движется по системе циркуляции до того момента, пока не формируется сгусток. Образование сгустка определяется лазерной оптической системой, и, после стандартизации результата при помощи микропроцессора, показатели АЧТВ и ПТВ в секундах выводятся на дисплей. Микропроцессор позволяет также сразу рассчитать МНО. Для определения АЧТВ и ПТВ от момента взятия образца крови до получения результатов требуется не более 150 сек.

Несколько противоречащих результатов были опубликованы о корреляции между рутинными коагуляционными тестами и интраоперационным мониторингом АЧТВ и/или ПТВ при помощи Coaguchek, большинство из них показали несоответствие результатов метода с результатами центральной лаборатории. Одно исследование оценивало алгоритм по определению необходимости трансфузии коагуляционных факторов [19]. Пациентам, лечение которых контролировали с помощью экспресс метода (лечение согласно алгоритму), интраоперационно переливали достоверно меньше СЗП (0.4+-1.1Ед в сравнении с 2.4+-2.8 Ед), продолжительность операций у них была ниже и дренажная кровопотеря меньше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию. Авторы сообщили о приемлемой точности Coaguchek-Plus тестов в сравнении с лабораторными методами [19]. Напротив, Nuttal et al. b Zalunardo выявили только умеренную корреляцию с лабораторными методами при кардиохирургических операциях[20] и у хирургических пациентов другого профиля [21]. Coaguchek, вероятно, более точен в определении ПТВ и МНО, чем АЧТВ [22]. Метод также с успехом использовался для самоконтроля терапии пероральными антикоагулянтами у некоторых пациентов [23].

Мы должны учитывать, что процесс выполнения теста с помощью портативного анализатора не является простым повторением метода центральной лаборатории, так как Coaguchek исследует цельную кровь, в то время как для рутинных методов определения АЧТВ/ПТВ необходима плазма с низким содержанием тромбоцитов. Вероятно, в отношении методики Coaguchek следует заниматься определением границ нормы для осуществления контроля гемотрансфузионной терапии, вместо изучения того, являются ли рутинный и новый метод взаимозаменяемыми. Тем не менее, интраоперационный экспресс мониторинг ПТВ/АЧТВ обеспечивает ценную информацию, влияющую на исход.

Заключение

Достаточно много экспресс методов, разработанных для получения специфической информации о процессе гемостаза, в настоящее время доступно в условиях операционной. Если эти методы мониторинга используются правильно, результаты исследований надежны, поэтому некоторые авторы применяют их для разработки алгоритмов по решению вопроса о необходимости переливания компонентов крови. Тем не менее, развитие новых методов мониторинга требует тесного сотрудничества с учеными, занимающимися проблемой гемостаза, и должен быть установлен контроль качества. Необходимо доказать положительное влияние методов экспресс диагностики на исход, чтобы обеспечить возможность их широкого применения при различных операциях. И, наконец, следует исследовать экономическую эффективность.

Литература

1. Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. Anesthesiology 1999; 91: 1122-51.
2. Forestier F, Belisle S, Contant Ch, Harel F, Janvier G, Hardy JF. Reproducibility and inerchangeability of the Thromboelastograph®, Sonoclot® and Hemochron® activated coagulation time in cardiac surgery. Can J Anaesth 2001; 48: 902-10.
3. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. Comparison of thromboelastography with common coagulation tests. Thromb Haemostas 1981; 46: 752-6.
4. Mallet SV, Cox JA. Thromboelastography. Br J Anaesth 1992; 69: 307-13.
5. Skubas NJ, Despotis GJ. Optimal management of bleeding complications after cardiac surgery. Seminars in Cardiothorac and vasc Anesthesia 2001; 5: 217-28.
6. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, Ereth MH. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2001; 94: 773-81.
7. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin A. thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesth Analg 1999; 88: 312-9.
8. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. Anesth Analg 2003; 96: 51-7.
9. Samama ChM. Thromboelastography: the next step. Anesth Analg 2001; 92: 563-4.
10. Kundu SK, Heilmann EJ, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer :PFA-100. Semin Thromb Hemost 1995; 21(Suppl 2): 106-12.
11. Posan E, Mc Bane RD, Grill DE, Motsko CL, Nichols WL. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. Thromb Haemost 2003; 90: 483-90.
12. Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, Greenberg C, Hoots WK, Kessler CM, Larkin EC, Liles D, Nugent DJ. PFA100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 195-202.
13. Forestier F, Coiffic A, Mouton C, Ekouevi D, Chene G, Janvier G. Platelet function point-of-care tests in post-bypass cardiac surgery: are they relevant? Br J Anaesth 2002; 89: 715-21.
14. Whaba A, Sander S, Birnbaum DE. Are in-vitro platelet function tests useful in predicting blood loss following open heart surgery? Thorac Cardiovasc Surg 1998; 46: 228-31.
15. Fattorutto M, Pradier O, Schmatrz D, Ickx B, Barvais L. does platelet function analyzer (PFA-100®) predict blood loss after cardiopulmonary bypass? Br J Anaesth 2003; 90: 692-3.
16. Slaughter TF, Sreeram G, Sharma AD, El-Moalem H, East CJ, Greenberg CS. Reversible shear-mediated platelet dysfunction during cardiac surgery as assessed by the PFA-100 platelet function analyzer. Blood Coagul Fibrinolysis 2001; 12: 85-93.
17. Vincelot A, Nathan N, Collet D, Mehaddi P, Grandchamp P, Julia A. Platelet function during pregnancy: an evaluation using the PFA-100® analyzer. Br J Anaesth 2001; 87: 890-3.
18. A report of the American Society of Anesthesiologist task force on blood component therapy. Practice guidelines for blood component therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-47.
19. Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Barnes P, Cox JL, Lappas DG. On-site prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and platelet count. A comparison between whole blood and laboratory assays with coagulation factor analysis in patients presenting for cardiac surgery. Anesthesiology 1994; 80: 338-51.
20. Nuttall GA, Oliver WC Jr, Beynen FM, Dull JJ, Murray MJ, Nichols WL. Intraoperative measurement of activated partial thromboplastin time and prothrombin time by a portable laser photometer in patients following cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993; 7: 402-9.
21. Zalunardo MP, Zollinger A, Seifert B, Patti M, Pasch T. Perioperative reliability of an on-site prothrombin time assay under different haemostatic conditions. Br J Anaesth 1998; 81: 533-6.
22. Samama Ch M, Quezada R, Mourgeon E, Arock M, Ankri A, Viars P. Intraoperative measurement of activated partial thromboplastine time and prothrombin time with a new compact monitor. Acta Anaesthesiol Scand 1994; 38: 232-7.
23. Fitzmaurice DA, Murray ET, Gee KM, Allan TF, Hobbs FD. A randomized controlled trial of patient self management of oral anticoagulation treatment compared with primary care management. J Clin Pathol 2002; 55: 8459.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ: КАКИЕ ДАННЫЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СОБРАНЫ

Свен Гисвольд, Сигурд Фастинг (Тронхейм, Норвегия)

В последние годы возросло внимание к качеству оказания медицинской помощи, исходов и показателям качества. Этот процесс происходит во всех областях медицины. Министерство здравоохранения Норвегии потребовало разработать комплекс показателей качества медицинской помощи для всех медицинских специальностей. Я полагаю, что целью этой работы является система, которая бы в цифровых величинах выражала качество работы отделений и больниц и позволяла проводить сравнение. Мы совсем не уверены, что такую систему легко создать, и также сомневаемся в том, что это в наших интересах.

В анестезиологии большое количество работ выполнено в этой области: регистрация осложнений, ошибок, промахов, неблагоприятных событий, критических ситуаций и смертей [1-8]. Несомненно, что благодаря этим проектам мы приобрели весьма поучительную информацию. Однако работы выполнялись с использованием различных методов, при отсутствии общепризнанных определений и варьируют по степени достоверности результатов. По этим причинам почти невозможно сделать сравнение между проектами и больницами, опираясь на частоту встречаемости различных проблем. Желательно разработать такую систему, которая могла бы гарантировать универсальный отчет, по крайней мере, о некоторых показателях/исходах. С помощью такой системы можно попытаться сравнить одно отделение с другим, и, возможно, проследить качество оказания анестезиологического пособия на протяжении определенного периода времени. Как утверждает Berwick: «Мы все стремимся улучшить качество нашей работы. Медицина требует постоянного усовершенствования» [9].

Но как можно измерить качество медицинской помощи? Как можно определить, что в текущем году качество нашей работы улучшается, если не вести постоянную регистрацию показателей качества для каждой анестезии?

Этот вопрос остается открытым на уровне отделения, больницы или даже на региональном и национальном уровне. Например, так называемые тяжелые исходы, такие как смерть, связанная с анестезией, или неврологическое повреждение после региональной анестезии, не могут быть использованы как показатели качества на уровне отделения по причине своей редкости. Однако, при оценке на национальном уровне число анестезиологических пособий достаточно велико, поэтому показатель частоты тяжелых исходов может адекватно отражать качество анестезии.

На уровне отделения нам необходимы другие критерии. В качестве показателя следует выбрать осложнение, которое встречается чаще. Это означает, что мы должны обратить внимание на то, что некоторые авторы называют «исходы-заменители» [11], то есть на менее тяжелые, нелетальные осложнения, которые встречаются регулярно и частоту которых можно оценить за определенный период времени - месяц, 2 месяца, год. Число подобных осложнений, обычно не приводящих к катастрофическим последствиям, по нашему мнению может отражать качество работы. В качестве отрицательного показателя нужно выбрать такую проблему, которая встречается с определенной частотой даже в отделениях, характеризующихся высоким уровнем медицинской помощи. Более того, осложнение, выбранное как показатель качества, должно иметь однозначное определение, не оставляя места для различных интерпретаций. Показатель качества должен также отражать важные моменты организации работы как необходимого условия качественной помощи. Единственный способ достижения этой цели - регистрировать менее тяжелые, нефатальные осложнения. Чем чаще они встречаются, тем более вероятно, что при определенных обстоятельствах они приведут к фатальному исходу. Например, при увеличении за определенный период времени случаев ларингоспазма, сопровождающегося гипоксемией, в 2 раза, вероятность летального исхода

также увеличивается. Эта простая философия лежит в основе нашего проекта. Невозможно опираться только на тяжелые исходы [11].

Итак, мы встречаемся со следующими вопросами:

1. Что мы должны регистрировать? Какие типы проблем/неблагоприятных исходов наиболее подходят для наших целей?
2. Как должна проводиться регистрация и осуществляться техническая сторона процесса?
3. Каким образом функционирование новой системы может быть согласовано с интересами анестезиологического персонала? Не будет ли она воспринята как угроза?
4. Кто должен иметь доступ к данным, и для каких целей они могут использоваться? Возможно ли применять полученные данные для сравнения качества работы отделений или они могут использоваться только для отслеживания качества работы отделения за определенный период времени?

Что мы должны регистрировать?

Мы полагаем, что регистрация нефатальных осложнений, которые встречаются во время проведения анестезиологического пособия, является ценным приемом. Чем чаще они происходят, тем более вероятен тяжелый исход. Мы выбрали для регистрации проблемы, наиболее часто встречающиеся во время анестезии. Список их приведен ниже. После каждой анестезии мы делаем запись о том, имели ли место определенные осложнения. Затем записывается степень тяжести осложнения по шкале от 1 (банальное) до 4 (летальный исход). Мы не пытаемся разграничить осложнения, встречающиеся во время проведения анестезиологического пособия, на вызванные неадекватной анестезией, осложнения операции и/или произошедшие в результате декомпенсации сопутствующей патологии. Мы просто регистрируем проблемы, с которыми приходится иметь дело, и анализируем их позже.

1. Отсутствие проблем
2. Ларингоспазм
3. Бронхоспазм
4. Аспирация желудочного содержимого
5. Гипертензия
6. Гипотензия
7. Аритмия, изменения ЭКГ
8. Трудная интубация
9. Перфорация твердой мозговой оболочки
10. Повреждение зубов
11. Аллергические/анафилактические реакции
12. Гипотермия
13. Гипертермия
14. Кровотечение >20% ОЦК
15. Длительный выход из общей анестезии
16. Неадекватная анестезия/анальгезия
17. Проблемы с оборудованием во время проведения анестезии
18. Остановка кровообращения/сердечно-легочная реанимация
19. Гипоксемия
20. Гиперкапния
21. Ошибочное введение препаратов
22. Другие

Степень тяжести (1-4)

Вышеперечисленные проблемы имеют точное определение.

Могут ли все эти события служить показателем качества работы? Отражает ли их частота качество организации работы? Возможно, комбинация двух или более показателей будет лучше отражать качество работы, чем только один, и, если так, то какая должна быть комбинация?

В настоящее время мы рассматриваем следующие проблемы/осложнения как возможные показатели качества:

1. ошибочное введение медикаментов
2. неожиданные проблемы с оборудованием во время анестезии
3. осложнения, связанные с дыхательными путями в сочетании с гипоксемией
4. проблемы во время выхода из наркоза
5. неадекватная анальгезия/анестезия
6. незапланированное и непрогнозируемое поступление в ОРИТ после плановой операции

Мы предполагаем, что все эти события и их частота могут отражать качество организации работы. Исходя из этого, в следующем году мы попытаемся официально назвать их показателями качества. Это будет сделано на уровне отделений и, возможно, национальном уровне. Очевидно, мы встретим трудности при введении нового процесса, но, вероятно, каждый может согласиться на небольшие дополнительные обязанности, минимальное количество регистрируемых данных. При выполнении этого минимума каждый может дополнительно регистрировать то, что считает нужным. Иногда можно встретить фанатичную регистрацию всего, что может представлять хоть какой-то интерес. Мы не разделяем такую позицию, так как она вряд ли улучшает эффективность. Мы опубликовали ряд работ, в которых отрицательно оцениваем такой опыт [12-18].

Как следует осуществлять регистрацию?

Добровольный доклад, конечно, интересен и может научить нас многому, как было показано в Австралийском исследовании критических случаев в анестезиологии (AIMS) и при Конфиденциальном анкетировании по периоперационной смертности (CEPOD). Но занижение количества осложнений при добровольном докладе всегда будет проблемой. Мы попытались разработать систему, при которой об имевших место неблагоприятных событиях будет обязательно известно. Система должна быть достаточно простая, чтобы ее можно было применить в клинических условиях, и, вместе с тем, детальна, чтобы обеспечить необходимую информацию. Полагаем, что можно добиться успеха, если найти золотую середину в этом вопросе. Мы не предлагаем применять дополнительные бланки регистрации, а просто проставить отметки в стандартной анестезиологической карте и указать уровень тяжести осложнения на том же листе. Все карты впоследствии проверяются на полноту и качество заполнения одним из врачей, и в последствие секретарь заносит данные в компьютер. Последняя часть, конечно, может быть выполнена различными способами, даже с помощью оптического считывания, если это возможно. Ключевой момент - контроль качества данных, заносимых в компьютер. Это значительно важнее технических моментов.

Как можно добиться понимания со стороны персонала отделения?

Сложная задача создать атмосферу, где каждый чувствует себя защищенным. Прежде всего нужно избежать усиления инспекции и контроля, а скорее попытаться прийти к пониманию того факта, что мы все находимся в одной лодке. «Мы вместе и у нас общий интерес - улучшить качество работы» [9]. Заведующие отделениями должны показывать пример. Проблемы случаются у всех, в том числе и у опытных врачей. Именно поэтому мы сделали необязательным занесение в компьютер имен тех, кто проводил анестезию. Нас интересует вопрос не «кто виноват?», а скорее «что делать?», мы должны разобраться что и почему случилось, и какой урок нужно извлечь. Должна осуществляться регулярная обратная связь с пользователями системы (анестезиологами и сестрами), и проблемы должны открыто обсуждаться в отделении. Когда каждый обнаружит, что проблемы случаются у всех, введение нового процесса будет менее угрожающим.

У кого должен быть доступ к данным?

Мы намеренно не подключили компьютер нашего отделения к главной больничной сети. Никто посторонний не может войти в систему для того, чтобы посмотреть, сколько осложнений мы получили и сколько из них произошло у того или иного врача. Данные могут быть запрошены только через руководителя отделения. Мы думаем, что это помогает прийти к пониманию со стороны персонала. Мы специально хотим воспрепятствовать тому, чтобы больничные администраторы, которые, не зная анестезиологии, а, возможно, имея дурные намерения, могли воспользоваться нашей базой данных. Данные в основном должны использоваться для образовательных и научных целей.

Следующий вопрос: могут ли полученные данные быть использованы как показатели качества, количественно отражая качество нашей работы. Мы не совсем уверенны в этом. В недавно опубликованной работе мы выбрали несколько «проблем» и проанализировали их, используя статистический контроль. Мы благоприятно оцениваем этот метод, который предоставляет возможность прослеживать частоту определенных осложнений за период времени для изучения стабильности работы отделения. Метод, однако, имеет некоторые ограничения: он не применим для осложнений, которые встречаются очень редко [17,19]. Тем не менее, с такими проблемами следует справляться другими способами.

Мы достаточно уверенно можем сказать, что разработанная нами система полезна в рамках одного отделения. Мы не совсем убеждены, возможно ли с ее помощью оценивать и сравнивать качество работы отделений. Не доказано, что это можно сделать адекватно и справедливо. Среди многих препятствий и проблем - отсутствие точного определения для многих осложнений и вероятность самого разного отношения анестезиологов к регистрации неблагоприятных реакций и осложнений.

Проблемы и ошибки

Наконец, мы бы хотели прокомментировать терминологию. В настоящей рукописи использованы такие термины, как неблагоприятные события, критические инциденты, промахи, ошибки и осложнения. Мы полагаем, что выбор слов важен для формирования правильного отношения со стороны персонала отделения к новой системе. Думаем, что лучше использовать слово проблема. Оно не несет такую негативную окраску и не вызывает автоматически вопрос об ошибках и виноватых в них людях. Некоторые проблемы, которые мы регистрируем, конечно, могут быть следствием ошибок и часть из них имеет весьма тяжелый характер, мы не скрываем серьезные проблемы. О них докладывается по особому каналу, в соответствии с инструкциями. Но в медицине проблемы встречаются часто, они случаются со всеми, и мы должны открыто и честно признавать это. Только осознав, что проблемы будут происходить, можно учиться на них вне зависимости от того, являются ли они следствием ошибок или нет.

Литература

1. Cooper JB, Newbower RS, Kitz RJ. Anesthesiology 1984;60:34-42.
2. Cooper JB. Is voluntary reporting of critical events effective for quality assurance? Anesthesiology 1996;85:961-4.
3. Cohen MM, Duncan PG, Pope WD, Wolkenstein C. Can Anaesth Soc J 1986;33:22-31.
4. Arbous MS. Mortality associated with anaesthesia: A qualitative analysis to identify risk factors: Anaesthesia 2001;56:1141-53.
5. Harrison GG. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967-1976). Br J Anaesth 1978;50:1041-6.
6. Lunn JN, Hunter AR, Scott DB. Anaesthesia-related surgical mortality. Anaesthesia 1983;38:1090-6.
7. Runciman WB, Sellen A, Webb RK et.al.. Anaesth Intensive Care 1993;21:506-19.
8. Bothner U, Georgieff M, Schwilk B. Br J Anaesth 2000;85:271-80.
9. Berwick DM. Continuous improvement as an ideal in health care. N Engl J Med 1989;320:53-6.
10. Fisher DM. Surrogate outcomes: meaninful not! Anesthesiology 1999;90:355-6.
11. Niskanen MM; Roukonen ET. Anaesthesia 2002;57:1052-9.
12. Fasting S, Gisvold SE. Acta Anaesthesiol Scand 1996;40:1173-83.
13. Mellin Olsen J, Fasting S, Gisvold SE. Acta Anaesthesiol Scand 1996;40:1184-8.
14. Fasting S, Gisvold SE. Adverse drug errors in anaesthesia, and the impact of coloured syringe labels. Can J Anaesth 2000;47:1060-7.
15. Fasting S, Gisvold SE. Equipment problems during anaesthesia – are they a quality problem? Br J Anaesth 2002;80:825-31.
16. Fasting S, Gisvold SE. Serious problems during anaesthesia - a five year review of 83,844 anesthetics. Can J Anaesth 2002;49:545-53.
17. Fasting S, Gisvold SE. Can J Anaesth 2003;50:767-77.
18. Davies JM. Not another database paper? Acta Anaesthesiol Scand 1996;40:1169-70.
19. Benneyan JC. Caveats regarding the use of control charts. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:526-7.

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

С. Харт (Антверпен, Бельгия)

Введение

Диастолическая дисфункция и диастолическая сердечная недостаточность за последние 20 лет постепенно признавались как специфические клинические состояния. Хотя они наиболее часто сочетаются с систолической дисфункцией и систолической сердечной недостаточностью, они могут также существовать как специфический изолированный феномен, сочетающийся с нормальной или легкой систолической дисфункцией. После многолетнего опыта было выявлено, что наличие застойной сердечной недостаточности является важным фактором риска развития периоперационной кардиальной заболеваемости. Следовательно, ранняя диагностика и лечение, предупреждающее развитие или ухудшение кардиальной дисфункции - часть обязанностей любого клинициста, вовлеченного в периоперационное ведение пациента.

Определение

Принимая во внимание, что систолическая дисфункция связана со снижением фракции выброса желудочка, диастолическая дисфункция определена как увеличенное сопротивление наполнению желудочка. (Рис.1) Это приводит к нарастанию соотношения давление – объем в диастолу. Несоответствующие сдвиги соотношения объем-давление отражает неспособность сердца заполниться при более низком давлении, требуя более высокого давления в предсердиях для наполнения желудочков. Это патофизиологическое состояние связано с повышенным давлением наполнения и сниженным сердечным выбросом, клинически проявляющееся симптомами диастолической сердечной недостаточности, такими как застой (легочный, печеночный), одышка и усталость после физической нагрузки.

Причины диастолической дисфункции могут быть разделены на две большие группы: *органические (структурные)* и *функциональные*. Органические или механические факторы касаются любой клинической ситуации, когда анатомия сердца изменена таким образом, что снижается пассивная растяжимость миокарда. Данное состояние наиболее часто встречается при гипертрофии миокарда, рубцовых изменениях или возникновении тампонады. Функциональные факторы связаны с состояниями, при которых нарушены нормальные физиологические механизмы наполнения желудочка. Они включают тахикардию, сопровождающуюся сокращением продолжительности диастолы и ухудшение нормального расслабления миокарда, которое приводит к отсроченной и неполной релаксации миокарда желудочков. Кроме того, функциональные факторы составляют динамический компонент, который может в значительной степени усилить диастолическую дисфункцию. Эти ситуации обычно встречаются в периоперационный период, когда стресс может вызвать тахикардию, увеличение постнагрузки и даже ишемию миокарда. Все эти изменения влияют на степень релаксации миокарда и могут усугубить существующую диастолическую дисфункцию. С учетом вышеизложенного, анестезиологи должны хорошо ориентироваться в патофизиологии и возможных подходах в терапии этих функциональных изменений.

Релаксация миокарда и диастолическая функция

Расслабление происходит, когда кальций покидает тропонин С и захватывается обратно саркоплазматическим ретикулумом. Это энергетически-зависимый процесс, поскольку кальций транспортируется против концентрационного градиента. При этом эффективность расслабления может быть нарушена любой патологией, которая снижает концентрацию высоко энергетически ценных фосфатов в миокарде.

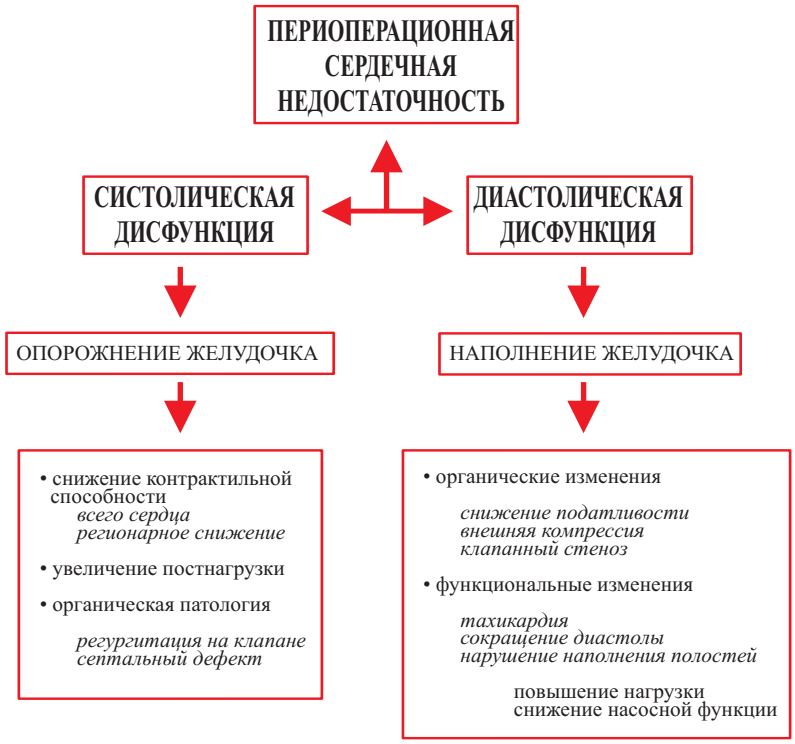


Рис.1 Механизмы периоперационной сердечной дисфункции

Замедление релаксации миокарда приводит к отсроченному открытию митрального клапана, таким образом сокращая период диастолического наполнения и, следовательно, снижая наполнение желудочка. Степень релаксации миокарда интимно связана со степенью напряжения миокарда в систолу и сегментальной координацией (1-3).Сегментальная координация оптимальна при синхронном сокращении, например, при синусовом ритме. При нарушениях ритма (или изменении локализации пейсмейкера) асинхронное сокращение сопровождается неправильной сегментальной координацией, приводящей к сокращению времени релаксации миокарда. Это подразумевает, что в большинстве случаев степень расслабления миокарда и уровень снижения давления изгнания будут зависеть от уровня наполнения камер сердца. Этот тип регуляции представляет собой сложный феномен, когда не только наполнение, но также и контрактильный статус желудочка определяют степень релаксации. Несколько лет назад была введена концепция «относительной нагрузки» (3,4). Эта концепция возникла после экспериментальных наблюдений за изолированной папиллярной мышцей и на модели открытого сердца собаки (5). Относительная нагрузка определена как отношение систолического давления левого желудочка к систолическому давлению в изоволемическую фазу, выраженная в процентах. Низкая относительная нагрузка (<70 %) соответствует нормальной функции миокарда, в то время как высокая относительная нагрузка (> 80 %) указывает на дисфункцию. В последнем случае, резерв постнагрузки ограничен. Он связан со способностью желудочка ответить на повышение постнагрузки ограниченным повышением сердечного выброса без замедления снижения давления в левом желудочке (4-6). Несоответствие постнагрузки высокой преднагрузке замедляет изгнание из левого желудочка, что приводит к подъему кривой диастолического соотношения давление-объем, увеличению конечно-диастолического давления и, в конечном счете, к развитию диастолической дисфункции (6-8).

В клинических условиях исследование относительной нагрузки не может быть проведено посредством подсчета соотношения фактического давления изгнания к систолическому давлению в изоволемическую фазу сокращения. На основе соответствия уровня падения давления в левом желудочке и состояния нагрузки на сердце (3-10), реакция падения давления в левом желудочке на увеличение преднагрузки может показать, работает ли желудочек при низкой или высокой нагрузке. Когда с повышением преднагрузки функция левого желудочка

увеличивается, скорость падения давления в левом желудочке повышается, это говорит о том, что преднагрузка снижена. Наоборот, когда функция левого желудочка снижается, а степень падения давления в левом желудочке замедляется, это указывает, что желудочек работает при высокой преднагрузке.

Наблюдения за пациентами после операций на коронарных сосудах продемонстрировали, что увеличение кардиальной нагрузки может закончиться разнообразными гемодинамическими реакциями. У некоторых пациентов функция левого желудочка улучшалась, в то время как у других она или не изменялась, или даже снижалась. У таких пациентов развивалось снижение максимального уровня изменения давления (dP/dt_{max}), отсроченное расслабление миокарда с увеличенной зависимостью нагрузки от падения давления в левом желудочке и увеличение конечно-диастолического давления (11-14). Эта реакция свидетельствует о том, как проявляется ожидаемая работа желудочка в условиях повышенной преднагрузки. Тесная связь между степенью релаксации миокарда и взаимодействие между систолической нагрузкой и контрактильным уровнем миокарда отмечается у многих кардиальных пациентов (9). Например, степень релаксации оказалась одним из детерминантов высокого конечно-диастолического давления у больных с застойной сердечной недостаточностью (15).

Диастолическая дисфункция в периоперационный период

Степень миокардиальной релаксации определяется преднагрузкой, которая в свою очередь зависит от состояния наполнения желудочка и контрактильного уровня миокарда. Замедление миокардиальной релаксации - один из основных факторов увеличения конечнодиастолического давления, что может в конечном счете вызвать или ухудшить диастолическую дисфункцию. В дополнение к различным периоперационным факторам, которые могут привести к замедлению миокардиального расслабления (ишемия, увеличение кардиальной нагрузки), использование анестетиков также может повлиять на степень релаксации (вне зависимости от влияния на состояние наполнения полостей). Анестетики могут продлить изоволемическое расслабление (16,17). Это также справедливо для новых анестетиков – десфлюрана и севофлюрана (18). Их влияние на комплайнс желудочков или на жесткость камер косвенны. (17). Это подразумевает, что анестетики могут затронуть диастолическую функцию, но значение этих факторов в патогенезе периоперационной диастолической дисфункции и недостаточности еще предстоит доказать.

Диагностика (19)

Исследование диастолической функции главным образом основано на оценке диастолических давлений (так как они в конечном счете ответственны за признаки легочного и периферического застоя) и оценке особенностей заполнения желудочка (характеризующей изменения комплайнса). Измерения давления включают время изоволемической релаксации и давлений в предсердии и желудочке. Измерения объемов включают комплайнс и жесткость, желудочковое напряжение и паттерны наполнения желудочков. Чреспищеводная эхокардиография доказала большую ценность в исследовании диастолической функции. Не только анализ тока крови через митральный клапан и легочную вену, но также более новые методики, такие как доплеровское сканирование и цветовая регистрация потока - ценные, атравматичные методики в периоперационном исследовании диастолической функции.

Лечение

Лечение диастолической недостаточности включает два направления. Во-первых – постоянная терапия существующей ранее диастолической недостаточности. Эта терапия базируется на использовании диуретиков, венодилататоров, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ. Другое направление основывается на профилактике или лечении факторов, которые могут усилить диастолическую дисфункцию. В периоперационном периоде эти факторы главным образом связаны с ухудшением миокардиальной релаксации. Основной принцип – избегать или лечить факторы, которые ухудшают диастолическую функцию.

Базируемая на концепции относительной нагрузки, терапия диастолической дисфункции должна быть направлена на снижение этой относительной нагрузки. Это может быть дос-

тигнуто или снижением преднагрузки, или улучшением систолической функции, или комбинацией обоих принципов. Нитраты и верапамил влияют на состояние наполнения желудочка. Однако оказалось, что при постоянном конечно-диастолическом давлении ни один из этих препаратов не уменьшает фактическую относительную нагрузку на желудочек (20). Добутамин и милринон, с другой стороны, уменьшают относительную нагрузку (21,22). Использование комбинированной терапии, нацеленной на уменьшение преднагрузки, вместе с улучшением систолической функции кажется привлекательным для снижения «относительный нагрузки», улучшая таким образом миокардиальную релаксацию, а также и диастолическую функцию.

При целостности перикарда, левый и правый желудочки функционируют в тесной взаимосвязи. Диастолическое желудочковое взаимодействие предполагает ситуацию, когда объем одного желудочка непосредственно влияет на объем другого желудочка. Такое взаимодействие в норме незначительно, но оно может стать важным при сердечной недостаточности. В этих случаях, сокращение объема правого желудочка (например, при использовании венодилататоров) приведет к увеличению объема левого желудочка, таким образом увеличив ударный объем несмотря на уменьшение давления заклинивания легочных капилляров (23).

Выводы

Периоперационный период может быть связан с важными изменениями нагрузки на желудочки и сократимость миокарда. Эти изменения затрагивают относительную нагрузку, при которой желудочек фактически работает и поэтому влияет на уровень миокардиальной релаксации. Поскольку последний - один из определяющих факторов конечно-диастолического давления, чрезмерные изменения могут вызвать диастолическую дисфункцию или ухудшить имеющуюся ранее диастолическую недостаточность. В дополнение к терапии, направленной на уменьшение конечно-диастолического давления в желудочке, «относительная нагрузка» желудочка также должна быть снижена. Это может быть достигнуто комбинированной терапией, направленной на уменьшение преднагрузки и восстановление систолической функции.

Литература

1. Gaasch WH, Blaustein AS, Andrias CW, Donahue RP, Avitall B: Am J Physiol 1980; 239: HI - 6.
2. Betocchi S, Piscione F, Villari B, Pace L, Salvatore M, Chiariello M: J Am CollCardiol 1993; 21: 1124-31.
3. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG: Circulation 1997; 95: 945 - 52.
4. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG: Acta Cardiologica 1997; 52: 223 - 46.
5. Leite-Moreira AF, Gillebert TC: Circulation 1994; 90: 2481 - 91.
6. Gillebert TC. Leite-Moreira AF, De Hert SG: Heart Failure Reviews 2000; 5: 345 - 55.
7. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC: Cardiovasc Res 1999; 43: 284-93.
8. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J: Am J Physiol 2001; 280: H51 -9.
9. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L, Kirn AS, Glamann DB, Risser RC, Grayburn PA: Circulation 1992; 85: 2132-9
10. Leite-Moreira AF, Gillebert TC: Circulation 1994; 90: 2481-91.
11. De Hert SG, Gillebert TC, ten Broecke PW. Mertens E, Rodrigus IR, Moulijn AC: Anesthesiology 1999; 90: 748 - 57.
12. De Hert SG, Gillebert TC, ten Broecke PW, Moulijn AC: Anesthesiology 1999; 91: 379 - 87.
13. De Hert SG, Van der Linden PJ, ten Broecke PW, De Mulder PA, Rodrigus IE, Adriaensen HF: Anesthesiology 2000; 93: 374 - 81.
14. De Hert SG, ten Broecke PW, Rodrigus IE, Mertens E, Stockman BA, Vermeyen KM: J Cardiothor Vase Anesth 2001; 15: 300- 5.
15. Eichhorn EJ, Hatfield B, Marcoux L, Risser RC: J Cardiac Failure 1994; 1: 45 - 56.
16. Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Warltier DC: Anesthesiology 1993; 79: 836 - 54.
17. Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Warltier DC: Anesthesiology 1993; 79: 1104 - 20.
18. De Hert SG, Van der Linden PJ, ten Broecke PW, Vermeylen K.T, Rodrigus IE, Stockman Â A: Anesthesiology 2001; 95: 357 - 63.
19. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19*: 990* - 1003.
20. De Hert SG, Van der Linden PJ, ten Broecke PW, Sermeus LA, Gillebert TC: J Cardiothor Vase Anesth 1999; 13:677-83.
21. De Hert SG, Van der Linden PJ, ten Broecke PW, et al. Anesth Analg 1999; 89: 835 - 42
22. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Rodrigus IE, Stockman BA: Br J Anaesth 2002; 88: 779 - 84
23. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, Thomson HL, Galbraith AJ, Belenkie I, Tyberg JV, Frenneaux MP: Lancet 1997; 349: 1720 - 4.

N_2O – ИНДУЦИРОВАННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ

М. Мэйз (Лондон, Великобритания)

История

Закись азота (N_2O) или веселящий газ, имеет интригующую историю со времени его открытия до клинического применения на современном этапе. Хотя известно, что John Mayow в 17-м веке впервые выделил “азотистый воздух” (смесь оксида азота, диоксида азота и закиси азота), обычно считается, что закись азота открыл Joseph Priestly в 18-м веке в Англии. Англичанин сэр Humphry Davy впервые отметил анальгетический эффект N_2O в 1800 году, а американский клиницист Horace Wells впервые успешно применил его в качестве анальгетика в ходе хирургической операции в 19-м веке.

Клиническое применение

Применение N_2O у людей и животных оказывает мощное анальгетическое/антиноцицептивное действие и слабое анестетическое/гипнотическое действие. Эти эффекты недостаточно сильны для использования изолированно N_2O для хирургической анестезии, исключение составляют малые вмешательства, например, в стоматологической практике. Однако, N_2O часто используется для общей анестезии в комбинации с другими препаратами, так как добавление N_2O снижает потребность в других анальгетиках и анестетиках. Кроме того, N_2O обладает симпатомиметическим действием, что полезно для компенсации симпатолитических эффектов жидких испаряемых анестетиков, таких как изофлюран, севофлюран и галотан, которые обычно применяются совместно с N_2O. Другие преимущества использования N_2O в комбинации с другими испаряющимися анестетиками вытекают из его физических характеристик, например, низкой растворимости.

Фармакокинетика

Хотя механизм анестетического/гипнотического действия N_2O остается в значительной степени неясным, основные механизмы его болеутоляющего/антиноцицептивного действия были достаточно полно изучены в течение нескольких последних десятилетий. В антиноцицептивный ответ N_2O вовлечены как супраспинальные опиатные, так и спинномозговые адренергические рецепторы. Нисходящий ингибиторный путь соединяет механизмы инициации в головном мозге с механизмами модуляции в пределах спинного мозга. В течение последних 5 лет удалось объяснить, какое место молекулярные и невральные субстраты занимают в анальгетическом действии N_2O на супраспинальном и спинальном уровнях, как эти новые данные могут влиять на уход за пациентом.

Доказательства участия супраспинальных механизмов в анальгетическом действии N_2O

На рис.1 схематично представлены супраспинальные эффекты N_2O по результатам опубликованных исследований.

Используя комбинацию поведенческих, фармакологических и иммуногистохимических методов, была исследована роль рилизинг-фактора кортикотропина (CRF), содержащегося в нейронах, на действие N_2O (1). Срезы вещества головного мозга, включающие гипоталамус, были окрашены как для c-Fos (маркерный ген нейрональной активации), так и для CRF, и был определен процент CRF-положительных нейронов, выделяющих c-Fos. Были исследованы функциональные последствия изменений CRF-содержащих нейронов посредством оценки эффекта введения антагониста CRF (альфа-спиральный CRF9-41) в желудочки головного мозга на активацию locus coeruleus норадренергических нейронов и на анальгетический эффект закиси азота. Ингаляция N_2O вызвала зависимое от концентрации увеличение экспрес-

сии c-Fos в CRF-положительных нейронах околожелудочковых ядер гипоталамуса. Введенный в желудочки головного мозга антагонист CRF ингибировал N_2O-индуцированное выделение c-Fos в locus coeruleus и прекращал антиноцицептивный эффект закиси азота. На основании полученных данных можно считать, что N_2O активизирует CRF-систему в головном мозге, таким образом провоцируя высвобождение эндогенных опиатных лигандов, которые, как продемонстрировано ранее, производят активацию опиатных рецепторов в околоводопроводной области среднего мозга.

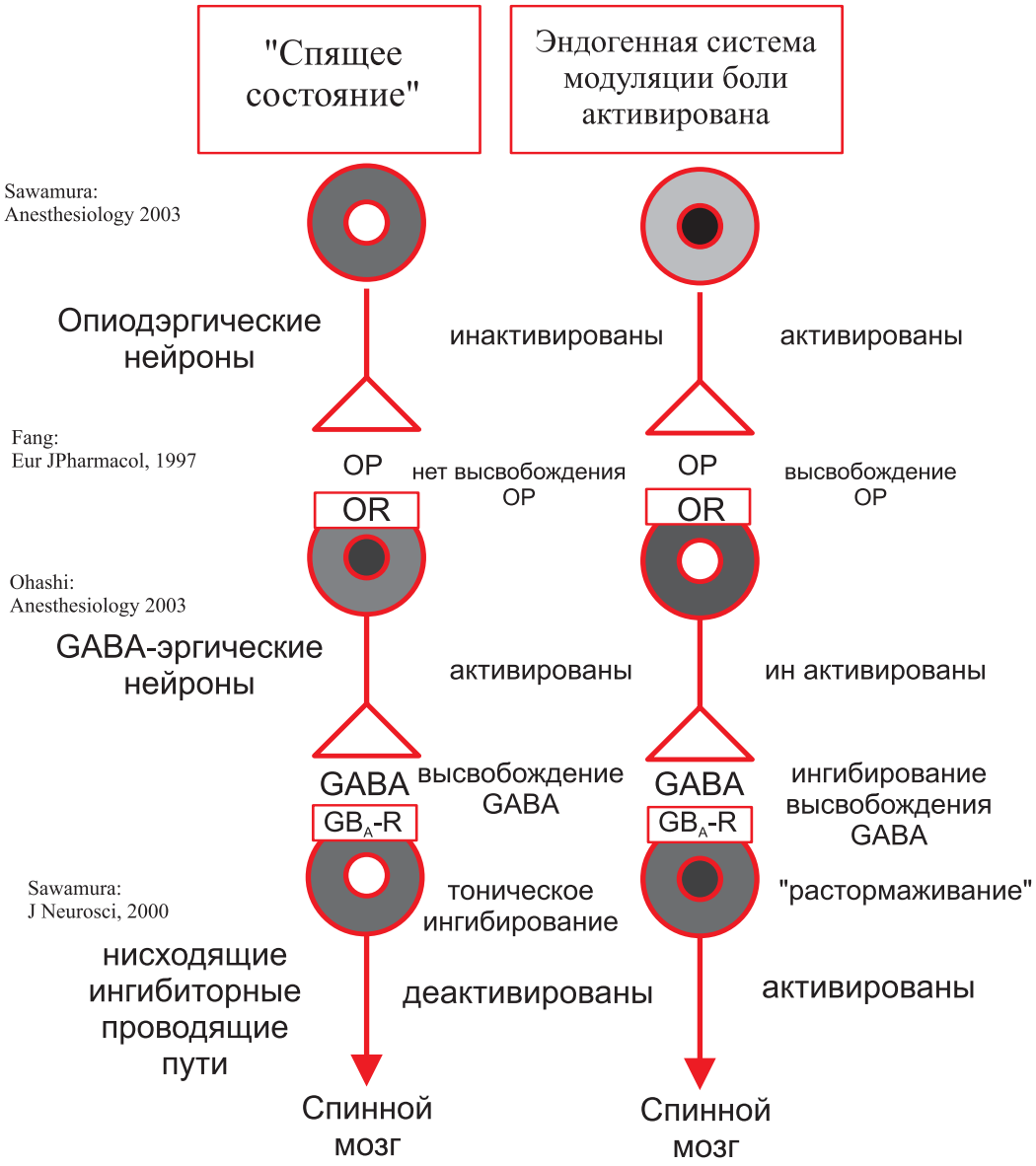


Рисунок 1. *Эффекты закиси азота (N_2O) на супраспинальную нейрональную активность проводящих путей в предполагаемой нейронной сети (распространяющейся от гипоталамических областей, где берут начало нейроны, содержащие рилизинг-фактор кортикотропина [CRF] до ячеистых тел и места спинальной проекции норадренергических нейронов в мосте продолговатого мозга) продемонстрированы в отсутствии ("спящее состояние") и при наличии N_2O. Активация изображена кольцом с заполненным центром. Цитаты приведены из публикаций основных результатов, которые внесены в список литературы.*

Поскольку активация опиатных рецепторов в области среднего мозга связана с увеличением активности в locus coeruleus (LC), мы предположили, что опиатные рецепторы в среднем мозге располагаются на проводящем пути, который, при активации, ингибирует норадренергические нейроны в LC; таким образом, когда эндогенные опиатные лиганды связываются с опиатными рецепторами, путь инактивируется, тем самым разблокируя активность нейронов в пределах LC. Ингибирующее влияние GABA-ергического (GABA-гамма аминобутировая кислота) пути на норадренергический проводящий путь доказано в рамках нашего исследования - после микроинъекции $GABA_A$-агониста muscimol в ствол мозга, ингибированного N_2O-индуцированной экспрессией c-Fos в норадренергических ядрах моста, прекращался ее анальгетический эффект. Таким образом, можно предположить, что нисходящие норадренергические проводящие пути тонически ингибируются GABA-ергическими нейронами; утрата этого влияния (через блокаду GABA-ергических вставочных нейронов) активизирует нисходящие норадренергические проводящие пути, которые модулируют болевое ощущение в спинном мозге. Можно утверждать, что высвобождение опиоидных белков ведет к торможению GABA-ергических нейронов, тем самым активируя опиатные рецепторы (2).

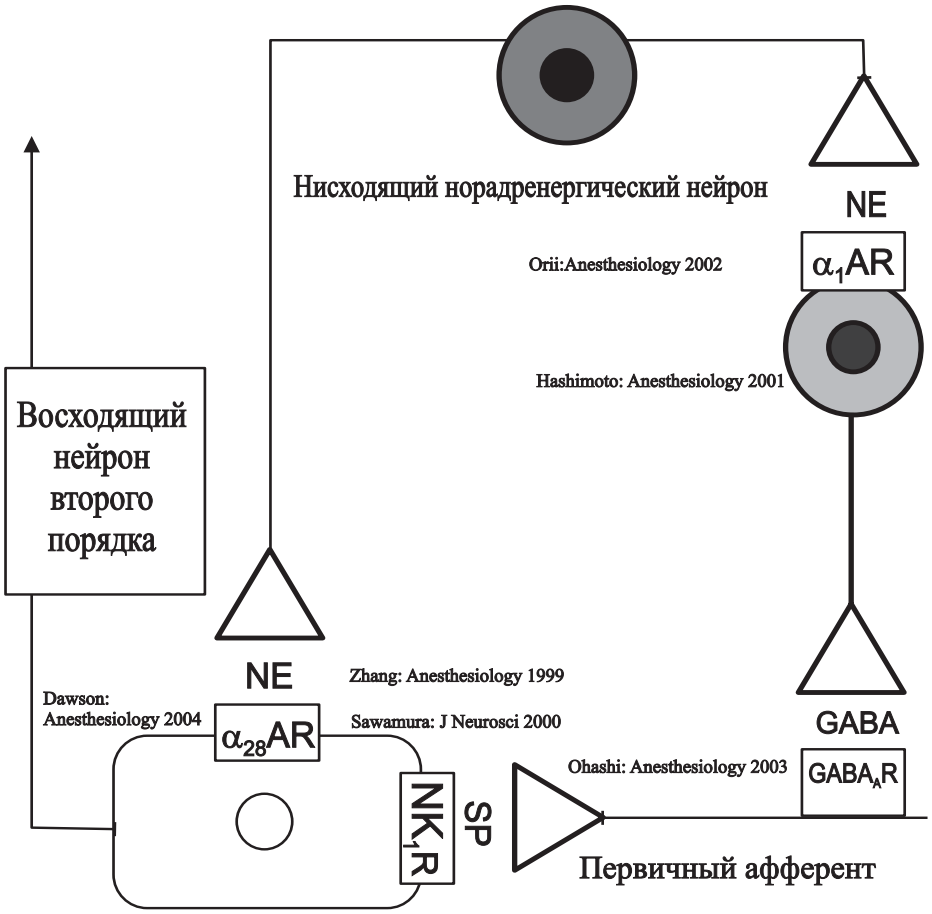


Рисунок 2. *Эффекты закиси азота (N_2O) на активность проводящих путей спинного мозга в предполагаемой нейронной сети (распространяющейся от места спинальной проекции норадренергических нейронов в мосте продолговатого мозга до элементов ноцицептивной чувствительности в задних рогах спинного мозга) показаны на рисунке (терминал GABA-ергических вставочных нейронов на первом чувствительном нейроне не был установлен). Активация изображена кольцом с заполненным центром. Цитаты приведены из публикаций основных результатов, которые внесены в список литературы.*

Мы стремились определить, требуется ли активация норадренергических нейронов в Варолиевом мосту для анальгетического действия N_2O. После применения митохондриального токсина saporin, имплантированного на антителах к β-гидралазе допамина (DβH-saporin), почти все катехоламин-содержащие нейроны в Варолиевом мосту были уничтожены; это поражение блокировало анальгетические эффекты N_2O (3).

Доказательства участия спинальных механизмов в анальгетическом действии N_2O

Обращаем Ваше внимание на процессы, происходящие в спинном мозге (рис. 2). Используя микродиализ in vivo, мы обнаружили, что активация норадренергических ядер в стволе головного мозга приводит к высвобождению норадреналина (НА) в задних рогах спинного мозга (4). После применения закиси азота отмечалось четырехкратное увеличение норадреналина, которое был блокировано naltrexone. Истощение норадреналина в спинном мозге прекращало анальгетический эффект N_2O. Эти находки показывают, что нисходящий норадренергический путь в спинном мозге связывает N_2O-индуцированную активацию опиатных рецепторов в околоводопроводной области серого вещества головного мозга с активацией адренорецепторов в спинном мозге норадреналином.

Чтобы определить тип адренорецепторов, активизированных норадреналином, мы исследовали эффект фармакологических проб и генетически модифицированных животных на анальгетический эффект N_2O. Празозин, антагонист α-адренорецепторов, имеющий сродство как к α_{2B}, так и к α_1 подтипам этих рецепторов, блокировал анальгетическое действие N_2O (5). Используя животных, у которых в меньшей степени присутствовали или α_{2A}, или α_{2B}, или α_{2C} подтипы рецепторов, мы установили, что антиноцицептивное действие N_2O прекращалось лишь при отсутствии α_{2B} подтипа адренорецепторов (3). Эти результаты не исключают возможное участие α_1 адренорецепторов, поэтому мы исследовали, ответственен ли данный подтип рецепторов за активацию закисью азота нейронов в задних рогах спинного мозга, о чем сообщалось раньше (12). Выявлено, что N_2O-индуцированная экспрессия c-Fos была ограничена иммунореактивностью α_1 адренорецепторов в III-IV пластинах (6).

Исследованы типы нейронов, активированных закисью азота в задних рогах спинного мозга (12). Индукция c-Fos закисью азота была ограничена клетками, специально окрашенными для выявления глутаминовой декарбоксилазы - фермента, участвующего в синтезе GABA; таким образом, под действием N_2O происходит активация GABA-ергических нейронов в спинном мозге (7).

Исследование клинических экстраполяций

1. Имея в виду существенные функциональные связи между супраспинальными и спинномозговыми механизмами анальгетического действия N_2O, нам стало интересно, будет ли наблюдаться анальгетический эффект N_2O у эволюционно незрелых крыс, у которых эти функциональные связи еще не сформировались. Мы определили, что не проявлялось ни анальгетическое действие N_2O к тепловым раздражителям (8), ни активации закисью азота гена c-fos у крыс моложе трехнедельного возраста (9). Чтобы исключить возможные несоответствия, связанные с поведенческими особенностями новорожденных крыс, чувствующих термально-индуцированную боль, мы провели ряд исследований, в котором болевые ощущения были вызваны инъекцией формалина в заднюю лапу. Это позволило оценить предполагаемое анальгетическое действие N_2O в ответ на воспаление и подтвердить поведенческие феномены иммуногистохимическими исследованиями. В частности, могла ли закись азота смодулировать болевой процесс в спинном мозге благодаря ее способности подавлять формалин-индуцированную экспрессию c-Fos (10). Значимый антиноцицептивный эффект N_2O, определенный как поведенческими, так и иммуногистохимическими методами, отмечался лишь у крыс старше 3 недель (в возрасте 23-и 29-дней). При

экстраполяции этих данных на людей предполагаем, что N_2O была бы неэффективна в качестве анальгетика у детей, так как трехнедельные крысы эволюционно соответствуют двухлетнему ребенку (3).

2. Препараты, которые увеличивают активность $GABA_A$ рецептора ("GABA-ергические агенты"), такие как испаряемые жидкие анестетики (4), внутривенные анестетики (4) и бензодиазепины (5), часто используются периоперационно. В исследовании антиноцицептивного действия N_2O были затронуты как супраспинальное ингибирование (2), так и спинальная активация (7) GABA-ергических нейронов. Чтобы разделить, как на анальгетическую активность N_2O повлияют GABA-ергические агенты, взрослым крысам дискретно супраспинально вводили muscimol (агонист $GABA_A$ рецепторов), или спинально gabazine (антагонист $GABA_A$ рецепторов) до использования закиси азота. В поддержку предложенного нами механизма антиноцицептивного действия N_2O выступает следующий факт – при прекращении ингибирования GABA-ергических нейронов на супраспинальном уровне или активации их в спинном мозге, антиноцицептивное действие закиси азота, оцениваемое поведенческими и иммуногистохимическими методами, прекращалось; априори не представлялось возможным размышлять, какое из двух действий будет преобладать при использовании GABA-ергических агентов. Системно-назначенный midazolam ингибирует N_2O-индуцированную активацию нисходящего норадренергического пути и таким образом, антиноцицептивный эффект закиси азота. Таким образом, даже при системном назначении midazolam, который модулирует $GABA_A$ рецепторы как супраспинально, так и спинально, вследствие его доминирующего действия на супраспинальные GABA-ергические нейроны, оказывает проноцицептивное действие.

3. Для выявления наиболее подходящей крысиной популяции для изучения антиноцицептивного действия N_2O исследовали эффективность и продолжительность восприимчивости у двух аутбредных и четырех инбредных популяций. В аутбредных популяциях (Sprague-Dawley от двух различных селекционеров) максимальная чувствительность наблюдалась после 30 минутного воздействия, а толерантность к N_2O развивалась через 60 - 90 минут. Каждая из четырех исследованных инбредных популяций, таких как Wistar-Kyoto, Brown-Norway, Fischer и Lewis проявила уникальную особенность антиноцицептивной реакции на N_2O. У Wistar-Kyoto и Brown-Norway выявлены некоторые характеристики, сходные с таковыми у аутбредных популяций, кроме того факта, что Wistar-Kyoto показала более четкое развитие толерантности, в то время как Brown-Norway имело менее выраженный максимум восприимчивости. В популяции Fischer наблюдался самый большой анальгетический эффект N_2O и не отмечалось развитие толерантности. На крыс из популяции Lewis закись азота не оказала никакого обезболивающего действия. Когда выявлены популяционные различия в экспрессии генов, молекулярные компоненты которых вовлечены в анальгетическое действие N_2O, мы можем применить эту информацию в фармакогенных исследованиях на людях, исследуя N_2O-восприимчивые фенотипы и коррелируя их с отдельным нуклеотидным полиморфизмом.

Литература

1. Sawamura S, Obara M, Takeda K, Maze M, Hanaoka K. *Anesthesiology* 2003; 99:708-15.
2. Ohashi Y, Guo T, Orii R, Maze M, Fujinaga M. *Anesthesiology* 2003;99:947-54.
3. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, Hashimoto T, Maze M..*J. Neurosci.* 2000:20:9242-51.
4. Zhang C, Davies MF, Guo TZ, Maze *M. Anesthesiology* 1999:91:1401-7.
5. Guo TZ, Davies MF, Kingery WS, Patterson AJ, Limbird LE, Maze M. *Anesthesiology* 1999;90:470-6.
6. Orii R. Ohashi Y, Guo T, Nelson LE, Hashimoto T, Maze M. Fujinaga M. *Anesthesiology* 2002;97:1458-65.
7. Hashimoto T, Maze M, Ohashi Y, Fujinaga *M. Anesthesiology* 2001 ;95:463-9.
8. Fujinaga M, Doone R, Davies MF, Maze M. *Anesth. Analg.* 2000;91:1-5.
9. Hashimoto T, Ohashi Y, Nelson LE, Maze M, Fujinaga M *Anesthesiology* 2002;96:249-51.
10. Ohashi Y, Stowell JM, Nelson LE, Hashimoto T, Maze M, Fujinaga M. *Pain* 2002; 100:7-18.
11. Orii R, Ohashi Y, Halder S, Giombini M, Maze M, Fujinaga M. *Anesthesiology* 2003;98:1223-30.
12. Fender C. Fujinaga M, Maze *M. Anesth. Analg.* 2000;90:195-9.

МОНИТОРИНГ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ

Хейко Рёпке (Бонн, Германия)

Во время хирургического вмешательства глубина анестезии должна быть достаточной для его проведения. В то время как слишком глубокая анестезия, результатом которой является кардиодепрессия и удлинение периода восстановления, не является предметом повышенного клинического интереса, в противоположность ей слишком поверхностная анестезия – более трудна для диагностики и тяжелее переносится пациентами.

Обычно 1 из менее чем 1000 анестезий осложняется одним из факторов, связанных с высоким риском анестезиологического пособия: травма, кесарево сечение и операция кардиохирургического профиля. Отмечается увеличение числа случаев «присутствия на операционном столе». Проведение поверхностной анестезии достаточно рискованно, но позволяет избежать кардиодепрессии и выраженного влияния на плод. Для анестезиолога поверхностная анестезия опасна с юридической точки зрения из-за возможности подачи иска пациентом. Тщательное изучение более 4100 исков против анестезиологов в США показало увеличение случаев «присутствия на операционном столе»: 1% в 1980-х, 2% в 1990-х и 3% в последние годы. Удивительно, но факторы риска этого эффекта оказались отличными от «классических»: возраст около 40 лет, оценка статуса по ASA I или II, рутинные вмешательства и женский пол.

В 1930 году Guedel предложил четыре степени глубины анестезии: 1-я - анальгезия, 2-я - делирий, 3-я – хирургическая стадия, 4-я стадия – паралич дыхания. Клиническая оценка некоторых признаков: мышечный тонус, глубина дыхательных движений и фотореакции позволяет определить стадию анестезии. Использовались жидкостные анестетики (хлороформ, этилен) и глубина анестезии зависела от дозы препарата.

Идея глубины анестезии как уникального показателя ушла с появлением большого числа препаратов разных классов (ингаляционные анестетики, закись азота, опиоиды, барбитураты и небарбитуровые гипнотики, бензодиазепины, фенотиазиды, мышечные релаксанты, альфа-2-агонисты) и их различными фармакологическими свойствами (анальгезия, аноксиолитический и гипнотический эффект, амнезия, седация, миорелаксация, подавление сосудистых и гормональных реакций на хирургический стресс). Глубина анестезии стала оцениваться при помощи все большего числа показателей.

В период после 2 мировой войны при оценке глубины анестезии стали уделять внимание подавлению деятельности автономной и соматической нервной системы при болевом раздражении. Соматический ответ включает сенсорный (ощущение боли) и моторный (движение) компонент, ответ автономной нервной системы включает: респираторный (увеличение дыхательного объема и частоты дыхания), гемодинамический (увеличение артериального давления и ЧСС) и гормональный компонент. Идея оценки глубины анестезии через уровень подавления деятельности центральной нервной системы на болевой раздражитель включен в оба определения МАК и является признаком недостаточной анестезии. Определение МАК (минимальная альвеолярная концентрация, которая подавляет моторный ответ на разрез кожи у 50% пациентов) введено Eger *и соавт.* в первой половине 1960-х годов и стало «золотым стандартом» при сравнении действия различных ингаляционных анестетиков. Клиническими признаками недостаточной глубины анестезии являются: повышение артериального давления, ЧСС, потливость и слезотечение при хирургическом вмешательстве, что является показанием к увеличению дозы анестезиологических препаратов по индивидуальной потребности пациента. Для оценки адекватности анестезии был предложен коэффициент, включающий давление, ЧСС, потливость и слезотечение. Тем не менее, при использовании техники местной анестезии уровень этого коэффициента плохо коррелирует со степенью анестезии. На сегодняшний день понятие общей анестезии не является феноменом «все в одном», при общей анестезии описаны различные варианты утраты когнитивных функций:

- Сохранение сознания с болевой чувствительностью
- Сохранение сознания и утрата болевой чувствительности
- «Разбудимость» - возможно выполнение простых команд, отсутствует продуктивный контакт и боль
- Элементы сознания с сохранением остаточных воспоминаний об операции
- Сознание отсутствует полностью

В силу наличия имплицитной памяти происходят психосоматические расстройства, включающие бессоницу, ночные кошмары, эмоциональные расстройства и посттравматический стресс.

Большое количество авторов, исследовавших анестетики, отмечают изменения ЭЭГ при их применении. С 1940-х годов известно, что анестетики снижают частоту ЭЭГ паттернов и повышают их амплитуду. При высоких дозах препарата паттерны ЭЭГ подавляются (изоэлектрическая линия с признаками высокочастотной активности), а при слишком высоких дозах – изоэлектрическая линия. Чтобы подсчитать замедление электроэнцефалографических паттернов отдельные ЭЭГ параметры, такие как частота спектрального края и частота медианы, вычисляются из энцефалограммы. ЭЭГ редко используется при обычных хирургических вмешательствах из-за снижения амплитуды сигнала и большого количества артефактов. Ранний клинический опыт в использовании анализа сигнала ЭЭГ не слишком достоверен. Чтобы оптимизировать простую интерпретацию ЭЭГ паттернов были разработаны специальные показатели. Наиболее часто используется биспектральный индекс (БИС), который складывается из так называемого силового спектра и биспектра (включая синхронизацию мозговых волн). БИС параметр измеряется от 100 до 0. У пациента в сознании БИС равен 100, в легкой седации - 70-80 и глубокой – 60-70. Уровень БИС, равный нулю, соответствует изолинии. Уровень 40-60 предполагает уровень, достаточный для проведения операции.

Альтернативным подходом при анализе ЭЭГ является выделение паттернов ответа на звуковые, соматосенсорные, визуальные и ноцицептивные раздражители. Многие исследования по определению глубины анестезии были сделаны с использованием вызванных слуховых потенциалов как ответ на слуховой раздражитель (оклик). Из-за малой интенсивности биоэлектрического сигнала, необходимо его вычисление в периоде от 30 до 120 сек, а также отделить СВП сигнал от основной ЭЭГ. СВП, генерируемые стволом мозга (менее 10 мсек) следуют за среднелатеральными слуховыми вызванными (ранними корковыми) потенциалами (СЛСВП) (10-100 мсек) и поздней корковой активностью, которые образуются во фронтальных отделах коры и прилегающих полях. Стволовые потенциалы (ранняя фаза акустического ответа) достаточно независимы от препаратов для общей анестезии, в то время как СЛСВП при общей анестезии подавляются. Во время анестезии персистенция этих потенциалов может свидетельствовать о недостаточной глубине анестезии с высоким риском эффекта «присутствия» пациента во время вмешательства. Используется СЛСВП – монитор для устранения трудностей выделения сигнала с использованием «модели ауторегрессивного внешнего раздражителя. АРВ». Уровень сознания измеряется в зависимости от структуры сигнала от 0 до 99, при этом при АРВ более 60 – пациент бодрствует, 40-60 – уровень сонливости, 40-30 – уровень поверхностной анестезии и менее 30 – уровень для хирургического вмешательства.

Несмотря на успехи в визуализации и измерении меры воздействия анестетиков на головной мозг, проблема «глубины анестезии» остается самой спорной и обсуждаемой проблемой. Тем не менее, остается надеяться, что измерение глубины анестезии станет доступно в общеанестезиологической практике.

То есть, подводя итоги, можно сказать, что критериями адекватности анестезии может являться сочетание:

- отсутствие сознания
- анальгезия
- амнезия
- подавление вегетативных реакций
- миорелаксация (при необходимости)

Одним из существенных вопросов остается возможность мониторирования этих компонентов.

Оценка уровня миорелаксации и степени подавления вегетативных реакций необходима и часто проводится в повседневной практике и не обсуждается в данной статье.

На сегодняшний день не существует специфических параметров для оценки уровня амнезии у анестезируемых пациентов и по мере восстановления сознания они могут вспомнить то, что происходило во время операции. Более сложные тесты применяются для оценки имплицитной памяти. Описано несколько случаев, когда подавление функции памяти при увеличении дозы анестетика коррелирует с изменением активности на электроэнцефалограмме. Возможно, что с помощью электроэнцефалографии можно предотвратить такие осложнения анестезии, как «эффект присутствия» и воспоминания во время операции.

Уровень анальгезии также нельзя оценить во время общей анестезии. Существует мнение, что ощущение боли возможно только при сохранении сознания, соответственно не существует методов проверки болевой чувствительности у пациента без сознания. Пока досконально не изучена потребность в анальгетиках во время хирургического вмешательства должен проводиться мониторинг, отслеживающий эффективность препаратов с анальгетическими свойствами.

Помимо главной цели – утраты сознания – назначенные анестетики должны обеспечивать критерии «адекватной анестезии». Сознание является высшей корковой функцией и лучшим вариантом оценки его утраты является динамика электроэнцефалограммы.

В настоящее время разработаны и представлены некоторые виды ЭЭГ и СВП – мониторов. Они отличаются алгоритмом вычисления параметров, используемых для анализа сигнала. Но на сегодняшний день не доказаны преимущества ни одной модели в измерении уровня седации и угнетения функций памяти. Тем не менее, скорее всего, только нейрофизиологический мониторинг может снизить уровень «эффекта присутствия», как одного из осложнений анестезии. Возможно, вскоре появится монитор «пробуждения», который позволит достоверно следить за уровнем сознания больного во время операции.

Литература

1. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW: Anesthesiology 1999:90: 1053-61
2. Gueuel AE: Inhalational anesthesia: A fundamental guide. New York, Macmillan, 1937
3. Kissin I; General Anesthetic action: An obsolete notion? Anesth Analg 1993; 76: 215-8
4. Prys-Roberls C: Anaesthesia: A practical or impossible construct? Br J Anaesth 1987:59: 1341-5
5. Quasha AL, Eger El, Tinker JH: Determination and applications of MAC. Anesthesiology 1980: 53: 315-34
6. Evans JM: Patients experiences oi awareness. Butterworth, London, 1987: 18-34
7. Russell IE: Intraoperative awareness and the isolated forearm technique. Br J Anaesth 1995: 75: 819-21
8. Jones JG: Perception and memory during general anaesthesia. Br J Anaesth 1994: 73: 31-37
9. Schaeter DE: Implicit knowledge: new perspectives on unconscious processes. Proc Nail Acad Sci U.S.A. 1992: S9
10. Kampil U: A primer for EEC! signal processing in anesthesia. Anesthesiology 1998: **89:** 908-1002
11. Can TJ, Glass, PS, Windsor A. Payne E, Rosow C, Sebel P, Manberg P: BIS Utility Study Group.Aneslhesiology 1997;S7: 808-15
12. Schwender D, Kun/.e-Kronawitter El, Dietrich *P,* Klasing S, Eorsi 14, Madler C: Br J Aneslh 1998; 80; 133-9
13. Fit van H. Jensen EW, Martinez P, Caminal P, Villar Eandeira JM: Acla Anaesthesiol Scanu 2002: **46:** 245-51
14. Stanski DR: Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD: Anesthesia; Churchill Eivingstone, Philadelphia 1999: 1087-116
15. Ghoneim MM. Block Rl: 1.earning and memory during anesthesia. An update. Anesthesiology 1997; S7: 387-410
16. Kerssens C", Eubke GH, Klein J, van uer Woerd A, Bonke B: Memory function during propofol and ailenianil anes thesia: predictive value ot individual differences. Anesthesiology 2002; 97: 382-9
17. Lubke GH. Kerssens C[1], Gershon RY, Sebel PS: Memory formation during general anesthesia for emergency cesarean sections. Aneslhesiology 2000; **92:** 1029-3

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА АНЕСТЕТИКОВ

Жан Манц (Париж, Франция)

Терапия ишемических поражений головного мозга в настоящее время остаётся неоднозначной. На данный момент нет клинических данных о повсеместно используемых препаратах, оказывающих значимый нейропротективный эффект по отношению к ишемическому повреждению. Тем не менее, большое количество результатов экспериментов подтверждают, что анестетики обладают, по крайней мере, кратковременным нейропротективным свойством как in vitro, так и in vivo на животных. В начале этой статьи резюмированы основные изменения в метаболизме головного мозга, происходящие при его ишемии/аноксии и гибели нейронов. Будут представлены некоторые экспериментальные данные, демонстрирующие нейропротективные свойства анестетиков in vitro и in vivo. В заключении будут обсуждены клиническая значимость данных открытий и перспектива их использования в будущем.

Патофизиология гипоксии, ишемии и гибели нейронов

В понимании последствий аноксии/ишемии мозга для метаболизма и жизнеспособности нейронов достигнут значительный прогресс.[1] Ухудшение кровотока и/или оксигенации головного мозга снижает продукцию АТФ и блокирует энергетически-зависимые процессы, такие как Na/K/АТФазный транспорт. При ишемической атаке блокируется активация АТФ-зависимых и кальций-активируемых K^+ каналов. Это приводит к первичной гиперполяризации нейронов и их электрическому «молчанию». Уменьшение транспорта калия приводит к его накоплению вне нейрона и последующей медленной деполяризации. Как только порог деполяризации достигнут, происходит снижение мембранного потенциала и массивное поступление в клетку Na и Ca. Освобождение экзотоксинов стимулирует глутамат нейросинапсов, активируя NMDA и AMPA рецепторы. Это увеличивает вход Na и Ca и вытеснение K из нейронов через глутамат-рецептор связанные катионные каналы.

В процессе ишемии концентрация цитозольного Ca значительно повышается вследствие активации NMDA и потенциал-зависимых Ca каналов, а также вследствие блокады Na/Ca транспорта и освобождения его из внутриклеточных запасов. Увеличение цитозольного Ca играет значительную роль в развитии ишемического повреждения и гибели нейрона – некроза и/или апоптоза, продукции свободных радикалов, диффузного нейронального повреждения и протеолиза. Суть некроза заключается в клеточной дезинтеграции с распространением на соседние нейроны. Апоптоз является физиологическим процессом элиминации нейрона, заложенным при эмбриональном развитии. В течение церебральной ишемии апоптоз активируется как запрограммированная гибель клетки, в отличие от некроза здесь не происходит повреждение смежных нейронов. Предполагается что он инициируется выходом из митохондрий цитохрома C, синтезирующего АТФ в присутствии кислорода. Процесс апоптоза регулируется про- и анти-апоптотическими факторами. Большую роль в ингибиции нейронального апоптоза играет фосфорилирование тирозина, активируемое факторами роста (NGF, BDNF).

Нейропротективные свойства анестетиков

Местные анестетики

Первой ступенью в ишемическом каскаде является приток натрия. Его предотвращение или снижение является нейропротективным механизмом. Способность местных анестетиков вместо подавления распространения потенциала действия блокировать изменения в токе натрия, индуцированные гипоксией, предполагает их нейропротективный эффект. Лидокаин блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы и защищает мозг от ишемического повреждения. В гиппокампе крыс, подвергнутых 10-ти минутной гипоксии, низкие концентра-

ции лидокаина и тетрадотоксина, блокируя ток натрия и деполяризацию, улучшали восстановление нейроцитов. Более высокие концентрации могут частично восстановить синтез АТФ, а также блокировать увеличение натриевого тока и деполяризацию, вызванных гипоксией. Однако, в условиях нормоксии они не подавляют нейрональную активность. Антиаритмическая доза лидокаина, введенная до, в течение или после транзиторной очаговой ишемии мозга, значительно уменьшает зону инфаркта и улучшает неврологический исход [1,3]. К данным эффектам также относится блокировка апоптоза в зоне полутени (одним из механизмов которого является высвобождение цитохрома С). Нейропротективные свойства лидокаина обнаружены у кардиохирургических больных. Mitchel с соавторами выявил лучшие исходы у пациентов, перенесших операции на аортальном и митральном клапанах. Wang с соавторами обнаружили раннее восстановление высших психических функций у больных [4]. Когнитивную дисфункцию связывают с развитием «немых» инфарктов мозга [5]. Таким образом, клинические и экспериментальные данные свидетельствуют в пользу применения лидокаина как нейропротектора у кардиохирургических больных.

Внутривенные анестетики

Барбитураты типа тиопентала и фенобарбитала улучшают восстановление нейроцитов после гипоксии. В гиппокампе крыс тиопентал уменьшает биохимические, электрофизиологические и морфологические изменения при гипоксии [1]. Также эти вещества снижают величину повреждений при ишемии центрального генеза, однако механизмы действия не выяснены. Они могут включать блок натриевых каналов, подавление входа кальция в клетку, снижение продукции свободных радикалов и цитотоксичности глутамата [6]. Некоторые из этих механизмов могут также составлять защитный эффект гипотермии.

Преишемическое содержание АТФ не влияет на постишемическое восстановление после гипоксии [7]. В то же время, высокие дозы барбитуратов могут оказывать иммунодепрессивный эффект, который вместе с негативным гемодинамическим свойством может снижать эффективность применения in vivo [8]. Таким образом, нет никакого убедительного свидетельства, чтобы утверждать, что тиопентал является клинически эффективным в защите мозга против ишемического повреждения. У нейрохирургических больных с внутричерепной гипертензией тиопентал может уменьшить мозговой кровоток и потребление тканями кислорода. Однако, кардиоваскулярная депрессия и длительная постмедикация после анестезии снижают практическую ценность барбитуратов. Тем не менее, применение тиопентала было оправдано у нейрохирургических пациентов, подвергающихся окклюзии церебральных сосудов более 10 минут.

Пропофол, подобно барбитуратам, снижает мозговой кровоток и потребление тканями кислорода, но его нейропротективные свойства при ишемии остаются спорными. Он не улучшает постгипоксическое восстановление нейроцитов in vitro. Однако пропофол улучшает восстановление культуры корковых нейронов после 90-минутного отсутствия глюкозо-кислородной смеси и подвергшихся реперфузии.

Этомидат также снижает церебральный метаболизм. Он уменьшает выход глутамата и допамина в течение мозговой ишемии, но никакой нейропротекции при этом не наблюдается. Кетамин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов демонстрирует мощный нейропротективный эффект в многочисленных экспериментах на животных in vitro и in vivo. К сожалению, подобно другим антагонистам NMDA-рецепторов он может быть нейротоксичным и нет никаких данных в пользу его клинического применения. Другой NMDA-антагонист ремацемид может предложить некоторую степень клинической нейропротекции.

Ингаляционные анестетики

Закись азота может усугубить ишемическое повреждение мозга. Подобно другим антагонистам NMDA-рецепторов, МК 801 и кетамину она имеет нейротоксический эффект, особенно критический в перинатальном периоде [11]. Длительное воздействие закиси азота вызывает гибель клеток коры головного мозга взрослых крыс. Этот эффект может быть предотвращен параллельным введением агонистов GABA-рецепторов, таких как бензодиазепины [12]. Учитывая действие на церебральный кровоток, насыщение тканей кислородом и внутричерепное давление закись азота не может быть рекомендована к использованию при ишемическом повреждении мозга.

Короткодействующий ксенон, хорошо толерантный антагонист NMDA-рецепторов демонстрировал хорошую нейропротекцию in vitro и in vivo, там где МК 801, закись азота и кетамин вызывали нейротоксичность. Он защищает мозг при очаговой транзиторной ишемии [13]. Нейропротективные эффекты при аноксии являются синергистичными с таковыми изофлюрана на модели нейроглиальной культуры [14]. Использование ксенона представляется многообещающим, но необходимо провести еще массу исследований для выяснения его действия на гемодинамику и церебральный метаболизм у людей.

Все ингаляционные анестетики (изофлюран, севофлюран и десфлюран) демонстрируют нейропротекцию in vitro и in vivo в экспериментальных моделях путем снижения пре- и постсинаптической цитоттоксичности глутамата [15-19]. В экспериментах на пластине гиппокампа крыс изофлюран оказывал нейропротективный эффект на 7-й и 15-й дни после ишемического повреждения. У собак изофлюран снижал гибель клеток в гиппокампе. Превентиляция с изофлюраном защищает от ишемии при окклюзии средней мозговой артерии – эффект, зависимый от активности АТФ-зависимых глибенкламид-чувствительных калиевых каналов. Итак, in vitro положительные свойства изофлюрана могут сохраняться в течение недель после инсульта. Есть сообщения (клинические и экспериментальные) о кардиопротективном эффекте превентиляции ингаляционными анестетиками при инфаркте миокарда. Если их превентиляционные эффекты также применимы к головному мозгу, то они неизбежно вызовут интерес в хирургии высокого риска, такая как кардиохирургия, но это требует исследований.

Перспективы для предотвращения и лечения ишемического повреждения мозга в периоперационном контексте

До настоящего времени большие исследования, пытающиеся демонстрировать фармакологическую нейропротекцию, произвели неутешительно маленькое сокращение заболеваемости и смертности. Это может быть обусловлено недостаточно убедительными экспериментальными данными, слабыми клиническими испытаниями, разнородностью пациентов, выбором времени введения препаратов, трудностями в доставке действующего агента к ишемизированной зоне [20]. Некоторые из исследований касаются анестетиков, используемых интраоперационно. Нейропротекторная эффективность ингаляционных анестетиков обусловлена их влиянием на мозговой кровоток, внутричерепное давление и насыщение тканей кислородом; их церебральный вазодилатирующий эффект исключает возможность применения у пациентов с серьезной внутричерепной гипертензией. Таким образом, несмотря на то, что ингаляционные анестетики показывают хорошие нейропротективные свойства in vitro, они не могут использоваться во многих экстренных нейрохирургических и нейрорадиологических процедурах. Нужно отметить, что их действие на фазу реперфузии и продукцию свободных радикалов требует дальнейшего изучения.

Однако, в некоторых клинических ситуациях анестетики могут защитить головной мозг от ишемии. Во время кардиологических операций лидокаин может защищать от развития нарушений высших психических функций, возникающих вследствие микроэмболизации. Ин-

галяционные анестетики, примененные до начала искусственного кровообращения, могут улучшить постоперационный неврологический исход. Ксенон может осуществить нейропротекцию. Но его влияние на церебральную гемодинамику остается до конца невыясненным. Использование анестетиков и/или других агентов (альбумин, эритропоэтин), умеренной гипотермии могут внести вклад в уменьшение ишемического повреждения мозга в анестезиях высокого риска.

Литература

1. Kass I. Brain metabolism and cerebral ischemia. Refresher Course ol' the Annual Meeting of the American Society ol Anesthesiologists. San Francisco. CA: 2003.
2. Raley-Susman KM. Kass IS. Cottrell JE. Newman KB. Chambers G. Wang J. Sodium influx and hypoxic damage to CAI pyramidal neurons in ral hippocampal slices. J Neurophysiol 2(X)I; 86: 2715-26
3. Lei B. Cottrell JE. Kass IS. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a ral model ol' transient local cerebral ischemia. Anesthesiology 200k 9?: 445-5 I
4. Buuerwonh J. Hammond JW. Lidocaine lor neuroprotection: more evidence of efficacy. Anesth Analg 2002: 95: 11.II-.4
5. Vermeer SE. Prins ND. den Heijer T. Hol'man A. Koudstaal PJ. Bretelcr M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2(X)3; 348: 1215-22
6. Popo\ic R. Liniger R. Bickler HE. Anesthetics and mild hypothermia similarly prevent hippocampal neuron death in an in vitro model of cerebral ischemia. Anesthesiology 2000: 92: 1343-9
7. Verhaegen M. iaizzo PA. Todd MM. A comparison of the effects of hypothermia, pentoburbital. and isoflurane on cerebral energy stores at the time of ischemic depolarization. Anesthesiology 1995: 82: 1209-15
X. Loop T. Liu Z. Humar M. Hoetrel A. Ber/ing A, Pahl HL, Geiger KK. Pannen BHJ. Thiopental inhibits the activation ol nuclear factor kB. Anesthesiology 2002; 96: 1202-13
9. Zhu H, Cottrell JE. Kass IS. The effect ol thiopental and propolbl on NMDA- and AMPA-mediated glutamatL- excitu-loxieity. Anesthesiology 1997; 87: 944-51
10. Vclly L. Guillet BA. Masmejcun FM. Nieoullon AL. Cruder NJ. Gouin FM. Pisano PM. Neuroprotective elleetx ol propol'ol in a model ol ischemic cortical cell cultures. Anesthesiology 2003; 99: 368-75
11. JcMovic-Todorovic V. Hartman RE. l/.umi Y. hensliol'l NO. Dikranian K. Zorumski CF. Oleny JW. Wo/niak HI'. Carls exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and pcrsN-tent learning deficits. J Neurosci 2003; 23: 876-82
12. Jevtovic-Todomvic V. Beats J, Bensholl N. Olney JW. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxid*.-kills neurons in adult rat brain. Neuroscience 2003; 122: 609-16
13. Honii HM. Yopkoo .N. Ma D. Warner OS. franks NP. Maze M, Grocott HP. The neuroprotective effect ol xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. Anesthesiology 2003: 99: X76-MI
14. Ma D. Hossuint M. Rajakumaraswamy N, Franks NP. Maze M. Combination of xenon and isoflurane producer a synergistic protective effect against oxygen-glucose deprivation injury ain a neuronal-glial co-culture model. Anesthesiology 2003: 99: 748-51
15. Sullivan BL. Leu D.Taylor DM. Fahlman CS. Bickler PR. Isoflurane prevents delayed cell death in an organotypic slice culture model of cerebral ischemia. Ancslhcsiology 2002: 96: 189-95.
16. Engelhard K. Wcrner C. Rceker W, Lu H, Mollcnberg O. Mielke L, Kochs E. Desflurane and isoflurane improve neu_rological outcome after incomplete cerebral ischemia in rats. Br J Anaesth 1999; 83: 415-21
17. Xiong L. Zheng Y. Wu M. Hou L, Zhu Z. Zhang X. Lu Z. Preconditioning with isofluranc produces dosc-dcpcndcnl neuroprotection via activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels after local cerebral ischemia in rats. Anesth Analg 2003: 96: 233-7
18. Matei G, Pavlik R. Me Cadden T, Cottrcll JE, Kass IS. Scvofluranc improves electrophysiological recovery of rat hip_pocampal slice CAI pyramidal neurons after hypoxia. J Neurosurg Ancsthesiol 2002; 14: 293-8
19. Do SH. Kamatehi GL. Washington JM, Zuo Z. Effects ol' volatile anesthetics on glutamale transporter excitatory ami-noacid transporter type 3. The role of Protein kinase C. Anesthesiology 2002: 96: 1492-7
20. Fisher M, Brott TG. Emerging therapies for acute ischemic stroke: new therapies on trial. Stroke 2003: 34: 350-61

ШКАЛЫ, НАСКОЛЬКО ОНИ ПОЛЕЗНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Руи Морено, Жозе Луис Ферейра (Лиссабон, Португалия)

Введение

В 1981 году William Knaus с соавторами представил систему классификации, основанную на физиологии для пациентов в критическом состоянии – Acute Physiology and Health Evaluation (APACHE), которая повлекла за собой значительные изменения в оценке и ведении реанимационных пациентов. В 1985 году классификация была упрощена (APACHE II) и вскоре стала использоваться как критерий сравнения во многих исследованиях. В первое время в интенсивной терапии использование статистических методов, основанных на данных пациента, полученных в первые 24 часа в отделении интенсивной терапии, позволяли предсказать прогнозируемую летальность у различных пациентов и сравнить тяжесть нарушений. В последнее время разработаны более удобные методики оценки, такие как Simplified Acute Physiology Score (SAPS) и Mortality Prediction Models (MPM), которые широко употребляются в настоящее время во всем мире.

В то же время некоторые исследователи опубликовали шкалы, разработанные для оценки и классификации органной дисфункции с учетом индивидуального состояния пациента. Наиболее современными являются: Multiple Organ Dysfunction Score (MODS), Logistic Organ Dysfunction Score (LOD) и Sequential Failure Assessment Score (SOFA). Эти два типа классификаций дополнены несколькими шкалами, разработанными для сестер, работающих с тяжелыми пациентами в отделении реанимации.

Уже более 25 лет эти классификации введены в клиническую практику и с тех пор не раз поднимался вопрос о методике оценки и их полезности. Целью обзора является объединить мнения о ценности данных шкал оценки в клинической практике.

Моделирование прогноза

С 1980 года разработано множество моделей для прогнозирования исхода. Наиболее широко распространенными в отделениях реанимации являются: Acute Physiology and Health Evaluation (APACHE), Simplified Acute Physiology Score (SAPS) и Mortality Prediction Models (MPM).

Все эти шкалы предназначены и утверждены для использования в течение первых 24 часов с момента поступления, а также оценка по этим шкалам сравнивается на момент поступления и выписки из стационара. Они не разработаны для повторной оценки статуса пациента, хотя в дальнейшем возможно оценить пациента по SAPS II или APACHE II, если это не было сделано во время пребывания пациента в отделении реанимации. Некоторые исследователи утверждают возможность применения этих шкал и в дальнейшем, с учетом некоторых корректив, но это до сих пор остается на уровне эксперимента. Наиболее современным вариантом таких шкал является последняя версия Simplified Acute Physiology Score (SAPS).

Так как эти шкалы составлялись с учетом данных большего числа пациентов, то они могут быть эффективны у пациентов с наиболее приближенными к усредненным параметрам. Региональные и международные отличия между группами пациентов могут значительно исказить результаты и поэтому необходимо адаптировать данные шкалы с учетом особенностей локальных популяций.

Доказано, что современные варианты шкал более эффективны, чем те, которые были разработаны раннее. Обе шкалы, и SAPS II, и APACHE II являются широко признанными и утвержденными и применение одной из них зависит от индивидуальных предпочтений. В

Европе более распространено применение SAPS II, хотя она и не является совершенным эталоном, но используется чаще, чем APACHE II или MPM.

Нецелесообразно использовать определение риска смерти для прогнозирования исхода у каждого пациента в отдельности. тем не менее, эти модели используются, преимущественно, в отделениях реанимации для отчета, оценки, сравнения данных внутри одного и между лечебными учреждениями, используя стандартизированный коэффициент смертности (СКС) или сумму баллов при оценке параметров, которые могут быть оценены у пациентов в тяжелом состоянии (возраст, сопутствующая патология, диагноз при поступлении, уровень нарушения витальных функций). СКС высчитывается из фактической и прогнозируемой смертности. Этот метод оценки подвергается серьезной критике и требует дополнительных пояснений. Какой из этих коэффициентов должен использоваться в реанимационном отделении и как интерпретировать полученные результаты? Большое значение имеет разделение пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Только тогда результаты возможно объединить и произвести оценку полученных результатов.

Шкалы органной дисфункции

Organ Failure Score была составлена Knaus и коллегами в 1985 году для оценки органной дисфункции у пациентов в критическом состоянии. Изначально более простая, оценивающая функцию работает/не работает, шкала была преобразована в комплексные системы оценки, такие как Multiple Organ Dysfunction Score, Logistic Organ Score и Sequential Failure Assessment Score. В них включена оценка гиперфункции органа и оценка полиорганной дисфункции или нарушение по стадиям: норма, дисфункция, выпадение функции. Целью этих шкал является не прогнозирование исхода, а оценка статуса пациента, за исключением Logistic Organ Score, которая включает прогноз смертности, основанный на данных пациента, с учетом нарушений функции органов в течении первых 24 часов пребывания в отделении реанимации. Они предназначены для описания динамики пациента, для каждодневного наблюдения. Они не являются противоположностью и альтернативой общим шкалам оценки тяжести, но при оценке динамики состояния пациента они более просты и удобны для использования. Однако по ним нельзя оценить дисфункцию всех органов и систем (в частности – желудочно-кишечную или иммунную систему).

Шкалы с учетом интенсивности работы медсестер

Определение интенсивности работы медсестры как косвенного показателя тяжести реанимационного больного предложил в 1974 году Cullen *и соавт.* С тех пор предложено несколько усовершенствованных и упрощенных шкал, например Therapeutic Interventional Scoring System (TISS), TISS-28 и Nine Equivalents of Nursing Manpouer Use Score (NEMS). В настоящее время эти оценочные шкалы играют большую роль в оценке степени тяжести состояния больного.

С учетом этих шкал возможно предположить недостаток медсестер и улучшить процесс ухода за пациентом с учетом его потребностей. Зная количество работы для младшего медицинского персонала в отделении реанимации, можно легко вычислить потребность в медсестрах для данного отделения.

Полезность этих шкал для прогностической оценки сомнительна, так как шкалы с моделированием прогноза являются более чувствительными и специфичными.

Заключение

На сегодняшний день, после 25-летнего опыта использования система шкал доказала свою эффективность при использовании в отделении реанимации. Для эффективного применения необходимо выбрать нужную шкалу оценки в зависимости от того, что вы хотите

сделать:оценить статус пациента, отследить динамику клинических изменений для оценки реанимационного больного, вычислить риск летального исхода, оценить эффективность лечения и разницу между оптимальными и реальными возможностями лечения в отделении (используя шкалу интенсивности работы медсестер). Эти шкалы при правильном применении имеют важное как клиническое, так и административное значение. Они помогают оценить не только то, что что-то не в порядке, но и что именно.

Литература

1. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 1981;9:591-7.
2. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-29.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Evaluating outcome from intensive care: A preliminary multihospital com-parison. Crit Care Med 1982;10:491-6.
4. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, et al. A Simplified Acute Physiologic Score for ICU patients. Crit Care Med 1984;12:975-7.
5. Lemeshow S, Teres D, Pastides H, et al. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objecti-vely derived weights. Crit Care Med 1985;13:519-25.
6. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991;100:1619-36.
7. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. JAMA 1993;270:2957-63.
8. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. JAMA 1993;270:2478-86.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 1985;202:685-93.
10. Marshall JC, Cook DA, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23:1638-52.
11. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. JAMA 1996;276:802-10.
12. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996;22:707-10.
13. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. Crit Care Med 1974;2:57-60.
14. Reis Miranda D, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS 28. items -Results from a multicenter study. Crit Care Med 1996;24:64-73.

ВЫБОР ВИДА АНЕСТЕЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ: ОБЩАЯ, РЕГИОНАЛЬНАЯ ИЛИ МЕСТНАЯ С СЕДАЦИЕЙ?

Й.Рэдер (Осло, Норвегия)

Выбор вида анестезии для амбулаторной хирургии должен проводиться с учетом безопасности, качества и экономичности.

В обзоре Warner и соавт., опубликованном в начале 90-х, сообщалось, что летальность при проведении более чем 45.000 амбулаторных операций практически не отличалась от летальности в контрольной группе, где никаких оперативных вмешательств не проводилось [1]. Сегодня на амбулаторной основе выполняется 60-70% всех плановых операций. Складывается отчетливая тенденция расширения показаний для амбулаторных операций на группы пациентов повышенного риска и пожилого возраста. Тем не менее недавний обзор 18.500 пациентов, проведенный датскими исследователями, выявил отсутствие летальности и анестезиологической заболеваемости (J.Engbaek). Нет сомнений, что выбор метода анестезии должен предусматривать полное отсутствие риска летальности и анестезиологической заболеваемости (морбидности) и учитывать факторы качества и финансовые затраты.

Наиболее важными аспектами качества являются быстрое пробуждение, отсутствие послеоперационных болей, тошноты и рвоты, а также побочных эффектов или дискомфорта, связанных с выбранным методом анестезии.

Вопросы экономичности в большой степени зависят от местных условий, т.е. цены препаратов и оборудования, величины оплаты труда персонала, организации и расположения отделения. Должны быть учтены и проанализированы общие экономические условия, например, не будет ли снижение затрат на анестезиологические препараты чревато дополнительными расходами на персонал и оснащение для послеоперационного наблюдения. Особенно важными экономическими соображениями при выборе метода анестезии являются риск продленного пребывания пациента в палате восстановления, непредвиденной госпитализации или регоспитализации после выписки.

Успех выбранного вида анестезии зависит также от косвенных факторов, таких как квалификация персонала, стандарты лечения, выбор доз препаратов, соответствующего мониторинга, адъювантов, методов послеоперационного обезболивания, профилактики тошноты и рвоты.

Региональные методы [2,3]

Региональные методы оказывают минимальное системное воздействие, позволяют сохранить контакт пациента с персоналом во время операции, обеспечивают надежное послеоперационное обезболивание [2]. При этом идеальный вариант нулевой летальности и анестезиологической морбидности после амбулаторных вмешательств [1] может в исключительно редких случаях сопровождаться серьезными осложнениями, такими как стойкое нарушение функции нерва [4], спинальная гематома и токсическое повреждение спинного мозга [5]. В работе французских исследователей сообщается о 56 серьезных осложнениях региональной анестезии в смешанной популяции 158.000 амбулаторных и стационарных пациентов [6]. В их число вошли 9 случаев остановки сердца во время спинальной анестезии, 12 случаев стойкого нарушения функции нервов после периферической блокады. Однако все они наблюдались у стационарных пациентов, находившихся в тяжелом состоянии,

Региональная анестезия позволила использовать в амбулаторной хирургии модель «скоростной магистрали», когда пациент переводится из операционной в предвыписной блок минуя отделение посленаркозного наблюдения (ОПНН) [7]. В недавнем обзоре, проведенном в 5 медицинских центрах США, указано, что в 90% случаев проводилась контролируемая ане-

стезия КА (англ.: MAC – monitored anesthesia care, местная анестезия с внутривенной седацией) с использованием модели «скоростной магистрали» в сравнении с 32% случаев общей анестезии [8]. При этом при проведении спинальной анестезии основную проблему составляли временные затраты, связанные с формированием регионального блока и увеличением периода восстановления из-за задержки самостоятельного мочеотделения или восстановления двигательной активности нижних конечностей [2]. В недавнем исследовании с участием 270 медицинских учреждений Великобритании при проведении цистоскопии или артроскопии коленного сустава в качестве основного метода использовалась общая анестезия с дополнительным использованием местной анестезии в 26% случаев цистоскопии и 77% случаев артроскопий [9].

Сферой, требующей значительного улучшения [10], до сих пор является послеоперационное обезболивание. Здесь региональные методы обладают несомненными преимуществами [10,11]. Поскольку региональная анальгезия предшествует хирургической травме, создаются условия для использования преимуществ предупреждающей (преэмптивной) анальгезии, вызывающей торможение формирования болевых рефлексов в центральной нервной системе. Тем не менее, обзор клинического использования предупреждающей анальгезии показывает, что упреждающий эффект наблюдается лишь при проведении продленной эпидуральной анестезии во время операции [12]. Можно предположить, что неутешительные результаты применения преэмптивной анальгезии в большинстве клинических исследований, возможно, были вызваны конструктивными недостатками исследовательских программ, т.к. результаты ряда работ, выполненных в последнее время, указывают на надежный упреждающий анальгетический эффект при заблаговременном назначении достаточно эффективных препаратов [13] или местной анестезии, продолжении их использования во время и после операции.

Применение местной анестезии позволяет уменьшить дозу опиоидных анальгетиков, что в свою очередь уменьшает частоту возникновения послеоперационных тошноты и рвоты, особенно в сравнении с общей анестезией [14]. От выбора анестезиологического пособия в ряде случаев зависит и частота развития послеоперационных нарушений познавательных (когнитивных) функций, которые чаще наблюдаются у пожилых пациентов и при длительных и сложных операциях [15]. При сравнении региональной анестезии с общей на основе рандомизированных методов исследования (P=0,06) отмечено, что степень выраженности данных нарушений ниже при региональных методах [16]. Однако ни одно из исследований не указывает причину данных изменений, т.е. являются ли они следствием операции или анестезии.

Местная анестезия с седацией или контролируемая анестезия (КА) в последнее время получает все большее распространение. Данная методика проста и экономична, может с успехом быть использоваться в модели «скоростной магистрали» [17]. Однако метод требует проведения тщательного наблюдения, чтобы предупредить передозировку местных анестетиков или депрессию дыхания вследствие побочных воздействий седативных препаратов.

Седация при использовании региональных методов показана при наличии болевых синдромов, беспокойства или личного желания пациента. При этом следует помнить, что седация может привести к развитию ряда нежелательных эффектов. В работе, посвященной исследованию региональной анестезии в сочетании с седацией пропофолом или ремифентанилом, Servin и соавт. показали, что использование ремифентанила чаще сопровождается дыхательной депрессией и послеоперационной рвотой, а с пропофолом чаще связаны интраоперационные болевые ощущения и замедление периода восстановления [18].

Препараты, применяемые в региональной анестезии, как правило, дешевле используемых в общей анестезии. Но при анализе экономической целесообразности региональной анестезии, принимая во внимание гладкое течение периода восстановления, отсутствие рвоты и болей, необходимо учитывать увеличение временных затрат, связанных с формированием

регионального блока и задержкой мочеотделения после спинальной анестезии. Общий экономический баланс находится в тесной зависимости от местных условий и может варьировать в больших пределах. В одном из исследований, где анестезия десфлюраном сравнивалась со спинальной анестезией при гистероскопии, последняя оказалась существенно экономичнее [19]. Другие авторы оценивали общие затраты на проведение спинальной и общей анестезии при гистероскопии как равноценные [20]. Тем не менее в исследованиях, где с успехом использовалась КА, т.е. местная анестезия с седацией, обычно демонстрировалась существенная экономия [21].

Общая анестезия

Общая анестезия с использованием современных препаратов характеризуется высокой степенью безопасности, быстрым наступлением, быстрым выходом, быстрым восстановлением и простотой применения. При этом существенную роль играет выбор методики общей анестезии: ингаляционный наркоз, внутривенная анестезия или их комбинация [22].

Ингаляционный наркоз

Хотя раздражающее воздействие севофлюрана на дыхательные пути невелико, а эффект наступает быстро, большой популярности препарат не получил. Дело в том, что период восстановления у севофлюрана иногда сопровождается возбуждением. К тому же в настоящее время обеспечение венозного доступа у детей и взрослых стало значительно легче за счет использования крема ЭМЛА [23]. При этом в сравнении с пропофолом восстановление после ингаляционного наркоза, особенно при использовании изофлюрана и десфлюрана, чаще сопровождается ознобом [24], послеоперационными тошнотой и рвотой [25]. Однако ингаляционные анестетики способны в лучшей степени обеспечить сохранение спонтанной респираторной активности и более быстрое первичное восстановление [26]. Однако последнее характерно только для первых 5-15 минут при непродолжительных вмешательствах, а современная методика сочетания ремифентанила с пропофолом практически сводит это преимущество на нет. На основании оценки течения периода восстановления сознания и респираторных функций после длительных операций продолжительностью более 2-3 часов десфлюран [27] считается предпочтительней севофлюрана.

Несмотря на противоречивые мнения, закись азота сохраняет популярность в амбулаторной практике из-за быстрого наступления эффекта, отсутствия депрессии дыхания, сочетанного анальгетического и гипнотического действия, способности снижать дозировку других анестетиков [28]. Одной из проблем использовании закиси азота является необходимость достаточно сложных и дорогих приспособлений для дозировки и отвода газа из операционной, что при относительно небольших затратах на каждый отдельный случай необходимо принимать в расчет стоимости общих капиталовложений.

Внутривенная анестезия

Краеугольным камнем современной амбулаторной внутривенной анестезии сегодня считается пропофол. Это объясняется быстрым восстановлением ясного сознания, часто сопровождающимся хорошим настроением, защитными свойствами препарата против тошноты и рвоты. В Европе для более точного дозирования пропофола широкое распространение получили серийно выпускаемые системы целевого контроля инфузии (TCI – target control infusion). Однако, поскольку встроенный в выпускаемую под торговой маркой Diprifusor систему алгоритм не способен обеспечить высокую точность дозировки [29], а предварительно заполненные пропофолом системы достаточно дороги, одно из проведенных недавно исследований показало, что специалист, обладающий достаточным клиническим опытом может существенно снизить расходы, используя инфузионные схемы введения «вручную» и обычный пропофол [30]. Тем не менее вопросы экономии возможно приведут к разработке новых

усовершенствованных алгоритмов для систем автоматизированной инфузии обычного пропофола. Другим перспективным направлением развития является разработка компьютерных программ для инфузионных насосов, которые смогут обеспечивать заданную эффективную концентрацию на месте действия по контролю концентрации препарата в плазме крови [31], что позволит более тщательно и быстро достигать желаемого воздействия. Одним из последних пополнений опиоидного арсенала анестезиолога стал ремифентанил, препарат, удобный для амбулаторной практики благодаря быстроте действия, сходной с альфентанилом, и непревзойденной скорости выведения, расчет которой ведется на минуты даже после использования больших доз и длительных операций. Впрочем, в последнее время появились сообщения о том, что у ряда пациентов после многочасовой инфузии или повторного введения данных сильных опиоидов развивается устойчивость, что приводит к необходимости назначения дополнительных доз препарата в послеоперационном периоде [32-34].

Нейромышечная блокада

Популярность миорелаксантов в современной амбулаторной хирургии заметно снижается. Практически все пациенты, направляемые для амбулаторных операций, поступают на голодный желудок, а большинство операций не требует глубокой релаксации. При этом широкое внедрение в практику ларингеальной маски (ЛМ) позволило уменьшить число эндотрахеальных наркозов [35]. Тем не менее при проведении ряда вмешательств требуется стопроцентная гарантия иммобилизации пациента (глазная и ушная хирургия, микрохирургия), а при других анестезиологи предпочитают проводить эндотрахеальный наркоз из соображений безопасности (тонзилэктомия, лапароскопия).

Адъювантные препараты

Современные анестетики позволяют пациенту просыпаться очень быстро. В связи с этим на первый план выходит проблема адекватного послеоперационного обезболивания. Для ее решения предлагается несколько вариантов, в частности, включать в премедикацию парацетамол или селективные СОХ-II НПВП, использовать для них, а также других традиционных НПВП внутривенный путь введения. Можно с успехом использовать возможность снижения интенсивности послеоперационной боли за счет местной анестезии операционной раны. В качестве альтернативы назначают также кортикостероиды, обладающие одновременно анальгетическими и антиэметическими свойствами. У пациентов с высокой степенью риска для профилактики послеоперационной рвоты можно применить антагонисты 5НТ3 [37]. Наиболее эффективным методом профилактики болей и послеоперационной рвоты является мультимодальный подход, т.е. использование препаратов различных групп с суммирующимся и синергическим действием.

Как сделать окончательный выбор метода в каждом конкретном случае?

Ни один из методов анестезии до настоящего времени не получил признания в качестве наиболее безопасного. Решение принимается из расчета максимального качества для пациента и минимальных экономических затрат для отделения. Показатель качества пациента включает ряд факторов, зависящих от личных предпочтений пациента, желания сохранить состояние бодрствования во время операции, страха инъекций, риска и устойчивости к побочным эффектам, таким как тошнота и рвота. Показатель экономичности определяется факторами, зависящими от условий отделения анестезиологии, закупочных цен, квалификации персонала, наличия помещения для вводного наркоза и проведения регионарной анестезии за пределами операционной, палаты послеоперационного восстановления.

Заключение

1. Для поверхностных хирургических вмешательств при минимальной хирургической инвазивности предпочтительней будет местная анестезия с минимальной седацией.
2. Для более длительных операций в зонах, где возможна региональная анестезия, а также при высокой вероятности интенсивных послеоперационноых болей рекомендуется проведение региональных блокад. То же относится к тем случаям, когда пациент предпочитает региональную анестезию или у него имеется предрасположенность к развитию послеоперационной тошноты и рвоты.
3. Для других хирургических вмешательств следует выбирать общую анестезию. В первую очередь это обусловлено снижением временных затрат и более легкой управляемостью. При этом необходимо предпринять соответствующие меры для профилактики болей и тошноты в послеоперационном периоде.

Литература

1. Warner MA, Shields SE, Chute CG: JAMA 1993; 270: 1437-41
2. Raeder J: Regional anaesthesia, Day Care Anaesthesia. Edited by Smith I. BMJ Books, 2000, pp 97-126
3. Dahl V, Raeder J: Regional anaesthesia in ambulatory surgery. Curr Opin Anaesthesiol 3 A.D.; 16: 471-6
4. Ben David B: Complications of regional anesthesia: an overview. Anesthesiol.Clin.North America. 2002; 20: 427-9, ix
5. Bromage PR. Acta Anaesthesiol.Scand. 1997; 41: 439-44
6. Auroy Y, Benhamou D, Mercier F: Major complications of regional anesthesia in France. Anesthesiology 2002; 97: 1274-80
7. Watkins AC, White PF: Fast-tracking after ambulatory surgery. J Perianesth.Nurs. 2001; 16: 379-87
8. Apfelbaum JL, Walawander CA, Korttila K. Anesthesiology 2002; 97: 6674
9. Payne K, Moore EW, Elliott RA, Moore JK, McHugh GA: Eur.J Anaesthesiol. 2003; 20: 325-30
10. Pavlin DJ, Chen C, Penaloza DA, Polissar NL, Buckley FP: Anesth.Analg. 2002; 95: 627-34, table
11. Dahl V, Gierloff C, Omland E, Raeder JC: Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1997 Nov;41(10):1341-5 1341-55
12. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: Anesthesiology 2002; 96: 725-41
13. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J: Anesth.Analg. 2002; 94: 55-9, table
14. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA, Warltier DC: Anesthesiology 2003; 98: 530-47
15. Moller JT, Gravenstein JS: International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet 1998; 351: 857-61
16. Rasmussen LS, Moller JT: Acta Anaesthesiol.Scand. 2003; 47: 260-6
17. White PF, Song D: Anesth.Analg. 1999; 88: 1069-72
18. Servin FS, Raeder JC, Marty J, Reite K, Martisson S, Wostyn L: Acta Anaesthesiol.Scand. 2002; 46: 309-15
19. Lennox PH, Chilvers C, Vaghadia H: Anesth.Analg. 2002; 94: 565-8
20. Danelli G, Berti M, Casati A, Albertin A, Deni F, Nobili F, Torri G: Eur.J Anaesthesiol. 2002; 19: 594-9
21. Li S, Li H, Huber PJ, Jr.: Anesthesiology 2000; 93: 1225-30
22. Raeder JC: Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1994 Nov;38(8):769-70 769-00
23. Beskow A, Westrin P: Acta Anaesthesiol.Scand. 1999; 43: 536-41
24. Holm EP, Sessler DI, Standl T, am Esch JS: Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl 1997; 111: 321-2
25. Hough MB, Sweeney B: Postoperative nausea and vomiting in arthroscopic day-case surgery: a comparison between desflurane and isoflurane. Anaesthesia 1998; 53: 910-4
26. Raeder JC, Mjaland O, Aasbo V, Grogaard B, Buanes T: Acta Anaesthesiol.Scand. 1998; 42: 106-10
27. Dupont J, Scherpereel P: Br.J Anaesth. 1999; 82: 355-9
28. Arellano RJ, Chung FF: Omission of nitrous oxide from a propofol-based anesthetic does not affect the recovery of women undergoing outpatient gynecologic surgery. Anesthesiology 2000; 93: 332-9
29. Hoymork SC: Bispectral index, predicted and measured drug levels of targetcontrolled infusions of remifentanil and propofol. Acta Anaesthesiol Scand. 2000; 44: 1138-44
30. Lehmann A, Boldt J, Thaler E, Piper S, Weisse U: Bispectral index in patients with target-controlled or manuallycontrolled infusion of propofol. Anesth.Analg. 2002; 95: 639-44, table
31. Struys MM, Mortier EP: Anesthesiology 2002; 96: 803-16
32. Guignard B, Chauvin M: Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2000; 93: 409-17
33. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST: Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. Can.J Anaesth. 1999; 46: 872-7
34. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. Anesthesiology 2000; 92: 465-72
35. Joshi GP, Inagaki Y, White PF, Taylor-Kennedy L, Wat LI, Gevirtz C, McCraney JM, McCulloch DA: Anesth.Analg. 1997; 85: 573-7
36. Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B: - Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. - Anesthesia & Analgesia 1998 Aug;87(2):319-23 1998; 319-233
37. Hagemann E, Halvorsen A, Holgersen O, Tveit T, Raeder JC: Intramuscular ephedrine reduces emesis during the first three hours after abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2000; 44: 107-11

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ

Дж. Ивани, А. Конио (Турин, Италия)

Одной из сложных задач в педиатрии по-прежнему является лечение боли у детей. Лечение боли должно иметь мультидисциплинарный подход и начинаться еще в предоперационном периоде.

Мы вошли в новое тысячелетие одновременно с плохими и хорошими новостями в этой области. К положительным моментам относится подтверждение и признание всеми такого факта, что даже недоношенные дети способны испытывать боль (1). Все нейрональные структуры, отвечающие за ноцицепцию, окончательно формируются к 24-й неделе гестационного периода. Сейчас мы знаем о наличии «болевой памяти», о ее возможности оказывать влияние на последующее восприятие боли у человека (2,3,4).

Плохая же новость заключается в том, что несмотря на все эти знания лечение послеоперационной боли у детей весьма часто носит неадекватный характер. Всем известно, что хирургический стресс и боль могут влиять на исходы оперативного вмешательства (осложнения, летальность, финансовые затраты) даже в «малой» хирургии. После выписки из стационара боль становится едва ли не главной проблемой для пациента (5).

Адекватное лечение боли всегда зависит от:

1. ее правильной оценки
2. пути введения анальгетиков
3. выбора препарата.

Для оценки боли у детей используются специальные тесты и шкалы. Выбор метода оценки боли у ребенка зависит прежде всего от его возраста (6). Дети школьного возраста могут самостоятельно охарактеризовать свою боль. У более младших детей при использовании вербальной оценки болевого синдрома врач может столкнуться с определенными трудностями.

У новорожденных, младенцев и детей дошкольного возраста с успехом применяются поведенческие и физиологические шкалы. В их основе лежит оценка таких параметров, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, потливость, плач, положение ребенка в постели и выражение лица.

Наибольшую популярность завоевали Шкала боли детской клиники Восточного Онтарио (CHEOPS), Объективная шкала боли Ганналлаха-Бродмана (OPS) и Шкала послеоперационной боли детей и новорожденных (CHIPPS).

У детей школьного возраста и подростков используется принцип самостоятельной оценки боли, выраженный в применении различных видов визуально-аналоговых шкал. Широко применяются проективные лицевые (с рядом детских личиков – от улыбающихся до страдающих и плачущих) и цветовые шкалы (от красного к зеленому, свидетельствующему о значительной боли).

Помните, что использование у детей различных шкал оценки боли существенно повышает качество ее лечения.

У детей доступны различные способы назначения анальгетиков. Наиболее часто используются пероральный и ректальный пути их введения (7). Внутривенная АКП применяется у детей старше 5-6 лет. В педиатрии при лечении боли с успехом могут использоваться аппликационная анестезия и инфильтрация раны местными анестетиками. Подкожное введение морфина, например, обеспечивает такой же эффект, как и внутривенное его назначение при небольшом расходе препарата и минимальном риске развития депрессии дыхания. Подкожный путь введения препаратов особенно важен у новорожденных, хронических больных или детей в критическом состоянии, у которых могут возникать проблемы с сосудистым доступом (8). Внутримышечное введение анальгетиков должно быть исключено, не столько из-за болезненности и возникновения пси-

хологического дискомфорта, сколько из-за непредсказуемости фармакокинетики препаратов при данном пути назначения.

Выбор препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами первой линии при лечении болевого синдрома и часто используются в комбинации с опиоидами и местными анестетиками. Такой мультимодальный подход к анальгетической терапии обеспечивает адекватную анальгезию при использовании меньших доз препаратов, чем при монотерапии. Действие НПВП связано с блокадой циклооксигеназы и уменьшением продукции тромбоксанов и простагландинов, что и обуславливает развитие их противовоспалительного, антипиретического и анальгетического эффектов. Они высокоэффективны при умеренной и слабой боли, снижают дозу опиоидных анальгетиков. Метаболизируются в печени и выводятся почками, в связи с чем должны с особой осторожностью использоваться у новорожденных, поскольку эти органы у них функционально еще недоразвиты.

К побочным эффектам НПВП следует отнести раздражение слизистой желудка и нарушение функции тромбоцитов. Для них всех характерен так называемый «эффект потолка», при превышении которого увеличивается только количество и частота осложнений.

Большинство НПВП может применяться перорально и ректально, тогда как для кеторолака и парацетамола существуют и внутривенные формы. Мы ждем данных исследований, посвященных применению у детей ингибиторов циклооксигеназы 2. Наиболее часто применяемым в педиатрии препаратом остается парацетамол. В недавно опубликованном исследовании (8) при назначении парацетамола в начальной дозе 40 мг/кг ректально, затем 20 мг/кг перорально и 30 мг/кг каждые 8 часов, продемонстрировано, что 90 мг парацетамола в сутки не являются достаточной анальгетической дозой, и порой требуются более высокие ректальные дозы препарата – до 100-120 мг/кг. Не забывайте, что побочные эффекты, возникающие при частом использовании парацетамола, связаны с его кумуляцией. У новорожденных доза парацетамола снижается до 40 мг/кг ректально и последующего перорального назначения по 30 мг/кг каждые 12 часов (8). Используемая во многих странах комбинация парацетамола с кодеином вызывает и поддерживает адекватную анальгезию, уменьшая частоту развития побочных эффектов. Кеторолак является еще одним НПВП, великолепно зарекомендовавшим себя при лечении болевого синдрома у детей. Рекомендуемая доза препарата 0,75 мг/кг обеспечивает анальгезию, сходную с введением морфина в дозе 0,1 мг/кг.

В целом, комбинация кеторолака и опиоидных анальгетиков позволяет существенно уменьшить потребность в последних, снизить частоту развития побочных эффектов и дисфункции ЖКТ. Для быстрого формирования анальгезии используется инъекционный водорастворимый раствор предшественника парацетамола пропацетамол (11). Также, помимо парацетамола и кеторолака, наиболее часто в детской практике применяется диклофенак.

Опиоиды является базисными препаратами для лечения выраженного послеоперационного болевого синдрома. Они взаимодействуют со специфическими рецепторами в ЦНС, блокируя высвобождение нейротрансмиттеров. Они могут назначаться перорально, ректально, внутривенно и спинально. Опиоиды не обладают «эффектом потолка» и вводятся до достижения адекватного уровня анальгезии. Главная опасность применения высоких доз опиоидов заключается в пропорциональном увеличении развития побочных эффектов: депрессии дыхания, тошноты и рвоты, кожного зуда, задержки мочи и нарушения моторной функции ЖКТ.

Развитие депрессии дыхания возможно даже через несколько часов после их введения, поэтому необходим тщательный мониторинг основных витальных параметров –частоты дыхания и сатурации, также как и степени седации, поскольку превышение дозы опиоидных анальгетиков вызывает угнетение сознания.

Золотым стандартом в лечении выраженной послеоперационной боли является морфин. Он вызывает периферическую вазодилатацию, что связано с его гистаминлиберирующим эффектом, но без выраженных сердечно-сосудистых эффектов. Депрессия дыхания, вызываемая морфином, обусловлена снижением чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксии. Дозировки препарата зависят от способа его введения:

подкожно – 0,01-0,02 мг/кг/час;
внутривенное введение – 0,02-0,1 мг/кг каждые 4-6 часов или нагрузочная доза 0,1-0,2 мг/кг и затем 0,01 мг/кг/час;
эпидуральное назначение – 0,03 мг/кг каждые 8 часов.
У новорожденных и младенцев дозы должны быть уменьшены.

Фентанил примерно в 100 раз сильнее морфина. Быстрое начало действия и короткий период полураспада определяют моментальное, но непродолжительное действие фентанила. При использовании в стандартных дозах (1-4 мкг/кг внутривенно) практически не влияет на сердечно-сосудистую систему. Медленное введение фентанила позволяет избежать развития многих побочных эффектов, как, например, ригидности грудной клетки. При эпидуральном введении фентанила в дозе 1-2 мкг/кг уменьшается общая доза местных анестетиков. Сейчас доступны и альтернативные лекарственные формы препарата. В некоторых странах, например, с успехом используются сосательные леденцы с фентанилом (8-10 мкг/кг).

Ремифентанил – синтетический опиоидный анальгетик, подвергающийся метаболизации плазменными эстеразами и имеющий более короткий период полураспада (3-5 минут). Весьма эффективный анальгетик, зарекомендовавший себя как в отделениях интенсивной терапии, так и в анестезиологии. Безопасен при использовании как у детей с печеночной и почечной патологией, так и у недоношенных. Короткая продолжительность действия ремифентанила после окончания его введения и при необходимости поддержания у пациента продленной анальгезии обуславливает выбор других, альтернативных методик обезболивания. Наш собственный опыт использования ремифентанила и данные ряда исследований, посвященных его применению в детской практике, свидетельствуют об адекватной анальгетической защите ребенка во время операции при дозах 0,5-1 мкг/кг/мин или 0,05-0,1 мкг/кг/час в послеоперационном периоде.

Другие два новых синтетических опиоида, альфентанил и суфентанил, редко используются в послеоперационном периоде.

Наиболее часто в хирургических отделениях для купирования незначительной и умеренной боли используется кодеин. Он назначается 3-4 раза в день в дозе 0,1-1 мг/кг. Может вызывать депрессию дыхания. Одновременное использование сиропа или свечей парацетамола обеспечивает адекватное обезболивание при уменьшении общей дозы кодеина.

Широкое применение в педиатрии находят методы регионарной анестезии. Для анальгезии при оперативных вмешательствах могут применяться центральные (эпидуральная и спинальная) и проводниковые блокады или местная анестезия. Для этого используются растворы местных анестетиков с различными адъювантами или без них. В зависимости от вида оперативного вмешательства и выраженности послеоперационной боли режимы введения препаратов могут варьировать от однократной инъекции до постоянной инфузии. Регионарная анестезия является наилучшим способом блокады хирургического стресса. При соблюдении специальных режимов введения все местные анестетики, используемые во взрослой практике, могут с успехом применяться и у детей. Для детей характерны определенные анатомические особенности нервных волокон. К ним, например, относятся меньший диаметр нервных волокон и небольшие расстояния между узлами и перехватами Ранвье. В свете этих особенностей ключом к проблеме эффективного и безопасного обезболивания в детской практике будет использование больших объемов растворов местных анестетиков в низких концентрациях.

Лидокаин и мепивакаин обычно применяются при непродолжительных оперативных вмешательствах и для купирования умеренной послеоперационной боли. Ропивакаин – новый амидный анестетик, характеризующийся меньшей системной токсичностью, чем бупивакаин, но и слабее его на 40% (12,13,14). Левобупивакаин зарекомендовал себя при лечении выраженного устойчивого болевого синдрома (15,16,17). Исследований, посвященных применению левобупивакаина и ропивакина у детей, еще недостаточно.

Дозы местных анестетиков для использования при регионарной анестезии у детей:

Методика однократного введения:

1% мепивакаин – 7-10 мг/кг,
0,25% бупивакаин – 2 или 2,5 мг/кг,
0,25% левобупивакаин – 2 или 2,5 мг/кг,
0,2% ропивакаин – 1,4 или 2 мг/кг

Постоянная инфузия через эпидуральной катетер:

0,125% бупивакаин, 0,125% левобупивакаин, 0,1% ропивакаин – 0,2 мг/кг/час
у новорожденных, 0,3-0,4 мг/кг/час у более старших детей

Продленная проводниковая блокада:

0,25% бупивакаин, 0,25% левобупивакаин, 0,2% ропивакаин – 0,2 мг/кг/час
у новорожденных и младенцев, 0,3-0,4 мг/кг/час у детей школьного возраста

Подкожная инфильтрационная анестезия:

0,25% бупивакаин – 0,5 мл/кг

Продолжительность действия однократной инъекции местных анестетиков весьма ограничена. Она используется только для поддержания анальгезии при кратковременных хирургических вмешательствах и не подходит в большой хирургии. Для пролонгирования анальгетического действия местные анестетики, как правило, используются с определенными адъювантами, что помимо усиления анальгетического эффекта снижает и риск развития системной токсичности. Препаратами выбора являются кетамин и клофелин (18,19).

Мы рекомендуем их использовать в дозе 1-2 мкг/кг или 3 мкг/кг в сутки в виде эпидуральной инфузии.

Литература

1. Anand KJ, Phil D, Mickey PR. Pain and its effects in the neonate and fetus
2. N.Engl.J.Med.1987;317:1321-1329
3. Wolf A. Pain,nocicecption and the developing infant.Paed Anaesth 1999;9:7-17
4. Taddio A,Katz J,Ilersich A,Koren G.The Lancet 1997;349:599-603.
5. Ivani G.Modification of the stress response by regional analgesia in children.In A Van Zundert ed:Highlights in paintherapy and regional anesthesia.VI.Barcelona,Permanyer Publications 1997:199-202
6. Wolf AR. Tears at bedtime: Br J Anaesth. 1999 Mar;82(3):319-20
7. Morton NS. Pain assessment in children. Paediatric Anaesthesia 1997; 7: 267-272.
8. Ivani G & DeNegri P.Techniques of continuous or intermittent analgesia. In Salvo I,Vidyasagar D (eds).Anaesthesia and Intensive Care in Neonates and Children.Milano, Springer Verlag 1999; 151-159
9. Anderson BJ. What we do not know about paracetamol in children . Paed Anaesth 1998.;8:451-460
10. Messeri A,Busoni P,Noccioli B et al Paediatr Anaesth 2003;13:574-578
11. Munro HM,Riegger LQ et al.Comparison of the analgesic and emetic properties of ketorolac and morhine for pediatric outpatients strabism surgery. Brit J Anaesth 1994;72:624-628
12. Granry JC,Monrigal JP et al . The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in childern after orthopaedic surgery. Paed Anaesth 1997;7:445-449
13. Morton NS. Ropivacaine in children. Br J Anaesth 2000;85:344-346
14. Ivani G, Mereto N, Lampugnani E, et al. Ropivacaine in paediatric surgery: preliminary results. Paediatr Anaesth 1998; 8:127-9.
15. Ivani G, Lampugnani E, Torre MA. et al Comparison of ropivacaine with bupivacaine for paediatric caudal block. Br J Anaesth 1998;81:247-248
16. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, et al. Anesth Analg 1999; 89: 647-9
17. Taylor R. The challenges of paediatric regional anaesthesia. Levobupivacaine forum abs.ESRA Congress Rome. 2000
18. Ivani G.; De Negri P.; Grossetti R.; Vercellino C.; Gagliardi F Levobupivacaine Vs Ropivacaine Vs Bupivacaine in Pediatric Caudal Anesthesia Anesthesiology 2001 suppl;95:A1238
19. Lee HM, Sanders GM. Caudal ropivacaine and ketamine for postoperative analgesia in children.Anaesthesia 2000;55:806-810
20. De Negri P,Ivani G,Visconti C et al How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children: S-ketamine vs clonidine. Paediatr Anaesth 2001 Paediatr Anaesth 2001; 11:679-684;

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ В ПЕДИАТРИИ

Луис Дж. Голдман (Мадрид, Испания)

Открытие особенностей фармакокинетики местных анестетиков у детей и совершенствование техники и методов регионарной анестезии обуславливают постоянно возрастающий интерес к применению их для послеоперационного обезболивания в педиатрии. В свою очередь, несмотря на то, что спинальная анестезия является адекватной альтернативой общей анестезии, у детей она используется редко. С увеличением частоты применения нейроаксиальных и проводниковых блокад в педиатрии увеличиваются и знания о возможных побочных эффектах и осложнениях, характерных для них.

В периодических изданиях по анестезиологии немало внимания уделено обзорам, посвященным осложнениям регионарной анестезии и клиническим случаям с их описанием. Все они в конечном итоге заставляют нас совершенствовать принятые в регионарной анестезии стандарты безопасности. Однако, не смотря на это, большинство анестезиологов имеют слабые представления о видах, причинах возникновения побочных эффектов и осложнений регионарной анестезии, мерах их профилактики и лечения. Истинная частота возникновения побочных эффектов или осложнений вероятно больше, чем это представляет нам современная литература. Независимый анализ группой экспертов с серьезной научной репутацией всей накопленной информации позволит сформировать соответствующую базу данных для формирования протоколов безопасности. Подобная методика используется в авиационной промышленности для оценки и реализации основ безопасности полетов. Данная методика положена в основу исследования, выполненного Auroy и сотр. (1). Организовав горячую телефонную линию и оценив случаи 4435 регионарных блокад, они не выявили ни одного тяжелого осложнения.

Тщательное соблюдение рекомендаций и протоколов проведения регионарной анестезии обеспечивает ее безопасность, особенно при выполнении молодыми анестезиологами. Регионарные блокады у детей должны выполняться в специально отведенных местах и обязательно детским анестезиологом. Анестезиологи стационаров смешанных или для взрослых располагают меньшим опытом проведения регионарной анестезии у детей, чем специалисты специализированных детских клиник.

В рекомендациях и стандартных протоколах отражены особенности осмотра пациента перед блокадой, показания к ней, выбор инструментария, местного анестетика и адъюванта, методика выполнения блокады, диагностика и лечение осложнений, а также профилактика и устранение возможных побочных эффектов.

Тактика проведения регионарной блокады, ее особенности должны быть подробно обсуждены во время предоперационного осмотра с родителями ребенка для получения информированного согласия. Абсолютными противопоказаниями являются воспалительные процессы зоны инъекции, наличие коагулопатии или лечение антикоагулянтами, гемодинамическая нестабильность или аллергические реакции на местные анестетики в анамнезе. Неврологические заболевания и аномалии развития позвоночника являются относительными противопоказаниями.

Показания к регионарной анестезии определяются типом оперативного вмешательства и опытом анестезиолога. Проводниковая анестезия характеризуется более низким риском возникновения системных побочных эффектов и осложнений, чем при нейроаксиальной блокаде. Ее использование обеспечивает адекватное управление болью.

К стандартным показаниям к регионарной анестезии относятся оперативные вмешательства в урологии, ортопедии и на нижнем этаже брюшной полости. Хирургический стресс

характеризуется циркуляторными, иммунологическими и метаболическими изменениями в организме пациента. Благодаря своей способности нивелировать данные отрицательные эффекты оперативного вмешательства наряду с формированием хорошей анальгезии без угнетения сознания и функции внешнего дыхания, что обеспечивает и возможность ранней экстубации больного, регионарная анестезия также может применяться в кардиохирургии (2). Опасность возникновения эпидуральной гематомы может стать причиной отказа от применения регионарной анестезии, однако, даже использование высоких доз опиоидов не всегда является адекватным методом модуляции хирургического стресса.

Нейроаксиальная блокада у детей обычно выполняется в условиях глубокой седации или общей анестезии, что увеличивает риск непреднамеренного повреждения спинного мозга или его корешков. Соблюдение определенных условий и рекомендаций позволяет снизить риск развития тяжелых неврологических повреждений. Они могут быть представлены следующим образом (3):

использование специальных игл и наборов;
медленное введение иглы с применением методики непрерывной идентификации эпидурального пространства;
при выполнении грудной или поясничной эпидуральной блокады необходимо помнить о том, что спинной мозг у детей оканчивается на уровне третьего поясничного позвонка;
при подозрении на травматизацию нервных окончаний от процедуры лучше отказаться;
при подозрении на травматизацию важен ранний и тщательный неврологический осмотр для своевременного выявления признаков повреждения и назначения соответствующей терапии.

Исследования Giaufre и других авторов (4,5,6) свидетельствует о низком риске возникновения неврологических осложнений у детей при выполнении эпидуральной блокады. Данные, свидетельствующие о незначительной частоте неврологических повреждений, связанных с регионарной анестезией, подтверждаются и в других исследованиях (7,8).

Местные анестетики обладают как кардио-, так и нейротоксичностью. Проводимые экспериментальные исследования свидетельствуют о низкой кардиотоксичности истинных энантомеров. И хотя в клинике это еще предстоит доказать, уже в нескольких сообщениях говорилось об отсутствии проявлений системной токсичности при непреднамеренном введении препаратов в чрезмерно больших дозах. В свою очередь, не смотря на наиболее благоприятный токсикологический профиль этих соединений, имеются данные о развитии побочных реакций у некоторых пациентов при их использовании. Поэтому требуются дальнейшие исследования для определения предельно безопасных доз этих препаратов. При использовании для каудальной анестезии 0,25% раствора ропивакаина и 0,25% раствора бупивакаина в дозах по 1 мл/кг не выявлено существенной разницы в их анальгетическом действии, однако, во втором случае клинически значимая моторная блокада возникала чаще (9).

Внутрисосудистое введение является крайне редким и легко предотвращаемым осложнением регионарной анестезии. Однако, оно может иметь весьма серьезные и печальные последствия. При применении раствора адреналина в качестве составляющей тест-дозы и непреднамеренном его внутрисосудистом введении частота сердечных сокращений увеличивается на 10 или более ударов, возрастает артериальное давление, и могут появляться изменения на ЭКГ-мониторе. Наиболее ярко эти изменения выражены при применении ингаляционных анестетиков. В то же время, отсутствие характерных гемодинамических изменений полностью не исключает вероятность внутрисосудистого введения. Общая анестезия маскирует признаки нейротоксичности бупивакаина, но по всей вероятности, усиливает чувствительность к нему миокарда. Возникающие нарушения ритма (нарушения атриовентрикулярной и желудочковой проводимости, «тахикардия пируэта» и желудочковая тахикардия) могут приводить к тяжелой депрессии сердечно-сосудистой системы (10).

В связи с этим всегда нужно быть готовым к оказанию реанимационной помощи в случаях массивного поступления препаратов в кровь при непреднамеренном внутрисосудистом введении или высокого распространения местного анестетика с развитием тотального спинального блока.

Для улучшения качества обезболивания, уменьшения общей дозы местного анестетика и риска развития побочных эффектов к их растворам обычно добавляются опиоиды. При комбинированном парентеральном введении опиоидных анальгетиков и седативных препаратов риск возникновения депрессии дыхания повышается. Эпидуральное введение клофелина в дозе 1 мкг/кг удлиняет действие бупивакаина и ропивакаина, но не вызывает выраженной седации у ребенка. В то же время, при использовании больших доз клофелина нередко возникает выраженный седативный эффект. Противопоказано использование инфильтрационной анестезии местными анестетиками с адреналином в зонах с терминальным кровоснабжением.

Для каждой пункции существует свой определенный набор инструментов. При использовании не предназначенных для выполнения блокады игл возникают технические трудности во время выполнении пункции и повышается риск повреждения спинного мозга или его корешков. Например, применение иглы без мандрена может привести к развитию эпидермоидных опухолей даже в спинальном канале (11).

При катетеризации эпидурального пространства не забывайте о соблюдении строжайшей асептики. Наряду с мониторингом основных физиологических параметров пациента, степени выраженности болевого синдрома и качества анальгезии, предупреждением развития или лечением побочных эффектов, уделяйте тщательное внимание проверке функционирования катетера и инфузионного насоса в случае его использования. Как правило, это обеспечивается участниками команды по лечению боли.

В последнее время много внимания уделяется анализу соотношения риска и выгоды при применении эпидуральной инфузии растворов местных анестетиков у детей (12). Как бы ни было, такого качества обезболивания, без существенного влияния на когнитивные функции пациента, что возможно именно при использовании регионарной анестезии, не достигнуть при применении других методов.

Методы регионарной анестезии прекрасно зарекомендовали себя и с успехом используются для обезболивания в педиатрии. Для ребенка наиболее адекватной является комбинация регионарной блокады с общей анестезией или глубокой седацией. Строгое следование протоколу или использование специальных рекомендаций уменьшает риск возникновения побочных эффектов или осложнений.

Литература

1. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C et al. Major complications of regional anesthesia in France. The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. Anesthesiology 2002; 97:1274-80.
2. Peterson KL, DeCampli WM, Pike NA, Robbins RC, Reitz BA. A report of two hundred twenty cases of regional anesthesia in pediatric cardiac surgery. Anesth Analg 2000; 90: 1014-1019.
3. Goldman LJ. Complications in Regional Anaesthesia. Paediatr Anaesth (editorial) 1995; 5:3-5.
4. Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anaesthesia in children: A one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. Anesth Analg 1996; 83:904-912.
5. Kasai T, Yaegashi K, Hirose M, Tanaka Y. Spinal cord injury in a child caused by an accidental dural puncture with a single-shot thoracic epidural needle. Anesth Analg. 2003; 96:65-7.
6. Rose JB. Spinal cord injury after single shot epidural anesthesia. Anesth Analg 2003; 96:3-6.
7. Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, Posner KL. Nerve injury associated with anesthesia. A closed claims analysis. Anesthesiology 1999; 90: 1062-1069.
8. Morray JP, Geiduscheck JM, Caplan RA et al. A comparison of pediatric and adult anesthesia closed malpractice claims. Anesthesiology 1993; 78:461-467.
9. Ivani G, De Negri P, Conio A. Comparison of racemic bupivacaine, ropivacaine and levo-bupivacaine for pediatric caudal anesthesia: Effects on postoperative anesthesia and motor block. Reg Anesth Pain Med 2002; 27:157-161.
10. Dalens BJ, Mazoit JX. Adverse effects of regional anaesthesia in children. Drug Saf 1998; 19:251-268.
11. Goldschneider KR, Brandom BW. The incidence of tissue coring during the performance of caudal injection in children. Reg Anesth Pain Med 1999; 24:553-556.
12. Chalkiadis G. The rise and the fall of continuous epidural infusion in children. Paediatr Anaesth (editorial) 2003; 13:91-93.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ АМБУЛАТОРНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ

Р. Говард (Лондон, Великобритания)

Введение

аспространённые хирургические вмешательства у детей зачастую выполняются в амбулаторных условиях; как в Объединённом королевстве, так и в США было подсчитано, что как минимум 50-60% стандартных педиатрических хирургических вмешательств выполняется таким образом. Считается, что амбулаторная хирургия является методом выбора у детей, так как она имеет психологические, социальные и экономические преимущества для детей и семьи, а также несёт экономическую выгоду для здравоохранения в целом.

Основная цель амбулаторной хирургии - развитие эффективной и безопасной хирургической службы, которая обеспечит минимальную послеоперационную заболеваемость, низкую частоту незапланированной госпитализации и высокий уровень помощи, который удовлетворял бы требованиям родителей и детей. Для достижения этих целей требуется тщательный скрининг и отбор пациентов, хорошая предоперационная подготовка, доброжелательное отношение к детям и располагающая обстановка в учреждении, а также высококвалифицированная многопрофильная команда врачей. С точки зрения анестезиологии, важную проблему составляют организационные требования с основным акцентом на предоперационной подготовке и лечение пациентов до состояния, которое бы позволяло выписать их из больницы. Это гораздо важнее, чем ведение дальнейшего послеоперационного периода, которое в большинстве случаев происходит в домашних условиях. В реальности обследование детей и семей, подвергшихся амбулаторным хирургическим вмешательствам и анестезии, показало, что основную проблему составляют послеоперационная боль, послеоперационная тошнота и рвота и поведенческие расстройства, которые зачастую возникают дома после выписки и по поводу которых было большое количество нареканий, требовавших улучшения этого аспекта помощи.

Боль

Лечение послеоперационной боли было практически определено как основное направление в амбулаторной анестезиологии. Неадекватное купирование болевого синдрома может встречаться как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде.

В стационаре анальгетиками зачастую пренебрегают, преследуя цель более раннего восстановления, раннего перехода пациентов из одного отделения в другое или раннюю выписку. Дома ожидается, что родители будут играть важную роль в лечении боли, но есть доказательства того, что они не могут выполнить эту функцию удовлетворительно без достойной поддержки со стороны врачей, которая часто не обеспечивается, не адекватна или ошибочна.

ПОТР (послеоперационная тошнота и рвота)

Причины и лечение ПОТР у детей были хорошо описаны ранее. Профилактика рвоты может быть дорогостоящей и представляется сомнительной, она показана пациентам из групп умеренного и высокого риска ПОТР; комбинация препаратов представляется более подходящей и эффективной, чем использование монотерапии, если учесть разнообразие механизмов развития ПОТР. Тошнота сложно диагностируется у маленьких детей и только рвота диагностируется и поддаётся лечению. Ондансетрон в дозе 50 мкг/кг является первой линией профилактики рвоты в различных возрастных группах. Дети в возрасте старше 3 лет имеют большую частоту развития рвоты, чем более старшие пациенты, половые различия

не проявляются вплоть до периода полового созревания. Хирургические вмешательства, наиболее часто сопровождающиеся рвотой у детей, включают операции по поводу косоглазия, тонзилэктомию, аденоидэктомию, орхидопексию и грыжесечение.

Поведенческие нарушения

Исследования показали, что нарушения поведения и сна у детей наблюдаются после амбулаторных хирургических вмешательств. Точные причины этих изменений в поведении и любых других отдалённых последствий до сих пор точно не определены. Тем не менее, такие явления зачастую неприятны для детей и родителей, поэтому должны предприниматься попытки уменьшить их с помощью хорошей предоперационной подготовки, адекватного периоперационного ведения и достойного лечения боли.

Основные принципы ведения послеоперационного периода

Ведение послеоперационного периода должно быть тщательно спланировано с самого начала оперативного вмешательства. Факторы, которые могут вызывать боль и болезненность в послеоперационном периоде, показаны в таблице 1. Многие процедуры, такие как аденоидэктомия, тонзилэктомия, обрезание, орхидопексия и коррекция косоглазия имеют хорошо изученные тенденции в послеоперационном периоде и профиль известных осложнений, которые помогают разработать протокол послеоперационного ведения. ПОТР ассоциирована с некоторыми анальгетиками, используемыми в послеоперационном периоде, большей частью опиоидами, а также с неадекватным обезболиванием, поведенческие нарушения уменьшают возможность адекватной анальгезии.

Таблица 1. Факторы, влияющие на послеоперационный период в амбулаторной хирургии

• Вид хирургического вмешательства
• Индивидуальные характеристики пациента
• Предоперационная подготовка пациента и родителей
• Премедикация
• Анестезия
• Анальгезия
• Профилактика и лечение тошноты и рвоты (ПОТР)
• Определение критериев выписки
• Качество исполнения послеоперационных предписаний
• Доступность приемлемых анальгетиков дома
• Обеспечение консультаций в послеоперационном периоде
• Контроль послеоперационного периода и аудит исходов

Анальгезия в амбулаторной хирургии должна быть эффективной, обеспечивать послеоперационный комфорт, но не вызывать или вызывать лишь незначительную седацию и послеоперационную тошноту и рвоту (ПОТР). На практике это означает ограничение или исключение использования длительно действующих седативных препаратов и опиоидов, а также поощрение использования техники местной анестезии. Используемые препараты, их доза, техника введения, временные интервалы и пути введения, всё это влияет на послеоперационный исход; сбалансированная анальгезия рекомендуется к использованию с целью достижения наибольшей эффективности и наименьших побочных эффектов. Таблица 2 приводит примеры анальгетиков, используемых для периоперационного лечения боли, их фармакология должна быть хорошо изучена врачами, работающими в амбулаторной хирургии. Работники

здравоохранения нуждаются в постоянном образовании и практике, так как они ответственны за то, чтобы анальгетики использовались эффективно, чтобы пациенты не чувствовали боли в период выздоровления и к моменту выписки из стационара. Они должны быть также уверены, что семьи обеспечены необходимой информацией, которая поможет им в дальнейшем лечении боли дома. Таблица 3. Послеоперационная боль должна поддаваться лечению анальгетиками, продающимися без рецепта, которые более безопасны и более доступны родителям в домашних условиях, в противном случае пригодность этой процедуры в условиях амбулаторной хирургии должна ставиться под вопрос или должна обеспечиваться специальными средствами и мерами. Домашний набор, содержащий анальгетики, отпечатанную инструкцию для семьи, телефоны консультативного центра, семейных групп поддержки и аудита эффективности лечения должны также улучшить качество послеоперационного ведения.

Таблица 2. Анальгетики и противорвотные препараты, используемые послеоперационно в амбулаторной хирургии

- Местные анестетики: бупивакаин, ропивакаин, лидокаин, аметокаин, прилокаин
- Парацетамол
- НПВП: ибупрофен, кетопрофен, диклофенак, кеторолак, пироксикам
- Слабые опиоиды: кодеин, трамадол, буторфанол
- Другие опиоиды: морфин, оксикодон, гидрокодон
- Противорвотные препараты: ондансетрон, дроперидол, циклизин, дексаметазон, перфеназин

Местные анестетики (МА)

Техника местной анестезии, проводимой в условиях общей анестезии до или после вмешательства, может уменьшить потребность в анестетиках в раннем послеоперационном периоде. Дальнейшая анальгезия продолжается пероральной, ректальной или парентеральной анальгезией (смотри ниже). Последующая анальгезия должна начинаться заранее, чтобы её эффекты развились до регрессии местной анестезии, иначе пациенты могут ощутить относительно более сильную боль в сравнении с той, которую бы они ощутили без МА. В силу того, что местная анестезия уменьшает потребность в опиоидах интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде, выраженность ПОТР также уменьшается. Практические руководства о том, как выполнять местную анестезию, могут быть найдены в учебных пособиях.

Таблица 3. Как получить дальнейшую помощь и совет после выписки из стационара

- Информация для родителей по лечению послеоперационной боли
- Локализация и интенсивность ожидаемой боли
- Ожидаемая длительность боли
- Их роль в лечении боли в домашних условиях
- Анальгезия, доза и частота введения
- Ожидаемые побочные эффекты анальгетиков

Инфильтрация операционной раны

Инфильтрация операционной раны может использоваться во многих ситуациях, особенно при проведении поверхностных вмешательств. Это простой и эффективный способ, но его пригодность ограничена необходимостью использования больших объёмов местных анестетиков и ограничением их дозы в связи с токсичностью. Инфильтрация была изучена при некоторых стандартных амбулаторных вмешательствах, таких как грыжесечение, глазная хирургия, стоматологическая хирургия и тонзилэктомия.

I Грыжесечение

При операциях по поводу паховой грыжи качество анальгезии после инфильтрации операционной раны бупивакаином сравнимо с каудальной анестезией или подвздошно-паховым блоком. Анальгезия после операций по поводу пупочной грыжи была достаточной и незначительно улучшалась дополнительным назначением кеторолака. Уровень бупивакаина в плазме после инфильтрации составлял 1,25 мг/кг и находился в нетоксическом диапазоне после пахового грыжесечения.

II Операции по коррекции косоглазия

Субконъюктивальная инфильтрация бупивакаином была такой же эффективной, как и ретробульбарная блокада после операций по поводу косоглазия. Подкапсульное введение лидокаина также улучшало раннюю послеоперационную анальгезию.

III Стоматологическая хирургия

Щёчная (нижнечелюстная) инфильтрация бупивакаином или мепивакаином была такой же эффективной, как и нижнечелюстной блок при консервативных стоматологических процедурах у детей, но не при экстракции зуба или пульпотомии.

IV Тонзилэктомия

Эффективность перитонзилярной инфильтрации местным анестетиком согласно последним опубликованным данным точно не известна. Wong с коллегами обнаружили, что инфильтрация перитонзилярного ложа 0,5% бупивакаином с адреналином 1:200 000 эффективно уменьшает раннюю послеоперационную боль. В противоположность этому, Stuart определил лишь умеренные эффекты 0,25% чистого бупивакаина и Schloem отметил, что 0,5% чистый бупивакаин неэффективен. Ранее Hugh и коллеги выяснили, что местная аппликация бупивакаина улучшает послеоперационные исходы, в том числе отсутствие боли в течение 6 часов.

Топическая местная анестезия

Крем лидокаина рекомендовался в качестве послеоперационного анальгетика после операции обрезания. EMLA также использовался для купирования боли после обрезания. Инстилляция лидокаина была эффективной в качестве обезболивания после миринготомии и пластики носа, но после пахового грыжесечения анальгезия была очень короткой по продолжительности.

Основные блокады нервов

I Блокада подвздошно-пахового, подвздошно-подчревного нервов

Хирургические вмешательства в паховой области включают грыжесечение, перевязку открытого влагалищного отростка и орхидопексию. Мошонка также иннервируется половой ветвью бедренно-полового нерва и разрез мошонки для фиксации яичка может потребовать

дополнительной анальгезии. Известные осложнения этой процедуры включают слабость четырёхглавой мышцы из-за блокады бедренного нерва и редкие случайные повреждения рядом расположенных структур, такие как перфорация толстой кишки. Fisher с соавт. исследовали безболевой промежуток после операции у пациентов, которым проводились блокады подвздошно-пахового нерва или каудальная эпидуральная анестезия, и не обнаружили разницы между качеством или эффективностью этих блоков. L-бупивакаин и ропивакаин оказались такими же эффективными при блокаде подвздошно-пахового нерва, как и бупивакаин.

II Блокада полового члена (блокада дорсального нерва)

Дистальная треть пениса иннервируется ветвями дорсального нерва, который легко может быть блокированным. Эта анальгезия является достаточной для проведения обрезания, коррекции незначительной гипоспадии и вмешательства в области входа в уретру. Блокада дорсального нерва также рекомендовалась для проведения неонатального обрезания, часто даже без общей анестезии. Блокада дорсального нерва является эффективным методом обезболивания после обрезания. Анальгезия, как было отмечено, длится в течение 24 часов. В сравнении с подкожной круговой блокадой пениса блокада дорсального нерва более надёжна и эффективна. Качество анальгезии было сходным с таковой при каудальной эпидуральной блокаде. Несколько более короткое время регрессии анестезии и отсутствие моторного блока при блокаде дорсального нерва могут также считаться преимуществами.

III Блокада инфра-орбитального нерва

Инфра-орбитальный нерв иннервирует верхнюю губу, нижнее веко и кожу щеки и носа. Односторонняя или двусторонняя блокада инфра-орбитального нерва может обеспечить послеоперационную анальгезию при операциях по поводу расщелины верхней губы и поверхностных вмешательствах в средней части лица. Возможны два вида доступа к нерву: чрескожный и внутриротовой. Внутриротовой блок с использованием 0,125% бупивакаина был более адекватным в сравнении с местной инфильтрацией у младенцев и детей в возрасте 4 – 20 месяцев.

IV Блокада большого ушного нерва

Этот блок легко осуществим и обеспечивает анальгезию ушной раковины, уменьшая боль и рвоту после отопластики.

V Каудальная эпидуральная блокада

Большое количество исследований, посвящённых каудальной анальгезии у детей, подтвердили эффективность и безопасность этой техники в опытных руках. Большое разнообразие препаратов и отсюда возможность различной протяжённости анальгезии, которая зависит от инъецированного объёма и возможно от веса и возраста пациента. Использование больших объёмов концентрированных растворов в попытке заблокировать брюшные дерматомы приводит к неприемлемой частоте серьёзных осложнений.

Однократная максимальная доза (2,5 мг/кг) каудально введённого бупивакина считается безопасной у детей по крайне мере в возрасте от 1 месяца. В неонатальном периоде существуют разногласия относительно порогов токсичности и рекомендуемых низших доз. Как бупивакаин, так и ропивакаин эффективно использовались при каудальной анальгезии, их низкая токсичность может способствовать увеличению безопасности этой техники.

Осложнения

Моторный блок после каудального введения бупивакаина связан с концентрацией раствора, концентрации препарата больше, чем 0,25%, вероятно, не требуются для анальгезии. На практике 0,25% растворы применимы для амбулаторной хирургии и хирургии одного дня, моторный блок при его наличии должен быть выявлен и родители должны быть соответственно оповещены. Большинство детей могут ходить через 1-2 часа после каудальной блокады 0,25% бупивакаином. Более низкие концентрации или дозы могут быть также эффективными. 0,125% и 0,2% растворы бупивакаина, как было выявлено, могут быть такими же эффективными, как и 0,25% раствор в некоторых ситуациях.

Каудальная анальгезия ассоциирована с редкой, но статистически значимой задержкой мочи после операции в сравнении с блоком полового члена при обрезании. При сравнении дозы 0,75 мл/кг 0,25% бупивакаина с или без адреналина при подвздошно-паховом блоке каудальная анальгезия не была связана со значительной задержкой мочеиспускания. Анальгезия является одним из многих факторов, которые влияют на время мочеиспускания, также как и предыдущая водная нагрузка, тип хирургического вмешательства, метод анестезии и продолжительность вмешательства.

Системные анальгетики

В таблице 4 представлены названия препаратов и дозы некоторых системных анальгетиков, наиболее часто используемых для лечения послеоперационной боли после амбулаторных хирургических вмешательств. Местные ограничения лицензирования препаратов могут означать, что некоторые анальгетики могут быть недоступными в отдельных странах или их дозировка и показания к применению могут отличаться. Системные анальгетики сгруппированы в три класса: парацетамол, НПВП и опиоиды; препараты различных классов могут использоваться совместно как часть мультимодальной техники. Этот подход имеет большое количество преимуществ, так как улучшает качество анальгезии, уменьшая количество побочных эффектов и увеличивая интервал между повторными введениями. При наличии боли, анальгетики должны вводиться « по часам » с постоянными интервалами. Первая доза большинства препаратов для послеоперационного обезболивания может вводиться перед проведением оперативного вмешательства как пероральная премедикация, внутривенно или ректально после индукции анестезии.

I Парацетамол/ Ацетаминофен

Низкая активность анальгетика при изолированном использовании, но гораздо большая эффективность при сочетании с НПВП и/или опиоидами. Парацетамол широко используется во всех возрастных группах и как анальгетик, и как антипиретик. Фармакокинетика парацетамола была хорошо изучена у детей, однако эти данные должны интерпретироваться с осторожностью из-за небольшого количества наблюдений в обоих исследованиях. Рекомендованная суточная доза также иногда уменьшается до 60 мг/кг/день в период новорожденности. Концентрации препарата в плазме широко варьируют в зависимости от пути введения, высокие изначальные концентрации отмечались при ректальном пути введения (таблица 4), гепатотоксичность является основным побочным эффектом. Дозировки менее 150 мг/кг/день очень редко сопровождаются токсичностью, но использование максимальных доз в течении более чем 5 дней не рекомендуется.

Таблица 4. Дозы и пути введения системных анальгетиков

Препарат	Класс анальгетиков	Пути введения	Дозы	Примечания
Парацетамол (ацетаминофен)	Антипиретик-анальгетик	Пероральный	90 мг/кг/день (15мг/кг/однокр)	60 мг/кг/день для новорожденных
		Ректально	90 мг/кг/день	Требуется нагрузочная доза, может потреб-ся более высокая поддер-я доза
		Внутривенно (пропарацетамол)	180 мг/кг/день	
Ибупрофен (5 мг/кг/однокр)	НПВП	Перорально	20 мг/кг/день	Макс 800 мг/сут
Диклофенак	НПВП	Перорально Ректально	3 мг/кг/день (1 мг/кг/однокр)	Макс 150 мг/сут
Кеторолак	НПВП	Перорально Внутривенно	0,5-1 мг/кг/одн 0,5 мг/кг/одн	Дозы могут варьировать в разных странах Макс доза 40 мг/сут
Кодеин	Опиоид	Перорально	1 мг/кг/одн	Низкая эффективность при замедленном метаболизме CYP2D6. Всегда комбинируется с парацетамолом.
		Ректально	1 мг/кг/одн	
Оксикодон	Опиоид	Перорально	0,2 мг/кг/однокр	
Гидрокодон	Опиоид	Перорально	0,2 мг/кг/однокр	
Трамадол	Опиоид	Перорально Внутривенно	1 мг/кг/однокр 1 мг/кг/однокр	Новый механизм действия.

II НПВП

Несмотря на то, что могут быть некоторые внутривидовые различия в реакции на НПВП, эти препараты широко используются поочерёдно для лечения острой боли. Выбор НПВП зависит от доступности и удобства. Некоторые препараты из этой группы были широко доступны в назначении и использовании у детей. НПВП не используются в период новорожденности. Доступно небольшое количество информации относительно токсичности НПВП у новорожденных, но в возрасте старше 6 месяцев они имеют такие же побочные эффекты, как и у детей старшего возраста. С осторожностью НПВП должны использоваться при наличии почечной патологии, тенденции к кровоточивости и наличии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. НПВП не должны использоваться при наличии аспирин индуцированной астмы, но вероятно безопасны у детей с астмой, вызванной другими причинами.

III Кодеин

Кодеин является слабым опиоидом, чья эффективность, как оказалось, значительно зависит от метаболизма морфина. Ферментативные системы, ответственные за этот метабо-

лизм, регулируются генетически и приспособительно, что означает, что у значительной части детей этот препарат может эффективно использоваться.

IV Оксикодон и гидрокодон

Полусинтетические опиоиды более эффективны, чем кодеин. Имеются формы для приёма внутрь, как таблетированные, так и жидкие, которые были рекомендованы для использования у детей. Оба этих препарата могут использоваться в комбинации с НПВП и ацетаминофеном.

V Трамадол

Этот новый анальгетик действует как на опиоидные рецепторы, так и имеет серотонинэргические и адренергические механизмы действия. Имеются пероральные и парентеральные формы, которые были исследованы у детей и признаны безопасными.

VI Новые анальгетики

Агонист α-2 адренорецепторов клонидин, как известно, имеет системные и спинальные анальгетические свойства. Он также обладает седативным и гипотензивным эффектами. Кетамин является конкурентным блокатором НМДА глютаматных рецепторов и вызывает развитие медиаторно-обусловленной центральной гиперчувствительности. Это вероятно объясняет его эффективность в лечении послеоперационной боли. Оба препарата способны пролонгировать анальгетические эффекты проводниковой анестезии, поэтому они потенциально интересны для использования в хирургии одного дня. Однако, они до сих пор достаточно не изучены применительно к детской практике, чтобы быть рекомендованными для использования в этих целях в настоящее время.

Литература

1. Brennan LJ. Modern day-care anaesthesia for children. Br J Anaesth. 1999;83:91-103.
2. Hannallah RS, Patel RI. The Ambulatory Anaesthesia Handbook. St. Louis; Mosby; 1995. p. 145-170.
3. Campbell IR, Johnstone JM. Arch Dis Child. 1988;63:415-47..
4. Thornes R. London: NAWCH on behalf of Caring for Children in the Health Services; 1991.
5. Fishkin S, Litman RS. Anesthesiol Clin North America. 2003;21:305-11.
6. Kokinsky E, Ostlund AL, Larsson LE. Paediatr Anaesth. 1999;9:243-251.
7. Grenier B, Dubreuil M, Meymat Y. Paediatr Anaesth. 1998;8:485-49.
8. Kotiniemi LH, Valanne J, Jokela R, Poukkula E. Anaesthesia. 1997;52:963-99.
9. Amanor-Boadu SD, Soaynnwo OA. West Afr J Med. 1997;16:223-226.
10. Howard RF. Current status of pain management in children. JAMA. 2003;290:2464-2469.
11. Wolf AR. Br J Anaesth. 1999;82:319-320.
12. Patel RI, Hannallah RS, Aregawi A, Patel KM. Anaesth Analg. 2001;92:918-922.
13. Tonz M, Herzig G, Kaiser G. Eur J Paediatr. 1999;158:984-988.
14. Warnock FF, Lander J,. Pain. 1998;75:37-45.
15. Finley GA, Forward SP, Fitzgerald P. Pain. 1996;64:83-7.
16. Kankkunen P, Pietila AM, Kokki H, Halonen P. Paediatr Anaesth. 2003;13:132-140.
17. Bartley JR, Connew AM. N Z Med J. 1994;107:451-42.
18. Rose JB, Watcha MF. Br J Anaesth. 1999;83:104-117.
19. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. Anaesth Analg. 2003;97:62-71.
20. Lerman J. Br J Anaesth. 1992;69:24S-32S.
21. Schmidt CK. Matern Child Nurs J. 1990;19:321-330.
22. Kotiniemi LH, Moilanen IK. Paediatr Anaesth. 1996;6:45-9.
23. Kotiniemi LH, Moilanen IK. Anaesthesia. 1997;52:970-96.
24. Howard RF. London: Bailliere Tindall; 1997. p. 657-676.
25. Kokinsky E, Larsson LE. Paediatr Anaesth. 2003;13:334-338.
26. Tuomilehto H, Ahonen R, Nuutinen J. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:1159-1164.
27. Sepponen K, Ahonen R, Kokki H. Pharm World Sci. 1998;20:66-72.
28. Getting the right start: Department of Health; 2003. Available at: www.doh.gov.uk/nsf/children/gettingtherightstart. Accessed January 20, 2004.
29. Marquardt HM, Razis PA. Br J Nurs. 1996;5:1114-1118.
30. Shah C, Shahab R, Robb P, Roy D. J Laryngol Otol. 2001;115:39-43.
31. Peutrell JM, Mather SJ. Oxford UK: Oxford University Press; 1997.
32. Howard RF. London: Arnold; 2002. p. 431-445.
33. Dalens B. Baltimore MA USA: Williams and Wilkins; 2003. p. 363-395.
34. Fell D,Derrington MC, Taylor E, Wandless JG. Anaesthesia. 1988;43:107-110.

35. Casey WF, Rice LJ, Hannallah RS, Norden JM, Guzzetta P. Anaesthesiology. 1990;72:637-69.
36. Reid MF, Harris R, Phillips PD, Barker I, Pereira NH, Bennett NR. Anaesthesia. 1987;42:658-661.
37. Graham SG, Wandless JG. Paediatr Anaesth. 1995;5:161-163.
38. Mobley KA, Wandless JG, Fell D. Anaesthesia. 1991;46:500-501.
39. Ates Y, Unal N, Cuhruk H, Erkan N. Reg Anaesth Pain Med. 1998;23:569-74.
40. Sheard RM, Mehta JS, Barry JS, Bunce C, Adams GW. J AAPOS. 2003;7:38-41.
41. Oulis CJ, Vadiakas GP, Vasilopoulou A. Paediatr Dent. 1996;18:301-35.
42. Sharaf AA. ASDC J Dent Child. 1997;64:276-81.
43. Hollis LJ, Burton MJ, Millar JM. Oxford: Update Software; 2000.
44. Wong AK, Bissonnette B, St-Louis PJ, Fear DW. Can J Anaesth. 1995;42:770-74.
45. Stuart JC, MacGregor FB, Cairns CS, Chandrachud HR. Anaesth Intensive Care. 1994;22:679-82.
46. Schoem SR, Watkins GL, Kuhn JJ, Thompson DH. Ear Nose Throat J. 1993;72:560-53.
47. Hung T, Moore-Gillon V, Hern J, Hinton A, Patel N. J Laryngol Otol. 2002;116:33-36.
48. Tree-Trakarn T, Pirayavaraporn S. Anaesthesiology. 1985;62:519-522.
49. Choi WY, Irwin MG, Hui TW, Lim HH, Chan KL. Anaesth Analg. 2003;96:396-9.
50. Lawhorn CD, Bower CM, Brown REJ, et al. Otorhinolaryngol. 1996;35:19-24.
51. Kokinsky E, Cassuto J, Sinclair R, Rubensson A, Nilsson K, Larsson LE. Acta Anaesthesiol Scand. 199;43:225-229.
52. Kuo MJ, Zeitoun H, MacNamara M, Wagstaff K, Carlin WV, Turner N. Clin Otolaryngol.1995;20:357-359.
53. Derric JL, Aun CS. Transient femoral nerve palsy after ilioinguinal block. Anaesth Intensive Care. 1996;24:115.
54. Johr M, Sossai R. Anaesth Analg. 1999;88:1051-1052.
55. Fisher QA, McComiskey CM, Hill JL, et al. Anaesth Analg. 1993;76:173-177.
56. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, et al. Anaesth Analg. 1999;89:647-649.
57. Dalens B, Ecoffey C, Joly A, et al. Paediatr Anaesth. 2001;11:415-420.
58. Snellman LW, Stang HJ. Paediatrics. 1995;95:705-78.
59. McGowan PR, May H, Molnar Z, Cunliffe M. Paediatr Anaesth. 1998;8:403-47.
60. Carlsson P, Svensson J. Acta Anaesthesiol Scand. 1984;28:432-44.
61. Holder KL, Peutrell JM, Weir PM. Regional anaesthesia for circumcision. Eur J Anaesthesiol. 1997;14:495-48.
62. Yeoman PM, Cooke R, Hain WR. Penile block for circumcision? Anaesthesia. 1983;38:862-86.
63. Vater M, Wandless J. Caudal or dorsal nerve block? Acta Anaesthesiol Scand. 1985;29:175-179.
64. Bosenberg AT, Kimble FW. Br J Anaesth. 1995;74:506-58.
65. Prabhu KP, Wig J, Grewal S. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1999;33:83-7.
66. Dalens B, Hasnaoui A. Caudal anaesthesia in paediatric surgery: success rate and adverse effects in 750 consecutive patients. Anaesth Analg. 1989;68:83-9.
67. Veyckemans F, Van Obbergh LJ, Gouverneur JM. Lessons from 1100 paediatric caudal blocks in a teaching hospital. Reg Anaesth. 1992;17:119-125.
68. Busoni P, Andreuccetti T. Anaesth Intensive Care. 1986;14:140-14.
69. McGown RG. Caudal analgesia in children. Anaesthesia. 1982;37:806-18.
70. Ivani G, Lampugnani E, Torre M, et al. Br J Anaesth. 1998;81:247-248.
71. Khalil S, Campos C, Farag AM, Vije H, Ritchey M, Chuang A. Caudal block in children: ropivacaine compared with bupivacaine. Anaesthesiology. 1999;91:1279-184.
72. Saint-Raimond S, O'Donovan F, Ecoffey C. Cah Anaesthesiol. 1990;38:246-28.
73. Wolf AR, Valley RD, Fear DW, Roy WL, Lerman J. Anaesthesiology. 1988;69:102-106.
74. Gunter GB, Dunn CM, Bennie JB, Pentecost DL, Bower RJ, Ternberg JL. Anaesthesiology. 1991;75:57-61.
75. Tay CL, Tan S. Anaesth Intensive Care.2002;30:55-59.
76. Baer GA, Rorarius MG, Kolehmainen S, Selin S. Anaesthesia. 1992;47:1078-1080.
77. Kokki H, Tuomilehto H, Tuovinen K. Br J Anaesth. 2000;85:836-840.
78. Southall D. London. BMJ Publications. 1997.
79. Howell TK. Paediatr Anaesth. 2000;10:344-35.
80. Short JA, Barr CA, Palmer CD, Goddard JM, Stack CG, Primhak RA. Use of diclofenac in children with asthma. Anaesthesia. 2000;55:334-337.
81. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. 2001;86:421-427.
82. Tobias JD. Paediatr Clin North AM. 2000;47:527-543.
83. Payne KA, Roelofse JA. Anaesth Prog. 1999;46:91-96.
84. Pendeville PE, Von MS, Dort JP, Veyckemans F. Eur J Anaesthesiol. 2000;17:576-582.
85. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Obara H. Clonidine in paediatric anaesthesia. 1999;9:187-202.
86. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain. 1999;82:111-125.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ТРАВМОЙ ГОЛОВЫ

Жиль Орлиаге (Париж, Франция)

Детский травматизм является одной из основных причин нетрудоспособности и смертности, а также большим ущербом для экономики стран по всему миру. Тупая травма наносится в 90% случаев, а травматическое повреждение головного мозга встречается в 85% случаев как изолированно, так и в сочетании с экстракраниальными повреждениями. Важнейшей задачей при ведении таких пациентов в раннем посттравматическом периоде является предотвращение вторичного кровоизлияния в поврежденные ткани мозга. Вторичное кровоизлияние зачастую является важнейшей причиной ухудшения неврологического прогноза. Следовательно, у таких пациентов, когда неотложное хирургическое вмешательство требуется менее, чем в 5% случаев, предпочтительнее стабилизировать гемодинамику, интубировать пациента на месте, чем транспортировать в критическом состоянии. Таких детей с травмой головы предпочтительнее транспортировать в специализированный педиатрический центр, чем в ближайшее лечебное учреждение.

Тактика при вторичных инсультах головного мозга у детей

Травматическое повреждение головного мозга может стать причиной как первичных, так и вторичных инсультов. Первичный инсульт обусловлен диффузным аксональным повреждением в сочетании с локальным контузионным очагом и/или гематомой. Вторичный инсульт, ишемический по своему происхождению, может быть вызван гипоксией, гиперкарбией, системной гипотонией, внутричерепной гипертензией и снижением перфузионного давления головного мозга. Многие исследователи доказали взаимосвязь между ранней артериальной гипотонией и гипоксией с ухудшением исхода у пациентов с травмой головы как детей, так и взрослых. Так как эти факторы развиваются, в основном, на догоспитальном этапе, их коррекция должна проводиться на месте. Было доказано, что предотвращение и ранняя интенсивная коррекция таких нарушений как гипоксия, гиперкарбия и гипотензия снижает смертность и улучшает неврологический исход после травматического повреждения мозга у детей.

Тактика при системной гипотонии

Развитие системной гипотонии должно быть диагностировано как можно раньше и должна быть начата инфузионная терапия, направленная на ее коррекцию. Нижняя допустимая граница систолического давления может быть определена по формуле: 70 мм рт.ст + (2*возраст в годах). Выбор оптимальной внутривенной инфузионной терапии для больных с черепно-мозговой травмой остается предметом споров. Использование больших объемов гипотонических растворов может вызвать отек головного мозга, повышение внутричерепного давления и снижение перфузионного давления. Для повышения системного артериального давления могут использоваться вазопрессоры. Дофамин в чистом виде или в сочетании с фенилэфрином может быть использован для поддержания перфузионного давления головного мозга.

Тактика при гипоксии и гиперкарбии

Система дыхания должна находиться под контролем в случае с детьми, имеющими оценку по шкале ком Глазго ниже 8 баллов для избежания гипоксемии, гиперкарбии и аспирации. Необходима хорошая адаптация пациента к аппарату ИВЛ, для чего требуется продленная седация. Седация также исключает резкие перепады внутричерепного давления. Интубация трахеи является наиболее приемлемым вариантом поддержания проходимости дыхательных путей и должна быть выполнена как можно быстрее. При этом применяется вариант быстрой индукции, за исключением случаев с предполагаемой трудной интубацией. Вариант быстрой индукции пропофолом или тиопенталом в сочетании с сукцинилхолином и опиоидами применяется у пациентов со стабильной гемодинамикой. Опиоиды не оказывают отрицательного влияния на внутричерепное давление, не вызывают изменений в системной гемодинамике, при этом могут предотвращать нежелательные рефлекторные реакции при

интубации. Тиопентал, так же как и пропофол противопоказаны у пациентов с нестабильной гемодинамикой. В данных случаях более показано применение кетамина, т.к. его стимулирующее влияние на внутричерепное давление не столь продолжительно, чтобы быть опасным. В настоящее время обсуждается безопасность и эффективность применения лигнокаина у детей для исключения реакций на интубацию. Пустой желудок можно обеспечить постановкой назогастрального зонда. По данным некоторых стран ранняя интубация трахеи возможна на догоспитальном этапе, что значительно улучшает исход у таких пациентов.

Перфузионное давление головного мозга у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой

Основная проблема при ведении детей с травматическим повреждением головного мозга является поддержание перфузионного давления не ниже определенного уровня, который может различаться в силу возрастных физиологических особенностей, системного артериального и внутричерепного давления. По некоторым методическим рекомендациям ведения тяжелой черепно-мозговой травмы у детей нижняя граница перфузионного давления должна быть не ниже 40 мм рт.ст (то есть поддерживаться на уровне между 40 и 65 мм рт.ст. в зависимости от возраста пациента). Для поддержания адекватного перфузионного давления, чтобы избежать вторичных ишемических повреждений, необходим оптимальный уровень артериального давления и снижение внутричерепного давления при его повышении.

Системное артериальное давление

Тяжелая черепно-мозговая травма часто сочетается с гипотонией и гиповолемией в связи с экстракраниальными повреждениями. В данном случае может потребоваться массивная инфузионная терапия для поддержания соответствующего внутрисосудистого объема и следовательно – системного артериального давления. Так как при черепно-мозговых травмах возможно нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и повреждение гематоэнцефалического барьера, то это может привести к повышению внутричерепного давления и отеку мозга. Выбор инфузионной терапии должен быть определен с учетом специфических характеристик гематоэнцефалического барьера. Перемещение воды из сосудистого русла происходит, в большей степени, под воздействием транскапиллярного градиента осмолярности, чем из-за онкотического коллоидного градиента, поэтому при сохраненном гематоэнцефалическом барьере незначительное снижение осмолярности плазмы может привести к повышению содержания воды в тканях мозга более, чем при значительнном снижении онкотического давления. Для первичной стабилизации гемодинамики в основном используются коллоидные растворы. В некоторых странах предпочтение отдается кристаллоидам. Преимущества по применению коллоидов и кристаллоидов до сих пор обсуждаются. Следует отметить, что один объем коллоидов замещает три объема кристаллоидов. Коллоидные растворы являются изоосмолярными и поэтому не вызывают отек мозга. Из кристаллоидов оптимальнее всего использовать изотоничные растворы, но не раствор Рингера-лактат. Начальная скорость инфузии коллоидов – 20 мл $кг^{-1}$ или 40 мл $кг^{-1}$ кристаллоидов. Также могут использоваться гипертонические растворы, особенно при гиповолемии в сочетании с повышением внутричерепного давления.

Клинические наблюдения демонстрируют зависимость между уровнем гипергликемии и тяжестью исхода у детей с черепно-мозговой травмой, поэтому не рекомендуется в раннем посттравматическом периоде внутривенное введение глюкозы. Однако недопустимо состояние гипогликемии, поэтому требуется тщательный мониторинг за уровнем глюкозы, не допуская гипо- и гипергликемического состояния. При сохраняющейся нестабильности гемодинамики, несмотря на достаточную волемическую поддержку, допустимо применение вазоактивных препаратов для поддержания перфузионного давления. Нестабильность гемодинамики с дилатацией периферических артерий встречается часто в период острой стрессорной фазы у детей и для купирования этого состояния возможно применение дофамина. При неэффективности дофамина можно использовать продленную инфузию эпинефрина.

Тактика при повышении внутричерепного давления

Основой ведения больных с черепно-мозговой травмой является контроль внутричерпного давления, так как его повышение может быть опасным осложнением течения травмы. Поэтому желателен мониторинг внутричерепного давления у детей с травмой при тяжелом повреждении головного мозга с оценкой по Шкале ком Глазго менее 8 баллов. Внутричерепное давление можно измерить как у пациента в сознании, так и под седацией или анестезией. У взрослых пациентов лечение внутричерепной гипертензии начинается при повышении цифр интракраниального давления более 20 мм рт. ст. Коррекция внутричерепной гипертензии должна производиться под непрерывным мониторингом внутричерепного и перфузионного давления. Первичные действия включают в себя: контроль температуры, исключение возможности тромбоза яремных вен и гиповолемии, поддержание нормоксии и нормокапнии, адекватную седацию и анальгезию. У пациентов с нормоволемией головной конец может быть поднят на 30 градусов, если при этом сохраняются адекватные параметры мониторинга внутричерепного и перфузионного давления. Если внутричерепное давление остается высоким несмотря на принятые первичные меры, должна быть назначена специфическая терапия, направленная на его снижение. Можно осуществить дренирование цереброспинальной жидкости, как вариант – через вентрикулярный доступ. Тем не менее, дренирование цереброспинальной жидкости у детей редко бывает эффективно из-за диффузного отека мозга с развитием блока желудочков. Следующим шагом является использование гиперосмолярных растворов. Маннитол (болюсная доза 0,25-1 г/кг при осмолярности сыворотки менее 320 мОсм/л) до сих пор является основой терапии, направленной на снижение повышенного внутричерепного давления как у детей, так и у взрослых с травматическим повреждением головного мозга. Впрочем, с недавнего времени у детей с такой травмой используются гипертонические растворы. Применение гипертонических растворов (постоянная инфузия 3% раствора со скоростью 0,1-1,0 мл/кг/час при ВЧД не более 20 мм рт.ст. и осмолярности сыворотки не выше 360 мОсм/л) оказалось более эффективным, чем использование маннитола, несмотря на ограниченный клинический опыт. В некоторых случаях гипертонические растворы могут быть удачной альтернативой, когда применение маннитола может быть опасным, например, у пациентов с гиповолемией. Следующим вопросом является использование легкой гипервентиляции. Недавние исследования в педиатрии показали, что венозная гиперемия, сопровождающая тяжелую травму головы, не настолько обычна у детей, как казалось раннее и, соответственно, возникли сомнения насчет безопасности легкой профилактической гипервентиляции ($PaCO_2 < 35$ мм рт. ст.) у данной группы пациентов. В связи с этим стоит избегать профилактической гипервентиляции у детей, а применение умеренной гипервентиляции возможно только в случае высокого ВЧД, резистентного к базовой терапии, люмбальной пункции и инфузии гиперосмолярных растворов. В случае высокого ВЧД, резистентного к вышеперечисленным методикам (если на КТ-снимках отсутствуют признаки дислокации), могут быть применены способы коррекции высокого ВЧД второго порядка. К ним относятся: интенсивная гипервентиляция (требующая мониторинга церебрального кровотока, сатурации венозной крови в яремных венах или оксигенации мозговой ткани во избежание ишемии головного мозга), применение больших доз барбитуратов, умеренная гипотермия (32-34 °С), люмбальная пункция и декомпрессивная краниотомия с дуропластикой. Декомпрессивная трепанация для лечения медикаментозно-резистентной внутричерепной гипертензии у детей с травмой головы используется по ограниченным показаниям. Они включают: диффузный отек головного мозга по данным КТ (в течении 48 часов после травмы), отсутствие эпизодов повышения ВЧД более 40 мм рт. ст. до хирургического вмешательства, оценка по Шкале Ком Глазго более 3 баллов, вторичное ухудшение состояния и дислокационный синдром. Дигидроэрготамин, обладающий выраженным веноконстрикторным действием, также может применяться при неконтролируемой внутричерепной гипертензии с гиперемией мозговой ткани в сочетании со злокачественным отеком мозга.

Тактика при экстракраниальных повреждениях

Детей с тяжелой черепно-мозговой травмой лучше, по возможности, транспортировать прямо в специализированный центр, а не просто в ближайшее лечебное учреждение. Если это невозможно, то ребенок должен быть транспортирован в отделение травмы для взрослых, желательно, с педиатрической специализацией. У детей с тяжелой ЧМТ сопутствующие повреждения должны вестись с особой тщательностью. Поэтому дети с тяжелой ЧМТ должны находиться в многопрофильном специализированном стационаре, где все повреждения могут быть диагностированы и корригированы одновременно. Классической ошибкой является концентрация внимания на церебральных повреждениях с недооценкой тяжести возможных абдоминальных кровотечений и роли повреждения легких с развитием дистресс-синдрома. Вот почему выживаемость детей после тяжелой сочетанной травмы гораздо выше в специализированных центрах.

Церебральный мониторинг

После экстренного радиологического исследования, если требуется срочное реанимационное лечение, очень важным является измерение церебрального перфузионного давления. Оно должно быть начато как можно скорее, особенно при оценке по Шкале Ком Глазго ниже 8 баллов и при отсутствии необходимости коррекции сопутствующих нарушений. Когда затруднен контроль ВЧД при его возможном быстром повышении необходим мониторинг ВЧД в сочетании с измерением оксигенации венозной крови в яремной луковице и транскраниальной доплерографией.

Заключение

Основной целью ведения детей с тяжелой черепно-мозговой травмой является предотвращение вторичных повреждений головного мозга. Одновременно требуется тщательный контроль за витальными функциями (не исключается возможность ИВЛ). Новая методика ведения включает использование препаратов для анестезии. Знание этих положений обязательно для педиатрического анестезиолога.

Литература

1. Orliaguet GA, Meyer PG, Blanot S, Jarreau MM, Charron B, Buisson C, et al. Anesth Analg 1998; 87: 537-42.
2. Suominen P, Kivioja A, Ohman J, Korpela R, Rintala R, Olkkola KT. Injury 1998; 29: 425-30.
3. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut R, du Coudray HEM, Goldstein B, et al. Pediatr Crit Care Med 2003; 4: S1-S75.
4. Kokoska ER, Smith GS, Pittman T, Weber TR. J Pediatr Surg 1998; 33: 333-8.
5. Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW. J Pediatr Surg 1993; 28: 310-4.
6. Meyer P, Legros C, Orliaguet G. Childs Nerv Syst 1999; 15: 732-9.
7. Orliaguet GA, Lejay M. Pediatric trauma patients. Current Opinion in Critical Care 1999; 5: 506-10.
8. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. J Trauma 1993; 34: 216-22.
9. Suominen P, Baillie C, Kivioja A, Korpela R, Rintala R, Silfvast T, et al. J Pediatr Surg 1998; 33: 1388-92.
10. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. Crit Care Med 1998; 26: 1265-70.
11. Astrup J. Drug therapy in head injury. Curent Opinion in Anaesthesiology 1991; 4: 653-6.
12. Jamali S, Ravussin P, Archer D, Goutallier D, Parker F, Ecoffey C. Anesth Analg 1996; 82: 600.
13. Scheinin B, Scheinin M, Vuorinen J, et al. Br J Anaesth 1989; 62: 385.
14. Albanese J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C. Anesthesiology 1997; 87: 1328-34.
15. Splinter WM. Can J Anaesth 1990; 37: 440.
16. Meyer G, Orliaguet G, Blanot S, Jarreau MM, Charron B, Sauverzac R, et al. Paediatr Anaesth 2000; 10: 253-60.
17. Chiaretti A, Piastra M, Pulitano S, Pietrini D, De Rosa G, Barbaro R, et al. Childs Nerv Syst 2002; 18: 129-36.
18. Michaud LJ, Rivara FP, Longstreth WT, Grady MS. J Trauma 1991; 31: 1356-1362.
19. Levin HS, Aldrich EF, Saydjari C, Eisenberg HM, Foulkes MA, Bellefleur M, et al. Neurosurgery 1992; 31: 435-43.
20. Chesnut RM, Marshall SB, Klauber MR, Marshall LF. Acta Neurochir Suppl 1993; 59: 121-5.
21. Skippen P, Seear M, Poskitt K, Kestle J, Cochrane D, Annich G, et al. Crit Care Med 1997; 25: 1402-9.
22. Orliaguet GA, Meyer PG, Renier D, Blanot S, Carli PA. Anesth Analg 1997; 85: 1218-20.
23. Meyer PG. Current Opinion in Anaesthesiology 1998; 11: 285-8.
24. Trabold F, Meyer PG, Blanot S, Carli PA, Orliaguet GA. Intensive Care Med 2003.

ТРАВМА ГОЛОВЫ У ДЕТЕЙ

Сульпицио Дж. Сориано (Бостон, США)

Обзор

Травматическое повреждение головы является одной из наименее изученных причин заболеваемости и смертности в педиатрии. Несмотря на опубликованные в литературе результаты лабораторных и клинических исследований, проведено только несколько научных работ, напрямую направленных на исследование патофизиологии травмы головы у детей и младенцев. Это обусловлено отсутствием большой базы данных по этому вопросу и этическими проблемами, связанными с педиатрическими пациентами. Целью этого обзора является демонстрация различий между детьми и взрослыми при травматическом повреждении головы и при травме головного мозга (Синдром Встряхнутого Ребенка - СВР).

При ведении педиатрической травмы требуется повышенное внимание к другим органам с целью снижения заболеваемости и смертности. При травме у детей часто встречаются повреждения головы, но возможны повреждения и других органов. Вторичные инсульты значительно осложняют течение травмы, поэтому должен соблюдаться базовый реанимационный алгоритм с подержанием проходимости дыхательных путей, спонтанного дыхания и адекватной микроциркуляции.

У детей с СВР зачастую наблюдаются множественные острые или хронические субдуральные гематомы. Также нужно во-время диагносцировать сопутствующие повреждения, переломы и абдоминальную травму. Краниотомия для эвакуации гематомы связана с высоким риском массивной кровопотери и воздушной эмболии. Послеоперационный период осложняется повышением внутричерепного давления и, в самых тяжелых случаях, требует диагностики смерти мозга.

Тактика ведения

Существует много работ по поводу возрастных различий в строении центральной нервной системы. Значительно отличается цереброваскулярная физиология и развитие костей черепа. Мозговой кровоток тесно связан с метаболизмом и они развиваются пропорционально сразу после рождения. Опытным путем установлено, что нормальное давление крови у новорожденных, поддерживаемое с помощью ауторегуляции, составляет 20-60 мм рт.ст. Это обусловлено низким уровнем церебрального метаболизма и низким давлением во время перинатального периода. Но гораздо более важно знать верхние и нижние пределы ауторегуляции давления. При нарушении ауторегуляции с развитием гипотонии повышается риск ишемических нарушений, а при гипертонии – внутрижелудочкового кровоизлияния. Нижний предел церебральной ауторегуляции одинаков у детей и взрослых. У детей младше 2 лет нижний предел артериального давления меньше, ввиду этого их резерв ауторегуляции снижен и, соответственно, у них высок риск развития церебральной ишемии. Важным отличием детей от взрослых является то, что большая часть сердечного выброса у них попадает в мозговой кровоток. Этот фактор повышает риск развития нестабильности гемодинамики при нейрохирургических вмешательствах. Так как отношение голова/тело выше у новорожденных и детей младшего возраста, травмы по типу ускорение/торможение встречаются чаще в педиатрической практике и ведут к развитию диффузного повреждения головного мозга и восходящих спинальных повреждений. Во избежание вторичных повреждений спинного мозга необходимо ограничить подвижность шейного отдела при реанимационных манипуляциях и рентген-диагностике.

Объем черепной коробки у новорожденных отличается нестабильностью из-за открытых родничков и незаращенных швов. Зачастую масс-эффект растущей опухоли или внутричерепного кровоизлияния нивелируется за счет расхождения швов и увеличения внутричереп-

ного объема. То есть у новорожденных с признаками внутричерепной гипертензии развилось уже достаточно тяжелое патологическое состояние. Впрочем, повышение внутричерепного давления, обусловленное массивным кровоизлиянием или обструкцией ликворопроводящих путей, опасно для жизни из-за маленького объема черепа новорожденного.

Реанимация

Травматическое повреждение мозга это прогрессирующий процесс, который не ограничивается первичной травмой. Развитие вторичных повреждений можно уменьшить путем коррекции гипотонии и гипоксии, которые часто осложняют течение травмы. Без сомнения, у пациентов при травме головы должен применяться алгоритм интенсивных реанимационных мероприятий. Впрочем, остается спорным вопрос о преимуществе догоспитальной эндотрахеальной интубации перед вентиляцией с помощью маски и мешка. При интубации не специалистом возникают технические трудности, связанные с физиологией пациента, что может привести к неудаче и усилить гипоксию.

Препараты для анестезии

При использовании 1 МАК ингаляционного анестетика (изофлюрана, севофлюрана или десфлюрана) возникает выраженное снижение церебрального перфузионного давления, которое обусловлено дозозависимым уменьшением среднего артериального давления. Наиболее часто используемой техникой анестезии в нейрохирургии является сочетание фентанила в дозе 2-5 мкг/кг/час внутривенно с закисью азота (70%) и низких доз изофлюрана (0,2-0,5%).

Проведение вспомогательной вентиляции легких у детей с травмой головного мозга требует седации для уменьшения кашлевого рефлекса и снятия возбуждения. Для этого используются препараты продленного действия, такие как диазепам, лоразепам, морфин и фентанил, но очень часто требуется быстрое выведение из седации для адекватной неврологической оценки. Пропофол относится к короткодействующим препаратам и может использоваться при необходимости быстрой смены уровня седации. Brej et al в своем исследовании отметили зависимость между длительным введением высоких доз пропофола и развитием недостаточности миокарда, так называемый «синдром введения пропофола». Достоверный механизм развития миопатии определить не удалось. Пока не выполнено проспективное изучение применения пропофола и не определен токсический эффект, рекомендуется не применять препарат в дозе более 3 мг/кг/час.

Инфузионная терапия

Гипотония часто ассоциируется с высоким уровнем смертности как у детей, так и у взрослых. Тяжелая абдоминальная травма и переломы длинных трубчатых костей, которые часто сочетаются с травмой головы, могут быть основной причиной массивной кровопотери. Для поддержания тканевой перфузии во время операционного периода ОЦК, по возможности, должен быть возмещен с помощью кристаллоидов или/и препаратов крови. Кровопотеря может вести к нарушениям коагуляции, которые потребуют специфической терапии компонентами крови. Гипотония, возникшая в результате травмы, требует интенсивной коррекции через широкопросветные внутривенные катетеры и восстановления дефицита ОЦК. Стабильность гемодинамики зависит от поддержания водно-электролитного баланса. Гемодилюция может привести к нестабильности гемодинамики с развитием коллаптоидного состояния. Оптимальным является режим нормоволемии. Во время оперативного вмешательства для поддержания ОЦК используется изотонический раствор из-за его легкой гиперосмолярности (308 ммоль/кг) и, теоретически, это уменьшает риск развития отека мозга. Но быстрая инфузия изотонического раствора (30 мл/кг/час) может привести к ацидозу. Добавление к инфузии раствора Рингера уменьшает этот эффект. Вопрос тактики инфузионной

терапии остается открытым. В некоторых случаях применение гипертонического раствора улучшает некоторые клинические показатели, но не уровень выживаемости.

Гипервентиляция и улучшение венозного дренажа путем поднятия головы помогает уменьшить отек мозговой ткани. При безуспешности этих мероприятий может быть использован маннитол в дозе 0,25-1,0 г/кг внутривенно. Это временно изменяет церебральный кровоток и увеличивает осмолярность сыворотки на 10-20 ммоль/кг. Повторное назначение маннитола может вести к выраженной гиперосмолярности сыворотки, почечной недостаточности и тяжелому отеку мозга. Фуросемид хорошо сочетается с маннитолом для уменьшения острого отека мозга и in vitro продемонстрировано предотвращение ребаунд-эффекта при его назначении. Все диуретики оказывают стимулирующее влияние на диурез и, тем самым, на объем внутрисосудистой жидкости.

Мониторинг внутричерепного давления

Многими клиническими исследованиями подтверждена необходимость мониторинга внутричерепного давления у детей и новорожденных с первичной оценкой по Шкале Глазго менее 8 баллов. У взрослых параметры гемодинамики должны поддерживаться на уровне: ВЧД не выше 20 мм рт.ст, церебральное перфузионное давление более 70-80 мм рт.ст. Эти параметры изменяются в зависимости от возраста. По результатам ретроспективных исследований ухудшение состояния вплоть до летального исхода происходит при повышении ВЧД выше 20 мм рт ст. Несмотря на то, что нижний уровень нормального ВЧД для детей и новорожденных зависит от возраста ребенка, верхний уровень «безопасного» ВЧД сравним с показателями взрослых пациентов. Впрочем, уровень «ниже 20 мм рт.ст» установлен искусственно и безопасный уровень повышения давления не исследован у педиатрических пациентов. Внутричерепное давление, измеряемое с помощью интравентрикулярного катетера и фиброоптического интрапаренхиматозного трансдюссера, достаточно удовлетворительно коррелируют. Преимуществом интравентрикулярного катетера является возможность эвакуации цереброспинальной жидкости. Следует отметить, что исследование Blaha и его коллег сообщает о 10% случаев кровоизлияний, связанных с установкой и использованием интрапаренхиматозного трансдьюссера.

Церебральное перфузионное давление

Одним из спорных вопросов при лечении педиатрических пациентов с травмой головы является поддержание церебральной перфузии. Две различные стратегии предложены Rosner и Lund. По ранней методике у взрослых уровень церебрального перфузионного давления поддерживался на уровне 70-80 мм рт.ст. с помощью инфузионной терапии и вазопрессоров, что в дальнейшем вело к развитию отека легких и РДС - синдрома. По методике Lund церебральный отек уменьшается через снижение капиллярного гидростатического давления, что совершенно противоположно тактике поддержания адекватного церебрального перфузионного давления. Третья методика, разработанная Robertson, по которой утверждается гетерогенность природы травматического повреждения головного мозга, терапия должна быть направлена на патофизиологическое звено повреждения.

Коррекция терапии должна проводиться на основании данных цереброваскулярного мониторинга. По данным нескольких исследований более низкое, чем у взрослых, церебральное перфузионное давление позволяет прогнозировать благоприятный исход. Downard и соавт. на примере исследования 188 случаев детей с тяжелой травмой головы показали, что при повышении центрального перфузионного давления выше 40 мм рт.ст. выживаемость равнялась нулю. По данным бразильских исследователей у детей с тяжелой травмой головы выживаемость выше при низком ВЧД и высоком церебральном перфузионном давлении. Уровень церебрального перфузионного давления выше 40 мм рт.ст. достоверно улучшает исход

у педиатрических пациентов. Но необходимо дальнейшее исследование более низких уровней церебрального перфузионного давления.

Декомпрессивная краниотомия

Для снижения повышенного внутричерепного давления, резистентного к медикаментозной терапии, может быть использовано проведение декомпрессивной краниотомии. Taylor и соавт. изучали эффективность трепанации, проведенной в течение первых 24 часов после травмы. По полученным данным, после трепанации значительно снижается ВЧД и улучшаются результаты исходов, наблюдаемых через 6 месяцев. Cho и соавт. исследовали эффективность бифронтальной и фронтотемпоральной краниотомии при лечении рефрактерной внутричерепной гипертензии, обусловленной Синдромом Встряхнутого Ребенка. По их результатам смертность значительно ниже в группе детей, которым выполнена краниотомия, чем в группе, которая велась только консервативно. Несмотря на то, что оперативное вмешательство является тяжелой процедурой, наблюдается уменьшение внутричерепной гипертензии и улучшение исхода, как у детей, так и у взрослых.

Выводы

Ведение детей с травмой головы основано на гораздо меньшем количестве исследований, чем у взрослых пациентов. Тактика ведения детей с тяжелой черепно-мозговой травмой находится в стадии разработки. Но возможно использование протокола ведения взрослых с подобной травмой, учитывая особенности возрастной цереброваскулярной физиологии и анатомии.

Литература

1. Moller JT, Johannessen NW, Berg H, Espersen K, Larsen LE. Br J Anaesth 1991; 66: 437-44.
2. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Lancet 1998; 351: 857-861.
3. Greif R, Akca O, Horn E-P, Kurz A, Sessler DI. N Engl J Med 2000; 342: 161-7.
4. Hedenstierna G, Rothen HU. J Clin Monit Comput 2000; 16: 329-35.
5. Magnusson L, Spahn DR. Br J Anaesth 2003; 91: 61-72.
6. Duggan M, McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Ackerley C, and Kavanagh BP. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1633-40.
7. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. Acta Radiologica 1995; 36: 626-32.
8. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G. Br J Anaesth 1991; 66: 423-32.
9. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Br J Anaesth 1993; 71: 788-95.
10. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Br J Anaesth 1998; 81: 681-6.
11. Lichtheim L.. Archiv fur Experimentelle Pathologie und Pharmacologie 1879; 10:54-100.
12. Nunn JF. Anesthesiology 2003, 98: 258-9.
13. Eichenberger A, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L. Anesth Analg 2002, 95: 178892.
14. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Lancet 1995; 345: 1387-91.
15. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Anesthesiology 2003; 98: 28-33.
16. Rothen H U, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G. Anesthesiology 1995; 82: 832-842.
17. Nunes S, Rothen HU, Brander L, Takala J, Jakob SM. Anesth Analg 2004; in press.
18. Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. Br J Anaesth 1999; 82: 8-13.
19. Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, Brismar B, Strandberg A, Berg B, Hedenstierna G. Eur Respir J 1991; 4: 1106-16.
20. Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Acta Anaesthiol Scand 1999; 43: 295-301.
21. Rusca M, Proietti S, Schnyder S, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn D, Magnusson L. Anesth Analg 2003; 97: 1835-9.
22. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 4: 1095-1103.
23. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. Anesth Analg 1998; 86: 598-612.
24. Nielsen KG, Holte K, Kehlet H. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47: 1270-5.
25. Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Anderson T, Strandberg A, Brismar B. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. Anesthesiology. 1994 Apr;80(4):751-60.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ В ПЕДИАТРИИ

Олли Меретойя (Хельсинки, Финляндия)

Статья акцентирует внимание на особенностях возрастной фармакокинетики и фармакодинамики анестетических препаратов, используемых для общей анестезии у детей. Препараты для анестезии разделены на летучие и внутривенные анестетики.

Летучие анестетики

Базовая фармакология

Не только необходимая концентрация ингаляционного анестетика, необходимого для индукции, сколько метаболизм препарата зависит от возраста пациента. Самый высокий уровень МАК наблюдается у детей 6-12 месяцев, при этом уровень МАК для новорожденных сравним с уровнем МАК для взрослых пациентов. Только у севофлюрана МАК одинакова для новорожденных и детей младшего возраста. В основном, соотношение доза/эффект у всех анестетиков различно: для МАК равном 1,0 ЭД 50, при этом ЭД 95 достигается при МАК равном 1,2. Впрочем, концентрация препарата зависит от особенностей хирургического вмешательства, для которого осуществляется анестезия. То есть 1,0 МАК достаточна при использовании ларингеальной маски, но при эндотрахеальной интубации требуется 1,4 МАК.

Элиминация всех ингаляционных анестетиков зависит от нескольких возрастных факторов. У новорожденных при высоких концентрациях закиси азота во вдыхаемой смеси альвеолярная концентрация анестетика растет гораздо быстрее, чем у взрослых. Более важно то, что из-за высокого уровня альвеолярной вентиляции по сравнению с объемом мертвого пространства у новорожденных и детей элиминация ингаляционных анестетиков происходит быстрее, чем у взрослых. У детей, по сравнению со взрослыми, большая часть сердечного выброса поступает в сосуды головного мозга, поэтому равномерное перераспределение препарата у детей происходит гораздо быстрее. Кроме того, большую роль в быстром и равномерном распределении препарата играет то, что растворимость ингаляционных анестетиков в крови несколько ниже, а в тканях значительно ниже у детей и новорожденных.

При использовании закрытого контура необходимо знать несколько основных показателей. Сумма времени на заполнение контура и функционального мертвого пространства составляет некоторую временную константу (Т). Если эти объемы сравнимы с газовым потоком в минуту (например, 3 литра и 3 литра в минуту), то Т=1. При Т равном 1 объем циркулирующего свежего воздуха должен быть равен 63%, если Т=2 86% и при Т=3 95%. Это означает, что если концентрация испарителя установлена от 0 до 7%, тогда циркулирующая концентрация должна быть 4,4%, 6,0% и 6,6% соответственно на 1, 2 и 3 минутах.

Метаболизм

Метаболизм ингаляционных анестетиков одинаков у взрослого человека и у новорожденных. С помощью ферментной системы цитохрома С450 происходит образование неорганических (из севофлюрана, энфлюрана) и органических (из галотана) фтористых соединений. Метаболизм анестетиков в печени становится интенсивнее от периода новорожденности до взрослого. Самый высокий уровень метаболизма у галотана (20%), намного ниже у севофлюрана (5%) и самый низкий у изофлюрана (0,2%) и десфлюрана (0,02%).

Наибольшее дозозависимое количество фтористых соединений образуется при метаболизме севофлюрана, которое одинаково у детей и у взрослых. Данных о почечной токсично-

сти неорганических фтористых метаболитов севофлюрана нет, поэтому он может быть использован у детей с умеренной почечной недостаточностью.

Печеночная токсичность галотана у детей очень невелика и не имеется противопоказаний для повторной анестезии галотаном. Описано очень малое количество случаев токсического влияния на печень и для других ингаляционных анестетиков.

Клинический эффект

Сочетание с закисью азота потенцирует эффект ингаляционных анестетиков как у детей, так и у взрослых. При этом потребность в севофлюране и десфлюране уменьшается гораздо больше по сравнению с другими анестетиками (25 против 60%).

Все ингаляционные анестетики в разной степени вызывают депрессию сократимости миокарда и снижение сердечного выброса. При применении севофлюрана эффект кардиоваскулярной депрессии и аритмии наблюдаются гораздо реже как у новорожденных, так и у детей. Нужно отметить, что новорожденные имеют большую склонность к нарушению ритма, чем дети старшего возраста.

Ингаляционные анестетики вызывают депрессию дыхания, которая более выражена у новорожденных. Севофлюран, по сравнению с другими ингаляционными анестетиками угнетает дыхание значительно меньше. Имеются единичные сообщения о повышении эпилептической активности во время индукции анестезии севофлюраном.

Клиническое использование

Для индукции анестезии через лицевую маску может быть использована методика пошагового повышения концентрации или индукция с помощью однократного вдоха, равного ЖЕЛ (это наиболее быстрый способ). При использовании 7% севофлюрана в сочетании с закисью азота и кислородом интубацию можно начинать через 3,1 минуту у новорожденных и через 4 минуты у детей. Если вместо севофлюрана используется галотан, то это время составляет 4,1 и 5,5 минут соответственно.

Десфлюран не подходит для индукции с помощью лицевой маски, так как вызывает задержку дыхания, ларингоспазм и падение сатурации. Применение изофлюрана у детей во время индукции также ограничено ввиду высокой частоты ларингоспазма. Галотан и севофлюран являются наиболее подходящими ингаляционными анестетиками для масочной индукции анестезии.

Для поддержания анестезии большинство ингаляционных анестетиков может быть использовано без ограничений. Десфлюран обладает симпатической активностью при быстром повышении концентрации и, следовательно, при недостаточном уровне анестезии десфлюраном может возрастать артериальное давление и частота сердечных сокращений. Изофлюран и севофлюран оптимальны для поддержания анестезии. Во многих лечебных учреждениях предпочтение отдается галотану из-за его низкой стоимости. Глубина анестезии может быть оценена с помощью БИС-мониторинга как у детей, так и у новорожденных.

Все ингаляционные анестетики потенцируют эффект недеполяризующих релаксантов. Наибольшая потенцирующая способность у севофлюрана - снижает потребность в релаксантах на 60-70%. Потенцирование не является эффектом «все или ничего», но занимает определенный промежуток времени и зависит от возраста: пик потенцирования достигается через 60-90 минут и у детей до 5 лет это происходит быстрее, чем у детей старшего возраста.

К отрицательным свойствам севофлюрана относится его способность вызывать возбуждение после анестезии. Этиология этого эффекта неизвестна. Появление возбуждения нельзя предотвратить, но можно корригировать путем назначения внутривенных анестетиков, седативных препаратов и препаратов для купирования послеоперационного болевого синдрома.

Внутривенные анестетики

Тиопентон

Фармакокинетика тиопентона может быть описана с помощью трехкомпонентной модели. Этот препарат высоко липофилен и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Свободная фракция в плазме составляет 14-26%. Гипнотический эффект наблюдается после периода одной циркуляции (25 секунд у новорожденных и 1 минута у взрослых). Клиренс тиопентона в плазме выше у детей младшего возраста, но скорость восстановления сознания после однократной индукционной дозы одинаково высокая для всех возрастных групп и составляет 5-10 минут. Высокая скорость восстановления обусловлена перераспределением препарата из сосудистого русла в жировую и мышечную ткань. Элиминация тиопентона объемо-зависима и препарат обладает низким коэффициентом печеночной экстракции (0,20). Тиопентон подвергается окислению и расщеплению сернистых связей в печени. Период полураспада образовавшихся соединений очень длительный, особенно у новорожденных (таблица 1).

Таблица 1. Параметры фармакокинетики тиопентона

	Новорожденные	Дети	Взрослые
Объем распределения (л/кг)	3,6	2,1	2,2
Период полувыведения (час)	36	6	12
Клиренс (мл/кг/мин)	1	7	3

Тиопентон является гипнотиком, который подавляет открытие каналов для ионов хлора и потенцирует эффект GABA (A) рецепторов на центральную нервную систему. ED 50 у тиопентона зависит от возраста и сравнима у новорожденных и взрослых, тогда как для детей требуется доза выше на 60% (4-для взрослых и 7мг/кг для детей). Отмечено, что потребность в препарате у детей варьирует довольно широко. Для поддержания анестезии при проведении МРТ исследования требуется 8-12 мг/кг/час.

Тиопентон вызывает снижение артериального давления и выраженную депрессию дыхания, а также оказывает кардиодепрессивный эффект при быстром введении. Он может вызывать аритмию и бронхоспазм. Депрессии дыхания, апноэ, ларингоспазма, кашля и икоты можно избежать, если медленно вводить препарат (в течении 2-3 минут). Тиопентон обычно разводится до 2,5% раствора, так как он обладает выраженной щелочной реакцией (pH 10,5).

После анестезии тиопентоном может наблюдаться возбуждение, спутанность сознания, длительная сонливость, тошнота, рвота и озноб.

Пропофол

Фармакокинетика пропофола также может быть описана с помощью трехкомпонентной модели. Этот препарат жирорастворим и легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат содержит высокое количество белка и его свободная фракция в плазме составляет 3%. Его гипнотический эффект проявляется в течении 30-40 секунд. Коэффициент печеночной экстракции приблизительно 1,0. Пропофол метаболизируется с помощью 2C9 субсистемы цитохрома P450.Объем распределения пропофола достаточно большой (таблица 2) и его клиренс выше у детей, чем у взрослых. В среднем, его клиренс в 10 раз выше, чем у тиопентона. Период полувыведения короче у детей, чем у взрослых, но это различие не имеет клинического значения, так как восстановление сознания после однократного введения или кратковременной инфузии происходит достаточно быстро (в течении 5-10 минут).

Таблица 2. Параметры фармакокинетики пропофола

	Дети (1-3 года)	Дети (3-10 лет)	Взрослые
Объем распределения (л/кг)	9,5	7,2	4,7
Период полувыведения (час)	3,1	3,6	5,2
Клиренс (мл/кг/мин)	53	32	28

Пропофол выпускается в виде 1 или 2% изотонического липидного раствора с добавлением консерванта EDTA для предотвращения бактериального роста. Раствор является слабощелочным (pH 8,0). Он противопоказан при аллергии на белок сои или яиц. При внутривенном введении пропофола возможно появление болевого синдрома, который может быть достаточно выраженным. Предварительное введение лидокаина в дозе 1 мг/кг или альфентанила помогает значительно уменьшить проявления болевого синдрома или избежать его совсем.

Для поддержания анестезии можно использовать продленную инфузию пропофола. Для поддержания постоянной концентрации препарата в крови скорость инфузии должна быть соответственно рассчитана: высокая скорость в самом начале введения, затем необходимо снижение величины инфузии на 30-40% каждый час. Изначальная скорость инфузии составляет 15 мг/кг/час, через 30 минут снижается до 12 мг/кг/час, а затем до 10 мг/кг/час через 90 минут после индукции. Это снижение количества препарата необходимо из-за увеличения полупериода чувствительности к препарату с 10 до 20 минут у детей и с 7 до 10 минут у взрослых за время трехчасовой инфузии (таблица 3).

Пропофол является гипнотиком, реализующим свой эффект через влияние на GABA (A) рецепторы. ED 50 пропофола зависит от возраста, как и у тиопентона, но различие между возрастными группами выражено меньше. Однократная доза для новорожденных – 3-4 мг/кг и для детей старшего возраста – 2-3 мг/кг. Как и для тиопентона, потребность в препарате у детей варьирует довольно широко. Восстановление сознания после введения пропофола происходит быстрее, чем при использовании тиопентона, что наблюдается во всех возрастных группах.

Пропофол вызывает снижение артериального давления, которое более выражено при быстром введении или при введении ослабленным пациентам. Впрочем, кардиодепрессивный эффект выражен менее, чем у тиопентона. У пациентов с удлиненным интервалом QT пропофол может вызвать выраженную брадикардию. Гемодинамические реакции на эндотрахеальную интубацию или манипуляции на структурах гортани выражены меньше при использовании пропофола, чем тиопентона. Пропофол при быстром введении может вызывать депрессию дыхания вплоть до апноэ и ларингоспазм. При его использовании могут наблюдаться судорожные подергивания, конвульсии.

Пропофол обладает противорвотным эффектом, который более выражен на фоне продленной инфузии препарата.

Фармакокинетика кетамина может быть описана с помощью двухкомпонентной модели. Кетамин растворим в воде, но в основном препарат существует в неионизированной форме, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер и его эффект наступает в течении одной минуты. У кетамина существует два энантомера: S(+) и R(-), активным является S – энантомер. Гипнотический эффект кетамина реализуется с помощью блокады NMDA рецепторов.

Таблица 3. Полупериод чувствительности к пропофолу

	1-ый час	2-ой час	3-й час
Дети (3-11 лет) (мин)	10,4	12,9	19,6
Взрослые	6,7	8,0	9,5

Кетамин

Как и типентон с пропофолом, кетамин вначале равномерно распределяется в кровеносном русле, а затем в мышечной ткани. Степень восстановления после анестезии кетамином оценить трудно из-за его психодислептического эффекта, но действие препарата после однократного введения продолжается в течении 5-12 минут. Объем распределения примерно одинаков во всех возрастных группах. Препарат имеет высокий коэффициент печеночной экстракции и его метаболизм, осуществляемый цитохромом Р450, у новорожденных ниже, чем обусловлен длительный период полувыведения (таблица 4).

Таблица 4. Параметры фармакокинетики кетамина

	Новорожденные	Дети	Взрослые
Объем распределения (л/кг)	3,7	2,8	3,0
Период полувыведения (час)	3,1	2,1	2,6
Клиренс (мл/кг/мин)	14	22	17

У кетамина слабо выражен гипнотический эффект, но он обладает выраженным аналгетическим эффектом. После применения кетамина наблюдается развитие амнезии. Во время индукции могут наблюдаться непроизвольные движения. Препарат обладает кардиодепрессивным эффектом, но не вызывает снижения артериального давления, особенно при медленном введении, в силу симпатомиметического действия, также вызывает бронходилатацию.

После применения кетамина очень часты случаи возникновения послеоперационной тошноты и рвоты, которые зачастую требуют назначения соответствующего лечения. При использовании кетамина могут возникать яркие галлюцинации и странные сны, которые более характерны для взрослых, но у детей с осторожностью следует применять сочетание бензодиазепинов с кетамином. Кетамин вызывает выраженное слюнотечение, которое можно предотвратить предварительным назначением гликопирролата. Кетамин снижает уровень глоточных и гортанных рефлексов гораздо лучше, чем остальные внутривенные анестетики.

Обычная доза для рацемизированного кетамина 2-3 мг/кг при внутривенном применении. При применении чистого S – энантомера эта доза снижается на 50%. Для поддержания анестезии используется 2-3 мг/кг/час рацемизированного кетамина и 1-2 мг/кг/час S – энантомера. При внутримышечном применении рекомендуется проводить инъекцию кетамина в дельтовидную мышцу в силу ее хорошего кровоснабжения, для этого используется 3-4 мг/кг препарата.

Этомидат

Этомидат является очень сильным гипнотиком, но применяется достаточно редко несмотря на наличие явных преимуществ перед другими препаратами для анестезии. R(-) энантомер оказывает выраженный гипнотический эффект в дозе 0,2-0,3 мг/кг в течении времени одного периода циркуляции. После однократного введения эффект препарата длится в течении 10-20 минут. Для этомидата типична трехкомпонентная модель фармакокинетики с полным перераспределением для устранения эффекта препарата на центральную нервную систему. Объем распределения препарата гораздо больше, чем объем тела, что типично для

липофильных препаратов. Клиренс препарата составляет 60% от печеночного кровотока и его метаболизм осуществляется с помощью гидролиза печеночными эстеразами.

Этомидат растворим в смеси воды с пропиленгликолем. В результате получается раствор с высокой осмолярностью (4900ммоль/л). Сам препарат не обладает способностью высвобождать гистамин, но этот эффект может появиться в силу высокой осмолярности раствора препарата. Внутривенное введение препарата может вызвать локальные болевые ощущения, как и при введении пропофола. Этомидат широко использовался для анестезии при непродолжительных хирургических вмешательствах.

Этомидат может вызывать снижение сердечного выброса, обусловленное снижением ЧСС без влияния на сократимость миокарда. Этомидат не вызывает угнетения дыхания, если он был назначен без опиоидов. Этомидат обладает противоэпилептическим и антиконвульсивным эффектом.

Длительная инфузия этомидата подавляет выработку кортизола и альдостерона в организме, что ограничивает его применение для седации пациентов в отделении реанимации. В силу выраженного подавления метаболического ответа на хирургический стресс, этомидат может использоваться в кардиохирургии.

Таблица 4. Параметры фармакокинетики этомидата.

	Новорожденные	Дети	Взрослые
Объем распределения (л/кг)	неизвестно	2,8	2,2
Период полувыведения (час)	6,0	2,9	3,5
Клиренс (мл/кг/мин)	неизвестно	17	13

Литература

1. Lerman J, Siklich N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. Anesthesiology 1994; 80: 814-24.
2. Fisher DM, Zwass MS. MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. Anesthesiology 1992; 76: 354-6.
3. Holzman RS, van der Velde ME, Soriano SG. Anesthesiology 1996; 85: 1260-7.
4. Wodey E, Pladys P, Copin C, Lucas MM, Chaumont A, Carre P, Lelong B, Azzis O, Ecoffey C. Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: an echocardiographic study. Anesthesiology 1997; 87: 795-800.
5. Meretoja O, Taivainen T, Raiha L, Korpela R, Wirtavuori K. Sevoflurane-nitrous oxide or halothane-nitrous oxide for paediatric bronchoscopy and gastroscopy. Br J Anaesth 1996; 76: 767-71.
6. Brown K, Aun C, Stocks J, Jackson E, Mackersie A, Hatch D. A comparison of the respiratory effects of sevoflurane and halothane in infants and young children. Anesthesiology. 1998; 89: 86-92.
7. Vakkuri A, Saarnivaara L, Jantti V. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. Acta Anaesthesiol Scand. 2001; 45: 805-11.
8. Taylor RH, Lerman J. Can J Anaesth. 1992; 39: 6-13.
9. Raftery S, Warde D. Br J Anaesth. 1990; 64: 167-9.
10. Davidson AJ, Czarnecki C. The Bispectral Index in children: comparing isoflurane and halothane. Br J Anaesth. 2004; 92:14-7.
11. Meretoja OA, Wirtavuori K, Taivainen T, Olkkola KT. Time course of potentiation of mivacurium by halothane and isoflurane in children. Br J Anaesth. 1996; 76: 235-8.
12. Johr M. Postanaesthesia excitation. Paediatr Anaesth. 2002; 12: 293-5.
13. Garg DC, Goldberg RN, Woo-Ming RB, Weidler DJ. Pharmacokinetics of thiopental in the asphyxiated neonate. Dev Pharmacol Ther. 1988; 11: 213-8.
14. Westrin P, Jonmarker C, Werner O. Thiopental requirements for induction of anesthesia in neonates and in infants one to six months of age. Anesthesiology 1989; 71: 344-6.
15. Valtonen M, Iisalo E, Kanto J, Rosenberg P. Propofol as an induction agent in children: pain on injection and pharmacokinetics. Acta Anaesthesiol Scand. 1989; 33: 152-5.
16. MacFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. Paediatr Anaesth. 1999; 9: 209-16.
17. Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA warning against prolonged sedation with propofol in children remains warranted. Pediatrics. 2003; 112: 1002-3.
18. Acworth JP, Purdie D, Clark RC. Emerg Med J. 2001; 18: 39-45.
19. Sokolove PE, Price DD, Okada P. The safety of etomidate for emergency rapid sequence intubation of pediatric patients. Pediatr Emerg Care. 2000; 16: 18-21.
20. Rothermel LK. Newer pharmacologic agents for procedural sedation of children in the emergency departmentetomidate and propofol. Curr Opin Pediatr. 2003; 15: 200-3.

МОНИТОРИНГ ЧСС ПЛОДА – ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГ?

Р.Ландау (Женева, Швейцария)

Предложенный более 40 лет назад метод мониторного контроля числа сердечных сокращений плода (EFM – electronic fetal monitoring) во время ведения периода схваток и родоразрешения был призван значительно сократить частоту развития церебрального паралича и прочих осложнений у новорожденных. Основной задачей данного метода была диагностика развивающейся гипоксии плода, предупреждение ацидемии и повреждения клеток и, соответственно, уменьшение внутриутробной перинатальной летальности. Первоначально его использовали для наблюдения за состоянием беременных группы "высокого риска". В конце 60-х метод применяли у 60% рожениц, а в США к середине 90-х годов использование его достигло 90%. В связи с этим врач-анестезиолог, занимающийся обезболиванием родов, должен хорошо представлять себе, какие факторы оказывают воздействие на кардиотахограмму плода (FHR – fetal heart rate), каким образом анальгезия и анестезия могут влиять на здоровье плода и неонатальный исход.

Ограничения EFM состоят в недостаточной специфичности и значительных расхождениях при интерпретации данных разными специалистами. В конечном итоге они могут привести к увеличению числа кесаревых сечений и оперативных вагинальных родоразрешений [1]. На этом основании в свое время предлагалось даже ограничить рутинное использование электронного мониторинга плода [2]. Для того, чтобы сократить процент ложно-позитивных результатов разработаны дополнительные способы мониторинга, такие как измерение pH в области волосистой части головы плода [3], пульсоксиметрия [4] и ЭКГ плода (анализ сегмента ST) [5,6].

Основы физиологии плода

Система кровообращения плода представляет собой систему с низким давлением и высокой производительностью. Оксигенированная кровь переносится от плаценты плоду через пупочную вену и при нормальном кровообращении большая часть оксигенированной крови достигает левого предсердия через foramen ovale. Этим обеспечивается кровоснабжение сердца и головного мозга плода. Кровь с низким содержанием кислорода транспортируется обратно из правых отделов сердца в аорту через ductus arteriosus, и далее в плаценту через пупочные артерии.

В норме метаболизм плода носит преимущественно аэробный характер, основанный на зависимом от кислорода метаболизме глюкозы. Часть клеточной глюкозы депонируется в виде гликогена, резервы которого находят главным образом после 28 недели беременности. Энергия, получаемая в результате аэробного метаболизма, используется для мышечной активности плода и его роста. При возникновении гипоксии плод компенсирует недостаток энергии за счет анаэробного метаболизма, используя для этого как глюкозу, содержащуюся в крови, так и в виде запасов гликогена. Данный процесс происходит с образованием молочной кислоты.

Оксигенация

Определения

- Гипоксемия – снижение содержания кислорода в артериальной крови.
- Гипоксия – снижение содержания кислорода в периферических органах.
- Асфиксия – недостаток кислорода в центральных органах.
- "Дистресс плода" – угрожающее состояние плода

Прогрессирующая асфиксия без соответствующей коррекции приводит к декомпенсации физиологического ответа, необратимым изменениям центральной нервной системы и смерти плода.

Реакция плода на гипоксемию

Гипоксемия является начальной стадией недостаточного снабжения кислородом. Насыщение кислорода в артериальной крови снижается, но клеточные и органные функции остаются при этом интактными. Плод компенсирует изменения увеличением экстрации кислорода. Двигательная активность плода может при этом снижаться, а в течение длительной гипоксемии (несколько недель) происходит замедление внутриутробного роста.

Реакция плода на гипоксию

Если снижение доставки кислорода не восстанавливается, вышеупомянутые механизмы перестают функционировать адекватно. Высвобождаются стресс-гормоны, обедняется периферический кровоток, происходит его перераспределение в пользу сердца и головного мозга. Высвобождение эпинефрина стимулирует бета-адренергические рецепторы, активируя гликогенолиз (трансформацию гликогена в глюкозу), а в конечном итоге – анаэробный метаболизм. Пока гипоксия ограничена периферическими тканями, повреждения органов не наступает. Плод способен выносить гипоксию в течение нескольких часов до наступления повреждения центральных органов.

Реакция плода на асфиксию

Когда метаболические потребности начинают превышать продукцию энергии, высвобождение стресс-гормонов продолжается, а анаэробный метаболизм начинается в центральных органах. Мозг плода зависит от кардиального и печеночного обеспечения глюкозы за счет гликогенолиза, т.к. резервы церебрального гликогена очень ограничены. Спустя несколько минут асфиксии развивается сердечная недостаточность в форме терминальной брадикардии.

ЧСС плода

Частота сердечных сокращений плода определяется импульсами из автономной нервной системы по независимым проводящим путям центральной нервной системы и из баро- и хеморецепторов.

Парасимпатическая активация

Главная цель парасимпатической активации состоит в обеспечении быстрого ответа сердечно-сосудистой системы на внутренние и внешние изменения, такие как внезапное увеличение давления крови в результате сдавления пуповины или давления на глазное яблоко (окулокардиальный рефлекс). Парасимпатическая активация происходит при участии блуждающего нерва и проявляется брадикардией плода. Данный механизм становится эффективным на 28-32 нед.

Симпатическая активация

Симпатическая активация приводит к высвобождению адреналиновых стресс-гормонов, проявляющейся тахикардей плода. Данный вид активации наступает медленней, чем парасимпатическая. Катехоламины поддерживают частоту сердечных сокращений плода во время гипоксии, которая в противном случае привела бы к развитию брадиардии и церебральной

депрессии. Суммарное воздействие этих двух входных сигналов проявляется в колебаниях интервала от сокращения к сокращению (кратковременная вариабельность).

Этиология изменений сердцебиения плода

Нормальные изменения вследствие снижения активности плода

Чувствительность к изменениям автономной нервной системы в состоянии сна у плода снижена. Это проявляется уменьшением колебаний ЧСС плода. Однако активность плода может увеличиться во время парадоксальной REM-фазы сна, что проявляется учащением числа сокращений и усилением вариабельности.

Изменения плацентарного кровотока

Сдавление пуповины при сокращении маточной мускулатуры можно считать “стресс-тестом”, поскольку снижение кровотока по направлению к плоду опосредует различные реакции, такие как активация барорецепторов сердца и крупных сосудов. Для того, чтобы компенсировать внезапное увеличение давления внутри пуповины развивается брадикардия, способствующая уменьшению сердечного выброса. Когда давление прекращается, кровоток быстро восстанавливается и наступает компенсаторное учащение сердцебиения. Однако при длительном сдавлении активация барорецепторов приводит к стимуляции блуждающего нерва, которая удлиняет период брадикардии.

Адаптация к гипоксии

Острая гипоксия активирует хеморецепторы, что ведет к симпатической и парасимпатической стимуляции. Первичная реакция сердцебиения плода наступает медленно, хотя частота увеличивается по мере нарастания гипоксии. Снижение плацентарного кровотока во время сокращений матки может привести к гипоксии и активации хеморецепторов. В результате могут наблюдаться повторные поздние урежения ЧСС с учащением сердцебиений каждый раз при восстановлении оксигенации.

Внешняя стимуляция

Во время сокращения маточной мускулатуры сдавление головы вызывает преходящее увеличение внутричерепного давления, вызывающее урежение частоты сердцебиений. Во время последней стадии родоразрешения нередко наблюдается выраженная брадикардия, которая наступает в результате давления на глазные яблоки плода и окулокардиального рефлекса.

Температура тела

Увеличение температуры тела матери, которое наблюдается во время родов при использовании нейроаксиальной анестезии или без нее, приводит к увеличению метаболизма плода, кровообращения и потребления кислорода. Это проявляется тахикардией плода и снижением его способностей противостоять гипоксемии. Таким образом, повышение температуры матери нуждается в коррекции гидратацией или парацетамолом. Толерантность плода к асфиксии резко снижается при хориоамнионите.

Медицинские препараты

- Окситоцин и простагландины увеличивают активность и тонус матки, поэтому способны вызвать гипоксию и брадикардию у плода.
- Бета-адреноблокаторы могут уменьшить способность реагировать на

гипоксию, уменьшая кратковременную вариабельность и могут воздействовать на церебральные функции.

- Бета-адренергическая стимуляция (токолизис, эфедрин) увеличивают метаболизм плода, истощают запасы гликогена, вызывают тахикардию и, возможно, ацидоз плода.
- Эфедрин увеличивает ацидоз плода [7-10].
- Системные опиоиды (петидин и метаболиты длительного действия, норпетидин [11]), седативные (препараты для общей анестезии [12]), сульфат магния [13] способны проникать через плацентарный барьер и уменьшать кратковременную вариабельность.
- Эпидуральная анестезия и местные анестетики могут снижать утероплацентарное кровообращение и вызывать гипоксию плода вследствие снижения артериального давления у матери. Устранение аортокавальной компрессии изменением положения матки за счет поворота на бок может предупредить гипотензию после развития симпатической блокады при нейроаксиальной анестезии.
- Эффективная анальгезия с использованием эпидуральной или сочетанной спинально-эпидуральной методик позволяет избежать гипервентиляции у матери, тем самым улучшить КЩС плода [14].
- Интратекальное введение опиоидов снижает тонус матки и способно вызвать “маточный тетанус” и брадикардию плода, вследствие чего может возникнуть необходимость в проведении токолизиса [15].

Что делать при изменениях кривой ЧСС плода

- Прежде всего необходимо оценить качество кривой и исключить все артефакты, вызванные ЭКГ потенциалами матери. Крайне важно интерпретировать показатели FHR совместно с токограммой, а при наличии гипертонуса матки необходимо прекратить инфузию окситоцина и простагландинов (если таковая проводится) и рассмотреть необходимость токолизиса. При наличии тахикардии у матери необходимо провести коррекцию гипертермии парацетамолом или внутривенными инфузиями.
- При наличии гипотонии у матери необходимо исключить аортокавальную компрессию, уложить женщину на бок, назначить внутривенные инфузии, при необходимости ввести фенилэфрин (эфедрин).
- Если мать получает лекарства, при использовании эфедрина следует ожидать тахикардию плода, при назначении сульфата магнезии, системных опиоидов или седативных исчезает вариабельность.

Интерпретация кардиотокографии (КТГ)

Мониторинг кардиотокографии должен проводиться, по крайней мере, в течение двадцати минут для того, чтобы на основе соответствующей интерпретации исключить воздействие сократительной функции матки и сниженной активности во время сна. Руководство по интерпретации КТГ разработано Национальным Институтом Клинического Усовершенствования (NICE – National Institute for Clinical Excellence) и представлен на странице в Интернете: http://www.rcog.org.uk/guidelines/ (Рис.1).

Базальная ЧСС

Базальной частотой сердечных сокращений (БЧСС) называют среднее значение ЧСС, измеряемое в перерыве между схватками в течение, как минимум, 10 минут. БЧСС отражает состояние автономной нервной системы. В процессе созревания парасимпатическая система приобретает доминирующее значение, происходит постепенное повышение артериального давления и урежение частоты пульса. К концу срока беременности ЧСС плода составляет 110-150 уд.в мин.

Вариабельность

Вариабельность интервалов между сокращениями указывает на способность центральной нервной системы управлять сердечно-сосудистой системой и ее адаптационные свойства. Потеря вариабельности между сокращениями свидетельствует о развитии асфиксии (значение негативной предсказуемости составляет примерно 99%) [16]. Полное отсутствие колебаний “от удара к удару” расценивается как неблагоприятный прогноз.

Синусоидальный ритм

С развитием анемии плода вследствие иммунного конфликта или кровотечения кардиотокография приобретает синусоидальную конфигурацию, который определяется как периодические вариации ЧСС плода без вариабельности от удара к удару и отсутствии акцелераций. Данная конфигурация указывает на церебральное повреждение.

Акцелерации

Акцелерациями называют периодические учащения ЧСС плода на 15 уд.в мин и выше длительностью более 15 секунд. Они отражают нормальную оксигенацию. В норме кардиотокограмма должна содержать, как минимум, 2 акцелерации за 20 мин.

Децелерации

Децеленацией называется уменьшение ЧСС плода на 15 и более ударов в минуту и по продолжительности более 15 секунд.

1. Ранние децелерации являются зеркалом маточных сокращений, опосредованы тонусом блуждающего нерва. Возникают вследствие компрессии головки плода и не связаны с гипоксией или ацидозом.

2. Вариабельные децелерации относятся к наиболее распространенным (80%), могут возникать до, во время, после или в отсутствие схваток. Часто носят доброкачественный характер, иногда могут быть выраженными. Продолжительность является наиболее важной стороной вариабельных децелераций.

    a. Неосложненные вариабельные децелерации, если ЧСС снижается менее, чем на 60 в мин, и длятся менее 60 сек. Они хорошо переносятся и отражают изменения объема крови (компрессия пуповины во время схваток), не приводящие к гипоксии.

    b. Осложненные вариабельные децелерации определяются при снижении ЧСС более, чем на 60 в мин. Обычно наблюдаются вследствие компрессии пуповины на более длительное время и могут осложняться гипоксией, особенно при продленных схватках.

3. Поздние децелерации обычно начинаются после наступления схваток с возвращением на базальный уровень после окончания схваток, имеют регулярную форму. Размер и глубина децелерации не имеют клинического значения. Они обычно связаны с увеличением базальной ЧСС плода. Часто наблюдаются при анормальном маточном тонусе и увеличении частоты схваток. Повторные децелерации являются критичными и вызывают утероплацентарную недостаточность.

	Базальная ЧСС (уд.в.мин)	Вариабельность (от удара к удару)	Децелерации	Акцелерации
Утешительный	110-160	>5 в мин.	Нет	Есть
Неутешительный	100-109 161-180	<5 в мин. от 40 до 90 мин.	Ранняя децелерация Непостоянная децелерация Одиночная продленная децелерация до 3 мин	*Отсутствие акцелерации при нормальной КТГ имеет неопределенное значение*
Анормальный	<100 или >180 Синусоидальный ритм	<5 в мин за ≥90 мин.	Атипичные непостоянные децелерации Поздние децелерации Единичная продленная децелерация >3 мин	

Нормальный:	все четыре показателя в утешительной категории

Подозрительный:	одна из четырех категорий и оставшиеся в утешительной. Консервативные мероприятия

Патологический:	две или более в неутешительной категории или одна или более в анормальной. Консервативные мероприятия, анализ крови плода или роды, если FBS невозможна

Рисунок 1. Национальный Институт Клинического Усовершенствования
(NICE – National Institute for Clinical Excellence)
Руководство по интерпретации КТГ
http://www.rcog.org.uk/guidelines/efm_guideline_final_2may2001.pdf

Заключение

1. Метод мониторного контроля числа сердечных сокращений плода является малоспецифичным методом (40-60%) [1].

2. Отсутствие вариабельности в течение 1 часа является наиболее специфичным прогностическим параметром [17,18] и может быть результатом следующих факторов:

   - Преждевременные роды (до 28-32 недель беременности)

- Введение матери сульфата магнезии [13].
- Введение матери системных опиоидов или общая анестезия [12].

3. Анализ крови из области волосистой части головы плода очень полезен при оценке ацидоза (дефицит оснований, лактата) [3].
4. Дефицит оснований увеличивается во второй стадии [19] и использовании эфедрина [7].
5. Выраженное различие КЩС артериальной и венозной крови пуповины (дефицит оснований) указывает на развитие острой гипоксии (небольшое различие, наоборот, указывает на длительную гипоксию)
6. Эффективная анальгезия (эпидуральная анестезия) снижает гипервентиляцию матери и ацидоз плода [14].
7. Интратекальное введение опоидов может увеличить маточный тонус и привести к развитию брадикардии плода, но не увеличивает частоту Кесаревых сечений при неутешительных показателях ЧСС плода [20].
8. Когда Кесарево сечение проводится при неутешительных показателях ЧСС плода, доказательств, что спинальная/эпидуральная анестезия способна углубить ацидоз плода нет [21], однако доказана подобная способность эфедрина, который способствует развитию ацидоза за счет бета-адренергической стимуляции плода.

Литература

1. Impey L, Reynolds M, MacQuillan K et al. Admission cardiotocography: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:465-70.
2. Thacker SB, Stroup D, Chang M. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD000063.
3. Kruger K, Hallberg B, Blennow M et al. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1072-8.
4. East CE, Colditz PB, Begg LM, Brennecke SP. Update on intrapartum fetal pulse oximetry. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2002;42:119-24.
5. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2003:CD000116.
6. Amer-Wahlin I, Bordahl P, Eikeland T et al. ST analysis of the fetal electrocardiogram during labor: Nordic observational multicenter study. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:260-6.
7. Ngan Kee WD, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia. Anaesthesia 2003;58:125-30.
8. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology 2002;97:1582-90.
9. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. Can J Anaesth 2002;49:588-99.
10. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 2002;94:920-6, table of contents.
11. Nissen E, Widstrom AM, Lilja G et al. Effects of routinely given pethidine during labour on infants' developing breastfeeding behaviour. Effects of dose-delivery time interval and various concentrations of pethidine/norpethidine in cord plasma. Acta Paediatr 1997;86:201-8.
12. Immer-Bansi A, Immer FF, Henle S et al. Unnecessary emergency caesarean section due to silent CTG during anaesthesia? Br J Anaesth 2001;87:791-3.
13. Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML et al. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1122-7.
14. Reynolds F, Sharma SK, Seed PT. Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia. Bjog 2002;109:1344-53.
15. Clarke VT, Smiley RM, Finster M. Uterine hyperactivity after intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: a cause of fetal bradycardia? Anesthesiology 1994;81:1083.
16. Low JA, Victory R, Derrick EJ. Predictive value of electronic fetal monitoring for intrapartum fetal asphyxia with metabolic acidosis. Obstet Gynecol 1999;93:285-91.
17. Williams KP, Galerneau F. Intrapartum fetal heart rate patterns in the prediction of neonatal acidemia. Am J Obstet Gynecol 2003;188:820-3.
18. Williams KP, Galerneau F. Fetal heart rate parameters predictive of neonatal outcome in the presence of a prolonged deceleration. Obstet Gynecol 2002;100:951-4.
19. Yoon BH, Kim SW. The effect of labor on the normal values of umbilical blood acid-base status. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:555-61.
20. Mardirosoff C, Dumont L, Boulvain M, Tramer MR. Fetal bradycardia due to intrathecal opioids for labour analgesia: a systematic review. Bjog 2002;109:274-81.
21. Dyer RA, Els I, Farbas J et al. Prospective, randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. Anesthesiology 2003;99:561-9; discussion 5A-6A.

КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ В РОДАХ

Марк Ван де Вельде (Ливен, Бельгия)

Одной из приоритетных проблем акушерства является адекватное купирование болевого синдрома в родах. Нейроаксиальное использование с этой целью одних лишь местных анестетиков нередко ассоциируется с недостаточной анальгезией и развитием выраженных побочных эффектов. Основными задачами комбинации препаратов для нейроаксиальной блокады являются улучшение качества обезболивания и снижение как частоты, так и степени выраженности побочных эффектов. В идеале, используемые препараты должны усиливать анальгетическое действие друг друга.

В статье обсуждаются возможные комбинации препаратов для обезболивания родов. В настоящее время местные анестетики успешно комбинируют с опиоидами, клофелином, адреналином и неостигмином. Возможно сочетание и более двух действующих агентов. Продолжаются исследования, посвященные эпидуральному и спинальному применению указанных и поиску новых средств для комбинированной анальгезии в родах. Появились сообщения о нейроаксиальном использовании аденозина, магнезии и кетамина для лечения болевого синдрома в родах.

Опиоиды

Механизм действия

Местом приложения действия опиоидов являются задние рога спинного мозга. Активация мю-, дельта- и каппа-рецепторов, 90% которых расположены в задних рогах, вызывает блокаду пресинаптического выброса нейротрансмиттеров и гиперполяризацию мембраны постсинаптических нейронов.

Эпидуральное введение

Применение одних опиоидов для эпидуральной анальгезии возможно в раннем периоде родов. Используя методологию минимальной концентрации местного анестетика (МКМА), Capogna и соавт. определили минимальную анальгетическую дозу ($МАД_{50}$) фентанила и суфентанила для эпидуральной анальгезии в родах (1). Дозы фентанила и суфентанила, необходимые для адекватной анальгезии у 50% пациентов, составили 124 мкг и 21 мкг соответственно, а коэффициент разницы силы действия между ними равнялся 5,9.

Для опиоидов и местных анестетиков характерен синергизм действия. Добавление опиоидов к растворам местных анестетиков уменьшает $МАД_{50}$ последних (2). При совместном использовании опиоидов и местных анестетиков уменьшается время развития эпидуральной блокады, увеличивается ее продолжительность, снижается расход местных анестетиков и риск развития недостаточной анальгезии (3). Кроме того, уменьшается риск развития выраженной моторной блокады и улучшается самостоятельная родовая деятельность (3). Но в то же время добавление опиодов к местным анестетикам может приводить к развитию кожного зуда у пациентки (3).

Спинальное использование опиоидов

Адекватной анальгезии в родах можно достичь спинальным применением одних опиоидов. По мнению Palmer и соавт., оптимальной дозой фентанила в родах для интратекального введения является 25 мкг (4). Использование более высоких доз не улучшает качество анальгезии и не увеличивает ее продолжительность, но ассоциируется с увеличением частоты развития побочных эффектов. $МАД_{95}$ для суфентанила составляет 8,9 мкг (5). Большинство анестезиологов, кроме европейских стран, предпочитают комбинировать опиоиды и местные анестетики при спинальной анестезии. Включение опиоидов в анальгетическую смесь уменьшает $МАД_{50}$ местных анестетиков и дозозависимо увеличивает продолжительность спинальной блокады (6).

Депрессия дыхания является грозным осложнением спинального введения опиоидов. Она возникает, как правило, у невысоких женщин при предварительном использовании для анальгезии внутривенного введения высоких доз опиоидных анальгетиков. Клиника развивается обычно в течение 30 минут после введения препарата. С использованием опиоидов в родах связывают развитие нарушений ритма сердца плода, возникающих вследствие гипертонуса матки (7,8). Некоторые исследователи предполагают, что гипертонус матки при спинальной анальгезии связан с развитием катехоламинового дисбаланса у матери. Непонятным остается тот факт, почему этот феномен встречается только при использовании высоких доз опиоидных анальгетиков и никогда не возникает при применении небольших количеств опиоидов с местными анестетиками (9).

Клофелин

Механизм действия

В основе анальгетического действия клофелина в родах является его связывание с $б_2$-адренорецепторами задних рогов спинного мозга. Стимуляция пресинаптических $б_2$-адренорецепторов блокирует секрецию нейротрансмиттеров, а активация постсинаптических тормозных рецепторов вызывает гиперполяризацию мембран нейронов спиноталамического тракта и блокаду проведения импульса. В исследованиях на животных доказано отсутствие у клофелина нейротоксичности и способности нарушать спинальный кровоток (10,11).

Эпидуральное введение

Эпидуральному применению клофелина в родах посвящен целый ряд исследований. Используемые в них дозы препарата варьируют от 30 до 150 мкг. Минимально необходимая доза клофелина, позволяющая снизить $МАД_{50}$ ропивакаина в родах, составляет 60 мкг (12). Превышение дозы более 100 мкг ассоциируется с развитием гипотонии, брадикардии и чрезмерной седации у матери и нарушений сердечного ритма у плода (13). Работами Brichant и соавт. и недавними исследованиями Landau и соавт. показано, что оптимальная доза клофелина для эпидурального введения составляет примерно 75 мкг (14, 15). Доказано, что клофелин увеличивает продолжительность действия местных анестетиков, снижает потребность в них и не влияет на частоту развития побочных эффектов (14, 15).

Спинальное введение

При спинальном введении одного клофелина, как показано исследованиями Chiari и соавт., для достижении адекватного обезболивания в родах требуются весьма высокие дозы препарата, которые вызывают гемодинамические нарушения (16). Добавление небольших (15-45 мкг) доз клофелина к бупивакаину, фентанилу или суфентанилу улучшает качество и продолжительность спинальной анальгезии в родах (17, 18). Однако, при комбинации клофелина и местных анестетиков высока вероятность возникновения выраженной и длительной гипотонии (18, собственные неопубликованные исследования).

Адреналин

Механизм действия

Адреналин также взаимодействует с $б_2$-адренорецепторами. При эпидуральном введении адреналин может проявлять свои сосудистые эффекты.

Эпидуральное и спинальное применение

При эпидуральном применении в родах адреналин снижает МКМА бупивакаина и улучшает качество обезболивания (19). Адреналин в дозах 2,5-100 мкг увеличивает продолжительность спинальной анестезии местными анестетиками и опиоидами (20).

К сожалению, при спинальном или эпидуральном применении адреналина в родах увеличивается частота развития моторной блокады у роженицы (21, 22). По мнению же Vercauteren и соавт. небольшие дозы адреналина (2,25 мкг) не влияют на частоту развития моторного

блока (23). При эпидуральном введении адреналина за счет его β-миметического действия возможно увеличение продолжительности родов (24, 25, 26). Этот эффект адреналина проявляется, как правило, при эпидуральной инфузии высоких доз препарата. Кроме того, добавление адреналина к растворам анестетиков, приготовленных в аптеке лечебного учреждения, затрудняет их хранение и значительно увеличивает стоимость их приготовления. Поэтому автор отказался от добавления адреналина к растворам местных анестетиков для эпидурального и спинального введения.

Неостигмин

Механизм действия

Ацетилхолин является главным нейротрансмиттером нисходящих тормозных путей задних рогов спинного мозга. Неостигмин как ингибитор холинэстеразы вызывает повышение синаптического уровня ацетилхолина и активацию ацетилхолинопосредованных анальгетических механизмов. Как показывают исследования Ngabuib и Yaksh, неостигмин и клофелин усиливают анальгетическое действие друг друга (27). После получения данных об отсутствии нейротоксичности и нарушений спинального кровотока при нейроаксиальном введении неостигмина у животных, он стал предметом активного изучения в клинике (28, 29).

Эпидуральное введение

К сожалению, анализ результатов исследования, полученных при добавлении неостигмина в дозе 2 и 4 мкг/кг к эпидурально вводимой смеси ропивакаина и суфентанила в родах не оправдал ожиданий (30).

Спинальное применение

Nelson и соавт. исследовали анальгетическое действие и характер побочных эффектов при спинальном введении 5, 10 и 20 мкг неостигмина (31). Оптимальная доза неостигмина при добавлении к суфентанилу равнялась 10 мкг. Они же определили $МАД_{50}$ для суфентанила при добавлении к нему неостигмина и без него. $МАД_{50}$ суфентанила снижалась при комбинации препаратов. При сравнении $2МАД_{50}$ суфентанила с неостигмином и без него был выявлен потенцирующий анальгетический эффект неостигмина. Однако, DrAngelo с соавт. не обнаружили увеличения продолжительности обезболивающего эффекта при добавлении неостигмина к комбинации местных анестетиков, опиоидов и клофелина (32). К тому же ряд авторов указывает на высокую частоту развития выраженного диспептического синдрома у больных, связанного с использованием неостигмина (33).

Магнезия и аденозин

И аденозин, и магнезия использовались в качестве добавок к опиоидам при спинальной анальгезии родов (34, 35). Существенной разницы при добавлении аденозина к опиоидам не было выявлено, в то время как магнезия увеличивает длительность анальгетического действия фентанила.

Заключение

Комбинация местных анестетиков с опиоидами по-прежнему остается краеугольным камнем акушерской анестезиологии. Весьма полезным препаратом, особенно при трудно купирующейся боли в родах, является клофелин. Эпидуральное введение 75 мг препарата вызывает безопасную и адекватную анальгезию. Спинальное использование клофелина также эффективно, но ассоциируется с развитием выраженной гипотонии, в связи с чем оно допустимо только в определенных ситуациях. Автор не рекомендует рутинно использовать клофелин для спинальной анальгезии родов.

Усиление степени моторной блокады, неблагоприятное влияние на течение естественных родов и проблемы хранения растворов местных анестетиков с адреналином могут ограничить применение последнего в качестве адъюванта в акушерстве. При использовании неостигмина часто возникает выраженный диспептический синдром. Недавно проведенные

исследования применения магнезии и аденозина для спинальной анальгезии в родах также не дали обнадеживающих результатов.

Литература

1. Capogna G, Camorcia M, Columb MO. Minimum analgesic dose of fentanyl and sufentanil for epidural analgesia in the first stage of labor. Anesth Analg 2003; 96, 1178 – 1182.
2. Polley LS, Columb MO, Wagner DS, Naughton NN. Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. Anesthesiology 1998; 8, 626 – 632.
3. Vertommen JD, Van Assche AF. The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. Anesthesiology 1991; 74, 809 – 814.
4. Palmer CM, Cork RC, Hays R, Van Maren G, Alves D. The dose response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. Anesthesiology 1998; 88, 355 – 361.
5. Herman NL, Calicott R, Van Decar TK, Conlin G, Tilton J. Determination of the dose response relationship for intrathecal sufentanil in labouring patients. Anesth Analg 1997; 84, 1256 – 1261.
6. Stocks GM, Hallworth SP, Fernando R, England AJ, Columb MO, Lyons G. Minimum local analgesic dose of intrathecal bupivacaine in labor and the effect of intrathecal fentanyl. Anesthesiology 2001; 94, 593 – 598.
7. Clarke VT, Smiley RM, Finster M. Uterine hyperactivity after intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: a cause of fetal bradycardia ? Anesthesiology 1994; 81, 1083.
8. Van de Velde M, Vercauteren M, Vandermeersch E. Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: the effect of intrathecal opioids. Reg Anesth Pain Med 2001; 26, 257 – 262.
9. Van de Velde M, Teunkens A, Hanssens M, Vandermeersch E, Verhaeghe J. Anesth Analg 2004 (in press).
10. Gordh T, Post C, Olsson Y. Anesth Analg 1986; 65, 1303 – 1311.
11. Eisenach JC, Grice SC. Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. Anesthesiology 1988; 68, 335 – 340.
12. Aveline C, El Metaoua S, Masmoudi A, Boelle PY, Bonnet F. The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor. Anesth Analg 2002; 95, 735 – 740.
13. Chassard D, Mathon L, Bouletreau P. Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour. Brit J Anaesth 1996; 77, 458 – 462.
14. Brichant JF, Bonhomme V, Mikulski M, Lamy M, Hans P. Admixture of clonidine to epidural bupivacaine for analgesia during labor: effect of varying clonidine doses. Anesthesiology 1994; 81, A1136.
15. Landau R, Schiffer E, Morales M, Savoldelli G, Kern C. The dose sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia. Anesth Analg 2002; 95, 728 – 734.
16. Chiari A, Lorber C, Eisenach JC, Klimscha W. Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage labor. Anesthesiology 1999; 91: 388 – 396.
17. Mercier FJ, Benhamou D. The effect of adding a minidose of clonidine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. Anesthesiology 1998; 89, 594 – 601.
18. Paech MJ, Banks SL, Gurrin LC, Yeo ST, Pavy TJG. A randomized, double blind trial of subarachnoid bupivacaine and fentanyl, with or without clonidine, for combined spinal/epidural analgesia during labor. Anesth Analg 2002; 95, 1396 – 1401.
19. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJM. Effect of epidural epinephrine on the minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine in labor. Anesthesiology 2002; 96, 1123 – 1128.
20. Gautier PE, Debry F, Fanard L, Van Steenberge A, Hody JL. Ambulatory combined spinal epidural analgesia for labor. Influence of epinephrine on bupivacaine-sufentanil combination. Reg Anesth 1997; 22, 143 – 149.
21. Cohen SE, Yeh JY, Riley ET, Vogel TM. Walking with labor epidural analgesia. The impact of bupivacaine concentration and a lidocaine-epinephrine test dose. Anesthesiology 2000; 92, 387 – 392.
22. Goodman SR, Kim-Lo SH, Ciliberto CF, Ridley DM, Smiley RM. Epinephrine is not a useful addition to intrathecal fentanyl or fentanyl-bupivacaine for labor analgesia. Reg Anesth Pain Med 2002; 27, 374 – 379.
23. Vercauteren M, Jacobs J, Jacquemyn Y, Adriaensen HA. Intrathecal labor analgesia with bupivacaine and sufentanil: the effect of adding 2.25 µg epinephrine. Reg Anesth Pain Med 2001; 26, 473 - 477.
24. Okutomi T, Mochizuki J, Amano K, Hoka S. Effect of epidural epinephrine infusion with bupivacaine on labor pain and mother-fetus outcome in humans. Reg Anesth Pain Med 2000; 25, 228 – 234.
25. Okutomi T, Amano K, Morishima HO. Effect of standard diluted epinephrine infusion on epiudral anesthesia in labor. Reg Anesth Pain Med 2000; 25, 529 - 534.
26. Dounas M, O'Kelly BO, Jamali S, Mercier FJ, Benhamou D. Maternal and fetal effects of adrenaline with bupivacaine for epidural analgesia during labour. Eur J Anaesth 1996; 13, 594 – 598.
27. Ngabuib M, Yaksh TL. Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with µ and .2 receptor systems. Anesthesiology 1994 ; 80, 1338 – 1348.
28. Yaksh TL, Grafe MR, Malkmus S, Rathbun ML, Eisenach JC. Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs. Anesthesiology 1995; 82, 412 – 427.
29. Hood DD, Eisenach JC, Tong C, Tommasi E, Yaksh TL. Cardiorespiratory and spinal cord blood flow effects of intrathecal neostigmine methylsulfate, clonidine and their combination in sheep. Anesthesiology 1995; 82, 428 – 435.
30. RoelantsF. Rizzo M. Lavand'homme P. The effect of epidural neostigmine combined with ropivacaine and sufentanil on neuraxial analgesia during labor. Anesth Analg 2003; 96, 1191 – 1196.
31. Nelson KE, D'Angelo R, Foss ML, Meister GC, Hood DD, Eisenach JC. Intrathecal neostigmine and sufentanil for early labor analgesia. Anesthesiology 1999; 91, 1293 – 1298.
32. D'Angelo R, Dean LS, Meister GC, Nelson KE. Neostigmine combined with bupivacaine, clonidine and sufentanil for spinal labor analgesia. Anesth Analg 2001; 93, 1560 – 1564.
33. Owen MD, Ozsarac O, Sahin S, Uckunkaya N, Kaplan N, Magunaci I. Low dose clonidine and neostigmine prolong the duration of intrathecal bupivacaine-fentanyl for labor analgesia. Anesthesiology 2000; 92, 361 – 366.
34. Rane K, Sollevi A, Segerdahl M. A randomised double blind evaluation of adenosine as adjunct to sufentanil in spinal labour analgesia. Acta Anaesth Scand 2003; 47, 601 – 603.
35. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized controlled trial. Anesth Analg 2002; 95, 661 – 665.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ТОКСИЧНОСТЬ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ - ВОПРОСЫ ВЫБОРА ДОЗЫ

Бернадетта Фееринг (Лейден, Нидерланды).

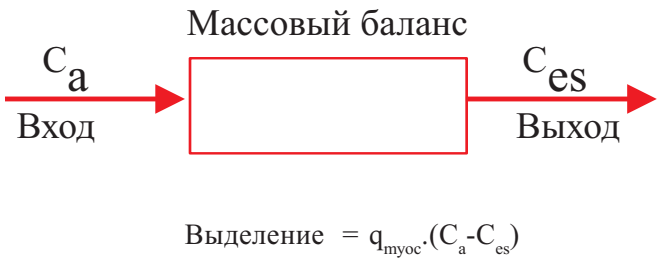
Введение

Местные обезболивающие средства относительно безопасны при использовании в присущей дозировке в соответствующих анатомических участках. В клинической практике интоксикация местным анестетиком преимущественно встречается после случайного внутривенного болюсного введения, или когда большая его доза быстро поглощается системно. Системная токсичность местных анестетиков в основном отражается на центральной нервной и сердечно-сосудистой системе [1]. Эти токсические реакции по характеру являются прямыми, зависят от времени введения и дозы препарата.

Плазменные профили концентрации и потенциал для системной токсичности во время периневрального введения местного анестетика зависят от применяемой дозы и баланса между процессами абсорбции и системного распределения вещества. Фармакокинетика обеспечивает математическое основание для описания и предсказания времени циркуляции препаратов в организме, включая события после небрежной внутрисосудистой инъекции. Это также помогает выделять пациентов специфически подверженных риску развития системных токсических реакций.

Фармакокинетика: системная и региональная

Системная фармакокинетика местных анестетиков в течение региональной анестезии состоит из системного поглощения и системного распределения, последнее состоит из распространения и элиминации. Концентрация в циркулирующей крови используется, чтобы определить оба процесса. Пики концентрации встречаются быстрее в артериальной крови, чем в органах, имеется артерио-венозное различие. Концентрации в периферической крови могут достигнуть максимума позже, чем в головном мозге. Невозможно изучить фармакокинетику препаратов непосредственно в человеческом мозге или сердце, то есть там, где развиваются токсические эффекты. Региональная фармакокинетика базируется на изучении факторов, влияющих на концентрации лекарственного средства в определенных областях (ткани, органы) тела вследствие движения лекарственного средства как из крови, так и обратно (поглощение и элюция, соответственно) [2] . Этим способом можно коррелировать эффект лекарственного средства с тканевой концентрацией, наблюдать любые взаимосвязи между концентрацией лекарственного средства в органе и клиническими симптомами [3, 4]. Региональная фармакокинетика базируется на принципе массового баланса. Параметры баланса дают величину истиной частоты обмена между кровью и тканью. Накопленный интеграл времени чистого выделения дает соответствующие концентрации в ткани.



$$\text{Выделение} = q_{myoc}.(C_a - C_{es})$$

Рисунок 1.

Системная фармакокинетика после случайной внутривенной инъекции

После случайной внутривенной инъекции, связывания местных анестетиков (МА) в легких и с белками, возникает вероятность токсического эффекта.

Роль легких

После случайной внутривенной инъекции местный анестетик проходит через легкие перед поступлением в артериальный кровоток. Легкие поглощают большую фракцию вещества в течение первых циркуляций, преимущественно в первую минуту. Таким образом они модулируют артериальную концентрацию [5] и меньшее количество лекарственного средства достигает мозга и сердца. Однако, лекарственное средство после начального поглощения весьма быстро высвобождается из легкого. Способность легких связывать основные препараты, вероятно, насыщаема. Можно предполагать, что во время случайной внутривенной инъекции клинической дозы местного анестетика, предназначенного для эпидурального введения, легкие также до некоторой степени уменьшат концентрацию лекарственного средства в крови.

Роль связывания с белками плазмы

Токсические эффекты, вероятно, более близко связаны со свободной, чем с общей (связанной и свободной) концентрациями плазмы или крови, таким образом связывание с белками определяет соотношение плазменной концентрации с системным токсическим эффектом [2,6,7] Теоретически, связывание в плазме может ограничить поглощение первого прохода местного анестетика в мозг и миокард во время быстрого внутривенного введения, таким образом модулируя токсичность. Фактически, это имеет минимальное влияние на частоту и расширение начального распределения анестетика в мозг и сердце.[8, 9] Быстрая внутрикаротидная инъекция бупивакаина и лигнокаина у крыс показывает, что фракция внутрисосудистого лекарственного средства, достаточная для экстирпации мозга, является вообще больше, чем начальная свободная фракция лекарственного средства, поступающего в капилляр [8,9]. Таким образом, поглощение в мозг, и возможно сердце, не ограничено свободной фракцией лекарственного средства.

Региональная фармакокинетика после случайной внутривенной инъекции

Мозг и сердце – основные органы-мишени системной токсичности.

Поглощение в головном мозге

Исследования на овцах показали, что увеличение темпа введения анестетика уменьшает «судорожную» дозу. [10,11] Факторы, которые могут изменить пороговую концентрацию местного анестетика в ЦНС, включают его химическую структуру и частоту (скорость) введения, так же как и температуру, и кислотно-щелочной баланс пациента. Концентрация анестетика в мозговой ткани намного больше, чем передаваемая концентрация в артериальной крови. Его поглощение может быть нарушено изменениями pH плазмы или ткани.

Поглощение миокардом

Кардиоваскулярная токсичность местных анестетиков реализуется влиянием на гладкую и кардиальную мышцы. Прямой и косвенные эффекты анестетиков нарушают механическую

и электрическую активность сердца. Миокардиодепрессивный эффект местного анестетика после случайной внутривенной инъекции может быть полностью обратим до начала явного возбуждения ЦНС, но электрические эффекты при этом могут быть усилены. В модели на овцах в сознании инфузия местного анестетика в левую коронарную артерию устраняет активность ЦНС [12]. Итак, не требуется рециркуляция анестетика чтобы вызвать эффекты повреждения ЦНС. Концентрация вещества в крови и тканях подобны для бупивакаина, левобупивакаина и ропивакаина. В изолированных сердцах кроликов бупивакаин и лигнокаин показывают почти одинаковое поглощение миокардом и профиль распределения [13], Различия в кардиальных эффектах между описанными выше препаратами вероятно более связаны с различиями в прямой кардиальной депрессии, чем с различиями в поглощении миокардом и кинетикой распределения. [14]

Системная фармакокинетика после адекватного периневрального введения

При успешной периневральной иньекции анестетика в результате абсорбции, распределения и элиминации возникает системный эффект.

Системная абсорбция

Скорость сосудистой абсорбции уменьшается (по нисходящей) в межреберных, каудальных, эпидуральных, плечевых, седалищных/бедренных сегментах для любого местного анестетика. Рекомендованная максимальная доза местного анестетика соответственно изменяется.

Роль лёгких

С медленным поступлением лекарственного средства после правильно проведенного регионального блока различие между профилями системной артериальной и легочной артериальной концентраций минимальны. Sharrock и коллеги демонстрировали, что после эпидурального введения местного болеутоляющего средства в течение первых 5 минут абсорбируется 10 % обоих энантомеров бупивакаина [15].

Роль связывания с белками

Постепенное поступление должно вызывать небольшое влияние на свободную (активную) концентрацию лекарственного средства, так как любое изменение в количестве белково-связанных метаболитов, вероятно, повлечет более обширную буферизацию в тканях и для некоторых местных анестетиков изменения в элиминации. Однако, пролонгированное эпидуральное введение бупивакаина для лечения послеоперационной боли приводит к прогрессивному увеличению плазменной концентрации [16,17]. Антагонистические изменения в связывании с белком бупивакаина, вероятно, будут встречаться в послеоперационном периоде, потому что плазменный гликопротеин (AAG) прогрессивно увеличивается в течение первых послеоперационных дней [18]. В условиях такого псевдоравновесия нейротоксичность лучше коррелирует со свободной (активной) фракцией препарата, чем с общим содержанием местного анестетика (связанное плюс свободное вещество) в плазме. Это доказано в опытах на животных, у которых мозговое/серологическое разделение лигнокаина ограничено его связыванием с AAG [19].

Влияние вариабельности пациентов и лекарственных средств на фармакокинетику

Некоторые пациенты могут более быстро «поглощать» местные анестетики, а выделять их более медленно, и таким образом, подвергаться риску токсичности при использовании

нормальных дозировок. Старение, застойная сердечная недостаточность, болезни почек и печени могут изменить элиминацию амино-амидов. [20-24] Это может вести к увеличению накопления, повышая риск системных побочных эффектов, включая токсичность. У беременных плазменная концентрация бупивакаина в течение непрерывного эпидурального введения накапливается медленно [25].

Пропранолол и циметидин уменьшают снижает метаболизм местных анестетиков, главным образом подавляя оксидазную активность [26,27].

Заключение

Исследования на людях не позволяют глубоко заглянуть в проблему токсичности, но эксперименты на животных позволяют выделить различные факторы этой проблемы. Главные фармакокинетические факторы токсичности местных анестетиков включают лекарственное средство, способ введения, скорость инъекции, поглощение легкими и миокардом, pH, коронарный кровоток. Степень связывания анестетиков с белками плазмы имеет важное значение для правильной интерпретации их общего уровня в крови, но имеет относительное влияние на доступ препаратов к участкам токсических проявлений [28].

Литература

1. Feldman HS. Toxicity of local anaesthetic agents. In: Rice SA, Fish KJ, eds. Anaesthetic toxicity. New York: R»W Press, 1994:107-33.
2. Mather LE. Anatomical-physiological approaches in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmaco! 2001; 40: 707-22
3. Mather LE, Huang YF, Pryor ME, Veering BT. Systemic and regional pharmacokinetics of bupivacaine and levd vacaine in sheep. Anesth Analg 1998; 86: 805-11
4. Upton RN, Zheng D, Grant C, Martinez AM. Development and validation of a recirculatory physiological modcU the myocardial concentrations of lignocaine after i.v. administration in sheep. J Pharm Pharmacol 2000; 52:
5. Jorfeldt L, Lewis DH, Lofstrom B, Post C. Lung uptake of lignocaine in healthy volunteers. Acta Anaesthesiol S 1979; 23: 567-74
6. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics. BrJ Anaesth 1986; 58: 717-31
7. Tucker GT. Is plasma binding of local anesthetics important? Acta Anaesthesiol Belg 1988; 39: 147-50
8. Pardrige WM, Sakiyama R, Fiere G. Transport of propanolol and lidocaine through the rat blood-brain barrier. Jdy Invest 1983; 71: 900-8
9. Terasaki T, Pardridge WM, Denson DD. Differential effects of plasma protein binding of bupivacaine on its im transfer in the brain and salivary gland of rats. J Pharmacol Exp Ther 1986; 239-29
10. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenoutf levobupivacaine and bupivacaine in sheep. Anesth Analg 1998; 86: 797-804
11. Chang DH-T, Ladd LA, Wilson KA, Gelgor L, Mather LE. Tolerability of large-dose intravenous levobupivacainti sheep. Anesth Analg 2000; 91: 671-9
12. Chang DH.-T, Ladd LA, Copeland S, 1 Iglesias M, Plummer JL, Mather LE. Direct cardiac effects of intracoroiuij'J bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. Brit J Pharmacol 2001; 132: 649-58
13. Mazoit JX, Orhant EE, Boico O, Kantelip JP, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: I. Pharmacokinetics a pharmacodynamics of lidocaine and bupivacaine in the isolated perfused rabbit heart. Anesth Analg 1993; 77: •!
14. Ladd LA, Chang DH.-T, Wilson K, Copeland S, Plummer JL, Mather LE. Effects of CNS site-directed carotids rial infusion of local anesthetics in sheep. Anesthesiology (accepted for publication)
15. Sharrock N, Mather LE, Go G, Sculco TP. Arterial and pulmonary arterial concentrations of the enantiomers of b vacaineafter epidural injection in the elderly patients. Br J Anaesth 1998; 86:812-7
16. Ross RA, Clarke JE, Armitage EN. Postoperative pain prevention by continuous epidural infusion . Anaesthesia I[1] 35; 663-8
17. Veering BT, Burm AGL, Feyen HM, Olieman W, Souverijn, van Kleef JAW Pharmacokinetics of bupivacaine d continuous epidural infusion: enantioselectivity and the role of protein binding. Anesthesiology 2002 accepted for publ.
18. Aronson KF, Ekelund G, Kindmark CO, Laurell LB. Sequential changes of plasma protein after surgical trauma,; Scand J Clin Lab Invest 1972; 29 (suppl 124): 127-36
19. Marathe PH, Shen DD, Artru AA, Bowdle A. Effect of serum protein on the entry of lidocaine into brain and ce»-| brospinal fluid in dogs. Anesthesiology 1991; 75: 804-12
20. Veering BT, Burm AGL, Van Kleef JW, Hennis PJ, Spierdijk J. Epidural anesthesia with bupivacaine: effects of *n* on neural blockade and pharmacokinetics. Anesth Analg 1987; 66:589-94.
21. Halkin H, Meffin P, Melmon KL, Rowland M. Influence of congestive heart failure on blood levels of lidocainei its actrve monodeethylated metabolite. Clin Pharmacol Ther 1975; 17: 669-76
22. Thomson PD, Melmon Kl, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, Rowland M. Lidocaine phanna neics in advanced heart failure, liver disease and renal disease in humans. Ann Intern Med 1973; 78: 499-508
23. Collinsworth KA, Strong JM, Atkinson AJ, Winkle RA, Periroth F, Harrison DC. Pharmacokinetics and meiabdJsi| of lidocaine in patients with renal failure. Clin Pharmacol Ther 1975; 18: 59-64
24. Williams RL, Blaschke TF, Meffin PL, Melmon Kl, Rowland M. Influence of viral hepatitis on the dispositionofR compounds with high hepatic clearance: lidocaine and indocyanine green. Clin Pharmacol Ther 1976; 20: 290-9
25. Pierce ET, Denson DD, Essell SK, Santos DJ, Edstrom HH. The effect of rate of infusion on continuous epidural analgesia for labor and delivery. Reg Anesth 1989; 14: 31-4
26. Bowdle TA, Freund PR, Slattery JT. Propanolol reduces bupivacaine clearance. Anesthesiology 1987; 66: 36-8
27. Noble DW, Smith KJ, Dundas CR. Effects of H-2 antagonists on the elimination of bupivacaine. Br J Anaesth I 59: 735-7
28. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anaesthetics -role in toxicity. In Scott DB, McClure J, Wildsmith JWA(« Regional Anaesthesia 1884-1984. Sodertalje., ICM AB, 1984, pp 61-71

ТЕРАПИЯ СПИНАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ: ПРОФИЛАКТИКА ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ?

В. Нган Ки (Гонконг, Китай)

Гипотензия остается самой распространенной проблемой в ходе спинальной анестезии в акушерстве. Хотя точная частота гипотензии варьирует в зависимости от техники анестезии и качества мониторинга, она остается на уровне более 80 % при Кесаревом сечении. Когда встречается гипотония, это неприятно для матери, поскольку обычно сочетается с тошнотой, рвотой и головокружением, является одним из вероятных факторов часто наблюдаемого фетального ацидоза, о котором сообщают при Кесаревом сечении под спинномозговой анестезией (1). Гипотония при использовании региональной анестезии в акушерстве исследовалась в течение многих десятилетий и до сих пор остается важной клинической проблемой. Клиницисты расходятся во мнениях, что лучше - фармакологические и нефармакологические методы терапии гипотензии, и когда их следует применять – для профилактики или непосредственно для лечения. Эта статья выдвигает на первый план дискуссию и недавние исследования в этой области. Относительные достоинства различных методов терапии гипотензии будут рассмотрены с упором на использование вазопрессоров. Кроме того, мы попытаемся дать ответ на вопрос, когда и как применять эти методики как для профилактики, так и для лечения гипотонии.

Нефармакологические методы

Нефармакологические методы предотвращения гипотонии были популярны вследствие утверждений, что вазопрессоры могут иметь нежелательные эффекты на маточно-плацентарный кровоток (2). Описано множество методов, но все они имеют ограниченную эффективность.

Положение пациента

Предотвращение аорто-кавальной компрессии смещением матки влево принято как рутинная методика. Упущение этого момента осложняет интерпретацию результатов некоторых предыдущих исследований.

Механические методы

Основной механический метод - сдавление нижних конечностей для увеличения ОЦК (3). Несмотря на то, что данная методика имеет некоторый клинический эффект, она не получила широкого применения, вероятно, вследствие кажущегося неудобства проведения.

Внутривенная прегидратация

Внутривенная прегидратация – наиболее популярный нефармакологический метод. Ранние статьи показали впечатляющие результаты (4) и прегидратация стала рассматриваться как принятый стандарт ведения пациентов. Однако, недавнее управляемое исследование подвергло сомнению эффективность прегидратации и показало, что даже большие объемы кристаллоидов имеют минимальный эффект на частоту развития гипотонии (5-7). Несомненно, прегидратация кристаллоидами может снизить выраженность гипотонии или потребности в вазопрессорах, однако не стоит надеяться, что это предотвратит гипотонию. Низкая эффективность кристаллоидной предгидратации, по-видимому, связана с быстрым перераспределением и ограниченным увеличением ОЦК. По сравнению с ними, коллоиды более эффективны (8) и контролируемы (9). Это обусловлено более выраженным увеличением ОЦК и сердечного выброса коллоидами по сравнению с кристаллоидами (10). Однако, коллоиды более дороги и могут вызывать гипергидратацию и аллергические реакции, что также ограничивает их широкое применение.

Фармакологические методы

Фармакологические подходы включают:

1) модификацию техники спинномозговой анестезии

2) использование вазопрессоров.

Модификация техники спинномозговой анестезии

Хотя использование гипербарических растворов и быстрого введения может ускорить возникновения гипотонии, это знание вряд ли широко применяется в клинической практике. Использование комбинированной спинально-эпидуральной методики позволяет уменьшить дозировки препаратов, вводимых в субарахноидальное пространство; также возможна установка эпидурального катетера при неадекватности блокады. Используя этот подход, частота встречаемости гипотонии и потребности в вазопрессорах может быть снижена (11).

Вазопрессоры

Нет единого мнения по тактике использования вазопрессоров в акушерской анестезиологии. Спорят о выборе вазопрессорных препаратов, времени и пути введения.

Выбор вазопрессоров

Исторически сложилось, что в акушерской анестезиологии использовался эфедрин. Однако, это основывалось на ранних исследованиях на животных, носящих экспериментальный характер, что ограничивает применимость результатов для клинической практики, тем более, что недостаточно доказательств преимущества использования эфедрина у беременных женщин. Более поздние клинические исследования продемонстрировали безопасность α-агонистов, таких как фенилэфрин и метараминол, которые по сравнению с эфедрином меньше влияют на кислотно-основное состояние плода (12-14). Причина этого является неизвестной, но возможно, что различия связаны с проникновением эфедрина через плацентарный барьер и стимуляцией метаболитами β-рецепторов плода. Исследование на небеременных показало, что фенилэфрин эффективно восстанавливает систолическое, среднее и диастолическое давление после спинномозговой анестезии, но также вызвает брадикардию и уменьшает сердечный выброс (15). В то же время полученные в последних исследованиях данные свидетельствуют о том, что даже большие дозы фенилэфрина не оказывают неблагоприятного влияния в неонатальном периоде (16,17).

Лечебное применение вазопрессоров: терапия гипотонии

Поскольку исследования на животных показали, что вазопрессоры имеют нежелательные эффекты на маточно-плацентарную циркуляцию, было рекомендовано избегать их применения до тех пор, пока остальные методики поддержания нормотонии матери не показали свою неэффективность (2). Однако, исследование на людях доказало, что лечение эфедрином только что диагностированной гипотонии уменьшает фетальный ацидоз и тошноту и рвоту у матери (18). На практике вазопрессоры требуются в большинстве случаев при Кесаревом сечении, выполняемом в условиях спинномозговой анестезии, и не должно быть никаких колебаний в их использовании, если требуется.

Профилактическое использование вазопрессоров: профилактика гипотонии

Ни у кого не вызывает сомнения, что вазопрессоры играют важную роль в лечении гипотонии, но их использование для профилактики вызывает много споров. Гипотензия наиболее часто встречается при спинномозговой анестезии для Кесаревого сечения. В этих случаях она может иметь очень быстрое начало и часто сопровождаться тошнотой и рвотой

у матери. С этих позиций профилактическое назначение вазопрессоров для предотвращения гипотонии, особенно в течение первые нескольких минут после спинальной пункции, является вполне логичным. Однако, существует противоположное мнение об эффективности, выборе, пути и времени введения вазопрессоров с профилактической целью, основанное на вероятных неблагоприятных эффектах на мать и плод. Например, частота гипотензии в родах меньше (19), особенно у пациенток с преэклампсией (20), в этих случаях профилактическое назначение вазопрессоров находит меньше поддержки.

Внутримышечное введение

Назначение вазопрессоров внутримышечно проще технически, но в исследованиях была показана их ограниченная эффективность. Применялись эфедрин в дозах 25 - 50 мг (21) и фенилэфрин в дозах 2 - 4 мг (22). Результаты некоторых исследований показали снижение частоты и выраженности гипотонии, однако результаты носили непостоянный характер, эффективность была вариабельна и зависела от дозы. В ранних исследованиях была описана реактивная гипертензия (23), однако достоверно она не была подтверждена. Сообщается о некотором снижении pH крови, взятой из пуповины плода после внутримышечного введения эфедрина, которое носило дозозависимый эффект.

Внутривенное болюсное введение

С профилактической целью изучалось внутривенное болюсное введение эфедрина в дозах до 30 мг (21,24). Проблемы этой методики связаны с ограниченной эффективностью, реактивной артериальной гипертензией и частой встречаемостью фетального ацидоза. Применение статистического анализа в этом исследовании подтвердило значительную зависимость доза-эффект для профилактики гипотонии эфедрином, но также показало пропорциональный рост частоты реактивной артериальной гипертензии, а величина pH в пупочной артерии – обратно пропорциональна дозе (24). Изобразив это графически (рис. 1), можно увидеть, что наиболее безопасная доза эфедрина - 12 мг. В этой дозе, «число больных, которых необходимо лечить» (NNT), равно 8.8 (95% точный интервал от 5,5 до 24,5) и «число больных, которым можно навредить» (NNH), равно 9,8 (95% точный интервал от 4,7 до 27,9). Дозы больше 12 мг не устраняют гипотензию, но вызывают реактивную артериальную гипертензию (в дозе 30 мг соотношение вред-польза равно почти 2 к 1) и снижение pH в пупочной артерии; наоборот, в дозах менее 12 мг эфедрин незначительно снижает риск гипотонии. Полученные результаты привели к заключению, что внутривенное болюсное введение эфедрина с целью профилактики гипотонии использовать нецелесообразно.

Внутривенная инфузия

Ряд исследователей описывают внутривенное введение вазопрессоров с целью профилактики гипотонии и поддержания нормотонии у матери. Время начала инфузии вазопрессоров перфузором совпадает с моментом пункции твердой мозговой оболочки - личная методика автора (16,25). Описаны инфузии эфедрина (21), метараминола (7,9,13), фенилэфрина (14,16,25) и смеси эфедрина с фенилэфрином (14,26). Частота гипотензии, тошноты и рвоты может быть уменьшена при помощи профилактического назначения постоянной инфузии вазопрессоров, хотя этот эффект также носит дозозависимый характер.

Поскольку при данной методике вероятно будут использоваться относительно большие дозы вазопрессоров, существует риск развития фетального ацидоза при использовании эфедрина (13,14). При использовании фенилэфрина или метараминола газовый состав крови из пуповины значительно лучше по сравнению с эфедрином, но частота брадикардии у матери высока (13,14,16,17). Этот эффект обычно опосредован барорецепторами и пропадает при прекращении инфузии вазопрессоров, иногда может потребоваться введение антихолинергических препаратов, таких как атропин или гликопирролат (25). Наоборот, когда используется эфедрин, может встретиться очень высокая тахикардия, которая нежелательна

у некоторых пациенток. Результаты недавних исследований показали, что инфузия даже мега-доз фенилэфрина (100 мг/мин) не вызывает фетального ацидоз (16) и что оптимальный режим инфузии фенилэфрина – титрование по требованию для поддержания артериального давления матери, близкого к первоначальному (25); это эффективно снижает нежелательные симптомы у матери, не оказывая неблагоприятного влияния на плод. Применение смеси фенилэфрина с эфедрином также изучено, при этом выявлены лучшие показатели кислотно-основного состояния плода по сравнению с назначением только эфедрина (14,26). Такой подход может быть полезен для снижения частоты материнской брадикардии, однако данные других исследований показали увеличение частоты тошноты и рвоты и никакого улучшения показателей газов крови плода по сравнению с назначением только фенилэфрина, поэтому комбинация фенилэфрин+эфедрин не рекомендуется (14).

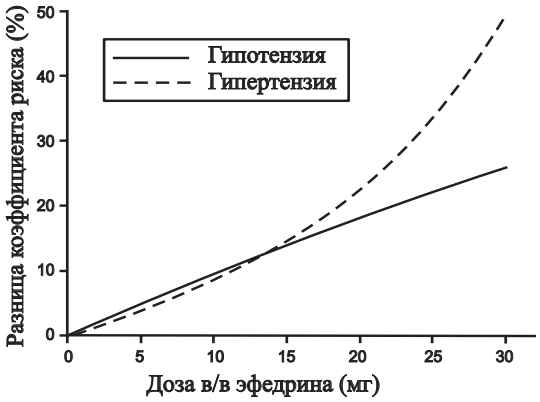


Рисунок 1. *Риск полезного эффекта (предотвращение гипотонии) в сравнении с риском вредного эффекта (реактивная артериальная гипертензия) для эфедрина в дозе 0-30 мг. Начальный риск гипотонии был принят за 80%, а артериальной гипертензии - 11%. Точка, в которой польза и вред равны - 14 мг.*

Комбинация методик

Поскольку никакой метод профилактики гипотензии при изолированном использовании не доказал достаточной надежности, вероятно оптимальная тактика состоит в комбинации методов. Например, комбинированное использование внутривенной прегидратации сразу после пункции твердой мозговой оболочки в комбинации с постоянной инфузией фенилэфрина выглядит многообещающим и более эффективным, чем любой метод, использованный изолированно (неопубликованные данные).

Резюме

У большинства пациенток, которым проводится Кесарево сечение под спинальной анестезией, возникает гипотония и требуется терапия, связанная с использованием вазопрессоров. Частота гипотонии возрастает при срочном Кесаревом сечении, в связи с чем для предотвращения ее симптомов у матери полезны профилактические меры. Нефармакологическая профилактика очень распространена, но самый эффективный метод – профилактическое назначение вазопрессоров. До настоящего времени нет единого мнения по оптимальному режиму применения вазопрессоров. На практике используются эфедрин, метараминол и фенилэфрин, но эфедрин ассоциируется с повышенной частотой фетального ацидоза, а α-агонисты вызывают брадикардию. Как наиболее эффективная методика рекомендуется постоянная инфузия. Предпочтение автора – инфузия фенилэфрина, который эффективен в высоких дозах (100 мг/мин), при этом не оказывает неблагоприятного действия на плод.

Литература

1. Mueller MD, Briihwiler H, Schupfer GK, Luscher KP. Higher rate of fetal aciclemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. Ohstet Gynccol 1997; 90: 131-4.
2. James FM. 111. Greiss FCJ. Kemp RA. An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. Anesthesiology 1970:33: 25-34.
3. Rout CC, Rocke DA, Gouws E. Leg elevation and wrapping in the prevention of hypotension following spinal anesthesia for elective caesarean section. Anaesthesia 1993; 48: 304-8.
4. Wollman SB, Marx GF. Acute hydralion for prevention of hypotension of spinal anesthesia in parturients. Anesthesiology 1968; 29: 374-80.
5. Rout CC. Rocke DA, Levin J, Gouws E. Reddy D. A revaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia lor elective cesarean section. Anesthesiology 1993; 79: 262-4.
6. Jackson R, Reid JA.Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at Caesarean section. Br J Anaeslh 1995; 75: 262-5.
7. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Wong MMS, Ng FF. Metaraminol infusion for maintenance of arterial pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effect of a crystalloid bolus. Anesth Analg 2001; 93: 703-8.
8. Morgan PJ. Halpern SH.Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. Anesth Analg 2001; 92: 997-1005.
9. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Ng FF, Wong MMS. A randomized controlled study of colloid preload before spinal anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth 2001; 87: 772-4.
10. LJeyama H, He YL, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 1999; 91: 1571-6.
11. Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH, Mertens E, Adriaensen HA. Prevention of hypotension by a single 5 mg dose of ephedrine during small-dose spinal anesthesia in prehydrated eesarean delivery patients. Anesth Analg 2000; 90: 324-7.
12. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 2002. 94: 920-6.
13. Ngan Kee WD, Lau TK, Khaw KS, Lee BB. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 2001; 95: 307-13.
14. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology 2002: 97: 1582-90.
15. Brooker RF, Butterworth JF, Kitzman DW, Berman JM, Kashtan HI, McKinley AC. Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia. A randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. Anesthesiology 1997; 86: 797-805.
16. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF, Lee BB. Prophylactic phenylephrine infusion for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 2004 (in press).
17. Ngan Kee WD. Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth 2004 (in press).
18. Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. Anesthesiology 1982; 56: 68-70.
19. Clarke RB, Thompson DS, Thompson CH. Prevention of spinal hypotension associated with cesarean section. Anesthesiology 1976; 45: 670-4.
20. Ay a AG, Mangin R, Vialles N, Ferrer JM. Robert C, Ripart J, de La Coussaye JE. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturients: a prospective cohort comparison. Anesth Analg 2003; 97: 867-72.
21. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. Can J Anaesth 2002; 49:588-99
22. Ayorinde ÂÒ, Buczkowski P, Brown J, Shah J, Buggy DJ. Evaluation of pre-emptive intramuscular phenylephrine and ephedrine for reduction of spinal anaesthesia-induced hypotension during Caesarean section. Br J Anaesth 2001; 86 372-6.
23. Rolbin SH. Cole AFD, Hew EM, Pollard A, Virgint S. Prophylactic intramuscular ephedrine before epidural anaesthesia for caesarean section: efficacy and actions on the foetus and newborn. Can Anaesth Soc J 1982; 29: 148-53.
24. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective Cesarean delivery. Anesth Analg 2004 (in press).
25. Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S., and Ng, F. F. Optimal phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. Br J Anaesth 2004 (in press).
26. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 2001;95:668-74.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ И ВОСПАЛЕНИЕ

Марсель Дурью, Маркус Холлман, (Шарлотсвиль, США, Хейдельберг, Германия)

Резюме

Воспалительная реакция – важная составляющая исхода после большой операции. Чрезмерное стимуляция систем, отвечающих за воспалительный ответ и гемостаз в периоперационном периоде, играет значительную роль в развитии послеоперационного пареза кишечника, ишемических реперфузионных синдромов (например, инфаркт миокарда), гиперкоагуляционных синдромов (например, тромбозы глубоких вен) и болевого синдрома; вместе они составляют значительную часть послеоперационных осложнений. Эпидуральное назначение местных анестетиков предотвращает или уменьшает выраженность многих из этих процессов. В силу того, что местные анестетики оказывают эффект модуляции воспаления in vitro и in vivo, по-видимому, они могли бы предотвратить послеоперационные воспалительные процессы при внутривенном введении. Действительно, клинические исследования показали, что периоперационное назначение местных анестетиков значительно снижает частоту тромботических осложнений и послеоперационной боли, сокращает продолжительность пареза ЖКТ после операции и уменьшает длительность пребывания в стационаре. Эти результаты предполагают, что внутривенное назначение местных анестетиков может предотвратить или уменьшить частоту встречаемости некоторых послеоперационных расстройств, возникших вследствие чрезмерной стимуляции воспалительных и гемостатических систем, и таким образом улучшить исход после операции.

Введение

Хирургическая операция вызывает изменения в гемодинамическом, эндокринно-метаболическом и иммунном статусе. Воспалительная реакция значима для структурной и функциональной репарации пострадавшей ткани, в дополнение, гранулоциты, макрофаги и множество различных медиаторов требуются для адекватного заживления раны. Однако чрезмерная стимуляция воспалительных каскадов может усугубить повреждение. Это встречается, например, при реперфузии после удаления печени или миокардиальной ишемии в течение кардиальной операции. У некоторых пациентов чрезмерная воспалительная стимуляция может привести к системному самоповреждению (например, ССВО и РДСВ), сепсису, полиорганной недостаточности (ПОН) и, в конечном счете, к летальному исходу. Вследствие чрезмерной воспалительной стимуляции значительно усиливается послеоперационная боль, возрастает частота тромботических осложнений. Подобные реакции начинаются в ходе самой операции, поэтому интраоперационная коррекция может уменьшить их частоту и степень выраженности.

Эпидуральное введение местных анестетиков предназначено для обеспечения интраоперационной и послеоперационной аналгезии. Однако, за последние годы стало ясно, что эпидуральное введение местных анестетиков эффективно не только в плане анестезии и анальгезии; действительно, техника имеет значительное влияние на исход операции. Недавно опубликованный мета-анализ доказал, что нейроаксиальная анестезия с использованием местных анестетиков снижает общую летальность приблизительно на одну треть, уменьшает риск тромбоза глубоких вен на 44%, ТЭЛА на 55 %, пневмонии на 39 %, угнетение дыхания на 59 % и снижает потребность в гемотрансфузии на 50 %. Отмечалось также сокращение частоты инфаркта миокарда и почечной недостаточности (1). Кроме того, эпидуральная анестезия с использованием местных анестетиков уменьшает эндокринную и метаболическую реакцию при операциях на верхнем этаже брюшной полости, снижает риск послеоперационной непроходимости кишечника, сокращает продолжительность ИВЛ и

пребывания в палате интенсивной терапии у больных после операций на брюшной аорте. Отметим это как «вторичные эффекты» эпидурально назначаемых местных анестетиков.

Известно, что катетеризация эпидурального пространства сопряжена с некоторым риском и дискомфортом для пациента, поэтому определенная часть пациентов отказывается от этой процедуры. Кроме того, эта методика не универсальна и показана не всем пациентам (например, при нарушенном гемостазе) и не при всех операциях (например, нейрохирургических), или когда эпидуральный катетер должен быть помещен выше грудного уровня, например, при некоторых ортопедических операциях. Однако, большинство "вторичных эффектов", достигаемых при эпидуральном введении местных анестетиков, как продемонстрировано в недавних исследованиях, наблюдаются и при альтернативных путях введения местных анестетиков. Основной механизм этих полезных эффектов заключается, вероятнее всего, в модуляции воспалительной реакции местными анестетиками. Предложено, что (в отличие от классической эпидуральной анестезии и аналгезии) эти полезные эффекты не зависят от блокады спинальных нервов, а возникают при резорбции препарата из эпидурального пространства и проявляются на системном уровне. Если эти протективные эффекты действительно могут быть достигнуты после внутривенного назначения местных анестетиков (или их производных), это обеспечило бы удобный и безопасный подход к предотвращению воспалительных послеоперационных осложнений, и, вероятно, значительно бы повлияло на послеоперационную тактику. Кроме того, внутривенное введение местных анестетиков обеспечит более легкий и безопасный путь по сравнению с эпидуральным введением. Это было бы особенно ценно в терапии пациентов, имеющих противопоказания к эпидуральной анальгезии или не дающих согласие на эту процедуру. Нельзя ожидать, что внутривенное назначение обеспечит в полном объеме все эффекты эпидурально назначаемых местных анестетиков. Например, сегментарный нервный блок, ведущий к анальгезии в послеоперационной зоне или симпатический блок, не обеспечит системное применение этих препаратов. Тем не менее, у пациентов, не желающих или имеющих противопоказания к эпидуральной анальгезии, терапия могла бы быть оптимизирована инфузией местных анестетиков.

Ниже обсуждаются следующие утверждения:

- внутривенное введение местных анестетиков предотвращает чрезмерную стимуляцию воспалительной реакции
- послеоперационный тромбоз (наиболее вероятен вследствие гиперкоагуляции, индуцированной операцией) значительно уменьшается как после эпидурального, так и внутривенного назначения местных анестетиков по сравнению с общей анестезией
- послеоперационная непроходимость кишечника уменьшается как после эпидурального, так и внутривенного назначения местных анестетиков по сравнению с общей анестезией
- длительность госпитализации в стационаре снижается при системном применении местных анестетиков по сравнению с общей анестезией.
- когнитивная дисфункция в послеоперационном периоде снижается при внутривенном введении местных анестетиков по сравнению с общей анестезией без назначения местных анестетиков.

Кроме того, обсуждаются некоторые молекулярные механизмы, лежащие в основе этих полезных эффектов.

Местные анестетики предотвращают чрезмерную стимуляцию воспалительного ответа

Местные анестетики модулируют воспалительный ответ in vivo (2). Они предотвращают или уменьшают воспалительные реакции, такие как реперфузионное повреждение сердца (3). Подобные эффекты наблюдаются в легких и мозге. Местные анестетики уменьшают повреждение легких, вызываемое эндотоксинами или гипероксией (4,5). Также хорошо известны их благоприятные эффекты на функцию кишечника при воспалительных расстройствах (6,7). В отличие от кортикостероидов, которые угнетают воспалительный ответ и отрицательно влияют на послеоперационный исход, местные анестетики селективно ингибируют только чрезмерную активность провоспалительных и гемостатических систем, не поражая их нормальную функцию (8,9). Это свойство делает их уникальными и незаменимыми препаратами. В результате, в отличие от кортикостероидов, местные анестетики уменьшают воспаление, не увеличивая восприимчивость к инфекциям, и предотвращают послеоперационные тромботические осложнения, не увеличивая кровотечение.

Местные анестетики предотвращают послеоперационные тромбозы

Уже 30 лет назад было продемонстрировано, что лидокаин при внутривенном введении эффективен в профилактике тромботических осложнений в послеоперационном периоде и не увеличивает геморрагические осложнения (10). Дальнейшие исследования в поддержку антитромботических эффектов местных анестетиков суммированы в недавно опубликованных обзорах (11). Большинство этих эффектов сходны с таковыми при эпидуральном назначении местных анестетиков и могут потенциально объясняться их противовоспалительными эффектами. Эти эффекты, вероятно, возникают вследствие абсорбции и проникновения препарата в системный кровоток, а не вследствие нейроаксиального блока. Данное предположение основывается на исследовании, в котором эпидуральная анестезия (нейроаксиальная блокада плюс значительная плазменная концентрация местных анестетиков) профилактирует гиперкоагуляцию в послеоперационном периоде (9), тогда как спинномозговая анестезия (нейроаксиальная блокада, но без значительной абсорбции в системный кровоток) не влияет на коагуляционное звено гемостаза.

Местные анестетики уменьшают послеоперационный илеус и сроки госпитализации

Непроходимость кишечника в послеоперационном периоде возникает вследствие асептического воспаления брюшины после манипуляций на кишечнике. Двойное слепое проспективное рандомизированное исследование на больных, перенесших радикальную простатэктомию, показало, что непрерывное внутривенное введение лидокаина (интраоперационно и в течение 2 часов после операции) вело к значительному сокращению потребности в анальгетиках после операции, более быстрому возвращению функции кишечника, и сокращало длительность пребывания в стационаре (12). Эффективность эпидурального использования местных анестетиков в отношении послеоперационного илеуса известна и широко обсуждалась.

Местные анестетики - нейропротекторы

Последние исследования демонстрируют нейропротективные эффекты внутривенного использования местных анестетиков, приводящие к значительному уменьшению когнитивных расстройств после кардиологических операций (13). Недавние исследования на животных продемонстрировали значительные нейропротективные эффекты низких концентраций местных анестетиков, подтвердив эти клинические результаты (14).

Механизмы действия

Клеточный субстрат этих эффектов, вероятно, отчасти заключается в примировании, а не в активации нейтрофилов местными анестетиками (15,16). Примирование направляет к процессу, посредством чего потенцируется реакция нейтрофилов на последующий стимул. Высвобождение метаболитов кислорода заметно увеличивается, если нейтрофилы были предварительно примированы. Показано, что процесс примирования является критическим компонентом нейтрофил-опосредованного повреждения тканей как in vitro, так и in vivo (17), и торможение этого процесса местными анестетиками, теоретически, уменьшит это повреждение. Механизмы, лежащие в основе влияния местных анестетиков на примирование, не были подробно изучены, но недавно было доказано селективное ингибирование функции Gq-белка местными анестетиками (18). Если Gq-белок играет важную роль во многих воспалительных и гемостатических каскадах, эффекты местных анестетиков можно, по крайней мере частично, объяснить функциональным ингибированием Gq-белка. Offermanns et al. доказали, что тромбоциты мышей с дефицитом б-субъединицы Gq являются устойчивыми к различным физиологическим активаторам тромбоцитов (19). В результате, эти мыши оказались защищенными от коллаген- и адреналин-индуцированных тромбоэмболий. Авторы пришли к выводу, что Gq белок может стать новой целью в разработке препаратов, предназначенных для блокирования активации тромбоцитов. Антитромбические эффекты местных анестетиков могут частично наблюдаться вследствие ингибирования функции Gq-белка тромбоцитов.

Заключение

Суммируя вышесказанное, существует серьезное доказательство модулирующего действия местных анестетиков на воспаление и гипотетически этот эффект объясняет, почему непрерывное внутривенное введение этих препаратов в послеоперационном периоде имеет несколько благоприятных эффектов, подобных таковым при эпидуральном введении. Однако, основные молекулярные и клеточные механизмы этих влияний недостаточно изучены. Выявление этих механизмов и применение их в терапии воспалительного ответа в ходе операций может открыть возможности для нового эффективного терапевтического подхода к профилактике послеоперационных расстройств.

Чтобы достичь этого, проспективная рандомизированная частично слепая (исследование эпидуральной анальгезии и наркоза не может быть выполнено как двойное слепое) клиническая опытная модель кажется адекватной. Такое исследование должно быть проведено среди пациентов, подвергающихся общим хирургическим процедурам, и должно включать 3 направления: первая группа пациентов, получающих эпидуральную анестезию, вторая группа, получающая общую анестезию с дополнительным внутривенным назначением местных анестетиков с достижением плазменной концентрации, сопоставимой с таковой при эпидуральном назначении, и третья группа, получающая только общую анестезию, с дополнительной внутривенной инфузией солевого раствора в качестве контроля. Целевая группа будет зависеть от изучаемой проблемы: когнитивные нарушения, вероятно, наиболее целесообразно исследовать у пациентов после кардиологических операций, уменьшение послеоперационной непроходимости кишечника - у больных после абдоминальных вмешательств и т.д. Существенным моментом, безусловно, будет продолжительность стационарного пребывания пациента. В конечном итоге различные исследования в этой области будут востребованы и необходимы.

Литература

1. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ 2000;321(7275): 1493.
2. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology 2000;93(3):858-75.
3. Lee R, Nitta T, Schmid RA, Schuessler RB, Harris KM, Gay WA, Jr. Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size. Ann Thorac Surg 1998;65(5): 1353-9.
4. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Effect of lidocaine pretreatment on endotoxin-induced lung injury in rabbits. Anesthesiology 1994;81(3):689-99.
5. Takao Y, Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits. Acta Anaesthesiol Scand 1996;40(3):318-25.
6. Bjorck S, Dahlstrom A, Ahlman H. Topical treatment of ulcerative proctitis with lidocaine. Scand J Gastroenterol 1989;24(9):1061-72.
7. Martinsson T, Ljung T, Rubio C, Hellstrom PM. Beneficial effects of ropivacaine in rat experimental colitis. J Pharmacol Exp Ther 1999;291(2):642-7.
8. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. Anesthesiology 2001 ;95(1):113-22.
9. Hollmann MW, Wieczorek KS, Smart M, Durieux ME. Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. Regional Anesthesia and Pain Medicine 2001;26(3):215-22.
10. Cooke ED, Bowcock SA, Lloyd MJ, Pilcher MR Intravenous lignocaine in prevention of deep venous thrombosis after elective hip surgery. Lancet 1977;2(8042):797-9.
11. Hahnenkamp K, Theilmeier G, Van Aken HK, Hoenemann CW. The effects of local anesthetics on perioperative coa-gulation, inflammation, and microcirculation. Anesth Analg 2002;94(6): 1441-7.
12. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retro-pubic prostatectomy. Anesthesia and Analgesia 1998;86(2):235-9
13. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 2002;95(5): 1134-41
14. Lei B, Cottrell JE, Kass IS. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia. Anesthesiology 2001 ;95(2):445-51.
15. Fischer LG, Bremer M, Coleman EJ, Conrad B, Krumm B, Gross A, et al. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils. Anesthesia and Analgesia 2001;92(4):1041-7.
16. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutro-phils. Anesthesiology 2001 ;95(1): 113-22.
17. Condliffe AM, Kitchen E, Chilvers ER. Neutrophil priming: pathophysiological consequences and underlying mecha-nisms. Clin Sci (Lond) 1998;94(5):461-71.
18. Hollmann MW, Wieczorek KS, Berger A, Durieux ME. Local anesthetic inhibition of G protein-coupled receptor signaling by interference with Galpha(q) protein function. Molecular Pharmacology 2001;59(2):294-301.
19. Offerrnanns S, Toombs CF, Hu YH, Simon MI. Defective platelet activation in G alpha(q)-deficient mice. Nature 1997;389(6647):183-6..

МЕСТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ И ТЕМПЕРАТУРНЫЙ КОНТРОЛЬ

А. Касати (Милан, Италия)

Гомеотермия является свойством температурной регуляции, когда состояние внутренней температуры тела поддерживается в пределах ± 2°C несмотря на значительные изменения температуры окружающей среды (1). Поддержание гомеотермии требует как периферической, так и центральной активности, непрерывно контролирующей изменения температуры тела и активирующей определенные реакции. Интеграция температурной чувствительности происходит на уровне переднего гипоталамуса, который сравнивает информацию, поступающую от периферических тканей с пороговым уровнем, так называемой точкой отсчета. Температуры выше этого порога вызовут реакции, охлаждающие тело, в то время как температуры ниже этой точки активизируют реакции, направленные на согревание организма (1). Эти специфические реакции включают потоотделение, дрожание, вазодилатацию, вазоконстрикцию и теплообразование без дрожания.

Известно, что и общая, и местная анестезия влияет на работу гомеостатической системы и может привести к послеоперационной гипотермии различной степени выраженности (2). Проводниковая анестезия значительно ухудшает терморегуляцию путем подавления вазомоторных реакций, дрожания и перераспределения тепла от центра к периферии (3,4). Показано, что после центральной нейроаксиальной блокады порог для вазоконстрикции и дрожания снижается почти на 0,5 °C (3,4). Кроме этого, при региональной анестезии имеет место перераспределение тепла, что непосредственно связано с периферической вазодилатацией вследствие симпатической блокады.

Оценивая показатели центральной гипотермии у 40 пациентов, которым проводилась чреспузырная аденомэктомия под спинальной анестезией, Frank и соавт. (5) продемонстрировали, что пожилой возраст и высокий спинальный блок связаны со значительным снижением порога терморегуляции. Они обнаружили, что центральная температура снижается на 0,15 °C на каждый сегмент спинального блока и на 0,03 °C на каждый год возраста. С другой стороны, вследствие расширения порогового диапазона происходит задержка активации ответных реакций организма на холод, поэтому и в неблокированных сегментах происходит значительное снижение центральной температуры (2-4).

В течение общей анестезии температура тела обычно снижается в течение первых 3-4 часов после индукции вследствие перераспределение тепла от центра к периферии, пока не достигается равновесие между теплопродукцией и теплопотерей (2). Время достижения равновесия удлиняется вследствие угнетения механизма периферической вазоконстрикции и из-за центральной нейроаксиальной блокады, поэтому центральная температура тела продолжает прогрессивно снижаться и в дальнейшем (4). Этот эффект продолжается до восстановления нейромышечной активности в послеоперационном периоде, однако восстановление нормотермии после операции может задерживаться, если пациента активно не согреть. К сожалению, пациенты часто переводятся из блока посленаркозного наблюдения в хирургическую палату с центральной температурой ниже нормальных значений (6).

Другой фактор, который должен быть учтен у больных после центральной нейроаксиальной блокады - профилактика и лечение сердечно-сосудистых нарушений, вызванных симпатической блокадой, путем внутривенного назначения жидкости, что также может приводить к значительной редукции центральной температуры. Frank и соавт. (5) сообщили, что в течение первых 30-45 минут после индукции при спинномозговой анестезии центральная температура быстро снижается больше чем на 1 °C по сравнению со значением до операции. Таким образом, операция вполне может начаться на фоне уже имеющейся гипотермии у пациента.

При комбинации общей анестезии и нейроаксиального блока эффекты симпатической блокады, вызванной эпидуральной анестезией, усиливают отрицательные эффекты общих анестетиков на терморегуляцию, что обязывает согревать пациента при таких операциях (7). Показано, что рутинное использование температурного ухода в периоперационном периоде легко позволяет поддерживать центральную температуру около 36 °С более чем у двух третей пациентов, в то время как только у одной трети температура падала ниже 35 °С (8).

Первый шаг в профилактике гипотермии - использование соответствующего мониторинга. Однако, температура тела часто не мониторируется у больных, подвергающихся региональной анестезии, и анестезиологи не в состоянии точно диагностировать гипотермию (9,10). Это делает значительную, недиагностированную гипотермию более вероятной. Золотым стандартом для контроля центральной температуры может быть термометрия в слуховом проходе. Однако она может быть неприятна для пробудившегося пациента. Ректальная температура считается более точной. Термометрия в подмышечной впадине и на коже лба часто не соответствует истинной центральной температуре (11).

Периоперационная гипотермия не только усиливает дискомфорт пациента в течение и после операции (12), но также связана со значительными неблагоприятными клиническими исходами, например, инфекциями, кровотечениями, сердечной недостаточностью и дрожью, потенциально приводящих к более длительному пребыванию пациентов в стационаре по сравнению с теми, у которых поддерживалась нормотермия в послеоперационном периоде (13-16).

Температура окружающей среды и влажность играют очень важную роль в поддержании центральной температуры. Желательно поддерживать температуру в операционной + 21-24 °С при относительной влажности более 45 % для взрослых пациентов, в то время как в детской операционной температура должна быть увеличена до + 24-26 °С.

Пассивно поддерживать постоянную температуру в ходе операции можно при помощи металлизированных пластмассовых и хлопковых защитных слоев, которые закрывают открытые части тела больного и отражают инфракрасное излучение, уменьшая теплопотерю. Однако, несколько исследований не смогли продемонстрировать какой-либо значимый клинический эффект этих покрытий как при общей, так и при региональной анестезии (7,16).

Внутривенное введение жидкостей комнатной температуры может значительно снизить центральную температуру в ходе операции. Поэтому согреватели инфузионных растворов и компонентов крови стали широко применяться с целью поддержания нормотермии. Обычно используются одна из трех различных технологий для нагревания жидкости - сухой жар, водяная баня и противоточный теплообмен. Однако эффективность активного согревания организма с применением теплых растворов зависит не только от эффективности согревающего устройства, но также и от объема почасовой инфузии (1).

Активное согревание - единственно эффективный метод восстановления послеоперационный нормотермии. Системы нагревания воздухом являются более эффективными, чем водные матрацы как у взрослых, так и у детей (1), и предотвращают тяжелую гипотермию даже при комбинации эпидуральной и общей анестезии (7). При использовании нейроаксиальной блокады согревающие пациента модули обычно располагаются в нижней части тела. Однако рефлекторный спазм сосудов неблокированных участков кожи, активизированный нейроаксиальным блоком, может уменьшить эффективность такого метода согревания (17). С другой стороны, вазодилатация при симпатическом блоке теоретически улучшает эффективность активного согревания, если применяется на нижних конечностях, вовлеченных в спинальный или эпидуральный блок (18,19). Однако, при протезировании тазобедренного сустава под комбинированной спинальной и эпидуральной анестезией (CSE), воздушное согревание пациента поддерживает нормотермию во время операции, даже если конвекционные модули размещены на относительно маленьких участках

кожи (две верхние конечности), сосуды которой рефлекторно спазмированы. (20). Размещение модулей на неоперированной нижней конечности, сосуды которой дилатированы, может быть неудобным для хирургов и не дает клинически значимых преимуществ в согревании (20).

В заключение, хочется сказать, что у пациентов после операции, проведенной под спинальной или эпидуральной анестезией, возможна гипотермия с такой же вероятностью, что и у пациентов после общей анестезии. Профилактика интраоперационной гипотермии, как было продемонстрировано, является важным фактором в улучшении состоянии больного после оперативного вмешательства. В силу этого центральная температура должна мониторироваться и у пациентов, получающих анестезию с центральным нейроаксиальным блоком. Профилактика интраоперационной гипотермии должна быть построена на нескольких направлениях, включая поддержание адекватной температуры и влажности в операционной, нагревание инфузионных растворов и дериватов крови и активное согревание.

Литература

1. Berti M. Fanelli G, Casati A, et al. Hypothermia prevention and treatment. Anaesthesia 1998; 53(Sppl.2): 46-7.
2. Sessler D. Mild perioperative hypothermia. New Engl J Med 1997: 336: 1730-7.
3. Matsukawa T, Sessler D, Christensen R, Ozaki M. Shroeder M. Heat flow during epidural anesthesia. Anesthesiology 1995:83: 961-7.
4. Joris J , Ozaki N, Sessler D, et al. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. Anesthesiology 1994; 80: 268-77.
5. Frank SM, El-Rahmany HK, Cattaneo CG, Barns RA. Predictors of hypothermia during spinal anesthesia. Anesthesiology 2000; 92: 1330-4.
6. Carli F, Kulkrni J, Webster I, McDonald A. Post surgery epidural blockade with local anesthetics attenuates the cate-cholamine and thermogenic response to perioperative hypothermia. Acta Anaesthesiol Scand 1995: 39: 1041-7.
7. Berti M. Casati A. Aldegheri G, et al. Active warming, not passive heat retention, maintains normothermia during combined epidural-general anesthesia for hip and knee arthroplasty. J Clin Anesth 1997; 9: 482-6.
8. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. Epidural v.v general anesthesia, ambient operating room temperature and patients age as predictors of inadvertent hypothermia. Anesthesiology 1992; 77: 252-7.
9. Arlilic CF. Akca O, Sessler DI, Kurz A. Temperature monitoring and management during neuraxial anes-thesia: an observational study. Anesth Analg 2000; 91: 662-6.
10. Frank SM. Nguyen J, Barnes RA. Temperature monitoring practices during regional anesthesia. Anesth Analg 1999; 88: 373-7.
11. Cattaneo CG., Hesel TW, et al. The accuracy and precision of body temperature monitoring methods during regional and general anesthesia. Anesth Analg 2000; 90: 938-45.
12. Kurz A. Sessler DI, Narzt E, et al. Perioperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. J Clin Anesth 1995; 7: 359-66.
13. Kurz A, SesslerD, Lenhardt R, and the study of wound infection and temperature group. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. New Engl J Med 1996: 334: 1209-15.
14. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion require-ments during total hip arthroplasty. Lancet 1996; 347: 289-92.
15. Frank SM, Fleischer LA, Breslow M, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of mor-bid cardiac events: a randomized trial. J Am Med Assoc 1997; 277: 1127-34.
16. Casati A, Fanelli G, Ricci A, et al. Shortening the discharging time after total hip replacement under combined spi-' nal/epidural anesthesia by actively warming the patient during surgery. Minerva Anestesiol 1999; 65: 507-14.
17. Plattner O, Ikeda T, Sessler DI, Christiansen R, Turakhia M: Postanesthetic vasoconstriction slows postanesthesia per-ipheral-to-core transfer of cutaneous heat, thereby isolating the core thermal compartment. Anesth Analg 1997; 85: 899-906.
18. Szmuk P, Ezri T, Sessler DI, Stein A, Geva D. Spinal anesthesia speeds active postoperative rewarming. • Anesthesiology 1997; 87: 1050-4.
19. Deakin CD, Petley GW, Smith D. Pharmacological vasodilalation improves efficiency of rewarming from hypother-mic cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 1998:81: 147-51.
20. Casati A, Baroncini S, Pattono R, et al. Effects of sympathetic blockade on the efficiency of forced-air wanning during combined spinal-epidural anesthesia for total hip arthroplasty. J Clin Anesth 1999; 11: 360-3.

ОСЛОЖНЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ – ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

И.Оруа (Париж, Франция)

Введение

Во Франции число региональных анестезий, выполненных за период с 1980 по 1996 г., выросло в двенадцать раз [1]. Это огромное увеличение связано, вероятно, с предположением, что региональная анестезия обладает рядом преимуществ и не способна привести к очень серьезным осложнениям. Данный рост наблюдался как в хирургической, так и в акушерской практике. За последние два десятилетия были введены в практику многочисленные новые и незаслуженно забытые старые методики, такие как блокада поясничного сплетения. Этим также отчасти объясняется огромное развитие региональной анестезии. В связи с тем, что серьезные осложнения, связанных с традиционными методами, встречаются крайне редко, точное их количество известно очень приблизительно [2]. В 1998 г. проф. K.Samii организовал "горячую линию". Линия бесплатна и работает круглосуточно. Благодаря ей французские анестезиологи получили возможность получить по телефону совет специалиста относительно осложнений, возникших во время или после региональной анестезии. Каждый специалист находится на "телефонном" дежурстве в течение недели. Информация о заявленных случаях записывается и по электронной почте посылается другим экспертам для анализа и комментариев [3].

Данная лекция состоит из двух частей. В первой резюмирована общая эпидемиологическая информация по региональной анестезии. Во второй представлен новый подход к анализу осложнений региональной анестезии.

Эпидемиологические данные

Летальность

Сообщения о показателях летальности, связанной с региональной анестезией, отличаются большой вариабельностью, что вызвано большим разнообразием клинических условий. Смертность, связанная с региональной анестезией при Кесаревом сечении, составляет 1,9 летальных исходов на миллион [4], в исследованиях, не связанных с акушерством, указываются еще большие цифры [2]. Полагают, что летальность, связанная с региональной анестезией, ниже, чем при общей анестезии [5-7]. Однако эти данные противоречивы [8,9]. Сложность в доказательстве преимуществ региональной анестезии в данном аспекте кроется, вероятно, в том, что показатели смешиваются с сопутствующими факторами, такими как сопутствующая заболеваемость, и низкими показателями общей летальности. Проведение сравнительных исследований возможно только при условии оптимального суммарного уровня интраоперационного обслуживания.

Заболеваемость

Системная токсичность

Системное токсическое воздействие наблюдается при чрезмерно высокой концентрации местного анестетика в плазме в результате непреднамеренного интравазального введения или повышенной всасываемости анестетика в месте введения. В исследованиях, проводившихся до введения в клиническую практику ропивакаина, сообщений о кардиологических осложнениях в сравнении с сообщениями о судорожной активности было мало, несмотря на широкое использование бупивакаина, кардиотоксичность которого была хорошо известна [10-13]. Более того, в последнее время отмечено значительное снижение частоты возникновения симптомов общетоксического действия местных анестетиков и связанных с ними судорожных состояний. По нашему мнению, лучшая информированность врачей и улучшение практических схем (низкие дозы, тест-дозы, медленное и фракционное

введение…) являются главными причинами снижения частоты осложнений и улучшения исходов. Возможно также, что определенную роль сыграло введение ропивакаина в клиническую практику в течение этого периода. Назначение ропивакаина может в действительности вызвать остановку сердца [14]. Добавление вазоконстрикторов (обычно адреналина) к раствору местного анестетика (за исключением ропивакаина) позволяет снизить пиковую концентрацию препарата в плазме [15-17]. К клиническим признакам, предшествующим развитию судорог, относятся слабость, головокружение, нарушения аккомодации и шум в ушах.

Центральный нейроаксиальный блок

Центральный нейроаксиальный блок приводит к развитию симпатической блокады, проявляющейся системной гипотензией. Гипотензия может сохраняться столько, сколько длится симпатическая блокада. При этом необходимо проводить предупредительные мероприятия. Степень симпатической блокады обычно оценить очень сложно. В качестве замены в клинике для этого можно использовать оценку уровня кожной чувствительности. Однако ее граница обычно находится несколько ниже уровня симпатической блокады. У пожилых пациентов с целью снижения риска гипотензии рекомендуют использовать сниженные дозировки местных анестетиков. Коррекция гипотензии, вызванной симпатическим блоком, часто требует назначения вазопрессоров.

Частота остановки сердца составляет приблизительно 5 случаев на 10.000 проведенных нейроаксиальных блокад. Наступлению остановки сердца часто предшествует брадикардия. Анализ сообщений, представленных в организацию SOS RA позволяет сделать следующие наблюдения:

Существуют отдельные предрасполагающие факторы развития остановки сердца при протезировании тазобедренного сустава. Риск постепенно увеличивается с начала к концу операции по мере увеличения числа факторов, вызывающих гемодинамическую нестабильность. На *ранней* стадии остановка сердца может возникнуть в результате чрезмерной дозы местного анестетика, вводимого пациенту с относительной гиповолемией (недостаточное питание, предоперационное воздержание от пищи, прием диуретиков). На *поздней* стадии происходит накопление факторов риска: кровопотеря, цементирование, изменение положения тела.

Иногда внимание анестезиолога сосредоточено на симпатических механизмах гипотензии, тогда как другие (кровотечение, обезвоживание) игнорируются.

Внутривенное введение прямых вазопрессоров (адреналина) следует производить как можно раньше, особенно если отсутствует эффект от эфедрина.

Неврологические осложнения

Неврологические осложнения могут возникать при любых видах региональной анестезии. К механизмам их возникновения относятся компрессия нерва (гематома) или неврологическая токсичность препарата. Сообщения о развитии гематом после спинальной или эпидуральной анестезии вызвали озабоченность относительно безопасности ее проведения у пациентов, получающих гепарин с низким молекулярным весом (ГНМВ) или препараты, угнетающие тромбоцитарную активность. Сравнительно недавно опубликованы новые рекомендации по лечению центрального нейроаксиального блока у пациентов, получающих во время операции ГНМВ [18]. Данные рекомендации применимы в том числе и для глубоких периферических блокад (блокада поясничного сплетения).

Хотя все местные анестетики обладают нейротоксичным действием, клиническое значение представляет только спинальная анестезия, что связано с анатомическими особенностями позвоночника. Исследования на животных показывают, что лидокаин обладает более выраженным нейротоксичным действием, чем бупивакаин. Гипербарический лидокаин подразумевается в качестве основного причинного фактора развития синдрома cauda equina

[19-21]. Для сокращения риска токсических осложнений было предложено, чтобы доза лидокаина была ограничена 60 мг, концентрация 2,5%, что добавления адреналина следует избегать [22]. В стадии обсуждения находится также следующий тезис: если существует альтернатива лидокаину (бупивакаину), что мешает ею воспользоваться?

Schneider и соавт. сообщают о пациентах, которые после спинальной анестезии с использованием 5% гипербарического лидокаина жаловались на болевые ощущения в нижних конечностях и ягодичной области [23]. Литотомическая позиция пациента также является фактором риска данного осложнения [24]. Эти осложнения относятся к группе транзиторных неврологических расстройств (ТНР). Этиология этих ТНР остается предметом обсуждения и дальнейших исследований. Однако ТНР наблюдаются в основном при использовании лидокаина. Предполагают, что снижение дозы или концентрации лидокаина не влияют на частоту развития ТНР.

Осложнения, связанные с периферическими блокадами

Хотя задняя блокада поясничного сплетения считается периферической блокадой, анестезиологам следует помнить, что существущий риск диффузии местного анестетика в эпидуральное и интратекальное пространства требует той же осторожности, что и центральная нейроаксиальная блокада. В последнее время данный вид анестезии получил распространение в связи с тем, что при в плановой хирургии тазобедренного сустава и нижних конечностей в сравнении со спинальной анестезией реже вызывает гипотонию у пожилых пациентов. При необходимости его можно комбинировать с блокадой седалищного нерва. Обе блокады могут с успехом быть выполнены без изменения положения тела пациента. При этом некоторые сердечно-сосудистые осложнения блокады поясничного сплетения могут встречаться чаще, чем при традиционной спинальной анестезии [3]. В соответствии с недавно опубликованными французскими рекомендациями периферические блокады следует выполнять пациенту, находящемуся в спокойном состоянии бодрствования, при наличии хорошего контакта с персоналом и при обязательном использовании нейроэлектростимулятора. Тем не менее имеются сообщения о развитии осложнений несмотря на применение стимулятора [25]. Неадекватная укладка пациента, отсутствие хорошего контакта с персоналом, низкая квалификация врача, недостаточная информированность пациента относительно данной манипуляции, чрезмерная седация или “не совсем осторожное” выполнение процедуры являются факторами, увеличивающими риск неврологических осложнений [3].

Ограничения классического эпидемиологического подхода к анализу факторов риска

Классический эпидемиологический подход при анализе факторов риска развития побочных эффектов региональной анестезии обладает определенными ограничениями. Во-первых, “низкая” частота осложнений. Для расчета соотношения нечетной кратности (odd ratio) с достаточной статистической достоверностью требуется исследование очень большого количества процедур. Данная проблема не может быть решена без проведения адекватного распределения методов анестезии по группам, поскольку каждый из них имеет специфические факторы риска. Расширение временных границ сбора данных также проблематично по ряду причин:

- Катастрофа строится на цепи неудач
- Процесс анестезии влечет за собой изменение смеси скрытых неудач.
- Изменение вводит новую модель неудач.

Изменения процесса анестезии происходят очень быстро (новые препараты, оборудование, методики, рекомендации и т.д.). Анализ редко встречающихся событий требует специальных статистических инструментов [26,27,28]. Поскольку процент осложнений очень низок, осложнения или инциденты должны собираться в большие базы данных для того, чтобы установить причинные факторы. Опыт с системами оповещения о немедицинских инцидентах

учит методам, применимым для систем медицинского оповещения. Системы медицинского оповещения не должны носить карательный характер, быть добровольными и иметь в качестве основной задачи защиту пациента [29,30].

Второе ограничение связано с факторами, которые должны быть включены в исследование осложнений. Чаще всего инцидент имеет в основе цепь причинных факторов. В большинстве опубликованных работ, посвященных исследованиям анестезиологических осложнений, причинные факторы изучались на основе сопутствующих заболеваний, физиологических и патологических эффектов анестетиков. При расследовании инцидентов в немедицинских областях в качестве причины удается установить человеческий фактор. В базе данных SOS RA число случаев, где был установлен факт ошибочной инъекции, близок числу неврологических осложнений. Вероятно, это наблюдение может стать стимулом расширения сферы исследований, чтобы включить в него ошибки, нежелательные события, случайности и трудности, связанные с человеческим фактором. Это позволит установить "реальный" риск для пациента.

Третье ограничение связано с вопросом: "Связано ли данное осложнение с анестезией или нет?" В результате давления органов правосудия и здравоохранения анализ осложнений часто сводится к вопросу поиска виновного. Оценка риска в медицинской практике включает три элемента: риск самого заболевания (наличие сопутствующего заболевания), риск, связанный с принятием медицинского решения, и риск, связанный с применением выбранной терапии. Эти три элемента риска обычно находятся во взаимосвязи друг с другом, что значительно усложняет подход к вопросам техники безопасности. Вопрос поиска виновника нередко ограничивается списыванием вины на ту или иную медицинскую специальность (хирургия против анестезиологии). Данный подход в значительной степени ограничивает возможности анализа осложнений и инцидентов. Например, в базе данных SOS RA есть несколько указаний на развитие синдрома сдавления нижней конечности. Данные осложнения возникли после операций на нижних конечностях. Послеоперационная анальгезия проводилась с помощью региональных методик (феморальный катетер). Мы считаем, что данные осложнения не были вызваны региональной анестезией, а были связаны с хирургическим вмешательством. Таким образом данные осложнения были исключены из исследования. Однако детальный анализ показал, что высокое качество послеоперационной анальгезии (полное отсутствие боли) способствовало поздней диагностике синдрома сдавления. Осложнения, описываемые как имеющие отношение к региональной анестезии, как правило носят строго специфический характер и не включаются в раздел нежелательных событий или человеческих ошибок. Для исследования "реального" риска данная точка зрения вносит существенные ограничения. Осложнения как нежелательные события занимают промежуточное положение между двумя (или более) группами факторов (хирургия, анестезиология и т.д.) и требуют тщательного расследования в связи с дополнительными потенциальными проблемами в общении между специалистами, обучении, передаче дел или управлении.

Для расследования и анализа клинических инцидентов существуют специальные инструменты [31]. В процессе анализа нежелательных событий мы можем снизить шансы появления упрощенных объяснений. В таком анализе внимание концентрируется не на личностях, а на организационных факторах. В немедицинских системах высокого риска (авиация, атомная энергетика) процедура официального расследования инцидентов строго регламентирована. Любое нежелательное событие является результатом сложной цепи и имеет многофакторную основу. Эти факторы имеют отношение к общению персонала, организации руководства, недостаточной квалификации. Исходя из анализа нежелательных событий, собранных в базе данных SOS RA, определен ряд ключевых причинных факторов. Применительно к специфике региональной анестезии выявлены, по крайней мере, четыре фундаментальных причины.

Первая имеет отношение к двойному характеру задач, поставленных перед региональной анестезией: анестезия и послеоперационное обезболивание. Дозировка местного анестетика

для каждой из целей различна. В ряде случаев отмечалось значительно превышение дозы для послеоперационной анальгезии (7,5% ропивакаина), вызвавшее развитие судорог.

Вторая из фундаментальных причин имеет отношение к большому количеству имеющихся в распоряжении методов региональной анестезии. Для одной операции может быть одновременно использовано несколько методик. Это значительно усложняет процесс определения причины осложнения.

Третья причина связана с имеющейся в ряде случаев большой продолжительностью региональной анестезии. Например, в связи с длительностью эффекта (для послеоперационного обезболивания) наблюдение за пациентом, покидающим отделение посленаркозного восстановления, осуществляет палатная медсестра. Все ли палатные сестры имеют для этого достаточную квалификацию?

Четвертая фундаментальная причина имеет отношение к потенциальной неудаче региональной анестезии. В ряде случаев сообщается об отсутствии плана “запасного варианта” на случай невозможности проведения региональной анестезии.

В заключение следует сказать, что данные, имеющие отношения к осложнениям и инцидентам, должны собираться в большие базы данных. Исследования осложнений анестезии должны проводиться с использованием протоколов, составленных для анализа системных факторов. Общая концепция расследования осложнений должна быть расширена и включать в себя ошибки, связанные с человеческим фактором и непредвиденными событиями.

Литература

1. Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. Anesthesiology 1999; 91:1509-20.
2. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Anesthesiology 1997; 87:479-86.
3. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, et al. Anesthesiology 2002; 97:1274-80.
4. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesiology 1997; 86:277-84.
5. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Bmj 2000; 321:1493.
6. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al. Anesth Analg 1998; 86:598-612.
7. Sorenson RM, Pace NL. Anesthesiology 1992; 77:1095-104.
8. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al. Lancet 2002; 359:1276-82.
9. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. Br J Anaesth 2000; 84:450-5.
10. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Anesth Analg 1995; 81:321-8.
11. Urban MK, Urquhart B. Reg Anesth 1994; 19:175-82.
12. Scott DB, Tunstall ME. Int J Obstet Anesth 1995; 4:117-9.
13. Tanaka K, Watanabe R, Harada T, Dan K. Reg Anesth 1993; 18:34-8.
14. Klein SM, Pierce T, Rubin Y, Nielsen KC, Steele SM. Anesth Analg 2003; 97:901-3.
15. Braid DP, Scott DB. Br J Anaesth 1966; 38:596-602.
16. Mather LE, Tucker GT, Murphy TM, Stanton-Hicks DA, Bonica JJ. Br J Anaesth 1976; 48:989-94.
17. Wildsmith JA, Tucker GT, Cooper S, Scott DB, Covino BG. Br J Anaesth 1977; 49:461-6.
18. Horlocker TT, Heit JA. Anesth Analg 1997; 85:874-85.
19. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, et al. Anesth Analg 1991; 72:275-81.
20. Gerancher JC. Anesthesiology 1997; 87:687-9.
21. Loo CC, Irestedt L. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43:371-9.
22. Drasner K, Kishimoto T, Bollen AW. Reg Anesth Pain Med 2002; 27:576-80.
23. Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, et al. Anesth Analg 1993; 76:1154-7.
24. Pollock JE, Alley EA. Reg Anesth Pain Med 2002; 27:581-6.
25. Fanelli G, Casati A, Garancini P, Torri G. Study Group on Regional Anesthesia. Anesth Analg 1999; 88:847-52.
26. Breslow NE. Case-control study, two-phase. In: Armitage P, Colton T, eds. Chichester: John Wiley & Sons, 1998:532-540.
27. Gail MH, Benichou J. Encyclopedia of epidemiologic methods. Chichester: John Wiley & Sons, 2000:553-555.
28. King G, Zeng L. Logistic regression in rare events data. Harvard university: Department of Government, 1999:http://gking.harvard.edu.
29. Barach P, Small SD. Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. Bmj 2000; 320:759-63.
30. Cohen MR. Why error reporting systems should be voluntary. Bmj 2000; 320:728-9.
31. Vincent C, Taylor-Adams S, Chapman EJ, et al. How to investigate and analyse clinical incidents: clinical risk unit and association of litigation and risk management protocol. Bmj 2000; 320:777-81.

РОЛЬ АНЕСТЕЗИОЛОГА В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМ

К.Гуиннат (Салфорд, Великобритания)

Роль врача-анестезиолога в лечении пациентов с травматическими повреждениями простирается от работы на догоспитальном этапе до проведения анестезиологического пособия при реконструктивных операциях спустя недели или месяцы после травмы. Однако для большинства анестезиологов лечение травмы означает участие при проведении реанимационных мероприятий в отделении неотложной терапии (ОНТ, англ.ED - Emergency Department) или анестезии при неотложных операциях. В нашей лекции мы остановимся на этих двух моментах.

Работа в отделении неотложной терапии

Традиционная тактика, включающая сбор анамнестических данных, полное объективное обследование и выбор диагностических процедур для проведения дифференциального диагноза с последующим назначением соответствующего лечения, для пациента с тяжелыми травматическими повреждениями едва ли представляется уместной. Вместо этого первичная обработка пациента включает предварительный осмотр и реанимационные мероприятия, действия, которые можно обозначить как “поиск и устранение угрожающих жизни повреждений по мере их обнаружения”. Необходимо, чтобы любой анестезиолог, работающий в составе травматологической бригады или обеспечивающий анальгезию, ясно представлял себе систему организации оказания травматологической помощи, чтобы максимально увеличить ее эффективность [1].

Анестезия в отделении неотложной терапии (ОНТ)

Хотя основные принципы и методы, используемые в отделении неотложной терапии, не отличаются от таковых в операционном блоке, анестезиолог должен хорошо представлять себе потенциальные трудности, с которыми может столкнуться во время работы в ОНТ.

Работа в незнакомой обстановке

ОНТ может быть оснащено ограниченным набором оборудования, иметь меньше ассортимент медикаментов. Персонал, оказывающий помощь анестезиологу, может оказаться менее опытным в сравнении с тем, который постоянно работает с ним в операционной. Появившись в ОНТ анестезиолог должен немедленно проверить:

- набор приспособлений для обеспечения проходимости дыхательных путей, орофарингеальных и назофарингеальных воздуховодов
- интубационный набор, наличие необходимых ларингоскопов, эндотрахеальных трубок, аппаратуры для аспирации
- аппаратуру для ручной и механической вентиляции легких
- имеющиеся в наличии медикаменты, правильность их маркировки, их названия и концентрацию
- работу и калибровку аппаратуры для мониторного наблюдения
- опыт и квалификацию ассистента

Обычная анестезиологическая оценка пациента может быть затруднена

Руководитель травматологической бригады, вызвав анестезиолога, должен предоставить ему краткую сводку о первоначальном осмотре пациента, уточнив какие угрожающие жизни повреждения были обнаружены, какие проведены мероприятия и какова на них реакция пациента. AMPLE - анамнез (табл.1) предоставляет основную информацию, необходимую для безопасного проведения анестезии. Обследования могут привести к задержке, поэтому должны быть ограничены только теми, которые оказывают воздействие на лечение.

Таблица 1. AMPLE анамнез

A - Allergies: аллергические реакции в прошлом
M - Medications: принимаемые медикаменты
P - Past medical history: перенесенные заболевания
L - Last food and fluids: последний прием пищи
E - Events end environment: что произошло и при каких обстоятельствах

Обеспечение проходимости дыхательных путей и ИВЛ

1. Прогнозирование возможных трудностей при интубации нередко проблематично. Пациенты обычно находятся в лежачем положении, часто без сознания или неадекватны, в связи с этим традиционные тесты, такие как проба Mallampati [2], не могут быть проведены. Травматические повреждения дыхательных путей могут стать причиной анатомических нарушений и кровотечения. Таким образом, следует быть готовым к самой высокой степени риска трудной интубации и обеспечить для этого наличие необходимого оснащения [3]. Нужно помнить, что пациенты чаще погибают от нарушений оксигенации, чем от неудачной интубации.
2. Ко всем пациентам с травмами следует относиться, как к пациентам с полным желудком по причине недавнего приема пищи (жидкости), а также замедления эвакуации желудочного содержимого из-за болей или введения опиоидов.
3. Пациентам с имеющимся или подозреваемым повреждением шейного отдела позвоночника должна быть проведена соответствующая иммобилизация с помощью специального полужесткого шейного воротника, боковых блоков и липкой ленты. Все это затрудняет проведение прямой ларингоскопии и осложняет интубацию (см. ниже).

Обеспечение проходимости дыхательных путей

Интубация трахеи трубкой с манжетой остается золотым стандартом. Выбор техники зависит от показаний, квалификации и опыта анестезиолога, а также подозрения или подтверждения повреждения шейного отдела позвоночника. Наиболее безопасной и эффективной является следующая последовательность [4]:

- ручная стабилизация шейного отдела позвоночника с помощью ассистента
- удаление приспособления, стабилизирующего позвоночник
- преоксигенация в течение 2-3 минут
- введение внутривенного анестетика
- применение давления на перстневидный хрящ помощником
- введение быстродействующего миорелаксанта
- интубация трахеи методом прямой ларингоскопии
- контроль правильного положения эндотрахеальной трубки
- прекращение давления на перстневидный хрящ
- фиксация эндотрахеальной трубки
- возвращение приспособления, фиксирующего позвоночник, на место

Корректный расчет времени введения и дозировки анестетика считается более важным, чем выбор препарата. В данных обстоятельствах наиболее разумным считается использовать анестетик, с которым анестезиолог лучше знаком.

Сохранение надежной иммобилизации шейного отдела позвоночника во время интубации важнее, чем сама методика интубации [5,6]. Интубация упрощается при использовании эластичного бужа с резиновым покрытием [7] и ларингоскопа типа McCoy, что позволяет снизить частоту ограничения видимости при интубации 3 степени до 5% [8].

Анестезиологи, выполняющие интубацию трахеи с использованием препаратов для анестезии, должны владеть методикой игольчатой крикотироидотомии и знать, каким образом обеспечить безопасную и эффективную оксигенацию при использовании данного метода. Оксигенацию позволяет поддержать струйное введение кислорода с помощью специального источника высокого давления (400 kPa). Однако углекислота при этом не элиминируется. К другим приборам, позволяющим помочь обеспечить проходимость дыхательных путей, относятся ларингеальная маска (LMA), интубационная ларингеальная маска (ILM) и комбинированная эзофагеальная интубационная трубка.

При наличии признаков гиповентиляции необходимо уточнить и устранить возможную причину, к которым относятся напряженный или открытый пневмоторакс, патологически подвижная грудная клетка. Всем травматологическим больным необходимо провести исследование газов крови из артерии для контроля эффективности вентиляции и оксигенации.

Кровообращение и остановка кровотечения

Любое снижение артериального давления у пациентов с тяжелой травмой (пока не установлена точная причина) следует считать результатом гиповолемии. Значительно реже гипотония развивается в результате контузии или инфаркта миокарда, нейрогенного или кардиологического шока. У физически здоровых молодых людей потеря свыше 30% общего объема крови требует принятия срочных мер, препятствующих падению систолического давления. Важно обеспечить ранний внутривенный доступ, позволяющий использовать для коррекции кровотечения инфузию растворов под давлением.

Внутривенный доступ

Предпочтительно применять внутривенную канюлю большого диаметра, установленную в области верхней конечности. Можно использовать для этой цели бедренную вену или большие подкожные вены ног, но такой доступ неудобен, в особенности, если у пациента имеются повреждения в области живота или таза. В качестве варианта доступа к бедренной вене можно использовать метод Сельдингера, нередко более быстрый способ, чем доступ к v.saphenae [9]. Для центральной вены используют относительно короткий катетер большого диаметра (например, 8,5 FG с проводником для катетера легочной артерии). При этом следует помнить, что при наличии гиповолемии риск пневмоторакса во время пункции увеличивается. Внутрикостный доступ, который обычно осуществляется через проксимальные отделы большеберцовой кости, используется у детей, но не позволяет обеспечить эффективную инфузионную терапию у взрослых.

Инфузионная терапия

До недавнего прошлого схема инфузионной терапии состояла из предварительного введения раствора кристаллоидов (2 литра) и последующим назначением других инфузионных сред и крови до нормализации объема циркулирующей крови и показателей жизненно важных функций. Однако для ситуациий, когда остановить кровотечение не удается, данная схема считается несостоятельной. Ответом на продолжающееся кровотечение является неотложное оперативное вмешательство, а не дополнительное внутривенное введение жидкости или крови [10-12]. Целью инфузионной реанимации является поддержание среднего артериального давления (САД) на уровне 60 мм рт.ст. (систолического 80-90 мм рт.ст.) для обеспечения адекватной перфузии внутренних органов без разрушения сформировавшихся тромбов или развития инфузионной коагулопатии. После остановки кровотечения, которая нередко требует перевода пациента о операционную, инфузионную реанимацию прекращают. Единственным предостережением при использовании данной тактики является лечение пациентов пожилого возраста и пострадавших от ЧМТ, которое предполагает более высокие величины САД.

Растворы, используемые во время первичной фазы реанимации, должны быть предварительно согреты. До сих пор нет доказательств, подтвержденных крупномасштабными исследованиями, преимуществ кристаллоидных растворов по отношению к коллоидам, хотя

недавние мета-анализы показывают, что в травматологии кристаллоиды предпочтительнее [13]. Жидкостей, содержащих глюкозу, следует избегать, поскольку в отношении поддержания внутрисосудистого объема они неэффективны, а стимулируемая ими гипергликемия (>12 ммоль/л) сопровождается ухудшением неврологического прогноза.

Гипертонические растворы кристаллоидов (7,5% NaCl) позволяют проводить малообъемную реанимацию, быстро восстанавливают гемодинамику, вызывают эффект мобилизации межклеточного объема, одновременно увеличивают объем циркулирующей крови и артериальное давление. Однако не всегда эти факторы являются идеальной целью, поэтому значение гипертонических растворов в реанимации травматологических больных еще предстоит уточнить. На пациентов с ЧМТ с нарушением сознания по Шкале Глазго <9 баллов и ниже гипертонические растворы могут оказать благоприятное воздействие [14], но окончательно этот факт пока не доказан.

Нарушения сознания (неврологическая оценка)

Уровень сознания лучше всего оценивать по Шкале Глазго (GCS - Glasgo Coma Scale). Но для того, чтобы вызвать соответствующий ответ, необходимо использовать точные стимулы. Неспособность осуществить это приводит к ошибкам и неточностям оценки состояния. Вербальный ответ у интубированного пациента означает не V=1, а просто “пациент интубирован”, таким же образом невозможность открыть глаза при наличии двухсторонних периорбитальных отеков не соответствует коду E=1. Если пациент не выполняет команд, наиболее подходящим болевым стимулом может стать давление в области n.supratrochlearis. Способность локализации боли отмечается, если пациент поднимает руку выше уровня ключицы.

Основной задачей реанимационных мероприятий у пациента с изолированной ЧМТ является оксигенация и поддержание церебрального перфузионного давления (CPP) >80 мм рт.ст. Поскольку при этом внутричерепное давление (ICP), по всей вероятности, >20 мм рт.ст., необходимый уровень САД должен быть >100 мм рт.ст. У пациентов с неостановленным кровотечением это может вызвать проблемы, поэтому в данном случае необходимо провести индивидуальную оценку соотношения риск-польза, учитывая уровень ICP (известный или расчетный), гематокрит, SpO_2 и способность манипулировать $SMRO_2$ (анестезия).

В дополнение к вышеизложенному:

- Необходимо следить за тем, чтобы не вызвать затруднение венозного оттока от головного мозга за счет:
  - тугого или неправильно подобранного иммобилизирующего воротника
  - положения со сниженным головным концом
  - высокого внутригрудного давления
  - неадекватной седации (если пациент интубирован)
- Избегать чрезмерной гипервентиляции. Целевое $PaCO_2$ 30-35 мм рт.ст. Более низкие цифры могут вызвать церебральную ишемию
- Остерегаться эффекта гиповолемии при чрезмерном назначении маннитола
- Польза от применения гипотермии остается недоказанной, однако сопровождается увеличением числа осложнений.

Воздействие окружающей температуры

Гипотермия (центральная температура ниже 35°C) является серьезным осложнением тяжелой травмы и кровотечения. Этиология гипотермии у данной группы пациентов является многофакторной и включает воздействие низкой температуры окружающего воздуха, гипоперфузию тканей, инфузию неадекватно подогретых растворов. Предупреждение в данном случае лучше, чем лечение, поэтому все внутривенные растворы должны быть надлежащим образом подогреты. У пациентов с тяжелой травмой процент выживаемости тесно связан со степенью гипотермии. В группе пациентов с центральной температурой ниже 34°C летальность составляла 40%, тогда как при 34°C и выше - всего 7%. Гипотермия увеличива-

ет потребности в инфузионной терапии, независимо увеличивает острую летальность после травмы [15].

Мониторинг

Лечение пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями требует проведения инвазивного мониторинга в самые ранние сроки. Наличие артериальной канюли позволяет проводить постоянное прямое измерение артериального давления и при необходимости отбирать пробы для оценки газообмена и КЩС. Центральный венозный катетер дает возможность измерять ЦВД, получать полезную информацию о том, как пациент реагирует на внутривенное введение жидкости. Уровень углекислоты в конце выдоха является полезным показателем оценки адекватности механической вентиляции. При этом не следует забывать, что у пациентов, находящихся в состоянии шока, наблюдается значительное увеличение артериально-альвеолярного градиента. Катетеризация мочевого пузыря позволяет измерять диурез, являющийся еще одним индикатором адекватности реанимационных мероприятий, хотя с определенной задержкой по времени. Чтобы не допустить гипотермии, необходимо проводить мониторинг температуры тела.

Тактика работы в операционной

До последнего времени привычная практика состояла в желании провести лечение всех травматических повреждений во время первичного хирургического вмешательства. Это обычно приводило к пролонгированию операции, увеличению кровопотери, развитию прогрессирующей гипотермии и ацидоза, углублению коагулопатии и, в конечном итоге, к сердечнососудистому коллапсу. Это было чревато развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в отделении интенсивной терапии. В настоящее время повсеместно признано, что пациенты с устойчивыми угрожающими жизни повреждениями могут оказаться не в состоянии вынести дополнительный сильный физиологический стресс в виде хирургического вмешательства. На начальной стадии хирургическое лечение должно быть частью поэтапного ответа, ограниченного мероприятиями по сохранению жизни, что соответствует стратегии “хирургии по тяжести повреждений” [16,17], (Табл.2).

Таблица 2. Принципы хирургии по тяжести повреждений

- Только кровопотеря убивает быстро
- Травмы ЖКТ создают проблемы позже
- Все отнимает времени больше, чем ты думаешь
- В спешке легко что-то не заметить
- Гипотермия, ацидоз и коагулопатия ухудшают одно и то же
- ОИТ - лучшее место для больного

Фаза 1

Реанимация и оценка состояния:

Распознавание продолжающегося кровотечения и определение показаний к операции

Фаза 2

Хирургическое вмешательство для остановки кровотечения и желудочно-кишечного инфицирования. Кроме проведения анестезии врач-анестезиолог контролирует:

Объем кровопотери
Температуру
Состояние коагуляции
Метаболический статус, pH
Время операции

Фаза 3

Вторичная реанимация. Она проводится в ОИТ, ее основной задачей является восстановление перфузии органов и доставки кислорода тканям, коррекция ацидоза и коагулопатии, согревание пациента. На это может потребоваться 24-48 часов.

Фаза 4

После того, как реанимационные мероприятия завершены и достигнута физиологическая стабилизация (больной согрет, коагулопатия устранена, проведена коррекция доставки и потребления кислорода), можно приступать к окончательному хирургическому лечению, включающему реконструкцию ЖКТ и, по возможности, закрытию брюшной полости.

Фаза 5

Реконструктивная хирургия

Анестезия для Фазы 2 и хирургии по тяжести повреждения

Подготовка

Адекватная подготовка является существенным фактором лечения пациентов с тяжелой травмой, если повреждения носят характер длительно действующих, а хирургическое лечение требует проведения операций разного вида. В качестве минимума рекомендуется следующее:

1) Собрать необходимое число квалифицированных ассистентов анестезиолога. Для проведения неотложной интубации трахеи требуется, как минимум, двое. Третий нужен для введения препаратов, инфузионных растворов и контроля за состоянием пациента.
2) Провести проверку технического состояния аппаратуры для анестезии и ИВЛ. Аппарат ИВЛ должен поддерживать различные режимы, чтобы проводить вентиляцию легких у пациентов с плохим комплайнсом или высокой резистентностью, обеспечивать положительное давление конца выдоха (ПДКВ), различные соотношения вдох-выдох (I:E Ratio), вентиляцию по давлению (PVC).
3) К обычному набору эндотрахеальных трубок, ларингоскопов, бужей и проводников, если предполагается проведение торакотомии, добавляют двухпросветные трубки.
4) Необходимо иметь все необходимое для проведения игольчатой и хирургической крикотироидотомии, обеспечить возможность непосредственного использования фиброоптического бронхоскопа
5) Иметь в наличии набор венозных канюль и катетеров различного диаметра с проводниками и без, а также приборы, позволяющие производить быструю инфузию подогретых растворов
6) Все необходимые препараты должны быть набраны в шприцы и соответствующим образом промаркированы
7) Мониторы должны быть откалиброваны и готовы к немедленному использованию. Пациенты с тяжелыми травмами требуют инвазивного мониторинга
8) Приборы для согревания пациента должны быть доведены до рабочего температурного режима. Наиболее эффективными для согревания больного являются приборы с принудительной подачей теплого воздуха.
9) Иметь оборудование для обеспечения необходимого положения больного, снабженное стерильными прокладками
10) Оборудование для наложения и замены грудных дренажей

Региональная анестезия

Блокада центральных нервов и другие методики региональной анестезии связаны с рядом потенциальных проблем:

- повреждения могут не позволить придать пациенту адекватное положение, необходимое для обеспечения блокады
- задержка, необходимая для достижения хирургического уровня анестезии, может оказаться неприемлемой
- симпатическая блокада может вызвать или усугубить гипотензию
- повреждения в различных областях тела могут потребовать одновременного проведения нескольких методик
- пациент с множественными повреждениями может испытывать значительный дискомфорт и не способен сохранять неподвижность во время длительного хирургического вмешательства
- пациент в ясном сознании хуже переносит внезапную кровопотерю

Роль региональной анестезии в последнее время пересматривается [18], но основной областью ее применения остаются операции при изолированных повреждениях костной системы, когда реанимационные мероприятия полностью завершены.

Общая анестезия

Общая анестезия остается наиболее часто используемым видом обезболивания у пациентов с травматическими повреждениями, требующими экстренного хирургического вмешательства. Технические детали общей анестезии определяются различными факторами, которые включают физиологический статус пациента, плановый характер, наличие препаратов и оборудования, а также опыт и квалификацию анестезиолога [19]. Травматологические пациенты должны рассматриваться, как пациенты с полным желудком и подозрением на повреждения шейного отдела позвоночника, если только эти факторы окончательно не исключены. Методика эндотрахеальной интубации при этом не отличается от проводимой в ОНТ: быстрая индукция с ручной стабилизацией шейного отдела позвоночника.

Нет доказательств, что выбор препарата влияет на процент выживаемости. Доза препаратов должна максимально соответствовать физиологическому статусу пациента. Пациент с тяжелой травмой не является объектом для испытания новых препаратов и методов.

Поддержание анестезии

Основная цель анестезии состоит в поддержании адекватного снабжения оксигенированной кровью жизненно важных органов пациента, у которого отсутствуют ощущения от проводимой хирургической операции. Пациенты с тяжелой травмой считаются пациентами с высоким риском ощущения присутствия во время операции [20], поэтому дозы анестетика должны определяться с учетом индивидуальных особенностей. Анестезию можно поддерживать ингаляционными анестетиками, но нужно помнить, что гипотензия способна значительно снижать минимальную альвеолярную концентрацию (МАС). У пострадавших с ЧМТ необходимо также учитывать воздействие ингаляционных анестетиков на церебральный кровоток и внутричерепное давление. Дополнительно используют мощные анальгетики фентанил или ремифентанил. Вместо ингаляционных анестетиков можно использовать инфузию пропофола, которая требует тщательной коррекции скорости введения.

Закись азота имеет много противопоказаний, обладает разнообразными побочными эффектами, поэтому использование у травматологических пациентов считается неуместным.

У пациентов с продолжающимся кровотечением следует поддерживать величину САД, необходимую для обеспечения перфузии органов. После остановки кровотечения приступают к восстановлению показателей жизненно важных функций до “нормальных” величин. При этом нормальные показатели гемодинамики не обязательно означают, что достигнута нормальная перфузия и оксигенация органов. Для их оценки требуются другие, более конкретные показатели.

Послеоперационное лечение

По окончании операции пациент помещается либо в общую палату, в палату наблюдения (High Dependency Unit), либо в ОИТ. Соответствующий уровень наблюдения и лечения зависит от нескольких факторов. Критерии, указанные ниже, демонстрируют, в каких случаях экстубация пациента наиболее безопасна:

- Нормотермия - центральная температура тела > 36,5°C
- Нормоволемия - оценивается по ЦВД, диурезу, частоте пульса, АД, периферическому кровообращению
- Отсутствие ацидоза – pH > 7,35, избыток оснований лучше, чем - 4 ммоль/л
- Гемоглобин > 80 г/л
- Нет объективных признаков коагулопатии
- K+ > 3,5 ммоль/л, Mg^{2}+> 0,8 ммоль/л
- Адекватная оксигенация - SpO_2 > 96%, PaO_2 > 13kPA при FiO_2= 0,4
- Сохраненный кашлевой рефлекс
- Эффективная и соответствующая анальгезия

Несоответствие указанным критериям непосредственно после операции, особенно при отсутствии гемодинамической стабилизации или вентиляционной недостаточности, требует перевода пациента в ОИТ.

Литература

1. Nolan JP, Parr MJA. Aspects of resuscitation in trauma. British Journal of Anaesthesia 1997; 79: 226-40.
2. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD et al. A clinical sign to predict difficult intubation: a prospective study. Canadian Anaesthetists Society Journal 1985; 32: 429-34.
3. Bryden DC, Gwinnutt CL. Airway management: the difficult airway. Trauma 2000; 2: 113-23.
4. Criswell JC, Parr MJA, Nolan JP. Emergency airway management in patients with cervical spine injury. Anaesthesia 1994; 49: 900-3.
5. Crosby ET. Tracheal intubation in the cervical spine-injured patient. Canadian Journal of Anaesthesia 1992; 39: 1059.
6. Hastings RH, Kelley SD. Neurologic deterioration associated with airway management in a cervical spine-injured patient. Anesthesiology 1993; 78: 580-3.
7. Nolan JP, Wilson ME. Orotracheal intubation in patients with potential cervical spine injuries. An indication for the gum elastic bougie. Anaesthesia 1993; 48: 630-3.
8. Laurent SC, de Melo AE, Alexander-Williams JM. The McCoy laryngoscope is superior to the Macintosh laryngoscope for laryngoscopy in patients with potential cervical spine injuries. Anaesthesia 1996; 51: 74-5.
9. Westfall MD, Ray Price K, Lambert M, Himmelman R, Kacey D, Dorevitch S, Mathews J. Intravenous access in the critically ill trauma patient: A multicentered, prospective, randomised trial of saphenous cutdown and percutaneous femoral access. Annals of Emergency Medicine 1994; 23: 541-5.
10. Capone AC, Safar P, Stezoski W, Tisherman S, Peitzman AB. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. Journal of the American College of Surgeons 1995; 180: 49-56.
11. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. New England Journal of Medicine 1994; 331: 1105-9.
12. Dutton RP. Low-pressure resuscitation from hemorrhagic shock. In: Dutton RP, Sharar SR, eds. International Anesthesiology Clinics Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002; 40: 19-30.
13. Rizoli SB. Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: a brief overview of the current debate. Journal of Trauma, Infection and Critical Care 2003; 54 (Suppl): S82-8.
14. Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. Surgery 1997; 122: 609-16.
15. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA, O'Keefe GE. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. Annals of Surgery 1997; 226; 439-49.
16. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD et al. "Damage control": an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. Journal of Trauma 1993; 35: 375-82.
17. Scalea T. What's new in trauma in the past 10 years. In: Dutton RP, Sharar SR, eds. International Anesthesiology Clinics Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002; 40: 1-17.
18. Elliot LM. Regional anaesthesia in trauma. Trauma 2001; 3: 161-74.
19. Gwinnutt C, Bethelmey L, Nolan J. Anaesthesia in trauma. Trauma 2003; 5: 51-60.
20. Bogetz MS, Katz JA. Recall of surgery for major trauma. Anesthesiology 1984; 61: 6-9.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Дж.Вендон (Лондон, Великобритания)

Эпидемиология печеночной недостаточности

Данные о распространенности печеночной недостаточности в большой степени противоречивы. Несоответствие объясняется географическими особенностями, а также критериями клинической диагностики. Необходимо различать острую печеночную недостаточность (ОПН, острую печеночную недостаточность у пациентов без предшествующих заболеваний печени) и внезапное обострение существующей функциональной недостаточности на фоне хронического заболевания печени. Существует целый ряд потенциальных факторов, способных вызвать подобное обострение. Пациенты с терминальной стадией заболеваний печени без острой декомпенсации также могут стать пациентами отделений интенсивной терапии при проведении трансплантации печени. В качестве острой печеночной недостаточности могут выступать также травматические повреждения сосудов, билиарных протоков и паренхимы печени.

Ниже представлены этиологические факторы острой печеночной недостаточности.

В Великобритании наиболее частой причиной развития ОПН является ацетоминофен (парацетамол). Постепенно он также выходит на первое место в США и Скандинавии. В глобальном масштабе основным виновником острой печеночной недостаточности остается гепатит В. Превалирование медикаментозной природы в общей картине ОПН исключается гиподиагностикой лекарственных повреждений по причине невозможности точной установки этиологического фактора или отсутствия соответствующе собранного анамнеза. К другим этиологическим факторам относят так называемые “серонегативные” формы гепатита, основанные на анамнестических данных и считающихся вирусными, несмотря на отсутствие серологического подтверждения.

Причины острой печеночной недостаточности

Наиболее общими причинами острой печеночной недостаточности являются:

- вирусный гепатит: гепатит A, B, D, E, серонегативный гепатит, (простой герпес, цитомегаловирус, ветряная оспа обычно рассматриваются в качестве аномалий имунной системы)
- Медикаментозные: парацетамол, противотуберкулезные препараты, “дискотечные” наркотики (экстази, кокаин), идиосинкратические реакции (противосудорожные, ципротерон, антибиотики)
- Токсические: тетрахлорид углерода, фосфор, бледная поганка
- Сосудистые: ишемия, окклюзионные заболевания вен, синдром Бадди-Киари, повреждения печени при гипертермии (применение экстази, физическое перенапряжение, патологические терморегуляторные реакции, перегревание организма)
- Беременность: острое жировое перерождение печени при беременности, HELLP - синдроме, разрывы печени
- Другие: аутоиммунные, болезнь Вильсона, лимфома, карцинома, гемофагоцитарный синдром

Критерии распознавания острой печеночной недостаточности знать крайне важно. Наиболее существенным фактором, отличающим острую печеночную недостаточность от обострения или декомпенсации хронической является тот факт, что из этой группы исключаются все пациенты с циррозом или патологическими процессами в печени длительностью более 6 месяцев.

Определение скоротечной/острой печеночной недостаточности

Trey и Davidson и соавт. [1] дали определение фульминантной (скоротечной) печеночной недостаточности (ФПН) в качестве энцефалопатии, развивающейся в течение 8 недель после возникновения желтухи у пациентов без предшествующих заболеваний печени.

Gimson и соавт. [2] дали определение поздно наступающей печеночной недостаточности (ПНПН) как энцефалопатии, возникающей в течение 8-24 недель от наступления желтухи у пациентов без предшествующих заболеваний печени. Спустя 24 недели считается, что пациенты страдают хроническим заболеванием печени.

Пациентов с острой печеночной недостаточностью Bengamou и соавт. [3] распределили на группы следующим образом:

- Тяжелая острая печеночная недостаточность: тяжелая коагулопатия (фактор V<50%)
- Фульминантная печеночная недостаточность: фактор V<50% + энцефалопатия в течение 2 недель после наступления желтухи
- Субфульминантная печеночная недостаточность: фактор V<50% + энцефалопатия от 2 до 12 недель после наступления желтухи

Согласно O'Grady и соавт. [4]:

- Сверхострая печеночная недостаточность: энцефалопатия в течение 7 дней после наступления желтухи
- Острая печеночная недостаточность: энцефалопатия в течение 8-28 дней после наступления желтухи
- Подострая печеночная недостаточность: энцефалопатия в течение 4-12 недель после наступления желтухи

Пациенты при наличии следующих признаков должны быть обследованы специалистами:

Повреждения печени, связанные с парацетамолом.

1. МНО >3,0 или протромбиновое время в секундах больше, чем часы от эпизода передозировки или МНО составляет 2,0 на 24 часа, 4,0 на 48 часов, 6,0 на 72 часа
2. Повышение уровня креатинина (>200 мкмоль/л) и энцефалопатия или МНО >2,5
3. Имеются симптомы энцефалопатии
4. Наличие артериальной гипотензии (среднее АД <60 мм вод.ст.) несмотря на терапию объемом.
5. Наличие метаболического ацидоза, при pH<7,3 или HCO3<20
6. Увеличение лактата крови (>2,0 ммоль/л)

Пациентам с отчетливыми признаками гепатотоксикоза, вызванного парацетамолом, следует назначать N-ацетилцистеин независимо от давности передозировки. Пациентам с ацидозом, почечной недостаточностью или гипотензией с целью обеспечения контроля за инфузионной нагрузкой рекомендуется устанавливать центральный венозный катетер. У данной категории пациентов нередко наблюдается гиповолемия, вызванная вазодилятацией или потерей жидкости с рвотой.

Показания к переводу в центр трансплантологии у пациентов с острой печеночной недостаточностью непарацетамоловой этиологии

В идеальном случае пациент должен быть переведен до развития критериев. Однако в таких случаях существует возможность, что острая печеночная недостаточность не будет диагностирована. Все больные с острой печеночной недостаточностью непарацетамоловой этиологии должны обсуждаться в отношении показаний к переводу в региональный центр трансплантологии для обследования. В отдельных случаях целесообразно консультировать их у специалистов.

Выбор сроков перевода представляет собой сложную задачу и определяется на индивидуальной основе. В первую очередь переводятся пациенты с энцефалопатией, коагулопатией (МНО>1,8), желтухой (билирубин выше 150 мкмоль/л), симптомами почечной недостаточности, гипонатриемией и асцитом. При этом изменения в динамике имеют большее значение, чем абсолютные величины. При гиперострых формах (а также острых и подострых) наличие метаболического ацидоза или увеличение уровня лактата более 2 ммоль/л требуется срочный перевод пациента. Клинические признаки сморщивания печени являются прогностически неблагоприятным фактором и также являются показанием к переводу.

Общие рекомендации по лечению пациентов с острой печеночной недостаточностью

1. Для точной диагностики необходимо стремиться к наиболее полному обследованию
2. Следует избегать назначения сред, содержащих факторы коагуляции (свежезамороженная плазма), за исключением наличия симптомов повышенной кровоточивости (наличие крови в рвотных массах, кровотечение в местах нахождения кататеров и т.д.). МНО и pH являются наиболее важными прогностическими индикаторами, причем МНО изменяется после введения свежезамороженной плазмы. Тромбоциты назначают при уменьшении их числа ниже 50 г 10^9/л и необходимости проведения инвазивных вмешательств. Кровотечение в местах нахождения центральных катетеров не является исключительной проблемой увеличения МНО, а может быть также вызвано изменениями, связанными с синдромом ДВС.
3. Защита желудка обеспечивается назначением ингибиторов протонового насоса, сукральфата, H_2-блокаторов. Эти препараты как правило назначают всем пациентам с острой печеночной недостаточностью. Их отменяют при переходе на энтеральное питание, но при наличии выраженной коагулопатии данное лечение продолжают.
4. Антибиотики рекомендуется использовать у пациентов, которые соответствуют критериям трансплантации, имеют очаг инфекции или высокую вероятность сепсиса. Противогрибковые препараты рутинно не назначаются, за исключением пациентов, соответствующим трансплантационным критериям или имеющим высокий индекс подозрения. При этом, как правило, проводят пероральную профилактику кандидоза. Обычное назначение антибиотиков в этой группе пациентов связано с наличием функционального угнетения иммунитета. Раннее введение антибиотиков способствует снижению заболеваемости и сокращению числа инфекционных осложнений, но не влияет на летальность. Взаимосвязь SIRS и инфекционных осложнений с углублением энцефалопатии подчеркивает важность устранения инфекции.
5. Больным с острой печеночной недостаточностью следует избегать назначения седативных препаратов, поскольку они не только препятствуют адекватной оценке глубины энцефалопатии, но способны углубить ее. Это значительно затрудняет определение показаний для трансплантации. Необходимо заметить, что по мере прогрессирования энцефалопатии возникают трудности при проведении лечения в

связи с нарастанием психомоторного возбуждения пациента. В этой ситуации его нужно проводить в условиях отделения интенсивной терапии, т.к. в случае усиления возбуждения может возникнуть необходимость интубации трахеи и перевода больного на ИВЛ. Седативную терапию проводят обычными препаратами, но при наличии риска развития отека мозга используют комбинацию пропофола с опиатами.

6. Обычно также избегают назначения НПВП в связи с их способностью стимулировать развитие острой почечной недостаточности. При наличии коагулопатии следует воздержаться от внутримышечного пути введения препаратов. Можно в данном случае назначать витамин К (10 мг внутривенно), но эффект наблюдается только при наличии его дефицита в организме. Гиповитаминоз К наблюдается при существовании желтухи, ограничении объема пищи, а также у пациентов, недавно принимавших антибиотики.
7. Следует помнить, что у пациентов с гиперострой и острой печеночной недостаточности могут быстро возникать нарушения сознания. Если пациент сонлив или раздражен, не стоит оправдывать это плохим ночным сном из-за анализов крови, а стоит подумать о наличии энцефалопатии.
8. У пациентов с печеночной недостаточностью следует поддерживать нормальный уровень гликемии и контролировать ее через регулярные промежутки времени.
9. Нужно иметь в виду, что у отдельных пациентов может наблюдаться гипонатриемия. В группе подострой печеночной недостаточности при наличии асцита и отеков гипонатриемия возникает в связи с чрезмерной водной нагрузкой, а в группе острой - в связи с истощением запасов натрия в организме в результате длительной рвоты.
10. У пациентов с острой печеночной недостаточностью может развиться панкреатит.

Критерии трансплантации

Печеночная недостаточность, связанная с парацетамолом

В госпитале Лондонского Королевского колледжа были разработаны и апробированы на большом количестве исследований так называемые критерии О'Грейди. Они позволяют определить критерии для трансплантации печени при печеночной недостаточности, вызванной как парацетамолом, так и другими причинами.

pH<7,3 вслед за нагрузкой объемом и более, чем через 24 часа после передозировки или энцефалопатия III/IV степени + креатинин>300 мкмоль/л (или олигоанурия) + протромбиновое время>100 сек (МНО 6,5) при этом все эти показатели должны фиксироваться в рамках 24-часового интервала.

Лактат сыворотки крови в последнее время приобрел значение важного прогностического фактора. Повышение уровня лактата, несмотря на нагрузку объемом, >3,5 ммоль/л в течение 4 часов или >3 ммоль/л за 12 часов расценивается как признак крайне неблагоприятного исхода. Данные критерии были опубликованы в журнале Lancet [1] и в определенной степени уточнили критерии О'Грейди, обладая сходной чувствительностью и специфичностью, т.к. позволяли получить прогноз исхода заболевания в ряде случаев на 12 часов раньше. Изменение уровня лактата изучались только на примере парацетамоловой печеночной недостаточности, но можно предположить, что его прогностические свойства не зависят от этиологии. При этом нормальный уровень лактата в случае непарацетамоловой этиологии отнюдь не является предвестником благоприятного прогноза.

Данные критерии, возможно, не вполне применимы, когда причиной печеночной недостаточности является прием других препаратов, таких как салицилаты, трициклиические антидепрессанты или НПВП. Введение в клиническую практику бикарбонатной гемофильтрации в определенной степени завуалировала проблемы ацидоза. При этом использование лактационных критериев демонстрирует увеличение чувствительности, специфичности, положительных и отрицательных предсказуемых значений независимо от использования методов искусственного замещения функции почек.

Печеночная недостаточность, не связанная с парацетамолом

Прогноз пациентов с "непарацетамоловой этиологией" определить значительно сложнее. Это связано с полиэтиологичностью печеночной недостаточности, в связи с этим возникают сложности дифференциальной диагностики острой или гиперострой печеночной недостаточности от хронических заболеваний печени (ХЗП), гепатоцеллюлярного некроза (в том числе без энцефалопатии) и т.д.

Подострый вариант течения можно принять за ХЗП. Подострую и острую печеночную недостаточность можно ошибочно диагностировать как метастатическое поражение печени, когда ультразвуковое исследование обнаруживает регенеративные очаги. При этом все пациенты должны проходить наиболее полное обследование, им должны проводиться специфические печеночные тесты и ультразвуковые исследования печени.

В рутинном порядке следует проводить следующие исследования: иммуноглобулины, серологические пробы (гепатит А, В, С, дельта, Е), скрининг антител (антиядерный, антигладкомышечный, ANCA, двойной скрученной ДНК, печеночно-почечные микросомальные антитела), вирусые серологические обследования (CMV, EBV, HSV, Herpes zoster), церулеоплазмин, при подозрении на болезнь Вилсона медь сыворотки крови, медь в моче (пре- и постпеницилламиновые), исследования ферритина и железа, прокоагулянтный профиль. Объем рентгенологических и томографических исследований определяется в индивидуальном порядке в зависимости от результатов исследований.

Трансплантация показана пациентам, соответствующим следующим критериям:

(Критерии О'Грейди)

- Наличие ацидоза (pH<7,3) или увеличение протромбинового времени >100 сек (МНО>6,5)

  или:

- наличие любых трех признаков, связанных с энцефалопатией:
- возраст до 10 или старше 60 лет
- билирубин выше 300 мкмоль/л
- промежуток времени от появления желтухи до энцефалопатии свыше 7 суток
- этиология, обусловленная приемом лекарств и серонегативный гепатит (ни А, ни В-гепатит)
- протромбиновое время более 59 секунд

Следует заметить, что данные критерии не апробированы на пациентах с острым синдромом Бадди-Киари, болезнью Вильсона, а также при поражениях печени, связанных с беременностью. Несмотря на то, что наличие данных критериев у детей (младше 10 лет) свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе, при решении вопроса о трансплантации печени они обычно не принимаются в расчет.

У детей изолированное увеличение МНО более 4,5 говорит о необходимости трансплантации при исключении данных о приеме парацетамола (в противном случае используют критерии, описанные выше).

По данным французских авторов наличие острого синдрома Бадди-Киари, комбинация почечной недостаточности и энцефалопатии должны являться показаниями к трансплантации. При лечении острого синдрома Бадди-Киари без почечной недостаточности и энцефалопатии в последнее время приобретает значение трансюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование (TIPS - transjugular intrahepatic porto-systemic shunts). Данная манипуляция должна проводиться в учреждениях, где есть необходимые условия для проведения трансплантации, поскольку у ряда пациентов она может привести к декомпенсации энцефалопатии и острой печеночной недостаточности и потребовать срочной пересадки печени. Критериев для трансплантации при печеночной недостаточности, связанной с беременностью, не существует. Пациенты с острой болезнью Вильсона и энцефалопатией обычно нуждаются в пересадке печени.

Французские критерии [5] (Критерии Клиши)

Для печеночной недостаточности парацетамоловой этиологии имеются и другие критерии. Из них стоит упомянуть (хотя в нашей клинике они используются редко), так называемые, Французские критерии, разработанные на 115 пациентов с печеночной недостаточностью в результате гепатита В.

Критериями являются наличие эцефалопатии (кома или спутанность сознания),
возраст менее 20 лет и уровень фактора V<20%,
либо
уровень фактора V <30% и возраст старше тридцати.

При сравнительном исследовании критериев О'Грейди и Клиши [5] установлено, что их чувствительность и специфичность практически не отличаются.

Критерии, используемые в США, дополнительно основываются на данных гистологических исследований клеток печени с учетом процента жизнеспособных гепатоцитов на момент биопсии. В отношение надежности данного подхода существуют определенные сомнения, поскольку при наличии острой и подострой печеночной недостаточности существует проблема ошибок забора материала для гистологического исследования.

Еще одним критерием является определение объема печени при помощи волюметрической компьютерной томографии. В нашей клинике данный метод используется редко. У пациентов с острой и подострой печеночной недостаточностью уменьшение размеров печени является индикатором неблагоприятного прогноза. Объем печени менее 1000 мл должен вызывать озабоченность, а его уменьшение до 750 мл является показанием для трансплантации. Недавний обзор, охватывающий 177 пациентов медицинских учреждений Питтсбурга, показал, что у 97% пациентов, потребовавших трансплантации или погибших, размер печени не превышал 1000 мл.

Кровотечение из варикозно расширенных вен

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода вследствие портальной гипертензии является обычной причиной смерти пациентов с циррозом печени. Портальная гипертензия и, как следствие, варикозные кровотечения могут наблюдаться и без цирроза (при условии нецирротической портальной гипертензии и тромбоза воротной вены). Увеличение кровотока в системе воротной вены, как при циррозе, совместно с нарушениями печеночной архитектуры создают условия для развития портальной гипертензии. При этом в кардиальном отделе пищевода между наружными и внутренними гастроэзофагеальными венами формируются

спонтанные шунты. Подобные шунты формируются также в области анального канала и серповидной связки печени. Со временем эти шунты увеличиваются в размерах и превращаются в варикозные узлы.

Риск кровотечения из варикозных узлов возрастает при прогрессировании заболевания и увеличении размеров варикозных узлов и наблюдается по литературным данным у 20-50% пациентов. Летальность также зависит от тяжести заболевания и составляет более 50%

Цель интенсивной инфузионной терапии должна быть направлена на достижение изоволюметрического состояния, чтобы не допустить увеличения давления в воротной вене и, соответственно, возобновления кровотечения. Несмотря на адекватную инфузионную терапию, проводимую под гемодинамическим мониторингом, развитие гипотензии нередко требует проведения инотропной поддержки норадреналином. Вазопрессорные свойства терлипрессина могут быть использованы для снижения венозного давления в воротной вене и улучшения среднего артериального давления у пациентов с острыми варикозными кровотечениями [5,6]. Защита верхних дыхательных путей от аспирации у данной группы пациентов имеет большое значение, особенно это касается тех, у кого уже имеются признаки угнетения сознания.

Варикозные кровотечения нередко сопровождаются инфекционными осложнениями, наиболее часто они возникают при невозможности полной их остановки, а также при повторных кровотечениях. С другой стороны, инфекционные осложнения сами по себе способны вызывать портальную гипертензию и способствовать развитию кровотечений.

К специфическим методам остановки кровотечения относятся:

- Фармакотерапия: вазопрессин и его аналоги, соматостатин и его аналоги.
- Эндоскопическая терапия: эндоскопическая склеротерапия, эндоскопическое лигирование сосудов, инъекции цианоакрилата.
- Баллонная тампонада.
- TIPS (внутрипеченочное портосистемное шунтирование)
- Хирургическое вмешательство

Гепаторенальная недостаточность

Почечная недостаточность в сочетании с заболеваниями печени часто обозначается как гепаторенальная недостаточность. Диагноз гепаторенальной недостаточности (типа I и II) требует точного распознавания, т.к. почечная недостаточность может быть результатом другого патологического процесса. Наиболее частой причиной поражения почек у пациентов как с острой печеночной недостаточностью, так и острой на фоне хронической является некроз почечных канальцев.

Гепаторенальный синдром развивается у пациентов со снижением почечного перфузионного давления, вызванного нарушениями почечной ауторегуляции, снижением синтеза ренального простагландина, стимуляцией симпатической нервной системы и увеличением синтеза вазоактивных медиаторов.

Гепаторенальная недостаточность подразделяется на тип I (быстро прогрессирующая с удвоением уровня креатинина в течение двух недель) и тип II (медленное равномерное ухудшение почечных параметров). Тип II обычно характеризуется приемлемым прогнозом, позволяет провести трансплантацию, другие соответствующие манипуляции, нарушенные функции поддаются медикаментозной коррекции. Тип I имеет неблагоприятный прогноз, при котором, согласно прежним литературным данным, средний интервал от постановки диагноза до летального исхода составляет 1,7 недель.

Барселонская группа исследователей провела исследование трехсуточного применения препарата орнипрессина (Hepatology 1998; 27:35) совместно с объемной нагрузкой. Авторы показали значительное снижение уровней норадреналина и ренин-ангиотензина и увеличение предсердного натрий-уретического пептида. В дальнейшем они расширили интервал исследования у девяти пациентов до 15 суток. При этом отмечалось существенное увеличение диуреза и снижение уровня креатинина плазмы. Данные наблюдения подтверждены рядом последующих исследований. Следует отметить, что у некоторых пациентов наблюдались признаки ишемии кишечника.

На примере лечения гепаторенальной недостаточности были исследованы и другие вазоактивные препараты. Норадреналин, альбумин, фуросемид в неконтролируемых исследованиях на небольшом количестве пациентов продемонстрировали положительное воздействие. Применение TIPS является еще одним терапевтическим мероприятием в лечении гепаторенального синдрома.

Лечение с использованием альбуминового диализа также предлагается в качестве возможного терапевтического варианта при гепаторенальном синдроме [8]. Данный метод позволяет снизить концентрацию креатинина и билирубина и добиться нормализации параметров гемокоагуляции.

Почечная терапия

Пациентам с острой печеночной недостаточностью или с хроническими заболеваниями печени, если они гемодинамически нестабильны и требуют комбинированной инфузионной поддержки, обычно используют терапию замещения функции почек (ТЗФП) у в непрерывном режиме. Это в большинстве случаев является основной причиной пребывания пациентов с печеночной недостаточностью в ОИТ. Небольшой части пациентов с гепаторенальной недостаточностью и хроническими заболеваниями печени (без недостаточности других органов) можно ограничиться проведением перемежающегося гемодиализа. Подобным образом перемежающий гемодиализ можно применить пациентам со стабильным течением хронических заболеваний печени, которые страдают изолированной почечной недостаточностью (гломерулонефрит вирусной этиологии или нефропатия глобулина А). Жидкости, используемые для гемофильтрации и гемодиализа у пациентов с печеночной недостаточностью (острой или хронической) в идеале должны готовиться на основе бикарбоната в связи с тем, что у них отмечается заметно сниженная способность метаболизировать лактат.

Абсолютных правил использования ТЗФП не существует. Решение о начале данного вида лечения зависит от клинической ситуации. Однако следует ожидать появления четких критериев, применимых к амбулаторным или стационарным пациентам с моноорганной недостаточностью (почечной).

У пациентов с острой печеночной недостаточностью контроль гидробаланса имеет особое значение, чтобы своевременно применить неотложные мероприятия (маннитол) при внезапном повышении внутричерепного давления. Таким образом, у пациентов с острой печеночной недостаточностью непрерывную ТЗФП обычно используют при наступлении олигурии.

Коагулопатия

Коагулопатические нарушения у пациентов с острой печеночной недостаточностью или острой на фоне хронических заболеваний печени являются неизбежными. У пациентов с острой печеночной недостаточностью коагуляционная поддержка обычно не проводится, причем МНО является надежным прогностическим индикатором. Однако у пациентов, которые удовлетворяют критериям трансплантации и внесенных в список ожидания, постоянный контроль МНО, возможно, менее важен. Для выполнения определенных инвазивных

процедур необходимо, чтобы показатели коагуляции были приведены к норме. Геморрагические диатезы, которые нередко наблюдаются у пациентов с острой печеночной недостаточностью, обычно связаны с тромбоцитопенией или синдромом ДВС. Такие пациенты при выраженных кровотечениях требуют коагуляционной поддержки с использованием тромбоцитов или криопреципитата в дополнение к свежезамороженной плазме.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени периодические измерения параметров коагуляции менее важны. Нет достаточно обоснованных доказательств, что коагуляционная поддержка оказывает заметное воздействие на исход. У пациентов, у которых наблюдались эпизоды варикозного кровотечения МНО должно быть не ниже 1,5, а число тромбоцитов выше 70×10^9 на литр. Пациентам с бурным кровотечением, которые не отвечают на поддержку первой линии (свежезамороженная плазма, криопреципитат и тромбоциты) используют рекомбинантный фактор VII.

Стандартная коагуляционная поддержка представляет собой 15 мл/кг свежезамороженной плазмы, тромбоциты 1-2 дозы, иногда криопреципитат. У пациентов, которые активно кровоточат, часто требуется более, чем 15 мл/кг свежезамороженной плазмы.

Энцефалопатия и внутричерепная гипертензия

Пациенты с хроническими заболеваниями печени и симптомами энцефалопатии могут потребовать эндотрахеальной интубации для защиты дыхательных путей от аспирации. Все пациенты с острой печеночной недостаточностью, у которых развилась кома III или IV степени, требуют интубации трахеи, седации и ИВЛ.

В отличие от хронической почечной недостаточности острая почечная недостаточность может осложниться отеком мозга. Это часто наблюдается у пациентов, у которых нарушение сознания прогрессирует до комы IV степени. В основе энцефалопатии при острой печеночной недостаточности, также как и при хронических заболеваниях печени, лежат разнообразные факторы. Аммиак играет важную роль в патофизиологических процессах церебрального отека в отношении глютамина, глютамата и NDMA. Пациенты с нарушениями сознания в виде комы IV опасны в отношение развития отека мозга и им, вероятно, целесообразно проводить наблюдение в условиях специализированного отделения.

Уровень седации должен быть оптимизирован, чтобы препятствовать стимуляции, возникновению кашля или возбуждения. Обычно это с успехом достигается инфузией пропофола с опиатами. Как правило, для этого накладывается реверсивный доступ к яремной вене, а оптимальное насыщение кислорода в яремной луковице должно составлять 55-80%.

Показания для введения датчика для измерения внутричерепного давления до сих пор четко не определены. Некоторые центры предлагают использовать датчик у всех пациентов с комой IV степени, тогда как другие это не используют никогда. Значения сатурации кислорода в луковице яремной вены за пределами указанных пределов являются основанием для постановки датчика для измерения внутричерепного давления. Данная манипуляция в ряде случаев требует коагуляционой поддержки (число тромбоцитов свыше 50, свежезамороженная плазма - 10-15 мл/кг).

Стандарты лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью должны включать:

1. Соответствующий мониторинг
2. Тщательный контроль электролитов крови (Na 143-150)
3. Температура тела должна быть ниже 37°C, а у пациентов с повышением содержания аммиака и церебральной перфузией - ниже 35°C

4. У пациентов с повышением уровня аммиака следует предусмотреть возможность ранней гемофильтрации
5. Энтеральное питание с использованием стандартной диеты
6. Соответствующий туалет полости рта.

Абсолютные значения церебрального перфузионного давления имеют меньшее значение, чем изменения в динамике и зрачковый рефлекс.

Следует корригировать среднее артериальное давление для увеличения сатурации в яремной вене и снижения внутричерепного давления, если пациент находится на ауторегуляции давления.

Интракраниальное давление свыше 25 мм рт.ст. должно корригироваться болюсным введением маннитола 0,5 г/кг (осмолярность плазмы не должна превышать 320 мОсм, причем измерение должно проводится лабораторно, а не с помощью газоанализатора). Другими методами являются применение гипертонического раствора (20 мл 20% раствора за 10 мин) или индометацина 0,5 мг/кг и болюсное введение пропофола.

Питание и контроль уровня глюкозы и метаболический контроль

Энтеральное питание (стандартная диета) следует начинать в течение 12 часов после поступления при отсутствии противопоказаний. Пациентам с большим количеством желудочного аспирата (больше 200 мл за 4 часа) следует назначать прокинетические препараты. В идеале можно применять эритромицин (в/венно 250 мг каждые 6 часов), поскольку имеются доказательства его более эффективного действия в сравнении с метоклопромидом. Если через 48 часов количество аспирата не уменьшается, следует установить зонд для постпилорического питания (обычно с использованием гастроскопа).

Калораж рассчитывается при помощи стандартных формул, хотя у больных с печеночной недостаточностью они склонны недооценивать калорийные запросы организма (Morgan и соавт.). Нет необходимости ограничивать количество белков, количество которых должно составлять 1-1,5 г на кг в день. У пациентов с хронической энцефалопатией заметную роль играет ВСАА, но для острой энцефалопатии это не доказано.

Следует контролировать содержание глюкозы, магния, фосфатов и калия в плазме и при необходимости проводить соответствующую коррекцию.

Литература

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. Prog Liver Dis 1970;3:282-98.
2. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. Hepatology 1986;6:288-94.
3. Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. Lancet 1993;342:252-3.
4. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-45.
5. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. J Hepatol. 1993 Jan;17(1):124-7.
6. Ortega R et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective non-randomized study. Hepatology 2002;36:941-8.
7. Moreau R et al.. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology 2002;122:923-30.
8. Mitzner SR et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Liver Transplantation 2000:6:277-286.

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕКРАЩЕНИЯ ПОДДЕРЖКИ ЖИЗНЕННЫХ ФУНКЦИЙ В ЕВРОПЕЙСКИХ СТРАНАХ

Л.Франсуа (Париж, Франция)

Прекращение поддержки жизненных функций (EOL - End Of Life) в последнее время становится в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) Европы вопросом первостепенной важности. Активная терапия тяжелых заболеваний и поддержка функций нарушенных органов и систем были и остаются основными задачами специалистов ОИТ. Однако, несмотря на усилия персонала и совершенное оборудование пациенты продолжают умирать. Средний показатель летальности в ОИТ Франции составляет 20%. В обзорах, научных публикациях и статьях в прессе все чаще высказывается мнение о том, что обстановка, в которой наступают летальные исходы, в частности, отношения персонала и родственников далеки от оптимальных. В апреле 2003 года Европейское Общество Интенсивной терапии (ECISM - European Society of intensive care) совместно с Американской Торакальной Ассоциацией, Французским Обществом интенсивной терапии (SRLF), Американским Обществом Критической медицины и Европейским Респираторным Обществом организовало в Брюсселе согласительную конференцию на тему: “Проблемы прекращения поддержки жизненно-важных функций в ОИТ” [1]. Первый вопросом дискуссии звучал: “Прекращение поддержки жизни в ОИТ: есть проблемы?” На него был дан однозначный ответ: “Да!”. В итоговом документе был представлен перечень вопросов, вызывающих беспокойство, таких, как расхождения в терминологии (является ли отключение ИВЛ “пассивной” эвтаназией?), выраженные географические и национальные различия врачебной практики, отделений ОИТ, неспособность идти навстречу желаниям пациентов, отсутствие адекватного контакта с родственниками, неопределенность в определении лица, принимающего окончательное решение, вопрос о том, кто должен нести ответственность - врач или семья?

В нашей лекции представлен обзор современных европейских эпидемиологических исследований, общих этических принципов, лежащих в основе прекращения мер, направленных на поддержание жизни, и их правовые аспекты.

Эпидемиологические исследования

Многочисленные анкетные обследования и обзоры клинических случаев, проведенные в Западной Европе за последнее десятилетие, обеспечили перспективу создания специальной практики, касающейся прекращения жизни пациента. На основе наблюдений, проведенных членами ESICM, Jean Louis Vincent провел первичный анализ различий, характерных для применения данной практики в Европе [2,3]. Автор отметил, что врачи в Северной Европе с большей готовностью принимают решение об отказе от реанимации (DNR - Do Not Resuscitate) и прекращении мероприятий по поддержанию жизни (LS - life support), чем их южные коллеги. Тревожным открытием стал факт признания многими врачами Франции, Бельгии, Швейцарии, Нидерландов и Германии того факта, что “они иногда практикуют умышленное введение препаратов, ускоряющих смерть, пациентам, у которых отсутствует реальная надежда восстановления осмысленной жизни”. Более позднее исследование, носившее название ETHICUS, результаты которого публиковались в журнале JAMA в 2003-2004 годах, подтвердило и расширило представления по данному вопросу. В 317 отделениях интенсивной терапии 17 европейских стран было проведено исследование 4000 в конечном итоге умерших пациентов, сроки наблюдения за которыми составляли до 14 месяцев и более. Авторы сообщили, что доля случаев прекращения поддержки жизненных функций среди общего числа летальных исходов в ОИТ Северной Европы составила 47%, в Центральной Европе - 34% и 18% - в Южной. C.Sprung и соавт. [4] пришли к выводу, что на принятие решения о прекращении поддержки жизненных функций большое влияние оказывает религиозная принадлежность врача.

Работа Esteban и соавт. [5] была посвящена проспективному исследованию летальности в ОИТ Испании. Авторы утверждают, что у 34% из 644 пациентов летальный исход наступил после прекращения поддержки жизненных функций или отказа от ее использования. В 28% случаев участие родственников отсутствовало, а в 41% случаев врачи и члены семьи принимали решение вместе. На примере одного из медицинских центров Лондона Turner и соавт. [6] установили в 1996 году, что в 87% летальных исходов в ОИТ терапия была ограничена. Groenewoud и соавт. [7] из Нидерландов сообщили, что о прекращении ИВЛ дееспособные пациенты были информированы в 96% случаев, а при недееспособности больных в 63% случаев были информированы члены их семей. В 2003 году Geannini и соавт. провели анкетирование в 20 отделениях интенсивной терапии Милана [8]. 83% из 225 опрошенных считают, что процент ограничения поддержки жизненно важных функций в их ОИТ не превышает 10%. 58% утверждают, что не поддержали бы желание пациента отказаться от продолжения поддержки его жизненных функций. Ferrand и соавт. [9] показали, что 50% всех летальных исходов в 113 ОИТ Франции наступили вслед за ограничением поддержки жизненных функций. Аналогичные данные получены Pochard и соавт. [10].

Этические аспекты прекращения поддержки жизненных функций

Полноценную картину всех национальных нормативов и этических кодексов относительно прекращения поддержки жизненных функций в ОИТ в рамках Европейского Союза составить сложно. За последнее десятилетие национальными научными обществами и этическими комиссиями было опубликовано несколько официальных рекомендаций. В 1999 году Британская Медицинская Ассоциация [11] разработала регламент, определяющий “Прекращение и отказ от медицинских мероприятий, направленных на поддержание жизни: руководство по принятию решений”. В 1999 году Швейцарская Академия медицинских наук опубликовала “Директивы относительно этических проблем в интенсивной терапии” [12], а Этическая Комиссия Женевского Окружного госпиталя разработала внутренние инструкции по применению кода DNR [13]. Итальянские и испанские общества интенсивной терапии опубликовали собственные руководства [14,15]. В Бельгии Общество интенсивной терапии разработало рекомендации после того, как заведующий ОИТ в городе Льеже был обвинен в убийстве после отключения ИВЛ у пациента, страдающего конечной стадией ХНЗЛ [16]. Во Франции Общество интенсивной терапии опубликовало “Ограничение и прекращение терапевтических мероприятий в реанимационной практике” лишь в 2002 г [17], много лет спустя после того, как в конце 70-х Moris Rapen, основатель и выдающийся деятель французской реаниматологии ввел в практику стратегию ограничения интенсивной терапии [18].

Сравнительно недавно Международная Согласительная Конференция [1] привела в соответствие с современными требованиями общепринятые концепции и стандарты медицинской помощи в данной сфере, которые включили следующие положения:

- Признание 4 основных этических принципов: 1. уважение права самоуправления; 2. любовь к ближнему; 3. не вредить; 4. справедливое распределение благ
- Ограничение поддержки жизненных функций осуществляют исходя из их “бесполезности”, однако многие подобные решения принимаются на основании ожидаемых изменений качества жизни пациента, которые предугадать совсем не просто...
- Когда пациент не способен самостоятельно принимать решение, что нередко наблюдается в практике ОИТ, необходимо установить лицо, способное принять на себя эту ответственность. Обычно им становится один из членов семьи. При этом данные недавних исследований свидетельствуют о том, что отношения в семьях пациентов ОИТ могут быть непрочными и уязвимыми [19].
- В Европе, в отличие от США, где семья является “высшей правовой инстанцией” [21,22], никогда не предоставляют права решающего голоса семье. Руководства Бельгии, Франции и Великобритании рекомендуют возлагать ответственность на врачей. При этом Международный Консенсус напоминает, что в данном процессе активную роль должен играть и сестринский персонал.

- Коллегия Консенсуса выступает в защиту “коллективной ответственности”, которая предусматривает принятие решения на основании соглашения между персоналом и родственниками пациента.
- При возникновении конфликтных ситуаций, что не является редкостью для ОИТ, можно обратиться за консультацией к сторонней инстанции, например, независимой Этической Комиссии.

Правовые аспекты

Ни в одном из европейских законодательств (включая Данию и Бельгию) нет положений, относящихся к ограничению объема мероприятий по поддержанию жизненно важных функций пациента в ОИТ. Судебная практика этих стран также не имеет большого опыта решения данных вопросов.

Мы уже упоминали Льежское дело 2000 года [22]. Первоначально врачи были обвинены в убийстве и заключены под стражу, но обвинение было снято два года спустя, после принятия Бельгийским Парламентом закона об эвтаназии. Во Франции единственное судебное решение было вынесено анестезиологу, который прекратил ИВЛ 30-летней пациентке, тяжело пострадавшей в результате ДТП. Врач был обвинен в “непреднамеренном убийстве” и приговорен к 18 месяцам тюремного заключения. Несколько дел, которые ожидают судебного решения и широко обсуждаются в средствах массовой информации во Франции, привели к общенациональным дебатам о легализации эвтаназии и прекращении терапии поддержания жизненно важных функций. Наиболее ярким из дел был процесс, где речь шла о молодом пожарном, у которого в результате ДТП наступила тетраплегия, полная потеря речи и зрения, и который обращался с просьбой разрешить умереть лично к Жаку Шираку. После нескольких отказов мать пациента ввела в зонд для питания препарат Несдонал. После этого пациент был интубирован, переведен на ИВЛ и помещен в ОИТ. Через 36 часов интенсивной терапии была проведена экстубация, введены барбитураты и хлористый калий. В связи с этим ответственный руководитель отделения доктор Ф.Шоссуа был обвинен в “отравлении”. Волна национального общественного протеста в поддержку врача вынудила Парламент создать специальную комиссию по изучению правовых и юридических аспектов прекращения жизни во Франции [23].

Обычно при вынесении приговора врачам, прекратившим мероприятия по поддержанию жизни, суды испытывают значительные трудности. В качестве примера таких судебных решений достойны внимания два сравнительно недавних случая. В Канаде в 1997 году одному из пациентов после прекращения ИВЛ и экстубации был введен хлорид калия [24]. Лечащий врач был обвинен в убийстве первой степени и ему грозило по Канадским законам 25 лет тюремного заключения. Однако через некоторое время обвинение было снято, т.к. “...адвокатам удалось успешно доказать, что венозный катетер вполне мог мигрировать с места первоначальной локализации в бедренной вене. В связи с этим инъекция хлористого калия не обязательно могла явиться окончательной причиной смерти пациента”. Дело было закрыто. В Италии, в городе Павия вооруженный мужчина ворвался в палату ОИТ, где на ИВЛ находилась его жена, и разгерметизировал ее дыхательный контур. Впоследствии он был оправдан на основании утверждения, что он не мог знать точно, жива она или нет. Хотя в действительности, ЭЭГ, зарегистрированная четырьмя часами ранее, показывала активность... Данные случаи демонстрируют, насколько неловко чувствуют себя судьи, когда встречают подобные случаи. При этом они готовы использовать любой удобный предлог, несмотря на явное противоречие здравому медицинскому смыслу...

В 2002 году сообщалось о двух интересных случаях в Англии. В первом миссис Б., страдающая тетраплегией в результате гематомы спинного мозга и постоянно находящаяся на ИВЛ, попросила своего доктора (но получила отказ), а позднее обратилась просьбой в суд отсоединить ее от аппарата и дать возможность умереть [25]. Мадам Е.Батлер-Слосс в конечном итоге уступила ее требованию, объяснив свое решение: *“Дееспособный пациент обладает абсолютным правом не давать согласия на медицинские мероприятия по*

любой причине, разумной, или лишенной здравого смысла, либо без всякой причины, даже если это может повлечь за собой его или ее смерть... Благожелательная забота не имеет ничего общего с признанием способности пациента принимать самостоятельное решение." Верховный Суд Великобритании отклонил ее доводы, а Европейский Суд по правам человека в Страсбурге отказал ей в апелляции [26]. Правовой основой в последнем случае является тот факт, что просьба пациентки предполагала активные действия, что эквивалентно содействию в самоубийстве, что является наказуемым во всех европейских законодательствах. Идея данного примера выходит за пределы границ Великобритании и заключается в том, что врачам позволительно остановить лечение, направленное на поддержание жизни, когда оно безнадежно и бесполезно, что в конечном итоге может повлечь за собой смерть пациента, но они ни в коем случае не имеют права ее провоцировать. Другими словами, врачи могут защищать себя в суде только тогда, когда они не вызвали смерть пациента сами. Они могут только позволить пациенту умереть.

В заключение следует сказать, что ограничение мероприятий по поддержанию жизни в настоящее время в отделениях ОИТ европейских стран является распространенным явлением с определенными географическими вариациями. Национальные законодательства и правовые системы не содержат суждений относительно данной практики. Важной и неотложной задачей объединений врачей, занимающихся интенсивной терапией, является объяснение реалий и ограничений проблем прекращения жизни в ОИТ. Долгие годы медицинская общественность Европы не требовала от законодателей специфических законов, касающихся прекращения поддержки жизненных функций и эвтаназии. Однако по мере роста числа судебных разбирательств появляется надежда, что в недалеком будущем такой подход радикально изменится.

Литература

1. Thijs B, Carlet J. International Consensus conference: Challenges in end of life care. Intensive care Medecine. 2004 (In press).
2. Vincent JL. Intensive care Med. 1990; 16: 256-264.
3. Vincent J. Crit Care Med. 1999; 27: 1626-1633.
4. Sprung CL, Cohen SL, Sjokvist P, et al. End of life practices in European intensive care units : the ETHICUS study. JAMA. 2003; 290:790-7.
5. Esteban A, Gordo F, Solsona J, et al. Intensive care Medecine. 2001; 27: 1744-49.
6. Turner JS, Michell WL, Morgan CJ, Benatar SR. Intensive care Medecine. 1996; 22: 1020-25.
7. Groenewoud JH, van der Heide A, Kester JGC, de Graaff CL, van der Wall G, van der Maas PF. A nationwide study of decisions to forego life prolonging treatment in Dutch medical practice. Archiv Intern Med. 2000; 160: 357- 363.
8. Giannini A, Pessina A, tacchi AM. Intensive care Medecine. 2003;29:1902-10.
9. Ferrand E, Robert R, Ingrand P, Lemaire F, LATAREA Group. The Lancet. 2001 357: 9-14.
10. Pochard F, Azoulay E, Chevret S, et al. Crit Care Med. 2001; 29:1887-92.
11. British Medical Association. British Medical Association. BMJ; 1999. (Books B, ed.
12. Swiss academy of medical sciences. Medical - ethical guidelines for the medical care of dying persons and severely brain-damaged patients. Bulletin des Medecins Suisses. 1995; 76: 1226 - 8.
13. Chevrolet JC. L'ordre de ne pas reanimer en soins intensifs. Aspects ethiques et position du Conseil d'ethique clinique des Hopitaux universitaires de Geneve (in French). Reanimation. 2003 ;12: 78-87.
14. Orsi L. Verso il documento SIAARTI " Raccomandazioni per l'ammissione e la dismissione dalla Terapia Intensiva e per la limitazione dei trattamenti in Terapia Intensiva ". Minerva Anestesiologica. 2002 ; 68: 08 - 13.
15. Cabre Pericas L, Solsona Duran J, SEMICYUC YGdtdbdl. Limitacion del esfuerzo terapeutico en medicina intensiva. Med Intensiva. 2002; 26: 304 - 11.
16. Ferdinande P, Berre J, Colardyn F, Damas P, et al. La fin de vie en medicine intensive: une declaration officielle de la Societe belge de soins intensifs. Reanimation,. 2001;10:340-1.
17. Ferrand E. Les limitations et arrets de therapeutique(s) active(s) en reanimation adulte.Recommandations de la Societe de reanimation de langue francaise. Reanimation. 2002;11(6 SU -):442-449.
18. Rapin M, Legall J. La therapeutique palliative de confort en reanimation. Bull Acad Nat Med. 1979; 163: 566-71.
19. Pochard F, Azoulay E, Chevret S, et al. Symptoms of anxiety and depression in family members of intensive care unit patients: ethical hypothesis regarding decision-making capacity. Crit Care Med. 2001; 29: 1893-7.
20. Society of critical care medicine. Task force on ethics of the Society of critical care medicine; consensus report on the ethics of foregoing life-sustaining treatment in the critically ill. Critical Care Medicine. 1990;18:1435-9.
21. American Thoracic Society. American Thoracic Society Bioethics Task Force. Withholding and withdrawing lifesustaining therapy. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 726-31.
22. Damas E, Damas P, Lamy M. Euthanasia: a law in Belgium? 2001; 27: 1683.
23. Saberan H. Le drame de Berck relance le debat sur l'euthanasie. Liberation. 26 septembre 2003.
24. Rocker G. End of life care in Canada after a murder charge in an ICU. Intensive care Medecine. 2003;29:2336–2337.
25. Studd H. Keeping miss B alive was an unlawful act. The Times. 23 march 2002
26. Dyer C. Dying woman loses her battle for assisted suicide. British Medical Journal. 2002; 324: 1055.

ПРОФИЛАКТИКА И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПН

Уилфрид Драмл (Вена, Австрия)

Предотвращение развития осложнений со стороны различных органов – одна из основных задач современной интенсивной терапии. Это особенно актуально для острой почечной недостаточности (ОПН) – состояния, которое ухудшает течение основного заболевания и может привести к неблагоприятному исходу (1).

ОПН увеличивает риск смерти независимо от исходной тяжести основного/сопутствующего заболевания или имеющихся осложнений, появление которых может быть вызвано острой почечной недостаточностью. Фактически, ОПН представляет собой мультиметаболическую и мультиорганную проблему.

Условия для эффективной профилактики ОПН

- Обнаружение групп риска по развитию ОПН среди пациентов: факторы риска в анамнезе больного, которые могут способствовать развитию ОПН (возраст, наличие сахарного диабета 2 типа, гипертензия и т.д.). Необходимо учитывать факторы риска, связанные с настоящим состоянием пациента (наличие инфекционного процесса, гиповолемии, рабдомиолиза и т.д.). Нельзя забывать о диагностических (введение контраста) и терапевтических процедурах (лекарственные препараты, вентиляция с использованием высоких уровней PEEP и т.д.)
- У пациентов, отнесенных к группе риска, необходим мониторинг функции почек: зачастую, проводя ежедневный мониторинг состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, мы забываем оценить функцию почек. В каждом отделении интенсивной терапии должен быть разработан стандарт по оценке функции почек у пациента.
- Раннее применение профилактических мероприятий: цель – увеличить доставку кислорода к органам и тканям, снизить потребность в кислороде, увеличить толерантность почек к возникновению ишемии, стимулирование репаративных процессов.

Таблица 1 – профилактика и терапия ОПН – краткий обзор

Консервативное лечение:

Общие мероприятия – инфузионная терапия, кардиальная терапия и т.д.

Использование лекарственных препаратов

Специфические мероприятия по устранению сопутствующих заболеваний – иммуносупрессивная терапия при гломерулонефрите и т.д.

Почечная заместительная терапия

Гемодиализ

Продолжительная заместительная почечная терапия

Перитонеальный диализ

Общие мероприятия у пациентов, находящихся в группе риска, или с имеющейся ОПН

Принимая во внимание, что существующие в настоящее время препараты либо совсем неэффективны, либо эффективны только при использовании по строгим показаниям, очевидным становится тот факт, что такие мероприятия, как инфузионная терапия, кардиальная терапия, ИВЛ играют ключевую роль в профилактике и лечении ОПН (2).

Некоторая специфика патофизиологии ОПН оправдывает такой подход: при ОПН и многих патологических состояниях, которые могут привести к ОПН, ауторегуляция почечной перфузии скомпрометирована. Это значит, что снижение сердечного выброса и артериального давления ведет к падению перфузионного давления почек, что существенно ухудшает почечную функцию; этот факт еще раз подчеркивает важность сохранения стабильной гемодинамики у пациента.

Не стоит забывать и тот факт, что при падении почечного перфузионного давления (например, при гиповолемии, тяжелой системной вазодилатации) увеличивается концентрационная работа почек, что приводит к увеличению потребности почек в кислороде (3). Это может привести к ишемии канальцевого аппарата почки и еще раз подчеркивает важность поддержания оптимального сердечного выброса, артериального давления для предотвращения возникновения ОПН. Целевые значения для различных физиологических параметров приведены в таблице 2.

Таблица 2. Профилактика и лечение ОПН
Целевые значения физиологических параметров

Сердечный выброс	СВ	≥4.5	л/мин
Давление наполнения левого желудочка	ДНЛЖ	≥15 - ≤18	мм.рт.ст.
Центральное венозное давление	ЦВД	≥5	мм.рт.ст.
Гематокрит	Ht	>30	%
Артериальное давление	АДср	≥70 - ≤100	мм. рт. ст.
Доставка кислорода	DO_2	≥500	мл/мин/м^2
Дыхательная терапия с «наилучшим уровнем PEEP»			

Восстановление водно–электролитного баланса

Первая и наиболее важная превентивная мера профилактики ОПН – адекватная волемическая нагрузка, поскольку в основе развития ОПН в большинстве случаев лежит гиповолемия и/или падение артериального давления. Оптимизация волемического статуса приводит к увеличению почечной перфузии, улучшает снабжение почек кислородом и в то же время уменьшает потребность в кислороде, увеличивает экскрецию воды и натрия, уменьшает потенциально вредное действие нефротоксичных веществ (лекарств, контрастных веществ) и поддерживает почечную функцию в периоперационном периоде, при ожогах, рабдомиолизе и т.д. (4). Оптимизация волемического статуса донора и реципиента уменьшает риск отсроченных осложнений при трансплантации почки. Таким образом, пациенты, находящиеся в группе риска по развитию ОПН, должны находиться в состоянии «легкой» гиперволемии.

Характер инфузионных сред должен выбираться, учитывая исходный водно – электролитный фон пациента, а также специфику различных фаз ОПН. Исходя из этого, наиболее часто рекомендуется гипотонический раствор, например, 0.45% раствор натрия хлорида, эффект которого на ОЦК минимален. Если объем экстрацеллюлярного пространства увеличен, или требуется оптимизировать ОЦК, рекомендуются изотонические, либо эквивалентные им растворы, например раствор Рингер – лактата (5).

Применение вазоконстрикторов

При всех патологических состояниях у пациентов отделения интенсивной терапии, сопровождающихся системной или периферической вазодилятацией (таких как системный воспа-

лительный ответ, полиорганная недостаточность, ожоги, панкреатит, печеночная недостаточность), возрастает симпатическая стимуляция, что сопровождается повышением почечного сосудистого сопротивления. В этих условиях длительная инфузия вазоконстрикторов (вызывающих у здоровых людей сужение почечных сосудов и снижение почечного перфузионного давления) будет увеличивать почечный кровоток, а также функцию почек. Этот эффект обусловлен подавлением симпатического тонуса и высвобождением катехоламинов. Наилучшим подтверждением этому является выработка норадреналина и вазопрессина, или его аналогов (6-8). Например: инфузия аналога вазопрессина – орнитин-вазопрессина (Орнипрессин) у пациентов с гепаторенальным синдромом приводит к уменьшению концентрации в плазме крови норадреналина, адреналина и ренина, что приводит к повышению почечного перфузионного давления и увеличению экскреции натрия с мочой, увеличению диуреза (9).

В настоящее время вазоконстриктором выбора является норадреналин. Как альтернатива ему могут использоваться адреналин и допамин. При гепаторенальном синдроме и при септическом шоке, который может развиться в дальнейшем, вазопрессин и его аналоги могут быть использованы как вазоконстрикторы.

Вазоконстрикторы следует назначать только при адекватном волемическом статусе пациента. Кроме того, доза вазоконстриктора должна титроваться для достижения наилучшего эффекта и предотвращения побочных эффектов на уровне микроциркуляции и органной перфузии.

Ощелачивающая терапия. Применение натрия бикарбоната

В настоящий момент нет общих рекомендаций по поводу применения соды с целью профилактики возникновения ОПН. Очевиден положительный эффект натрия бикарбоната при гемолизе, рабдомиолизе, парапротеинемии. Возникающее в результате этого ощелачивание канальцевой мочи предотвращает изменение конформации денатурированных протеинов, имеющих нефротоксические свойства. В этих условиях, на фоне медленной инфузии 50-100 ммоль натрия бикарбоната (в течение 2 часов), pH мочи должно быть больше 7,0. Общая суточная доз натрия бикарбоната должна быть не более 200-400 ммоль. Избыточная инфузия соды опасна возникновением гиперволемии, отека легких, гиперосмолярного синдрома и метаболического алкалоза.

Отдельный вопрос стоит о том, стоит ли корригировать метаболический ацидоз при острой уремии. При хронической почечной недостаточности ощелачивающая терапия используется для предотвращения таких последствий хронического метаболического ацидоза, как активация катаболизма протеинов. До сих пор остается непонятным вопрос, нужно ли купировать ацидоз при ОПН. При использовании экстракорпоральных методов лечения у пациентов обычно поддерживается нормальное кислотно-щелочное равновесие. Сам по себе тяжелый ацидоз является показанием для проведения гемодиализной терапии.

Фармакологическое воздействие

В противоположность доказанной эффективности общих мероприятий (инфузионная терапия, поддержка гемодинамики), эффективность фармакологической поддержки у больных, относящихся к группе риска или с имеющейся ОПН, не доказана (2). При некоторых специфических типах ОПН могут быть эффективны отдельные препараты. Стоит помнить, что не все типы ОПН одинаковы.

Таблица 3 Потенциальные цели для фармакологического воздействия при ОПН

Оптимизация системной гемодинамики
Модуляция отношения доставка/ потребление кислорода в почках
Уменьшение потребности почек в кислороде
Модуляция дисбаланса между системной и почечной гемодинамикой
Вазоконстрикторы
NO – антагонисты
Специфическая модуляция почечной гемодинамики
Допамин, допексамин, фенолдопам
Предсердный натрийуретический пептид
Антагонисты к эндотелину/ блокаторы эндотелиновых рецепторов
Простагландины
Антагонисты аденозина
Модуляция клеточной толерантности к ишемии
Антагонисты кальция (?)
Ингибиторы АПФ
Стимуляция канальцевой репарации
Нутритивная поддержка
Анаболические факторы (HGH, IGF – 1, инсулин)
Антиоксидантная терапия
N-ацетилцистеин
Витамин Е
Другие специфические методы
RDG- пептид

Допамин

С целью профилактики ОПН допамин используется с 1960 года, когда было проведено исследование на добровольцах с сердечной патологией или имеющимся циррозом печени. В нем было доказано, что низкие дозы допамина улучшают почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, диурез и выведение натрия с мочой.

Как канальцевый, так и сосудистый эффекты допамина влияют на системный кровоток и увеличивают сердечный выброс, что может приводить к увеличению диуреза и клиренса креатинина. Тем не менее, хотя почечные дозы допамина (1-3 мкг/кг/мин) продолжают использоваться для защиты почек, многочисленные рандомизированные исследования допамина у пациентов, находящихся в группе риска по развитию ОПН или с уже имеющейся ОПН, не доказали каких-либо положительных протективных эффектов допамина (10). Таким образом, почечная доза допамина не может быть рекомендована для профилактики ОПН (11). Однако, в индивидуальных случаях, возможно использование инфузии допамина, но с немедленным прекращением при отсутствии положительного эффекта.

Дозировка – почечная доза = 1-2 мкг/кг/мин в виде продолжительной инфузии.

В настоящее время разработаны новые селективные допаминергические агонисты (фенолдопам) с большим протективным эффектом, который был подтвержден в недавно опубликованном исследовании (12).

Маннитол

Протективные эффекты маннитола связаны с:

- Увеличением ОЦК (увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации)
- Увеличением диуреза и выведения натрия с мочой
- Осмотическими свойствами (уменьшение клеточного отека)
- Стимуляцией секреции предсердного натрийуретического пептида
- Удалением свободных кислородных радикалов

Использование маннитола не подтверждено рандомизированными исследованиями. Известно, что при контраст-индуцированной нефропатии его применение противопоказано. Известны случаи тяжелой ОПН, вызванной применением маннитола (13). Таким образом, единственным показанием для использования маннитола при ОПН является рабдомиолиз(14).

Дозировка – продолжительная инфузия (в противоположность его использованию при отеке мозга) – 25-50 мл/ч 20% раствора маннитола. Общая суточная доза 250-350 гр.

Условия использования маннитола

- Отсутствие гиповолемии
- Увеличение диуреза не менее чем на 50% после тест-дозы (10-20 гр. = 50-100 мл 20% раствора маннитола)
- Нет исходной почечной недостаточности (риск возникновении гиперволемии!)

Антиоксидантная система и N-ацетилцистеин

В модели ОПН, полученной на животных, антиоксидантная недостаточность организма (недостаток витамина Е, селена) способствует утяжелению ишемического поражения почек, ухудшает развитие заболевания, увеличивает летальность. Назначение препаратов с антиоксидантными свойствами способствует регрессированию поражения почек. Этот факт подтверждает концепцию роли свободнорадикальных форм кислорода как одного из медиаторов повреждения ткани. У пациентов с полиорганной недостаточностью или ОПН антиоксидантный статус, как правило, нарушен (15). К сожалению, в настоящий момент нет экспериментально доказанных данных о профилактической роли антиоксидантов при ОПН.

Селен является незаменимым кофактором фермента глутатионпероксидазы, который является важным компонентом антиоксидантной системы организма. Кроме того, селен стимулирует иммунную систему и активность нейтрофилов. Рандомизированное проспективное исследование пациентов отделения интенсивной терапии доказало, что включение селена в схему лечения улучшает исход заболевания и снижает число случаев ОПН, при которых требуются экстракорпоральные методы лечения (16). В настоящий момент проводится большое число исследований, которые должны выяснить терапевтический потенциал антиоксидантов в клинических условиях.

Как показал ряд исследований, назначение с профилактической целью N-ацетилцистеина (механизм действия которого связан с улучшением антиоксидантной способности организма) может помочь в предотвращении развития почечной дисфункции после проведения методов исследования, связанных с введением контраста (17). В одном из мета-анализов рекомендовано введение N-ацетилцистеина с профилактической целью (18). Однако общих рекомендаций по поводу использования данного препарата до сих пор нет. Тем не менее, у пациентов высокого риска может быть оправдано использование этого достаточно дешевого препарата.

Дозировка- 2 × 600 мг N-ацетилцистеина (АЦЦ) перорально за 12 часов до использования контрастного вещества и через 12 часов после его использования.

Антагонисты аденозина (теофиллин)

Аденозин вызывает вазоконстрикцию, способствующую прогрессированию ОПН при определенных обстоятельствах, например, после использования контрастного вещества. Концентрация его возрастает при различных заболеваниях, например, при сахарном диабете. Применение антагониста аденозина (теофиллин) способно предотвратить развитие контраст - индуцированной нефропатии. Однако, по последним данным по сравнению с инфузионной терапией у данного препарата нет преимуществ (19). В то же время, при исследовании пациентов с кардиальной патологией, которым было невозможно проводить инфузионную терапию в полном объеме, при использовании теофиллина было отмечено уменьшение случаев нефропатии после использования контрастных веществ (20). Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод, что применение теофиллина оправданно у тех пациентов, кому невозможно провести инфузионную терапию в полном объеме (например, при сердечной патологии).

Дозировка- 240 мг теофиллина за 1 час до проведения ангиографического исследования.

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП) и его аналоги (анаритид, уродилатин)

ПНП относится к семейству пептидов – вазодилататоров. Он улучшает перфузию почек, стимулирует выведение натрия с мочой. Как средство профилактики возникновения ОПН был достаточно хорошо изучен. В проведенном недавно проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании аналога ПНП анаритида его благоприятный эффект не был доказан (21). Эффективность еще одного препарата – уродилатина была продемонстрирована только в неконтролируемых исследованиях (22). Однако нельзя исключать тот факт, что при некоторых специфических формах ОПН применение препаратов ПНП может быть эффективно (только в комбинации с вазоконстрикторами).

Антагонисты кальциевых каналов

В исследовании на больных с дисфункцией почек после применения аминогликозидов и контрастных веществ, блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) показали протективный эффект в отношении почечной функции. Эти препараты также продемонстрировали способность предотвращать развитие поздних осложнений после трансплантации почки (23). Однако более поздние исследования не подтвердили этот факт, в настоящее время блокаторы кальциевых каналов не рекомендованы к применению при ОПН (24). Поскольку эти препараты имеют неблагоприятные побочные эффекты (системная вазодилатация, угнетение сократимости сердца), их применение оправдано только в редких случаях у терминальных больных.

Препараты, стимулирующие канальцевую репарацию

Целью многих терапевтических методик является стимулирование канальцевой репарации. Впервые для достижения этой цели использовали обеспечение организма питательными веществами (25). Недоедание, истощение запасов питательных веществ утяжеляет поражение почек, насыщение организма питательными веществами стимулирует канальцевую репарацию, однако, в клинических условиях это трудно доказать. Тем не менее, любой пациент с ОПН должен получать адекватную нутритивную поддержку.

В последние годы были выделены различные анаболические факторы, участвующие в процессе почечной регенерации - инсулин, гормон роста (ГР), инсулиноподобный фактор роста I (ИФР - I). В эксперименте на животных эти вещества улучшали почечную функцию, ускоряли восстановление и частично предотвращали развитие гиперметаболизма при ОПН, улучшали азотистый баланс. Однако результаты проведенных исследований разочаровывают. ГР был исключен из схемы лечения больных в результате увеличения смертности, связанной с его применением (26). Мультицентровое исследование ИФР – I было досрочно остановлено из-за отсутствия результатов (27). Препарат тироксин, действие которого опосредуется через стимуляцию выработки эпидермального фактора роста, оказался неэффективен при ОПН (28).

Однако, даже после многих лет использования, инсулин по-прежнему остается эффективен. Эксперимент на животных доказал способность инсулина предотвращать почечную дисфункцию и ускорять канальцевую репарацию.

Другие препараты, использующиеся при ОПН

С целью профилактики возникновения ОПН было испробовано большое количество препаратов. Среди них антагонисты эндотелина, доноры оксида азота, препараты с антиоксидантным действием, антагонисты/ блокаторы рецепторов/ антитела к вазоактивным гормонам, тромбоксану, лейкотриенам, молекулам адгезии, другие стратегии, направленные на подавление воспалительного процесса. В настоящее время ни один из этих препаратов не используется в клинической практике.

Консервативные методы лечения пациентов с ОПН

Диуретики

Несмотря на мировую практику использования диуретиков при ОПН, нужно понимать, что эти препараты не защищают функцию почек. Появляются сообщения о том, что диуретики могут не только вызывать поражение почек, но и ухудшать выживаемость пациентов (Shilliday 1997, Mehta 2002). Таким образом, предположение о том, что олигурическая форма ОПН может быть переведена в неолигурическую форму и ускорить выздоровление, не подтверждено исследованиями. Для поддержания адекватного диуреза в неолигурической стадии более эффективно применение инфузионной терапии и коррекции электролитного баланса по сравнению с неконтролируемым применением диуретиков. Недаром старое изречение гласит: «Хороший врач - реаниматолог использует минимум диуретиков».

Фуросемид и другие петлевые диуретики усиливает экскрецию воды и натрия без улучшения почечной функции. Предположительный протективный эффект, связанный с вазодилятацией, снижением потребности почек в кислороде (в результате снижения реабсорбции натрия) и/или снижения канальцевой обструкции в настоящее время не доказан клиническими исследованиями. Фуросемид способен углублять почечную дисфункцию и задерживать процесс восстановления функции почек, что может ухудшать исход заболевания (29). Путем воздействия на тубулогломерулярный рефлекс, тиазидовые диуретики значительно снижают скорость клубочковой фильтрации и увеличивают плазменный клиренс креатинина, поэтому целесообразность их применения у пациентов с ОПН весьма сомнительна.

Петлевые диуретики должны назначаться только с целью поддержания водно- электролитного баланса организма. Другой аспект их применения – купирование отеков, но не профилактика или лечение ОПН. Диуретики применяются только при адекватном водном балансе организма. У пациентов с гиповолемией диуретики могут вызвать почечную дисфункцию. Применение диуретиков совместно с другими препаратами (аминогликозиды) может усилить нефротоксическое действие последних.

Дозировка – учитывая короткий период полувыведения, фуросемид назначают 4 раза в день по 250 мг или путем перфузии (10-30 мг/ч). При наличии у пациентов кардиальной патологии или гепаторенального синдрома компенсаторная реабсорбция натрия в дистальном канальце (резистентность к диуретикам) может быть компенсирована с помощью применения тиазидных диуретиков и/или спиронолактона.

Тест с фуросемидом – для дифференцировки функционального нарушения почечной функции и ОПН вводят 120 мг фуросемида внутривенно болюсно (только у волемически восполненных пациентов!). Если диурез возрастет более чем на 200 мл/ч, т.е. тест положительный, то необходимо проведение вышеперечисленных общих мероприятий для предотвращения ОПН.

Профилактика инфекции

Иммуносупрессивный эффект ОПН, длительное стояние катетеров, различные инвазивные манипуляции увеличивают риск инфицирования пациента до 50% - 90%. Сепсис является одной из основных причин смерти при ОПН. Для предотвращения инфекционных осложнений необходимо взятие посевов и проведение антибактериальной терапии по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Профилактика кровотечения из желудочно-кишечного тракта

ОПН может быть одной из причин кровотечения из верхних отделов ЖКТ, приводящей к смертельному исходу (30). В связи с этим, необходима профилактика развития стрессовых язв ЖКТ.

Гемодиализ после использования контрастных веществ?

Проведение гемодиализа сразу после проведения исследования с использованием контраста, с целью профилактики возникновения нефропатии, не только неэффективно, но, более того, может ухудшить функцию почек (31, 32). Даже проведение гемодиализа во время ангиографии не предотвращает развитие дисфункции почек. Проведение гемодиализа за день до проведения ангиографического исследования и на следующий день после снижает частоту развития нефропатий. Однако дизайн этого исследования трудно применить в реальных клинических условиях. Показанием для проведения гемодиализа служат гиперволемия и гиперосмолярный синдром.

Специфическое лечение основной патологии

Процесс, который является причиной ОПН, должен быть вылечен. Например: при тяжелой иммунологически опосредованной ренопаренхиматозной болезни (гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера) иммуносупрессивная терапия может стабилизировать состояние или даже восстановить нормальную функцию почек. При лечении острого (аллергического) интерстициального нефрита рекомендовано использование кортикостероидов. При тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме показано назначение СЗП.

Выводы

Профилактика и лечение ОПН предполагает оптимизацию состояния пациента для создания условий, способствующих восстановлению нормальной функции почек. С этой целью используется инфузионная терапия, гемодинамическая поддержка для обеспечения адекватной почечной перфузии и оксигенации. Это корригирует дисбаланс между системным и почечным сосудистым сопротивлением. Также к общим мероприятиям можно отнести нор-

мализацию отношения доставка/потребление кислорода. При ОПН можно использовать добутамин, вазоконстрикторы, такие как норадреналин и вазопрессин или его аналоги.

Однако, очень мало препаратов из всех тех, кто доказал свою эффективность в экспериментальных условиях, подходят для практического применения. ОПН – это полиэтиологическое заболевание. Многие из новых препаратов эффективны только в отдельных случаях, а «волшебной пилюли», эффективной при ОПН любой этиологии, к сожалению, пока нет.

Литература

1. Metnitz PG, Krenn CG, Steltlzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-8.
2. Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 481-90.
3. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla-its implication for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-55.
4. Trivedi HS, Moore H, Nasr S et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Crit Pract* 2003; 93: C29-34.
5. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
6. Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1186-92.
7. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47: 699-703.
8. Lenz K, Hortnagl H, Druml W et al. Beneficial effect of 8-ornitin vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. *Gut* 1989; 30: 90-6.
9. Lenz K, Hortnagl H, Druml W et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991; 101: 1060-7.
10. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburg J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
11. Kellum JA, J MD. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-31.
12. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2003; 356: 2193-43.
13. Doi K, Ogawa N, Suzuki E, Noiri E, Fujita T. Mannitol-induced acute renal failure. *Am J Med* 2003; 115: 593-4.
14. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940-1997). *Kidney Int* 1997; 52: 886-94.
15. Metnitz GH, Fisher M, Bartens C, Steltzer H, Lang T, Druml W. Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 236-40.
16. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schpohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1807-13.
17. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
18. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *The Lancet* 2003; 362: 598-603.
19. Erley C, Duda S, RehfussD et al. Prevention of radiocontrast-media-indused nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1146-9.
20. Huber W, Shipek C, Ilgmann K et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal isufficiency. *The American Journal Of Cardiology* 2003; 91: 1157-62.
21. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN et al. Anaritide in acute tubular necrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 828-34.
22. Herbert MK, Ginzel S, Muhlschlegel S, Weis KH. Concomitant treatment with urodilatin (ularitide) does not improve renal function in patients with acute renal failure after major abdominal surgery- a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 141-7.
23. Neumayer HH, Gellert J, Luft FC. Calcium antagonist and renal protection. *Ren Fail* 1993; 353-8.
24. Ladefoged SD, Andersen CB. Calcium channel blockers in kidney transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 128-33.
25. Toback FG. Regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int* 1992; 41: 226-46.
26. Takala J, Ruokonen E, Webster NR et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 785-92.
27. Hirshberg R, Kopple J, Lipsett P et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 2423-32.
28. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: 293-8.
29. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presteri E, Druml W, Hiesmayr M. lack of renoprotective effect of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97-104.
30. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 1510-9.
31. Berger ED, Bader BD, Bosker J, Risler T, Erley CM. Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodyalisis. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 162-6.
32. Vogt B, Ferrari P, Shonholzer C et al. Prophylactic hemodyalisis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8/

КОРТИКОСТЕРОИДЫ И ЧЕРЕПНОМОЗГОВАЯ ТРАВМА: ПЕРВОЕ КРУПНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Я.Робертс (Лондон, Великобритания)

Исследование, обозначаемое английской аббревиатурой CRASH (Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury – рандомизированное исследование действия кортикостероидов после тяжелой ЧМТ), представляет собой крупное рандомизированное исследование воздействия короткой инфузии кортикостероидов на смертность и нейрологические осложнения у взрослых, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму с нарушением сознания. В настоящее время предварительный этап, включавший 1000 рандомизированных пациентов, завершен, началась основная фаза исследования. Через пять лет число пациентов, участвующих в исследовании, должно достигнуть 20 тысяч. Данное большое количество может быть достигнуто только при участии сотен врачей и медсестер отделений интенсивной терапии во всем мире.

Необходимость проведения CRASH-исследования именно в настоящее время обусловлена несколькими причинами:

1. Результаты исследований на животных показали, что высокие дозы метилпреднизолона (МП) способны снизить посттравматическую нейронную дегенерацию [1,2].

2. Пациенты с повреждением спинного мозга, которым кортикостероиды назначались в течение 8 часов после травмы, демонстрировали более быстрое восстановление двигательных функций и чувствительности в сравнении с группой плацебо [3,4].

3. Существует большое различие в тактике использования кортикостероидов при ЧМТ в рамках одной страны и в международном масштабе [5].

4. Мета-анализ рандомизированных исследований кортикостероидов при ЧМТ показывает, что ныне существующие исследования слишком малы для того, чтобы наглядно продемонстрировать эффективность или несостоятельность кортикостероидов, способность обеспечить умеренное, но клинически значимое улучшение [6].

Целью CRASH-исследования является определение надежности воздействия высоких доз инфузии МП на выживаетмость и неврологические последствия после тяжелой ЧМТ. Пациенты с ЧМТ и нарушениями сознания включаются в исследовании при условии, если лечащий врач по какой-либо причине не уверен в целесообразности применения кортикостероидов. Пациенты с ЧМТ и нарушениями сознания обычно не в состоянии дать письменное согласие, а неотложность ситуации не позволяет выжидать, пока оно может быть получено от родственников пострадавшего. Таким образом, ответственность за включение в исследование и за выбор терапевтической тактики несет лечащий врач. При этом должны соблюдаться рекомендации соответствующей комиссии по исследовательской этике.

Препараты и упаковки с плацебо, обозначенные номерами, должны быть в наличии в каждом ОИТ, принимающем участие в исследовании. Рандомизация включает звонок в круглосуточную бесплатную телефонную службу. Время звонка не должно превышать минуту или две и в конце разговора служба указывает звонящему номер упаковки, которая должна быть использована в данном случае. Если по той или иной причине телефонная рандомизация невозможна, ее можно осуществить по факсу. Критериями исхода являются смерть в течение двух недель после травмы независимо от ее причины, а также смерть или инвалидизация в течение последующих 6 месяцев. Данные о госпитальной летальности, осложнениях или быстром восстановлении заносятся непосредственно из истории болезни в специальный бланк, дополнительных тестов не требуется. Результаты долговременного восстановления оцениваются в течение 6 месяцев либо посредством вопросника, высылаемого по почте нацио-

нальным координационным центром непосредственно участнику исследования, либо уточняются по телефону. Дополнительного участия медицинского учреждения при этом не требуется.

Глобальное эпидемиологическое исследование ЧМТ находится лишь на начальном этапе развития. В настоящее время каждый год более миллиона человек погибают в результате ЧМТ, примерно столько же становятся инвалидами. Это сопровождается значительным снижением качества жизни не только самих пациентов, но и лиц, участвующих в уходе за ними [7]. Причиной большинства смертельных исходов являются дорожно-транспортные происшествия. При этом во многих странах неуклонно растет использование автомобильного транспорта. По подсчетам специалистов к 2020 году показатель инвалидизации при ДТП переместится с девятого на третье место в общей структуре заболеваемости в мире в целом и на второе место в развивающихся странах. Поиск эффективных методов лечения ЧМТ приобретает глобальное значение для здравоохранения. CRASH-исследование с числом более 8 тысяч рандомизированных пациентов уже является крупнейшим подобным исследованием в области травм головы, а при активном участии врачей и медсестер в различных странах мира их число можно довести до 20 тысяч.

Литература

1. Hall E. High dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice. J Neurosurg 1985;62:882-7
2. Ildan F, et al. The effect of the treatment of high-dose methylprednisolone on Na(+)-K(+)/Mg(+2) ATPase activity and lipid peroxidation and ultrastructural findings following cerebral contusion in rat. Surg Neurol 1995;44:573-80
3. Bracken M, et al. A randomised controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. N Eng J Med 1990;322:1405-11
4. Otani K, et al. Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury (translation of Japanese). Sekitsui Sekizui J 1994;7:633-47
5. Matta B, Menon D. Severe head injury in the United Kingdom and Ireland: A survey of practice and implications for management. Crit Care Med 1996;24:1743-1748
6. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: a systematic review of randomised trials. BMJ 1997;314:1855-9
7. Murray C, Lopez A. Global Health Statistics. Boston: Harvard University Press, 1996

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛЕЙКОРЕДУКЦИИ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ

Х. Гомботц, А. Декарган (Линц, Австрия)

Введение

Переливание аллогенных препаратов крови сопровождается неблагоприятными реакциями и осложнениями несмотря на тщательный отбор доноров, предварительную обработку и всеобъемлющее тестирование. Несмотря на высокую эффективность процедур поточного фракционирования, значительные количества лейкоцитов, с которыми связаны побочные эффекты аллогенных трансфузий, остаются в эритроцитарной массе и препаратах тромбоцитов (таблица 1). В связи с этим обеднение лейкоцитами препаратов аллогенной крови было рекомендовано и даже внедрено в практику как превентивная мера, по крайней-мере у пациентов из групп риска. Метод универсальной лейкоредукции был впервые использован в Австрии в 1996 г. В противоположность США универсальная лейкоредукция всех препаратов крови была внедрена в практику в Канаде и практически во всех европейских странах с того же времени.

Лейкоциты крови могут быть разделены на две функциональные группы: фагоциты (гранулоциты и моноциты) и иммуноциты (различные типы лимфоцитов и их предшественники). Оба класса происходят от стволовой полипотентной гемопоэтической клетки под влиянием различных факторов роста, известных как цитокины. С одной стороны цитокины биологически активны в период дифференцировки и пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, с другой – они продуцируются антигенпредставляющими клетками, также способствующими восстановлению защитных клеток хозяина, приводя к развитию озноба, лихорадки, увеличению проницаемости капилляров.

Таблица 1. Приблизительное общее количество лейкоцитов в различных компонентах крови

Компонент крови	Приблизительное количество лейкоцитов на единицу продукта	Приблизительное количество лимфоцитов на единицу продукта
Цельная кровь	10^9	5×10^8
Эритроцитарный концентрат (ЭК)	5×10^8	10^8
Отмытый эритроцитарный концентрат (ЭК)	10^7	5×10^6
Замороженный деглицеролизированный ЭК	5×10^6	10^6
Тромбоконцентрат от нескольких доноров	5×10^7	10^7
Тромбоконцентрат от одного донора, полученный методом афереза	5×10^8	10^8
Гранулоцитарный концентрат от 1 донора, полученный методом афереза	10^{10}	5×10^9
Свежая плазма	5×10^5	10^5
Свежезамороженная плазма	не определяется	не определяется
Криопреципитат	не определяется	не определяется
Лейкообедненные компоненты крови	$<10^6$	$< 10^6$

Методы лейкоредукции

Фильтрация является самым популярным методом получения компонентов крови, обеднённых лейкоцитами. На сегодняшний день доступна 3-я генерация фильтров (адгезивные фильтры), обеспечивающих степень обеднения, превышающую $3\log^{10}$, приводя к снижению числа лейкоцитов до 3 млн. в 300 мл компонента крови. Фильтрация может производиться в ближайшее время после донации (предхранилищное лейкообеднение) или после хранения непосредственно перед трансфузией (постхранилищное лейкообеднение). Метод предхранилищного лейкообеднения предпочтительнее, так как он минимизирует формирование растворимых лейкоцитарных комплексов и более эффективен в предотвращении тромбоцитарной аллоиммунизации. Постхранилищная фильтрация, с другой стороны, может быть единственно возможной при необходимости переливания больших объёмов крови.

Хранение препаратов эритроцитарной массы и тромбоцитарных концентратов

Затраты на хранение эритроцитов и тромбоцитов могут быть уменьшены при использовании лейкообеднённых компонентов крови. К примеру, потеря GPIb рецепторов в обычных препаратах крови может нарушать адгезию тромбоцитов и приводить к развитию кровотечений.

Неблагоприятные эффекты лейкоредукции

Лейкообеднённые препараты крови связаны с небольшим риском, особенно при использовании постхранилищной лейкоредукции. Единственным возможным осложнением может быть гипотензия у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Редкий синдром « красных глаз » (т.е. аллергический конъюктивит) был отмечен у реципиентов, которым были перелиты препараты крови с предхранилищной лейкоредукцией.

Клиническое значение лейкоредукции

Фебрильные негемолитические трансфузионные реакции (ФНГТР)

Частота фебрильных негемолитических трансфузионных реакций варьирует от 0,5 до 38 % и зависит от пациента и препарата крови, который был перелит. Характеристиками ФНГТР являются : повышение температуры тела на 1°С и более, лихорадка, озноб и дискомфорт. ФНГТР иногда остаются незамеченными, так как проявляются афебрильными реакциями со сходными симптомами.

С учетом того, что условия хранения эритроцитов и тромбоцитов неодинаковы, то и механизмы развития ФНГТР различны: при переливании эрмассы причиной ФНГТР являются лейкоцитарные антитела, после трансфузии тромбоцитов этой причиной являются лейкоцитарные цитокины. Heddle и соавт. показали, что постхранилищное удаление плазмы, насыщенной цитокинами, было более эффективным в предотвращении ФНГТР при сравнении с постхранилищной лейкоредукцией. У детей отмечена тенденция меньшей частоты возникновения ФНГТР при использовании компонентов крови с постхранилищным удалением плазмы и предхранилищной лейкоредукцией в сравнении с переливанием стандартных тромбоцитов. Таким образом, частота ФНГТР может быть значительно снижена путём удаления лейкоцитов из тромбоцитарных концентратов перед хранением.

Невзирая на механизмы развития ФНГТР, предхранилищная лейкоредукция уменьшает частоту их развития с 0,33 - 0,37% до 0,15 – 0,19% после переливаний эритроцитов и с 0,45 – 2,18% до 0,11 -0,15% после переливания тромбоцитов. Совместная оценка результатов этих недавно опубликованных исследований дают основание для использования универсального предхранилищного лейкообеднения для предотвращения ФНГТР.

Тромбоцитарная невосприимчивость и аллоиммунизация

Клиническая эффективность переливания тромбоцитарной смеси у пациентов с массивными трансфузиями может уменьшаться примерно на 50%. Была обнаружена коррелятивная зависимость между тромбоцитарной невосприимчивостью и наличием HLA антител.

Первичным, но не единственным источником аллоиммунизации HLA антителами являлись контаминированные лейкоциты как после тромбоцитарной, так и после эритроцитарной трансфузии. Как следствие, пациенты, получавшие лейкообеднённые или обработанные ультрафиолетом тромбоциты, не были аллоиммунизированы и у них не развивалась невосприимчивость к трансфузиям тромбоцитов.

В недавнем канадском исследовании у пациентов, получавших химиотерапию и пересадку стволовых клеток по поводу острого лейкоза, были определены 3 независимых фактора как предикторы аллоиммунной невосприимчивости: немодифицированные компоненты крови, анамнез беременности и/или трансфузионный анамнез и переливание 13 и более единиц тромбоцитов. После лейкоредукции частота аллоиммунизации уменьшается с 19% до 7% , и, как следствие, частота аллоиммунной тромбоцитарной невосприимчивости может быть значительно снижена с 14% до 4%.

Предотвращение бактериального роста

Бактериальное загрязнение препаратов крови, а иногда тромбоконцентратов может вызвать фатальный сепсис, особенно у тяжелобольных пациентов. Было показано в исследованиях in vitro, что предхранилищная лейкоредукция уменьшает число микроорганизмов путём удаления лейкоцитсвязанных бактерий (Yersinia enterocolitica, Staphylococcus xylosus). Время хранения перед фильтрацией важно для связывания максимального количества бактерий лейкоцитами и должно составлять от 2 до 12 часов. Как бы там ни было, уменьшение бактериальной загрязнённости препаратов крови путём предхранилищной фильтрации является значительным положительным моментом и означает уменьшение числа бактериальных инфекций, передающихся трансфузионным путём.

Значительное, но не полное удаление микроорганизмов может быть достигнуто после применения селсейвера (cellsaver) путём использования фильтров для лейкоредукции. В экстренных ситуациях дополнительное использование фильтров для лейкоредукции после применения селсейвера может обеспечить высокий уровень безопасности для пациента, когда потенциально контаминированная кровь должна быть реинфузирована.

Иммуномодуляция и послеоперационные инфекции

В хранящихся цельной крови и плазме лейкоциты выделяют биоактивные вещества во времязависимом режиме. Предхранилищная лейкофильтрация уменьшает количество лейкоцитов до уровней, способных предотвратить времязависимую аккумуляцию биоактивных веществ, и уменьшить их трансфузионнообусловленное накопление у пациентов. Также клинически доказано, что переливание крови может вызывать иммуносупрессию и предрасположенность к инфекции. Как бы там ни было, влияние лейкообеднения на частоту послеоперационных инфекций до сих пор не выяснено. Различия в дизайне исследований, популяции больных и методах лейкоредукции с различным остаточным количеством лейкоцитов делает сложным сравнение результатов опубликованных исследований. У кардиохирургических пациентов, особенно при необходимости переливания 3-х и более доз препаратов крови, лейкообеднение методом фильтрации приводит к значительному снижению послеоперационной летальности. Это явление может частично объясняться большей частотой послеоперационных инфекций у пациентов, которым переливали нелейкообеднённые препараты крови. В другом исследовании использование нелейкообеднённых эритроцитов было ассоциировано с большей частотой инфекций при сравнении с лейкообеднёнными препаратами крови. Инфекции мочевыводящих путей были исключены, так как не было статистически достоверной разницы между группами. У пациентов, подвергшихся избирательным большим операциям на аорте, влияние использования фильтрованных эритроцитов на частоту послеоперационных инфекций было незначительным и статистически недостоверным. У 14 786 пациентов высокого риска при использовании лейкоредукции установленный риск внезапной смерти был снижен, но частота тяжёлых нозокомиальных инфекций не снизилась. Таким образом, описанное снижение летальности вероятно не связано с тяжёлыми инфекциями, обусловленными иммуносупрессией.

Таблица 2. Частота инфекционных осложнений после переливания лейкообедненных и стандартных препаратов крови

Автор	Год	Хирургия	Кол-во б-ых	Лейкооб-я гр	Стандарт	p
Jensen	1992	A*	197	2.0%	23.2%	<0.01
Jensen	1996	A*	589	14.4%	36.6%	<0.05
Watering	1997	K**	914	21.3%	31.4%	<0.04
Baron	2002	C***	195	27.0%	31.05	ns
Wallis	2002	K**	509	12.6%	11/20.2^	0.03
Dzik	2002	Д****	2 780	31.5**	34.2^	0.14
Hebert	2003	Д****	14 786	10.1%	10.7%	0.63
Fung	2004	K**	1 146	1.85*	1.12^	ns

* - абдоминальная хирургия, ** - кардиохирургия, *** - сосудистая хирургия, **** - другие виды оперативных вмешательств.

Сравнение лейкообеднённых, центрифугированных и плазмообеднённых эритроцитов

^ *включая инфекции мочевого тракта*

Рецидивы опухолей

Большое количество исследований доказало, что переливание аллогенной крови может ускорять опухолевый рост, причиной этого является вызванная длительная иммуносупрессия. Предхранилищная лейкоредукция в модели на животных продемонстрировала замедление опухолевого роста и уменьшение частоты лёгочных метастазов. Влияние лейкоредукции на рецидивы опухолей у пациентов и летальность остаются неизвестными.

Реакции отторжения трансплантата и трансфузионнообусловленное острое повреждение лёгких

Реакции отторжения трансплантата вызываются донорскими Т – лимфоцитами. Ослабленные механизмы иммунной защиты хозяина не могут подавить активность перелитых донорских Т – лимфоцитов, которые оседают в костном мозге реципиента. Риск возникновения реакции " трансплантат против хозяина " также высок при использовании крови, подобранной от близких родственников. Тем не менее фильтры трёхкратной лейкоредукции могут уменьшить частоту этих реакций, гамма-излучение до сих пор остаётся методом профилактики реакций отторжения трансплантата.

Трансфузионнообусловленное острое повреждение лёгких (ТОПЛ) является нечастым осложнением при переливании аллогенной крови, клинически проявляющееся нарушением дыхания, лихорадкой, гипотензией. Было подсчитано, что частота этого осложнения колеблется в пределах от 0.04% до 0.16% на одного реципиента. Патогенез, лечение и профилактика ТОПЛ до сих пор плохо изучены и активно дискутируются. Считается, что ТОПЛ вызывается антителами или какими-либо другими растворимыми субстанциями донорской плазмы, которые взаимодействуют с гранулоцитами реципиента. В редких случаях, когда реципиент имеет лейкоцитарные антитела, использование лейкоцитарных фильтров может быть эффективным.

Трансфузионнообусловленная цитомегаловирусная инфекция

Лейкообеднение уменьшает вирусную контаминированность, однако полностью не удаляет цитомегаловирус из компонентов крови. Тем не менее, профилактика трансфузионнообусловленной цитомегаловирусной инфекции (ТОЦИ) с использованием лейкообеднённых препаратов крови может быть теоретически эффективна, также как и использование серонегативных компонентов крови. Кроме того в некоторых опубликованных нерандомизированных исследованиях показана низкая частота трансфузионнообусловленной цитомегаловирусной инфекции среди пациентов, подвергавшихся цитотоксичной химиотерапии или пересадке ко-

стного мозга, которые получали трансфузии лейкообеднённых препаратов крови. Недавние исследования говорят о том, что каждая дополнительная трансфузия единицы фильтрованной эритроцитарной массы ассоциирована с дополнительным увеличением риска ТОЦИ на 32%. В эру универсальной лейкоредукции назначение цитомегаловирус – серонегативных препаратов крови кажется преждевременным, даже у пациентов из групп высокого риска по цитомегаловирусной инфекции, не получивших активного и полного обследования.

Использование лейкообеднённых препаратов крови также связано с уменьшением риска трансфузионного заражения человеческим Т-лимфотропным вирусом. К сожалению, широких исследований, сравнивающих леикообеднённые и немодифицированные препараты крови, до сих пор не было проведено. Роль лейкоцитов в трансмиссивной передаче прионов до сих пор горячо обсуждается и дискутируется в большинстве недавно опубликованных докладов. Известно, что прионы в плазме крови не связаны с лейкоцитами, поэтому лейкоредукция сама по себе может быть неэффективна как превентивная мера.

Заключение

На сегодняшний день универсальная лейкоредукция является стандартом безопасности практически во всех странах Евросоюза. Тем не менее требуется обсудить все достоинства и недостатки программ универсального и индивидуального лейкообеднения. Лейкоредукция практически не имеет побочных эффектов, но в то же время имеет значительные преимущества, по крайней мере у отдельных групп пациентов.

Во-первых, для уменьшения частоты последующей рефрактерности к тромбоцитарным трансфузиям, вызванной HLA аллоиммунизацией у пациентов, длительно получающих трансфузии тромбоцитов, и во-вторых, для уменьшения частоты HLA аллоиммунизации у кандидатов на пересадку донорских органов. Кроме того, лейкоредукция необходима для предотвращения последующих фебрильных негемолитических трансфузионных реакций у пациентов с документированными ФНГТР в анамнезе.

Преимущества программы универсального лейкообеднения до сих пор не ясны. Тем не менее, она возможно ассоциирована с некоторым снижением летальности, особенно у пациентов высокого риска. Соотношение выгода - цена до сих пор остаётся неизученным.

Литература

1. Heddle NM, Klama L, Meyer R et al. Transfusion 1999; 39: 231-8.
2. Sloand EM, Klein HG. Effect of white cell on platelets during storage. Transfusion 1990; 30: 333-8.
3. Mair B, Lepark GF. Vox Sang. 1998; 74: 27-30.
4. Couban S, Carruthers J, Andreou P et al. Transfusion 2002; 42: 753-8.
5. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Transfusion 2004; 44: 25-9.
6. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Transfusion 2004; 44: 16-24.
7. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. Transfusion 2004; 44: 10-5.
8. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1861-9.
9. Seftel MD, Growe GH, Petraszko T et al. Blood 2004; 103: 333-9.
10. Waters JH, Tuohy MJ, Hobson DF, Procop G. Anesthesiology 2003; 99: 652-5.
11. Nielsen HJ, Skov F, Dybkjaer E et al. Eur.J. Haematol. 1997; 58: 273-8.
12. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG et al. Circulation 1998; 97: 562-8.
13. Wallis JP, Chapman CE, Orr KE, Clark SC, Forty GR. Transfusion 2002; 42: 1127-34.
14. Baron JF, Gourdin M, Bertrand M et al. Anesth. Analg. 2002; 94: 529-37.
15. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA et al. JAMA 2003; 289: 1941-9.
16. Fung YL, Goodison KA, Wong JK, Minchinton RM. Intern. Med. J. 2003; 33: 286-90.
17. Visconti MR, Pennington J, Garner SF, Allain JP, Williamson LM. Blood 2004; 103: 1137-9.
18. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoredused blood products. Blood 2003; 101: 4195-200.
19. Cesaire R, Kerob-Bauchet B, Bourdonne O et al. Evaluation of HTLV-1 removal by filtration of blood cell components in a routine setting. Transfusion 2004; 44: 42-8.
20. Liewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. Lancet 2004; 363: 417-21.

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ И НЕЙРОНАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Кристиан Вернер (Мюнхен, Германия)

Церебральная ишемия и/или гипоксия могут появляться как следствие шока, сосудистого стеноза или окклюзии, вазоспазма, нейротравмы и остановки сердца. Ишемический/ гипоксический инсульт вызывается каскадом патофизиологических процессов, которые приводят к смерти участка мозга. Первый уровень ишемического каскада - это накопление молочной кислоты вследствие анаэробного гликолиза. Это приводит к увеличению мембранной проницаемости и последующему формированию отёка мозга. С того момента, когда анаэробный метаболизм становится не в силах поддержать энергетический статус клетки, запасы АТФ истощаются и не могут обеспечить энергозависимые мембранные ионные насосы. Вторым уровнем ишемического каскада является мембранная деполяризация концевых окончаний нервных волокон наряду с избыточным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат, аспартат), активацией НМДА – (N – methyl- D- aspartate), АМИП- (α- amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolpropionat) рецепторов и электрическизависимых Ca^{++}- Na^{+}-каналов. Последовательный приток Ca^{++} и Na^{+} в клетку приводит к усилению катаболических процессов в клетке. Ca^{++} активирует липидпероксидазы, протеазы и фосфолипазы, которые, в свою очередь, приводят к внутриклеточному накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и свободных радикалов. Дополнительная активация каспаз, транслоказ и эндонуклеаз приводит к прогрессирующим структурным изменениям биологических мембран и ядерных ДНК (фрагментация, нарушения репарации ДНК). Совместно эти явления приводят к мембранной дегенерации сосудистых и клеточных структур и последующему некрозу или запрограммированной гибели клетки (апоптозу).

Стратегия защиты мозга от ишемического/ гипоксического инсульта основывается на понимании этих патофизиологических процессов. Поддержание нормального или высокого церебрального перфузионного давления, нормоксии и осуществление хирургической декомпрессии являются наиболее важными и эффективными нейропротективными вмешательствами. Наряду с этими лечебными вмешательствами используется концепция фармакологической защиты мозга, включающая мероприятия по увеличению церебрального кровотока в ишемизированной зоне, снижению церебрального метаболизма и внутричерепного давления, угнетению синтеза молочной кислоты и избыточной нейротрансмиттерной активности, предотвращению внутриклеточного тока Са, угнетению липидпероксидации и свободнорадикального окисления. Как бы там ни было, ни какая стратегия нейропротекции не будет работать при отсутствии адекватного мониторинга центральной нервной системы!

Мониторинг центральной нервной системы

Неврологический исход вследствие церебральной ишемии или нейротравмы связан с протяжённостью первичного процесса и частотой и длительностью вторичных инсультов. Осложнения, которые приводят к вторичному повреждению центральной нервной системы (ЦНС), включают гипоксию, гипотензию, гиперкапнию, гипокапнию, гипертермию и внутричерепную гипертензию. Мониторинг церебральной гемодинамики, церебральной оксигенации и нейрональной функции выявляет церебральную гипоксию и/или ишемию и обеспечивает получение информации для определения объёма фармакологического и хирургического лечения согласно индивидуального статуса пациента. Мониторный подход гораздо быстрее, чем стандартные протоколы лечения обратит вспять последствия вторичных инсультов, уменьшит нейрональное повреждение и неврологический дефицит, вызванный церебральной ишемией, и может улучшить отдалённый неврологический прогноз.

Транскраниальное доплеровское сканирование

Транскраниальное доплеровское сканирование (ТКДС) было рекомендовано как продлённая неинвазивная техника для измерения относительных (полуколичественных) изменений церебрального кровотока (ЦК). Как бы там ни было, исследование 32 пациентов со стенозом кровоснабжающих мозг артерий, цереброваскулярными мальформациями, субарахнои-

дальным кровоизлиянием и отёком мозга показало, что корреляция скорости мозгового кровотока, определяемая по Ксенон – компьютерной томографии и транскраниальному доплеру, может варьировать в зависимости от типа внутричерепной патологии.

Микроэмболический инсульт, обусловленный операцией каротидной эндартерэктомии, является основной причиной заболеваемости и смертности. ТКД – мониторинг может улавливать ультразвуковые отражения от воздушных эмболов или инородных тел и периоперационный мониторинг микроэмболических сигналов может определять пациента в группу риска по очаговой церебральной ишемии. Levi и соавт. провели периоперационный ТКД – мониторинг в бассейне среднемозговой артерии (СМА) у 81 пациента, подвергшихся операции каротидной эндартерэктомии. Микроэмболические сигналы появлялись у 94% пациентов в период операции и у 71% в первый час после вмешательства. Количество микроэмболических частиц в послеоперационный период, превышающее 50/час, было связано с развитием ишемического неврологического дефицита в бассейне среднемозговой артерии. У 500 пациентов после каротидной эндартерэктомии микроэмболизм, гипоперфузия и гиперперфузия были определены как основные факторы цереброваскулярных осложнений. Основываясь на ТКД – мониторинге немедленные изменения оперативного пособия и поддержания интраоперационной гемодинамики могут улучшить исход этого оперативного вмешательства. У 12 пациентов, подвергшихся чрескожной транслюминальной ангиопластике позвоночных артерий, микроэмболы определялись в 50% случаев в области дилатированных сосудов в течение 3 дней. В этом исследовании появление микроэмболов не было связано с неврологическим дефицитом , но мониторинг мог помочь в назначении антикоагулянтной и дезагрегантной терапии. Чувствительность и специфичность в определении интраоперационной церебральной ишемии увеличивается в сочетании ТКДС и ЭЭГ – мониторинга в сравнении с ТКД и ЭЭГ мониторингом изолированно.

ТКД мониторинг выявляет повышение скорости церебрального кровотока, обусловленное вазоспазмом, причиной которого является аневризматическое или травматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК). Wardlaw и соавт. показали у 186 пациентов с аневризматическим САК, что повышение скорости церебрального кровотока, определяемое ТКД, коррелировало с тяжестью церебрального вазоспазма (подтверждённого артериальной ангиографией) и отсроченным ишемическим дефицитом. Эти данные совпадают с данными исследования 152 пациентов с ЧМТ, сопровождающейся субарахноидальным кровоизлиянием, где выявление вазоспазма с помощью ТКД было предвестником неблагоприятного исхода вне зависимости от уровня шкалы ком Глазго и возраста. В этом исследовании дополнительное измерение церебрального кровотока с использованием меченного Xe 133 помогало дифференцировать церебральный вазоспазм без ишемии с гемодинамически значимым вазоспазмом. Эти данные подтверждают предположение, что гемодинамические последствия церебрального вазоспазма в большей степени, чем протяжённость сужения артериальных сосудов, связаны с отсроченным ишемическим дефицитом вследствии САК или травматического повреждения. Тем не менее, ТКД сканирование должно сопровождаться другими методами диагностики, такими как оценка клинической картины, измерение церебрального перфузионного давления или определение церебрального кровотока для определения объёма терапевтических вмешательств.

Диастолическая скорость кровотока, измеряемая ТКД, чувствительна к изменениям церебрального перфузионного давления. В экспериментах на кошках с прогрессирующим увеличением супратенториального давления (эпидуральный баллон) обнаружена близкая корреляция между изменениями ЭЭГ, церебрального кровотока и скоростью кровотока, определяемую ТКД. Транскраниальный доплеровский мониторинг показал себя полезным в измерении церебрального перфузионного давления. Исследование 96 пациентов с ЧМТ показало близкую корреляцию между ЦПД, определённым как разница между средним артериальным давлением и внутричерепным давлением, и ЦПД, полученным при умножении САД на отношение диастолической и средней скорости кровотока. Другие исследования пациентов с ЧМТ показали, что ТКД мониторинг количественно определяет статус цереброваскулярного резерва (т.е. CO_2 реактивность, ауторегуляцию мозгового кровотока) и влияние

лечения внутричерепной гипертензии на церебральную гемодинамику. Различные стадии изменений церебральной гемодинамики вследствие тяжёлой ЧМТ были определены у 125 пациентов с использованием меченного Xe 133 и ТКД. Это исследование продемонстрировало, что вероятность развития гипоперфузии, гиперемии и вазоспазма непредсказуемо у каждого отдельного пациента и подчеркнуло важность проведения мониторинга церебральной гемодинамики для подбора терапии соответственно статусу церебрального кровотока.

Кислородная сатурация в луковице ярёмной вены

Мониторинг кислородной сатурации в луковице ярёмной вены (СЯВ) с использованием специальных ярёмных катетеров отражает общий баланс между церебральной доставкой и потреблением кислорода. Это позволяет определить критический порог церебрального перфузионного давления, ниже которого увеличение кислородной экстракции приведёт к церебральной гипоперфузии. Интраоперационный мониторинг СЯВ в период холодовой кардиоплегии выявил эпизоды десатурации во время согревания. Это увеличение кислородной экстракции было обратимо при использовании наведённого гиперкапнического ацидоза, что подтвердило отсутствие взаимосвязи церебрального кровотока и метаболизма в период перехода от гипотермии к нормотермии. У пациентов с ЧМТ комбинация методов мониторинга церебрального перфузионного давления, кислородной сатурации в луковице ярёмной вены и определения лактата в венозной крови мозга оптимизировало диагностику и лечение церебральной ишемии. Снижение церебральной оксигенации может происходить несмотря на постоянные уровни внутричерепного и артериального давления. Это связано с такими факторами, как вазоспазм, нарушение ауторегуляции или нейрохимические изменения, и отражает потребность во всеобъемлющем комплексном мониторинге. Cruz и соавт. проспективно исследовали 353 пациента с тяжёлой ЧМТ. Интенсивная терапия этих пациентов проводилась соответственно данным церебральной кислородной экстракции и церебрального перфузионного давления или только церебрального перфузионного давления. Неврологические исходы через 6 месяцев после травмы были значительно улучшены у пациентов, которым терапевтические вмешательства, такие как гипервентиляция, маннитол, или индуцированная гипертензия, были основаны на комбинированном мониторинге церебральной кислородной экстракции и церебрального перфузионного давления. Надёжность мониторинга СЯВ повысится при билатеральной канюляции ярёмных вен. При использовании одностороннего доступа должна канюлироваться вена на стороне с большей площадью овального отверстия, определённого при КТ обследовании. Качество исследования зависит от тщательности и длительности ухода за катетером и скорости забора крови для калибрации in vivo. В то время как риск бактериемии и осложнений, связанных с постановкой катетера, клинически малозначим, частота субклинического тромбоза внутренней ярёмной вены значительна.

Близкая инфракрасная спектроскопия

Близкая инфракрасная спектроскопия (БИС) неинвазивно определяет региональные изменения количества оксигемоглобина, деоксигемоглобина и цитохрома a3, в целом восстановительно-окислительный статус в течение длительного времени. В то время как физические принципы БИС были достаточно разработаны, существуют значительные разногласия относительно клинической интерпритации данных этого метода. Исследования 30 здоровых волонтёров, подвергнутых изокапнической гипоксии, показали, что изменения показателей регионарной кислородной оксигенации, полученных методом БИС, коррелировали с изменениями оксигенации в луковице ярёмной вены. Как бы там ни было, эта взаимосвязь отражает широкие пределы наклонов и преград. БИС сигналы могут также варьировать у различных пациентов в связи с биологическими вариациями длины оптической волны и концентрации гемоглобина крови, притекающей к мозгу. У 10 коматозных пациентов, перенёсших реанимационные мероприятия по поводу острой остановки кровообращения, БИС не точно отражает низкие или высокие показатели сатурации в луковице ярёмной вены. Эти данные соответствуют наблюдениям у мёртвых пациентов, где БИС определяла региональный уровень кислородной сатурации в пределах 51 +/- 26 %. В противоположность этому

есть данные, полученные у 14 пациентов с ЧМТ, где БИС была более чувствительна к изменениям церебрального перфузионного давления и церебрального кровотока в сравнении с изменениями оксигенации в луковице ярёмной вены. Основываясь на данных этих последних исследований, клиническая полезность этого метода ограничена, и решения относительно пациентов не должны приниматься только на основании измерений, полученных методом близкой инфракрасной спектроскопии. С будущим развитием этого неинвазивного метода мониторинга, таким как количественное определение сигнала, пространственное разрешение, определение оптической длины волны и концентрации гемоглобина крови, притекающей к ГМ, и снижение наводки от поверхностных тканей головы, близкая инфракрасная спектроскопия обещает быть значительно улучшена как метод мониторинга ЦНС.

Измерение тканевых показателей мозга

Измерения тканевых показателей pO_2, pCO_2 и тканевого pH были недавно внедрены в практику как длительная инвазивная техника периоперационного мониторинга ЦНС. Исследования у нейрохирургических пациентов показали, что имплантация тканевых датчиков позволяет определять буферную ёмкость ткани мозга. Эта техника также позволяет определять состояние pO_2 ткани мозга во время фокальной церебральной ишемии, обусловленной временным клипированием, резекцией артерио-венозных мальформаций или фармакологическим подавлением спонтанной ЭЭГ активности. У пациентов с тяжёлой ЧМТ факторы, приводящие к вторичному повреждению, включают гипоксию, гипотензию, гиперкапнию, гипокапнию, гипертермию и внутричерепную гипертензию. Клинические исследования показали, что мониторинг тканевых показателей pO_2, pCO_2 и pH мозга чувствителен к появлению любых из этих осложнений.

Церебральный микродиализ

Анализ интерстициальных жидкостей, полученных при церебральном микродиализе, определил и тенденцию в концентрации веществ экстрацелюлярной жидкости, которые связаны с гипоксическим или ишемическим нейрональным повреждением (таких как глютамат, аспартат, глицин, катехоламины, глюкоза, лактат и свободнокислые радикалы). Исследования пациентов, подвергшихся сосудистым нейрохирургическим вмешательствам, показали, что непосредственный анализ микродиализата был способен определить локальную церебральную ишемию, возникшую вследствие временного клипирования, давления ретрактора или препарирования ткани мозга. Эти данные совпадают с результатами исследований пациентов с тяжёлой ЧМТ, где понижение церебрального перфузионного давления было ассоциировано с повышением уровней внутримозгового тканевого лактата, глютамата и аспартата.

Температура

Температура является важным фактором развития вторичного повреждения мозга у лабораторных животных и людей. В то время как исследования, посвящённые эффектам использования слабой и умеренной гипотермии в посттравматический период и периоперационно, не были закончены, нет ни каких сомнений в том, что гипертермия увеличивает энергетические потребности мозга и ухудшает неврологический исход. Измерения температуры мозга с помощью сенсора, помещённого на глубину по крайней мере 2 см в кору, обеспечивает наиболее достоверные данные, и должно использоваться у всех пациентов при проведении краниотомии или наложении трепанационных отверстий. У пациентов с измерением центральной температуры тела различия между температурой мозга и ядра должны учитываться. Исследования у пациентов с острым инсультом или ЧМТ показали, что температура мозга превышает центральную температуру тела.

Нейропротекция

Объяснения механизмов нейропротективного действия анестетиков включают замедление церебрального метаболизма и внутричерепного давления, подавления судорожной активности и гиперсимпатикотонии, а также выключение механизмов терморегуляции. В

дополнение, анестетики могут уменьшать концентрацию внутриклеточного Ca^{++} и накопление свободных радикалов. Как бы там ни было, клинические и экспериментальные данные до сих пор остаются противоречивыми.

Ингаляционные анестетики

Изофлюран, севофлюран и десфлюран вызывают максимальное угнетение церебрального метаболизма в концентрациях более 2 МАК. Этот эффект подтверждает, что ингаляционные анестетики могут корригировать дисбаланс между доставкой и потреблением кислорода во время локальной церебральной ишемии. Исследования на животных с фокальной или частичной ишемией гемисферы показали, что изофлюран, севофлюран и десфлюран могут уменьшать зону инфаркта и улучшать неврологический исход при начале анестезии до наступления ишемии. Эти экспериментальные данные совпадают с исследованиями пациентов, подвергшихся анестезии севофлюраном по поводу каротидной эндартерэктомии, которые говорят о повышении толерантности к снижению церебрального кровотока с сохранением нейрональной функции во время пережатия сонной артерии при сравнении с галотаном или энфлюраном. В противоположность этому, ингаляционные анестетики не имеют ни каких нейропротективных качеств в отношении тотальной церебральной ишемии или при начале анестезии после развития инсульта. Тем не менее остаётся спорным вопрос об анти-ишемических эффектах ингаляционных анестетиков при различных моделях ишемии. Как было отмечено, нейроны могут погибнуть вследствие некроза (клеточного отёка, потери потенциала митохондриальных мембран или синтеза АТФ, лизис биологических мембран с последующим захватом клеточного детрита макрофагами) или запрограммированной нейрональной смерти/ апоптоза (прогрессивной деградации клеточной мембраны, уплотнением хроматина и фрагментации ДНК и образованием небольших фрагментов, состоящих из тканевого детрита (апоптотических телец)), в случае, если ткань мозга подвергалась той или иной степени гипоксии или ишемии. Исследования на крысах, подвергшихся фокальной церебральной ишемии показали, что некроз клеток был существенно уменьшен в течение 2 дней после ишемии, у крыс анестезированных изофлюраном при сравнении с бодрствующими животными. Как бы там ни было, кортикальные и субкортикальные повреждения не отличались у анестезированных и бодрствующих животных к 14 дню после ишемии. Это подтверждает, что ингаляционные анестетики снижают потребление энергии во время ишемии со значительным уменьшением некроза клеток в ближайший период. Как бы там ни было, метаболические изменения в сторону уменьшения потребления энергии недостаточны для полного восстановления нейронального статуса и запуск апоптоза (энергозависимого процесса) будет оборачивать вспять исходную нейропротекцию.

Гипнотики

Исследования у лабораторных животных показали, что барбитураты также, как и пропофол уменьшают зону инфаркта и улучшают неврологический исход после фокальной или неполной глобальной церебральной ишемии, в то же время имеются физиологические различия, которые были выявлены во время исследования. В то время как экспериментальные данные подтверждают превентивные нейропротективные эффекты гипнотиков, клинические доказательства куда менее убедительны. У пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам с нормотермическим искусственным кровообращением, инфузия тиопентала (общая доза во время ИК 39, 5 +/- 8,4 мг/кг в/в) была способна уменьшить послеоперационный неврологический дефицит. В противоположность этому, инфузия барбитуратов у коматозных пациентов в первые часы после сердечно-лёгочной реанимации была неэффективной в уменьшении летальности и неврологического дефицита у выживших пациентов в сравнении со стандартными мерами интенсивной терапии. Данные этих исследований соответствуют представлению о том, что инфузия гипнотиков в период до наступления очагового, но не глобального ишемического инсульта может увеличить ишемическую толерантность нейронов. Барбитураты могут быть также полезными у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой и рефрактерной внутричерепной гипертензией. Это заключение сопоставимо с данными некоторых клинических исследований, где инфузия барбитуратов

эффективно уменьшала внутричерепное давление и частоту летальных исходов после ЧМТ, также как и поддержание стабильности системной гемодинамики. Совсем недавно было доказано, что пропофол является альтернативой барбитуратам у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, или с целью седации после ЧМТ, благодаря своей короткой продолжительности действия. В то время как пропофол не уменьшает неврологический дефицит у пациентов, оперированных на клапанах сердца, в сравнении с суфентанилом, он оказывается более эффективным в лечении высокого ВЧД и улучшает неврологический исход после ЧМТ при сравнении с опиоидным режимом седации.

Осмодиуретики

Маннитол – осмодиуретик, который уменьшает ВЧД, увеличивает ЦПД и улучшает церебральный кровоток у лабораторных животных и людей. Эти эффекты обусловлены увеличением объёма плазмы с последующим уменьшением гематокрита, вязкости плазмы и церебрального объёма крови, а также мобилизацией внеклеточной жидкости по осмотическому градиенту. Лечение внутричерепной гипертензии с использованием маннитола в концентрациях 0,25 – 1 г/кг (максимальная доза 4 г/кг) более эффективно, чем инфузия барбитуратов. Также как болюсное введение эффективнее продлённой или профилактической инфузии как части стандартного алгоритма, рекомендованного для контроля ВЧД. В связи с тем, что острый тубулярный некроз может быть следствием быстрых изменений осмотического градиента, осмолярность плазмы должна измеряться и не должна превышать 320 мосм/л. Любое упоминание об эффекте рикошета маннитола (т.е. накопление маннитола во внеклеточном пространстве) становится возможным только при нарушении гематоэнцефалического барьера или длительности терапии более 4 дней. Тем не менее, маннитол может использоваться и при этих состояниях, до тех пор пока критические подъёмы ВЧД остаются чувствительными к терапии осмодиуретиками. Как альтернатива для контроля ВЧД может использоваться гипертонический раствор (7,5 %) NaCl. У пациентов с множественными травмами гипертонический раствор NaCl используется в схеме “ малообъёмной реанимации “, повышая артериальное давление и параллельно уменьшая ВЧД. В ежедневной практике гипертонический раствор NaCl является средством выбора перед стандартным протоколом лечения повышенного ВЧД благодаря убеждающим данным клинических исследований, показывающим преимущества 7,5% NaCl перед маннитолом.

Концентрация глюкозы плазмы

Исследования у лабораторных животных и людей показали, что гипергликемия ассоциирована с ухудшением исхода после инсульта или нейротравмы. Механизм, путём которого нормогликемия может оказывать защитное действие на нейрональную ткань, включает уменьшение внутриклеточного лактацидоза и снижение мембранной проницаемости, уменьшение отёка эндотелиальных клеток, нейроглии и нейронов. В силу этого концентрация глюкозы плазмы должна определяться каждые 2 часа и поддерживаться на уровне 100 – 150 мг/дл.

Блокаторы кальциевых каналов

Объяснённый механизм нейрональной защиты блокаторов кальциевых каналов включает церебральную вазодилатацию, предотвращение вазоспазма, уменьшение тока кальция и модуляцию метаболизма свободных жирных кислот. К сожалению, результаты исследований на животных более чем противоречивы. В то время как некоторые исследования показали уменьшение нейронального повреждения и улучшение исхода фокальной ишемии, другие при использовании блокаторов кальциевых каналов с целью церебральной защиты получили противоположные результаты. Только N – тип антагонистов кальция SNX – 111 омега конопептид достоверно показал нейропротективные свойства у животных при фокальной и глобальной церебральной ишемии при инфузии в первые 24 часа после наступления инсульта.

Клинические исследования определяли нейропротективные свойства L – типа блокатора кальциевых каналов нимодипина у пациентов с ишемическим инсультом и аневризматическим или травматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Согласно мета-анализу 9

плацебо контролированных исследований 3700 пациентов с острым инсультом, пероральное назначение нимодипина, как оказалось, улучшало исход, также как и начало лечения в первые 12 часов после появления первых симптомов. Как бы там ни было, блокаторы кальциевых каналов могут вызывать артериальную гипотензию ниже индивидуального ишемического порога у пациентов и любое последующее незначительное понижение артериального давления перечеркнёт любые потенциальные нейропротективные эффекты назначенного лечения. Эти данные совпадают с последними результатами фонда Chochrane, который не нашёл какого - либо значимого положительного эффекта нимодипина у пациентов с ишемическим инсультом или травматическим кровоизлиянием. Как бы там ни было, пероральное назначение нимодипина может уменьшить риск неблагоприятного исхода на 5,1 % у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием.

Антагонисты рецепторов NMDA

Глютамат и аспартат известны как возбуждающие нейротрансмиттеры, которые стимулируют N-метил – D-аспартат рецепторы (НМДА, кальций – натриевый насос). С момента активации этих рецепторов начинаются катаболические внутриклеточные процессы, блокада НМДА-рецепторов может обеспечивать защиту нервной ткани.

Кетамин, МК-801 (лизоцилпин), аптиганел, декстрометорфан, декстрорфан и Mg^2 представляют группу неконкурентных антагонистов НМДА рецепторов. В исследованиях на животных с фокальной (но не глобальной) церебральной ишемией и черепно-мозговой травмой кетамин, также как и МК-801, уменьшал нейрональное повреждение и улучшал исход. Подобным образом инфузия конкурентного антагониста НМДА рецепторов CGS 19755 (селфотел) уменьшала область инфаркта при фокальной или глобальной ишемии. Клинические исследования с использованием МК-801 были прекращены вследствие побочных токсических эффектов и развития митохондриальной вакуолизации. Клиническое исследование противокашлевых препаратов декстрометорфана и декстрорфана также было прекращено из-за развития галлюцинаций, возбуждения и седации. Третья фаза клинического исследования аптигеля (церестат, CNS-1102) у пациентов с острым инсультом и черепно-мозговой травмой проводится в настоящий момент, но этический комитет выразил беспокойство по поводу развития тяжёлых галлюцинаций, вызываемых этим блокатором НМДА рецепторов. Четыре клинических исследования у пациентов с острым инсультом и ЧМТ были также преждевременно прекращены вследствие развития побочных эффектов конкурентного антагониста НМДА рецепторов CGS 19755 (селфотела). Противоэпилептический препарат ремацемид является единственным антагонистом НМДА рецепторов с доказанной нейропротективной активностью. У пациентов подвергшихся операции аорто-коронарного шунтирования, периоперационное назначение ремацемида значительно уменьшало послеоперационный нейрофизиологический дефицит с появлением лишь незначительного головокружения как побочного эффекта.

Глюкокортикоиды

Основной механизм, с помощью которого глюкокортикоиды уменьшают нейрональное повреждение, включает увеличение толщины липидного бислоя, уменьшение свободно-радикального окисления и предотвращение накопления свободных жирных кислот путём угнетения липидпероксидации. Исследования у пациентов с острым инсультом или после острой остановки кровообращения не показали значительного уменьшения зоны инфаркта или улучшения неврологического исхода при использовании инфузии глюкокотикоидов (дексаметазон или метилпреднизолон) несмотря на некоторые позитивные эффекты, выясненные в предварительных экспериментальных исследованиях. Таким образом, контролируемые клинические исследования не могут исключить незначительный положительный или незначительный отрицательный эффекты у пациентов с повреждением мозга, получавших либо дексаметазон, либо метилпреднизолон. Как бы там ни было, прежде чем повсеместно назначать эти препараты, необходимо определить в подгруппах пациентов с острым ишемическим или травматическим повреждением мозга, у кого может быть улучшен исход посредством ингибирования

липидпероксидации. В противоположность инсульту и ЧМТ, инфузия метилпреднизолона у пациентов со спинальной травмой (в дозах 30 мг/кг болюс; 5,4 мг/кг/24ч в течение 3-х часов после травмы или 30 мг/кг болюс; 5,4 мг/кг/48 ч в течение 3 – 8 часов после травмы) может уменьшать двигательный дефицит и улучшать функцию сенсорного тракта.

21 – аминостероиды

Тирилазад мезилат (U – 74006F) является потенциальным ингибитором свободно-радикальной липидпероксидации. Большинство лабораторных исследований показали, что тирилазад уменьшает зону инфаркта и улучшает неврологический исход в моделях с транзиторной или постоянной, фокальной или глобальной церебральной ишемией даже при начале инфузии после наступления инсульта. В противоположность этим данным, 3 фаза клинических исследований у пациентов с острым инсультом, субарахноидальным кровоизлиянием и ЧМТ не доказала полученные экспериментальным путём данные.

Свободно - радикальное окисление

Супероксид дисмутаза (СОД) является физиологическим свободно – радикальным окислителем, который присутствует в двух изоформах: цитозольная медно-цинковая СОД и митохондриальная марганцевая СОД. Исследования на культурах клеток и трансгенных мышах с импрессией СОД показали, что СОД обеспечивает максимальное уменьшение внутриклеточного оксидазного стресса. К сожалению, СОД имеет очень низкую способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны. В последующем СОД была конъюгирована с полиэтиленгликолем (ПЭГ) для повышения её биодоступности. У пациентов с тяжёлой ЧМТ (2 фаза клинических исследований) ПЭГ-СОД уменьшала летальность при назначении в высоких концентрациях. Как бы там ни было, последующая 3 фаза исследования у 463 пациентов с ЧМТ не подтвердила нейропротективных эффектов ПЭГ-СОД. У пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (3 фаза клинического исследования) гидроксиокислитель АВС (никаравен) уменьшал неврологический дефицит.

Гипотермия

Последний интерес к термальным вмешательствам обусловлен церебральными эффектами умеренной (29 – 32 С) и слабой (33 – 36 С) гипотермии. Всё это благодаря наблюдениям у лабораторных животных и людей, где отмечается нейрональная защита при незначительном уменьшении температуры мозга во время повышенного ВЧД и церебральной ишемии. Было доказано, что гипотермическая протекция обусловлена угнетением большинства биохимических процессов, таких как подавление церебрального метаболизма, угнетение высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров и уменьшение накопления продуктов липидной пероксидации и свободных радикалов. Другие исследования показали, что незначительные изменения температуры оптимизируют церебральный кровоток и предотвращают постишемическую гипер- и гипоперфузию и формирование отёка мозга.

Фаза –I и –II клинических исследований пациентов после ЧМТ, остановки кровообращения и инсульта подтверждают, что неврологический дефицит и летальность значительно уменьшаются при индукции слабой или умеренной гипотермии в период от 6 до 24 часов с момента наступления инсульта и поддержании её в течение 24 - 48 часов. В то время как два мультицентровых исследования подтвердили нейропротективные эффекты терапевтической гипотермии у пациентов после остановки кровообращения, исследования в хирургии церебральных аневризм проводятся в настоящий момент. Многообещавшие результаты II – фазы исследования у пациентов с ЧМТ не подтвердились в III – фазе проспективного, контролируемого, рандомизированного исследования. В этом исследовании неврологический исход не улучшался при использовании слабой или умеренной гипотермии вне зависимости от количества баллов по шкале ком Глазго при поступлении, однако есть значительная вариабельность данных, что говорит о том, что протокол был не совсем корректно сформулирован. Тем не менее, вскоре будет начато другое мультицентровое исследование, посвящённое вли-

янию слабой гипотермии на исход после тяжёлой черепно-мозговой травмы. С целью правильного использования терапевтической гипотермии у пациентов с острыми цереброваскулярными расстройствами должны быть определены следующие факторы: момент начала гипотермии, оптимальная температура, длительность гипотермии и оптимальный режим согревания. В то время как положительные эффекты гипотермии остаются ещё неясными, гипертермия у пациентов с церебральной ишемией должна агрессивно лечиться.

Хирургическая декомпрессия

Быстрая эвакуация эпидуральной, субдуральной или внутримозговой гематом и свободно лежащих секвестров является эффективным и патогенетически обоснованным вмешательством при лечении вторичных инсультов. Существует мнение, что декомпрессивная краниоэктомия по поводу рефрактерной внутричерепной гипертензии после ЧМТ, острой остановки кровообращения или инсульта может являться методом выбора. Проспективно-ретроспективные исследования с использованием данных Банка сведений по травматическим комам подтверждают, что использование обширной, билатеральной декомпрессивной лобно-теменно-затылочной краниоэктомии в сочетании с лоскутной пластикой твёрдой мозговой оболочки уменьшает летальность и частично улучшает неврологический исход у молодых пациентов. В то время как хирургическая декомпрессия на сегодняшний день отнесена в разряд второго этапа лечения наряду с форсированной гипервентиляцией или гипотермией, сторонники этой техники подтверждают, что хирургическая декомпрессия на ранних этапах заболевания позволяет избежать ишемического нейронального повреждения при длительной внутричерепной гипертензии.

Выводы

Нормальное или повышенное церебральное перфузионное давление, нормоксия и хирургическая декомпрессия являются практически самыми важными и эффективными нейропротективными мерами лечения. Вмешательства по увеличению церебрального кровотока в ишемизированной зоне, угнетение церебрального метаболизма, лактат-ацидоза и активности возбуждающих нейротрансмиттеров, предотвращение притока кальция, подавление липидпероксидации и свободнорадикального окисления были предложены как протективные меры при церебральной ишемии. Тем не менее, эффективность любого из этих методов при лечении клинической ишемии достоверно не доказана. Согласно современным представлениям, следующие физические и фармакологические вмешательства кажутся протективными при различных патофизиологических состояниях.

Анестетики, введённые до наступления ишемических изменений, увеличивают толерантность нейронов к ишемии. Барбитураты могут понижать повышенное ВЧД и улучшают неврологический исход.

Гипергликемия ассоциируется с ухудшением исхода после инсульта или нейротравмы, поэтому концентрация глюкозы плазмы должна измеряться каждые 2 часа и поддерживаться в пределах 100 – 150 мг/дл.

Нормотермия должна поддерживаться в любом случае. Эффекты умеренной гипотермии до сих пор остаются неясными.

Нимодипин является неэффективным средством у пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом.

В целом, глюкокортикоиды не имеют значительных положительных либо отрицательных эффектов у пациентов с ЧМТ или острым инсультом. Высокие дозы метилпреднизолона незначительно улучшают сенсорные и моторные функции после спинальной травмы.

Хирургическая декомпрессия может являться средством выбора в случаях рефрактерной внутричерепной гипертензии.

Литературная справка к теме Нейромониторинг

1. Brauer P, Kochs E, Werner C, Bloom M, Policare R, Pentheny S, Yonas H, Kofke W, Schulte am Esch J: Correlation of transcranial Doppler sonography mean flow velocity with cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. J Neurosurg Anesth 1998, 10:80-85.
2. Levi CR, Roberts AK, Fell G, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Last GC, Bladin CE, Donnan GA:Transcranial Doppler microembolus detection in the identification of patients at high risk of perioperative stroke. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997, 14:170-176.
3. Levi Ch, O"Malley Hm, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A,Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA: Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy: High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. Brain 1997, 120:621-629.
4. Spencer MP: Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy. Stroke 1997, 28:685-691.
5. Sawada M, Hashimoto N, Nishi S, Akiyama Y: Detection of embolic signals during and after percutaneous transluminal angioplasty of subclavian and vertebral arteries using transcranial Doppler Ultrasonography. Neurosurg 1997 41:535-541.
6. Arnold M, Sturzenegger M, Schaffler L, Seiler RW: Continuous intraoperative monitoring of middle cerebral artery blood flow velocities and electroencephalography during carotid endarterectomy: A comparison of the two methods to detect cerebral ischaemia. Stroke 1997, 28:1345-1350.
7. Fiori L, Parenti G, Marconi F: Combined transcranial Doppler and electrophysiologic monitoring for carotid endarterectomy. J Neurosurg Anesth 1997 9:11-16.
8. Wardlaw JM, Offin R, Teasdale GM, Teasdale EM: Is routine transcranial Doppler ultrasound monitoring useful in the management of subarachnoid hemorrhage? J Neurosurg 1998, 88:272-276.
9. Lee JH, Martin NA, Alsine G, McArthur DL, Zaucha K, Hovda D, Becker DP: Hemodynamically significant cerebral vasospasm and outcome after head injury: a prospective study. J Neurosurg 1997, 87:221-233.
10. Nagai H, Moritake K, Takaya M: Correlation between transcranial Doppler ultrasonography and regional cerebral blood flow in experimental intracranial hypertension. Stroke 1997,28:603-608.
11. Czosnyka M, Matta BF, Smielewsky P, Kirkpatrick PJ, Pickard JD: Cerebral perfusion pressure in head-injured patients: a noninvasive assessment using transcranial Doppler ultrasonography. J Neurosurg 1998, 88:802-808.
12. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RG, Menon D, Pickard JD: Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. Neurosurgery 1997, 41:11-19.
13. Newell DW, Aaslid R, Stooss R, Seiler RW, Reulen HJ: Evaluation of hemodynamic responses in head injury patients with transcranial Doppler monitoring. Acta Neurochir 1997, 139:804-817.
14. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, Pickard JD: Evaluation of the transient hyperemic response test in head injured patients. J Neurosurg 1997, 86:773-778.
15. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, Hovda DA, Becker DP: Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia and vasospasm. J Neurosurg 1997, 87:9-19.
16. Hanel F, v. Knobelsdorff G, Werner C, Schulte am Esch J. Hypercapnia prevents jugular bulb oxygen desaturation during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 1998; 98:19-23.
17. Metz Ch, Holzschuh M, Bein T, Woertgen Ch, Rothoerl R, Kallenbach B, Taeger K, Brawanski A: Monitoring of cerebral oxygen metabolism in the jugular bulb: Reliability of unilateral measurements in severe head injury. J Cereb Blood Flow Metab 1998, 18:332-343.
18. De Deyne C, Vandekerckhove T, Decruyenaere J, Colardyn F: Analysis of abnormal jugular bulb oxygen saturation data in patients with severe head injury. Acta Neurochir 1996, 138:1409-1415.
19. Cruz J: The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: Management strategies and clinical outcome. Crit Care Med 1998, 26:344-351.
20. Le Roux PD, Newell WD, Lam AM, Grady MS, Winn HR: Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. J Neurosurg 1997, 87:1-8.
21. Cruz J: Continuous versus serial global cerebral hemometabolic monitoring: Applications in acute brain trauma. Acta Neurochir 1988, 42:42:35-39.
22. Matta BF, Lam AM: The rate of blood withdrawal affects the accuracy of jugular venous bulb: Oxygen saturation measurements. Anesthesiology 1997, 86:806-808.
23. Coplin WM, O"Keefe GE, Grady DS, Grant GA, March KS, Winn HR, Lam AM: Thrombotic, infectious and procedural complications of the jugular bulb catheter in the intensive care unit. Neurosurgery 1997, 41:101-109.
24. Henson LC, Calalang C, Temp JA, Ward DS: Accuracy of a cerebral oximeter in healthy volunteers under conditions of isocapnic hypoxia. Anesthesiology 1998, 88:58-65.
25. Kurth CD, Uher B: Cerebral Hemoglobin and optical pathlength influence near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygen saturation. Anesth Analg 1997, 84:1297-1305.
26. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE: A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. Aneasthesia 1998, 53:13-19.
27. Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, Jobstmann R: Cerebral Oximetry IN dead subjects. J Neurosurg Anesth 1996, 8:189-193.
28. Kirkpatrick PJ, Smielewsky P, Czosnyka M, Menon DK, Pickard JD: Near-infrared spectroscopy use in patients with head injury. J Neurosurg 1995, 83:963-970.
29. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI: Brain tissue and pH during arteriovenous malformation resection. Neurosurgery 1997, 40:294-301.
30. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI: Brain tissue acid-base response to hypercapnia in neurosurgical patients. Neurol Res 1995, 17:417-420.
31. Edelman GJ, Hoffman WE, Charbel FT: Cerebral hypoxia after etomidate administration and temporary cerebral artery occlusion. Anesth Analg 1997, 85:821-825.
32. Doppenberg EMR, Watson JC, Broaddus WC, Holloway KL, Young HF, Bullock R: Intraoperative monitoring of substrate delivery during aneurysm and hematoma surgery: initial experience in 16 patients. J Neurosurg 1997, 87:809-816.
33. Zauner A, Doppenberg EMR, Woodward JJ, Choi SC, Young HF, Bullock R: Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. Neurosurgery 1997, 41:1082-1093.
34. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Roosen K: Continuous monitoring of brain tissue PO2: a new tool to minimize the risk of ischemia caused by hyperventilation therapy. Zentralbl Neurochir 1996, 57:177-183.
35. Dings J, Meixensberger J, Amschler J, Hamelbeck B, Roosen K: Brain tissue pO2 in relation to cerebral perfusion pressure, TCD findings and TCD – CO2 – reactivity after severe head injury. Acta Neurochir 1996, 138:425-434.

36. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR: Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head-injuries: brain tissue PO2 versus jugular vein oxygen saturation. J Neurosurg 1996, 85:751-757.
37. Heath K, Gupta A, Matta BF: Brain microprobe electrodes: a case for monitoring regional cerebral oxygenation in the severely head injured patient. J Neurosurg Anesth 1998, 10:22-24.
38. Landolt H, Langemann H, Alesandri B: A concept for the introduction of cerebral microdialysis in neurointensive care. Acta Neurochir 1996, 67:31-36.
39. Bachli H, Langemann H, Mendelowitsch A, Alessandri B, Landolt H, Gratzl O: Microdialytic monitoring during cerebrovascular surgery. Neyrol Res 1996, 18:370-376.
40. Goodman JC, Gopinath SP, Valadka AB, Narayan RK, Grossman RG, Simpson RK, Robertson CS: Lactic acid and amino acid fluctuations measured using microdialysis reflect physiological derangements in head injury. Acta Neurochir 1996, 67:37-39.
41. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Cormio M, Robertson CS: Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis and decreased by pentobarbital coma in head injured patients. J Neurotrauma 1996, 13:549-556.
42. Bruder N, Raynal M, Pellissier D, Courtinat C, Francois G: Influence of body temperature, with or without sedation, on energy expenditure in severe head injured patients. Crit Care Med 1998, 26:568-572.
43. Stone JG, Goodman RR, Baker KZ, Solomon RA: Direct intraoperative measurement of human brain temperature. Neurosurgery 1997, 41:20-24.
44. Schwab S, Spranger M, Aschoff A, Steiner T, Hacke W: Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. Neurology 1997, 48:762-767.
45. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M: Brain temperature exceeds systemic temperature in head injured patients. Crit Care Med 1998, 26:562-567.

Литературная справка к теме Нейропротекция

1. Werner C, Mollenberg O, Kochs E, Schulte am Esch J (1995) Br J Anaesth 75: 756-760.
2. Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Mollenberg O, Mielke L, Kochs E (1999) Br J Anaesth 83: 415-421.
3. Grady RE, Weglinski MR, Sharbrough FW, Perkins WL (1998) Anesthesiology 88:892-897.
4. Werner DS, Takaoda S, Wu B, et al. (1996) Anesthesiology 84: 1475-1484.
5. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S (1986) Anesthesiology 64: 165-170.
6. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group (1986) N Eng J Med 314: 397-403.
7. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al (1996) J Neurotrauma 13: 711-714.
8. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al. (1999) J Neurosurg 90: 1042-1052.
9. Roach GW, Newman MF, Murkin JM et al. (1999) Anesthesiology 90: 1255-1264.
10. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW (1984) Can J Neurol Sci. 11: 434-440.
11. Smith HP, Kelly DL, McWorther JM, et al. (1986) J Neurosurg 65: 820-824.
12. Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wiesner DH (1993) J Trauma 35: 344-348.
13. Woo J, Lam C, Kay R, Wong A, Teoh R, Nicholls M (1990) Arch Neurol 47: 1174-1177.
14. Buchan AM, Gertler SZ, Li H, et al (1994) J Cereb Blood Flow Metab 14: 903-910.
15. Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJG, et al (1994) Cerebrovasc Dis 4: 197-203.
16. Horn J, Limburg M. Oxford: Update Software.
17. Feigin VL, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. In: The Cochrane Library, 3, 2001. Oxford: Update Software.
18. Hoffman WE, Pelligrino D, Werner C, Kochs E, Albrecht RF, Schulte am Esch J (1992) Anesthesiology 76: 755-762.
19. Grotta J, Clark W, Coull B, et al (1995) Stroke 26: 602-605.
20. Arrowsmith JE, Harrison MJG, Newman SP, Stygall J, Timberlake N, Puglsey WB (1998) Stroke 29: 2357-2362.
21. Alderson P, Roberts I (1997) Br Med J 314: 1855-1859.
22. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al (1990) N Engl J Med 322: 1405-1411.
23. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. (1997) JAMA 277: 1597-1604.
24. Smith SL, Scherch HM, Hall ED (1996) J Neurosurg 84: 229-233.
25. Haley EC, Kassell NF, Apperson-Hansen C, et al (1997) J Neurosurg 86: 467-474.
26. Kassell NF, Haley EC, Apperson-Hansen C, et al (1996) A randomized double-blind, vehicle controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia and New Zeland. J Neurosurg 84: 221-228.
27. Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, et al. (1998) J Neurosurg 89: 519-525.
28. Young B, Runge JW, Waxman KS, et al (1996) JAMA 276: 538-543.
29. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. N Engl J Med. 2002 Feb 21; 346(8):557-63.
30. Clifton CL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S et al.(2001) N Engl J Med 344: 556.
31. Kleist-Welch Guerra W, Gaab MR, Dietz H, Mueller J-U, Piek J et al. (1999) J Neurosurg 90: 187.

КОГДА ПЕРЕЛИВАТЬ КРОВЬ КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНЫМ?

Э.Пинк, Ж.Прейзер (Льеж, Бельгия)

Введение

Переливание консервированных эритроцитов является повседневной практикой отделений интенсивной терапии. При этом трансфузия гетерогенной крови сопряжена с большим риском, подтвержденным двумя крупномасштабными исследованиями, где переливание крови трактуется в качестве независимого фактора риска летального исхода [1,2]. Риск гемотрансфузии включает развитие побочных иммунологических реакций (аллоиммунизация, анафилактический шок, острые или отсроченные гемолитическине реакции, тромбоцитопения, негемодинамический отек легких и реакции отторжения) и перенос возбудителей инфекций (вирусы, прионы, бактерии и паразиты). В дополнение к данным вредным факторам во всем мире отмечается дефицит доноров, дорожает процедура забора и хранения крови. При этом нельзя забывать о риске переливания несовместимой крови, связанной с ошибками персонала. Учитывая вышеизложенное назначение трансфузии упакованных эритроцитов должно быть тщательно взвешено, желательно на основании последних рекомендаций, разработанных на фактически доказанных данных.

Физиологические реакции в ответ на анемию

Обычный "макроваскулярный" подход, определяющий потребности организма в отношении гемоглобина подразумевает расчет соответствия потребления кислорода (VO_2) его доставке (DO_2). DO_2 рассчитывается по следующей формуле:

$DO_2 = Q(([Hb] \times K1 \times SaO_2) + (K2 \times PaO_2))$, где

Q = сердечный выброс (л/мин),
[Hb] = концентрация гемоглобина,
SaO_2 = насыщение кислорода в артериальной крови,
PaO_2 = парциальное давление кислорода в артериальной крови,
K1 = способность гемоглобина переносить кислород (приблизительно 1,39 млO_2/г Hb),
K2 = коэффициент растворения кислорода в плазме (0,003 млO_2/мм рт.ст.).

У здоровых в состоянии покоя DO_2 находится в диапазоне от 800 до 1200 мл/мин, тогда как потребление O_2 (VO_2) составляет 200-300 мл/мин. Соответственно степень экстракции O_2 ($O_2ER = VO_2/DO_2$) в среднем составляет 20-30%. Немаловажно, что данная "макроваскулярная" модель в последнее время подвергается сомнению в связи с открытием воздействия на оксигенацию реологических и микроваскулярных факторов, а также клеточных адаптационных механизмов, включающихся под воздействием гипоксии.

Однако в начальной фазе анемии снижение DO_2 вследствие дефицита гемоглобина компенсируется или "сглаживается" за счет увеличения сердечного выброса, но на более поздних стадиях данный механизм истощается, в особенности, если анемия сопровождается гиповолемией, как при геморрагическом шоке. Возникающая при этом анемическая ишемия миокарда снижает способность миокарда компенсировать анемию за счет увеличения сердечного выброса. Происходят изменения и на клеточном уровне в виде сдвига в сторону анаэробного метаболизма в отдельных типах клеток. Когда наступает ограничение возможностей доставки кислорода, VO_2 становится более зависимым от DO_2. Данная зависимость VO_2/DO_2 и определяет концепцию критической DO_2. Аналогично на основе экспериментальной модели нормоволемической гемодилюции был определен критический уровень гемоглобина, представляющий пороговое значение развития тканевой гипоксии или ишемии. Например, Leung и соавт. [3] сообщили об асимптоматических электрокардиографических признаках ишемии у здоровых добровольцев при снижении уровня гемоглобина ниже 5 г/дл [4]. Несмотря на полученные авторами данные, для критически больных данный пороговый уро-

вень гемоглобина не может быть установлен в качестве определяющего. Действительно, в большинстве ситуаций в критической медицине нормоволемия отсутствует, а компенсаторные механизмы в значительной степени угнетены сопутствующей патологией (коронарная недостаточность, сепсис и т.д.).

Логическое обоснование назначения упакованных эритроцитов основано на задаче восстановления DO_2 с целью уменьшения тканевой гипоксии и увеличения тканевого метаболизма в тех случаях, когда VO_2 зависит от DO_2. Однако увеличение DO_2 не обязательно пропорционально объему перелитой крови, к тому же в консервированной крови может быть увеличено сродство гемоглобина к кислороду, что затрудняет его переход от гемоглобина тканям [5]. Потенциальные механизмы включают снижение концентрации эритроцитарного 2,3-дифосфоглицерата, увеличение концентрации калия, изменение состава клеточных мембран и высвобождение цитокинов. Более того, увеличение гематокрита после гемотрансфузии может сопровождаться увеличением вязкости крови, что увеличивает постнагрузку на миокард и оказывает влияние на микроциркуляцию, что иллюстрируется обратным соотношением между гематокритом и O_2ER [6,7].

Анемия у критических больных

Анемия, определяемая как снижение уровня гемоглобина ниже 12 г/дл, у критически больных встречается достаточно часто. Среди многочисленных факторов, которые объясняют это, следует назвать кровопотерю, снижение эритропоэза и гемолиз [8].

Недавние крупномасштабные исследования [2] показали, что у 63% пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, уровень гемоглобина был ниже 12 г/дл, средняя величина концентрации гемоглобина в ОИТ составляла 11,3 ± 2,3 г/дл, причем у 29% пациентов концентрация гемоглобина была ниже 10 г/дл. Интересно, что с течением времени такая тенденция уровня гемоглобина присутствовала независимо от исходной концентрации при поступлении. В действительности, пациентам с низким уровнем гемоглобина проводилась гемотрансфузия, а пациентам с высоким уровнем - гемодилюция. Соответственные результаты дают два других крупномасштабных исследования, указывающих на исходный уровень гемоглобина при поступлении 11,0 ± 2,4 г/дл [1] и превалирование пациентов с выраженной анемией (55%) ниже 9 г/дл [9].

Существующая практика гемотрансфузии

Гемотрансфузия является обычной практикой в отделении интенсивной терапии, хотя ее частота значительно отличается в зависимости от стандартов и географии медицинских учреждений. В таблице 1 представлены данные четырех мультицентровых ретроспективных исследований на основе большого числа пациентов, которые позволяют помочь разобраться в существующей практике переливания крови в отделениях интенсивной терапии. Не удивительно, что число проведенных гемотрансфузий соответствует продолжительности пребывания пациента в ОИТ. Например, в исследовании ABC [2] процент пациентов, получивших по крайней мере одну дозу консервированных эритроцитов, увеличивался с 37 до 73%, когда продолжительность пребывания в ОИТ была больше одной недели. Различие в результатах некоторых исследований можно отчасти объяснить различиями в сроках пребывания в ОИТ (в исследовании CRIT [1] продолжительность составляла 7,4 ± 7,3 дней против 4,8 ± 12,6 дней в обзоре TRICC [9]).

Таблица 1. Существующая практика гемотрансфузии

	ABC[2]	CRIT[1]	TRICC[10]	SOAP
Трансфузионные предпочтения (процент пациентов)	37	44	25	33
Концентрация гемоглобина до первой трансфузии	8,4 ± 1,3?	8,6 ± 1,7	8,6 ± 1,3	нет данных
Среднее число доз/пациентов	нет данных	4,6 ± 4,9	1,0 ± 1,4	нет данных
Процент пациентов, доз/пациентов				
1 дозу	13,7	нет данных	нет данных	13,8
2 дозы	33,0	нет данных	нет данных	28,8
3 дозы	13,7	нет данных	нет данных	11,0
4 дозы	11,4	нет данных	нет данных	11,8
свыше 4 доз	27,9	нет данных	нет данных	35,4
Среднее количество дней до первой трансфузии	нет данных	2,3 ± 3,7	нет данных	нет данных

Исследования трансфузионных вмешательств

В одном из крупномасштабных исследований (TRICC study) [10] проводилось сравнение двух подходов к трансфузионной терапии. Исследование включало 838 критически больных, у которых уровень гемоглобина был ниже 9 г/дл через 72 часа после поступления. Первая группа (418 пациентов) была рандомизирована в соответствии с политикой ограничения (трансфузия консервированных эритроцитов допускалась при снижении гемоглобина ниже 7 г/дл, а целевой уровень составлял 7-9 г/дл), а вторая группа (420 пациентов) рандомизирована по либеральной стратегии. При этом между группами не было выявлено различий относительно 28-дневной летальности (19% и 23% соответственно). Немаловажно, что у менее тяжелых (APACE II $\leq$ 20) и более молодых (до 55 лет) пациентов процент выживания был существенно выше в группе с политикой ограничения, чем в либеральной группе. Связь между летальностью и числом трансфузий изучалась также в исследованиях ABC [2] и CRIT [1]. В последнем, более того, мультивариантный анализ показал, что число доз перелитой крови оказалось независимым фактором риска летального исхода. Однако в другом, пока не опубликованном крупномасштабном обзоре (исследование SOAP), где контингент пациентов распределялся по предрасположению (propensity-matched), число трансфузий не оказывало влияния на летальность, хотя была выявлена определенная связь с объемом перелитой консервированной крови. Противоречия в результатах исследований, возможно, объясняются применением взвесей, лишенных лейкоцитов (leuko-depleted) [11], при этом относительно положительных свойств делейкоцитации до сих пор существуют сомнения.

На основании вышеупомянутых данных несколькими группами экспертов были разработаны рекомендации, где указывалось, что обедненные лейкоцитами консервированные эритроциты целесообразно использовать, когда уровень гемоглобина ниже 7 г/дл, чтобы поддерживать его на уровне 7-9 г/дл. Эта общая стратегия должна быть адаптирована к

клинической ситуации и состоянию пациента. Вопрос, касающийся пациентов с установленной или предполагаемой болезнью коронарных артерий, требует особого обсуждения.

Пациенты с коронарной болезнью

Пороговые значения для переливания, обозначенные выше, для пациентов с коронарной болезнью необходимо уточнить. Rao и соавт. сообщили, что удаленные 10 мл крови и замещенные 30 мл раствора Рингер-лактата во время анестезии при АКШ могут плохо переноситься пациентами с дисфункцией левого желудочка [12]. Аналогично было установлено, что пороговое значение гематокрита 28% является независимым фактором риска миокардиальной ишемии при некардиохирургических операциях [13].

С другой стороны, в исследовании TRICC [10] не было выявлено различий показателей 28-дневной летальности между группой пациентов с кардиальной дисфункцией, рандомизированных согласно политике ограничения, и либеральной группой (20,5% против 22,9%) (p=0,69). Таким же образом показатель гематокрита выше 34% оказался наиболее надежным прогностическим фактором развития осложнений после кардиохирургических вмешательств [14]. Очевидно, что крупномасштабные исследования, сравнивающие эффект ограничительной и либеральной стратегии, нуждаются в уточнении, применимы ли существующие в настоящее время рекомендации для пациентов с заболеваниями коронарных артерий.

Заключение

Вопрос “Когда переливать кровь критически больным?” в последнее время глубоко пересмотрен. Пороговое значение, требующее применения гемотрансфузии, сейчас значительно ниже установленного прежде, за исключением пациентов с коронарной болезнью сердца. Возможно, использование центрального венозного насыщения кислорода [15] сможет предоставить более точные критерии определения трансфузионных потребностей у критически больных, чем использование для этой цели уровня гемоглобина.

Литература

1. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ : The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004;32:39-52.
2. Vincent JL, Baron JF, Nollet G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA 2002;288:1499-1507.
3. Leung JM, Weiskopf RB, Pastor D, Yeap H, Ho R, Toy P. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. Anesthesiology. 2000;93:1004-1010.
4. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's witnesses. Transfusion 1994;34:396-401.
5. Valeri CR, Collins FB The physiologic effect of transfusing preserved red cells with low 2,3-diphosphoglycerate and high affinity for oxygen. Vox Sang. 1971;20:397-403.
6. Creteur J, Sun Q, Abid O, Vincent JL Normovolemic hemodilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock. J Appl Physiol. 2001;91:1701-7
7. Van der Linden P, ..Influence of hematocrit on tissue O2 extraction capabilities during acute hemorrhage. Am J Physiol. 1993 ; 264:H1942-7.
8. Nguyen Ba V, Peres Bota D, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. Crit Care Med 2003 ;31:406-410.
9. Chohan SS, McArdle F, McClelland DB, Mackenzie SJ, Walsh TS. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. Vox Sang. 2003;84:211-218.
10. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999;340:409-417.
11. Hebert PC, Fergusson D, Schweitzer I, vanWalraven C, Devine D, Sher GD; Leukoreduction Study Investigators. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. JAMA. 2003;289:1941-1949.
12. Rao TL, Montoya A. Cardiovascular, electrocardiographic and respiratoty changes following acute anemia with volume replacement in patients with coronary artery disease. Anesthesiol Rev 1985;12:49-54.
13. Hogue CW, Jr., Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. Transfusion 1998;38:924-31.
14. Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:460-467.
15. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАВМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

Дэвид К. Мэнон (Кембридж, Великобритания)

Немногое может быть сделано в отношении ограничения степени первичного повреждения головного мозга, когда пациенты поступают в отделения интенсивной терапии, однако главной определяющей исхода при травме головного мозга являются наличие и тяжесть вторичных нейрональных нарушений, большинство из которых запускается первичным поражением головного мозга (1,2). Правильно подобранный комплекс мер интенсивной терапии может минимизировать вторичные проявления, что ведет к более благоприятному исходу. Цели начальной терапии данной патологии до сих пор широко обсуждаются, и, хотя многие позиции все еще остаются спорными, выработаны основные (хотя и не универсальные) принципы ведения пациента (3,4). Они включают в себя мониторинг, целью которого является определение наличия у пациента вторичных повреждений головного мозга, а также оперативное вмешательство с целью их предупреждения или устранения.

В этой статье будут рассмотрены эти основные принципы, а также освещены последние достижения и спорные моменты в этом вопросе. Оперативные вмешательства с нейропротективной целью достаточно широко обсуждались в литературе, однако они не оправдали себя на практике (5).

Для того чтобы говорить об основных принципах терапии, необходимо коснуться аспектов кардиореспираторной и цереброваскулярной физиологии.

Существующие стандарты и практические рекомендации

Ни один из методов мониторинга или оперативного вмешательства, используемых крупными специализированными центрами, не был изучен в ходе проспективного рандомизированного контролируемого исследования (3). Действительно, некоторые методы мониторинга, например, измерение внутричерепного давления (ВЧД), настолько широко используются и заняли центральное место в схеме ведения пациентов, что было бы просто неэтично проводить какие-то исследования касательно их эффективности (3). Однако, для выработки рекомендаций по применению того или иного метода все-таки необходима серьезная доказательная база.

Церебральное перфузионное давление - мониторинг и цели

Основная цель - поддержание адекватного церебрального кровотока и оксигенации в ранней фазе повреждения головного мозга. Это было подтверждено сведениями из базы данных по травматической коме (Traumatic Coma Data Bank) (1), которые демонстрируют неблагоприятное влияние на выздоровление гипотензии (АДсист ‹ 90 мм.рт.ст.) и гипоксии (уровень PaO_2 ‹ 60 мм.рт.ст.) в ранней фазе повреждения головного мозга.

Далее, в нескольких исследованиях, целью которых было определение «контрольных точек» церебральной регуляции у пациентов с травмой головного мозга, было доказано, что нормальная церебральная ауторегуляция и мозговой кровоток (МК) сохраняются при уровне церебрального перфузионного давления (ЦПД= СрАД - ВЧД) выше 60-70 мм.рт.ст. (8,9). Ретроспективные исследования нескольких групп пациентов также показали, что выживаемость была выше в тех группах, где число эпизодов снижения ЦПД или СрАД было меньше (10-12). Однако, недавно проведенное исследование не обнаружило преимуществ терапии, направленной на поддержание адекватного МК и ЦПД по сравнению с более традиционной терапией, направленной на поддержание ВЧД. Стоит отметить, что в первой группе, в результате агрессивной инфузионной терапии и применения вазоактивных препаратов было достаточно много случаев кардиореспираторной недостаточности (13). Эти результаты заставили Фонд изучения травмы головного мозга (Brain Trauma Foundation) изменить методические рекомендации, сейчас рекомендуется поддержание уровня ЦПД на уровне 60 мм.рт.ст. (14).

Протокол Лунда

Уместно также упомянуть о подходе, разработанном группой Lund (15,16). Это протокол стандартного лечения, базирующийся на той концепции, что в противоположность терапии, направленной на поддержание адекватного ЦПД, которая широко применяется во многих крупных центрах, используется подход, направленный на предотвращение и контроль отека головного мозга. Транскапиллярная фильтрация контролируется путем использования клонидина и метопролола с целью снижения СрАД. Внутричерепной объем крови снижается путем использования комбинации низких доз тиопентала как седативного агента и дигидроэрготамина, который вызывает сужение крупных вен. Нормальное онкотическое давление поддерживается с помощью инфузии альбумина или плазмы. Этот метод уже хорошо зарекомендовал себя на практике (16), однако он не сравнивался со стандартным протоколом терапии, направленной на нормализацию ЦПД.

На основании этого исследования можно сделать несколько выводов. Во-первых, можно предположить, что ауторегуляция у этих пациентов была нарушена, так как порог потери ауторегуляции у них выше по сравнению со здоровыми людьми. Во-вторых, подчеркивается важность поддержания ЦПД, а не изолированное воздействие на ВЧД. Однако, есть данные, что ВЧД независимо, хотя более слабо, влияет на выживаемость при тяжелом повреждении головного мозга (3). Эти исследования показывают, что ВЧД на уровне 20-25 мм.рт.ст. является детерминантой начала интенсивной терапии. Наконец, они говорят, что хороший клинический результат может быть получен при действии на несколько целей, что приводит к уменьшению или предупреждению возникновения вторичных нарушений.

Мониторинг

Базовый мониторинг

Для определения целей интенсивной терапии необходимо осуществлять мониторинг церебральной оксигенации и ЦПД. Следовательно, для определения величины и управления ЦПД необходим мониторинг артериального давления с измерением ВЧД. Вообще, для поддержания эффективного уровня СрАД может потребоваться мониторинг АД или катетеризация легочной артерии, а для определения системной оксигенации может потребоваться непрерывный ее мониторинг с помощью пульсоксиметрии и периодического измерения газового состава крови.

Дополнительный мониторинг

К реже используемым методам мониторинга можно отнести транскраниальное допплеровское ультразвуковое сканирование для неинвазивного мониторинга мозгового кровотока, измерение сатурации в луковице яремной вены ($SjvO_2$), а также определение электрической активности головного мозга. Эти методики стремятся оценить мозговой кровоток при адекватном ЦПД, оценивают адекватность снабжения головного мозга кислородом и фиксируют последствия возможной гипоксии или лекарственной терапии на функцию мозга.

Экспериментальные методы мониторинга

Такие методики мониторинга как прямое измерение оксигенации тканей, околоинфракрасная спектрометрия и церебральный микродиализ могут использоваться только в ходе эксперимента. В то время как оба базовых метода и новые методы мониторинга полезны, их применение ограничено их способностью выявлять как глобально усредненные, так и высоко ограниченные изменения церебральной физиологии, а, следовательно, их способностью пропускать фокальные расстройства, которые могут встречаться в метаболически неоднородном головном мозге. Эти расстройства можно обнаружить при функциональном и метаболическом КТ - исследовании, например, с помощью позитронной эмиссионной томографии и МРТ, а также спектроскопии.

Аспекты интенсивной терапии

Достижение целевого значения ЦПД

Для достижения первичной цели - адекватной церебральной перфузии и оксигенации может быть использовано множество способов. Адекватный уровень ЦПД может быть достигнут путем снижения ВЧД или повышения СрАД. Эффективное СрАД может быть достигнуто с помощью адекватной волемической нагрузки, использования инотропов и вазопрессоров. Относительные достоинства каждого из этих методов не были изучены, хотя естественные опасения вызывает возможность побочных цереброваскулярных эффектов от высоких доз вазоактивных препаратов при нарушении целостности гематоэнцефалического барьера.

Дренирование (если возможно) цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), назначение маннитола, гипервентиляция и использование депрессантов ЦНС (барбитураты) – вот те мероприятия, которые могут быть использованы для снижения ВЧД. Улучшение исходов при травме головного мозга и более хороший контроль ВЧД может быть связан с увеличением числа случаев дренирования ЦСЖ.

Использование гипокапнии для снижения ВЧД

Гипервентиляция как один из основных способов снижения ВЧД при тяжелой травме головного мозга в настоящий момент является предметом бурных дебатов (3). Основная цель гипервентиляции – уменьшить внутричерепной объем крови и, следовательно, ВЧД, однако, это может сопровождаться снижением скорости кровотока головного мозга, которая может снижаться ниже порога возникновения ишемии (17). Измерение сатурации в луковице яремной вены может помочь при верификации эпизодов ишемии. Доставка кислорода становиться неприемлемо низкой при значении SjO_2 ниже 50-55% (18,19). У пациентов, длительное время находящихся на ИВЛ в режиме гипервентиляции, эти показатели могут значительно ухудшить исход (20). По последним данным, подтвержденным КТ и позитронной эмиссионной томографией (21), гипервентиляция может приводить к значительному фокальному снижению церебрального кровотока, причем это снижение не может быть верифицировано измерением церебральной оксигенации, например, с помощью мониторинга SjO_2. В другом исследовании доказано, что длительная гипервентиляция ухудшает выживаемость у больных с тяжелой травмой головного мозга. Исследования, в которых использовалась позитронная эмиссионная томография, не смогли обнаружить каких-либо изменений в метаболизме головного мозга при использовании гипервентиляции (22,23).

Осмотерапия

Для снижения ВЧД при травме мозга длительное время используется маннитол. В настоящее время считается, что его быстрый эффект в отношении снижения ВЧД возможно связан с улучшением мозгового кровотока в результате увеличения внутрисосудистого объема и улучшения реологических свойств крови (24). При остром подъеме ВЧД более эффективно болюсное введение маннитола по сравнению с длительной инфузией. Побочные эффекты маннитола включают в себя вторичное повышение давления в результате нарушения гематоэнцефалического барьера, перегрузку жидкостью после первичного увеличения внутрисосудистого объема, а также нефротоксичность при чрезмерном использовании. Все эти эффекты могут быть сведены к минимуму, если не использовать препарат после прекращения подъема ВЧД, мониторирования волемического статуса, при осмолярность плазмы не выше 320 мОсм/л.

Недавние исследования пролили свет на использование гипертонического (3%- 23%) раствора натрия хлорида (25). Так как основной действующий ион в этом растворе натрий, который реабсорбируется из почечных канальцев, его применение не приводит к увеличению диуреза. Отсутствие значительного изменения объема при использовании гипертонического раствора делает управление внутрисосудистым компонентом и ЦПД более простым по сравнению с использованием маннитола. Кроме того, в некоторых исследованиях была доказана эффективность применения гипертонического раствора даже в тех случаях, когда маннитол был неэффективен.

Супрессоры мозгового метаболизма

Более 20 лет для снижения ВЧД при тяжелой травме головного мозга используются барбитураты. В то же время доказано их депрессивное действие на сердечно-сосудистую систему, на увеличение продолжительности нахождения пациента в ОРИТ и увеличение риска возникновения легочных осложнений. С другой стороны оказалось, что барбитураты играют важную роль у небольшого количества пациентов с тяжелой травмой головного мозга, осложненной внутричерепной гипертензией (26,27). Целесообразно их использование в виде инфузии путем титрования до подавления стимулированных мозговых импульсов на ЭЭГ. Один из недостатков барбитуратов – длительное восстановление сознания. В этом случае можно использовать анестетики с более приемлемыми фармакокинетическими свойствами, например, пропофол или этомидат. Однако, эффективность этих препаратов не доказана, у них также есть свои побочные эффекты. Известно, что этомидат угнетает функции надпочечников, а при использовании пропофола для подавления активности мозговых импульсов нужны большие дозы препарата (более 200 мкг/кг/мин), кроме того возникает опасность перегрузки сосудистого русла липидами, что может потребовать мониторинга липидного статуса. В некоторых исследованиях описан «синдром инфузии пропофола» - синдром кардиореспираторных нарушений, рефрактерных к терапии вазоактивными препаратами (28). Однако подобная клиническая картина может наблюдаться на фоне использования и других внутривенных анестетиков (29), так что специфичность данного синдрома остается весьма спорной (30).

Нейропротекция

В последнее время было исследовано много нейропротекторов, которые не доказали свою эффективность (5). Продолжаются исследования в двух направлениях, которые будут детально раскрыты ниже.

Кортикостероиды

Изначально эти препараты использовались при травме головного мозга из-за их противовоспалительного эффекта. Большое исследование показало небольшой, но весьма значимый эффект раннего применения больших доз метилпреднизолона у пациентов с травматическим повреждением спинного мозга. Несмотря на это, несколько исследований показало неэффективность, и даже вред при использовании этих препаратов при тяжелой травме головного мозга. Позднее было проведено большое рандомизированное исследование по раннему использованию кортикостероидов при травме головного мозга (the CRUSH trial) (31,32). Понимание того, что в основе повреждения головного мозга при травме лежат механизмы воспаления, предполагает раннее использование кортикостероидов для купирования этого процесса.

Гипотермия

Наибольший интерес представляет использование легкой или умеренной гипотермии (33-36°C) с нейропротективной целью. Исследования на животных показали, что небольшое (1-3°C) снижение температуры улучшает исход при церебральной ишемии. Три исследования доказали положительный эффект умеренной гипотермии при травме головного мозга (33-35), что было подтверждено большим исследованием в трех группах пациентов с количеством баллов по шкале ком Глазго от 5 до 7 (36). Однако, последнее исследование не доказало эффективность гипотермии (37) несмотря на эффективный контроль ВЧД. Дальнейшее изучение этой проблемы продолжается (38).

Выводы

Основная роль интенсивной терапии при травме головного мозга состоит в предупреждении, распознании и лечении вторичных повреждений. Поддержание адекватного функционирования головного мозга и организма в целом помогает в достижении этих целей. Однако до конца не исследована роль новых нейропротективных агентов.

Литература

1. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 1993; **34**: 216-222.
2. Jones PA, Andrews PJD, Midgley S et al. measuring the burden of secondary insults in head injured patients during intensive care. J Neurosurg Anesthesiol 1994; **6**: 4-14/
3. The Brain Trauma Foundation and the American Association of Neurological Surgeons. Management and prognosis of severe traumatic brain injury. Part I: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Brain trauma Foundation 2000, New York. (www.braintrauma.org/index.nsf/Pages/Guidelines-main)
4. Maas AIR, Dearden M, Teasdale GM et al. EBIC guidelines for management of severe head injury in adults. Acta Neurologica 1997; **139**: 286-294.
5. Narayan RK, Michel ME, and the Clinical Trials in Head Injury Study Group. Clinical trials in head injury. J Neurotrauma 2002; **19**: 503-57.
6. Jeevaratnam D, Menon DK. Survey of intensive care of severity head injured patients in the UK. Br Med J 1996; **312**: 944-947.
7. Ghajar J, Hariri RJ, Narayan RK et al. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the USA. Crit Care Med 1995; **23**: 560-567.
8. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P et al Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. Stroke 1996; **27**: 1829-1834.
9. Chan KH, Miller JD, Dearden NM et al. The effect of changes in cerebral perfusion upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. J Neurosurg 1992; **77**: 55-61.
10. PJD Andrews. What is the optimal perfusion pressure after brain injury- a review of the evidence with an emphasis on arterial pressure. Acta Anaesthesiol Scand 1995; **39** (**Suppl 105**): 112-114.
11. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. J Neurosurg 1995; **83**: 949-962.
12. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P et al Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. Neurosurg 1997; **41**: 11-19.
13. Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ, Contant CF Jr, Gopinath SP, Cormio M, Uzura M, Grossman RG: Prevention of secondary insults after severe head injury. Crit Care Med 1999; **27**: 2086-95.
14. www.braintrauma.org/giudelines/
15. Grandle PO, Asgiersson B, Nordstrom CH: Physiological principles for volume regulation of a tissue enclosed in a right shell with application to the injured brain. J Trauma 1997; **42**: S23-S31.
16. Eker C, Asgiersson B, Grandle PO, Shalen W, Nordstrom CH: Improved outcome after head injury with a therapy based on principles for brain volume regulation and improved microcirculation. Crit Care Med 1998; **26**: 1881-6.
17. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL et al. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. J Neurosurg 1984; **61**: 241-253.
18. Cruz J, Miner ME, Allen SJ et al. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: assessment of cerebral hemodynamic reserve. Neurosurg 1991; **29**: 743-749.
19. Shienberg M, Kanter MJ, Robertson CS et al. Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. J Neurosurg 1992; **76**: 212-217.
20. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with sever head injury: a randomized clinical trial. J Neurosurg 1991; **75**: 731-739.
21. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Aigbirihio F, Donovan T, Downey SP, Williams G, Chatfield, Matthews JC, Gupta AK, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK. Effects of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. Crit Care Med 2002; **30**: 1950-9.
22. Diringer MN, Yundt K, Videen TO, Adams RE, Zazulia AR, Deibert E et al. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. J Neurosurg 2000; **92**: 7-13.
23. Diringer MN, Videen TO, Yundt K, Zazulia AR, Aiyagari V, Dacey RG Jr, Grubb RL, Powers WJ. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury.
24. Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanisms of mannitol and the pre-mannitol hemogram. Neurosurg 1987; **21**: 147-156.
25. Bhardwaj A, Ulatowski JA. Hypertonic saline in head injury. Curr Opin Crit Care 2004; *in press*.
26. Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF et al. High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. J Neurosurg 1988; **69**: 15-23.
27. Rea GL, Rockswold GL. Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. Neurosurgery 1983; **12**: 401-405.
28. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. Lancet 2001; **357**: 117-8.
29. Cairns CJ, Thomas B, Fletcher S, Parr MJ, Finfer SR. Life-threatening hyperkalaemia following therapeutic barbiturate coma. Intensive Care Med 2002; **28**: 1357-60.
30. Menon DK, Matta BF, Gupta AK, Swami A. Propofol use in head-injury patients. Lancet 2001; **357**: 1708-9.
31. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids in acute traumatic brain injury: systematic review of randomized clinical trials. Br Med J 1997; **314**: 1855-1859.
32. www.crash.lshtm.ac.uk/
33. Clifton GL, Allen S, Barrodale P et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. J Neurotrauma 1993; **10**: 263-268.
34. Marion DW, Obrist WD, Carlier PM et al. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. J Neurosurg 1993; **79**: 354-362.
35. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M et al. Effects of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. J Neurosurg 1993; **70**: 263-268.
36. Marion DW Penrod LE, Kelsey SF et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. New Eng J Med 1997; **336**: 540-546.
37. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, Muizelaar JP, Wagner C Jr, Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM, Schwartz M. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. New Eng J Med 1997; **344**: 556-63.
38. Clifton GL. Is keeping cool still not? An update on hypothermia in brain injury. Curr Opin Crit Care 2004; *in press.*

НОВОЕ В НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Иозеф Кешечеглу (Утрехт, Нидерланды)

В первые годы развития интенсивной терапии часто наблюдался отрицательный азотистый баланс, приводящий к кахексии – тяжелому истощению. Для того, чтобы это предотвратить, было введено внутривенное питание критических больных [1]. Позже было показано, что у этих больных уровень метаболизма повышен, серьезно изменяются гормональная и метаболическая системы, особенно в условиях сепсиса и сердечно-дыхательной недостаточности.

Питание очень важно для поддержания иммунной системы. Критически больным требуется не только полное сбалансированное парентеральное питание, содержащее аминокислоты, глюкозу и жиры; необходимо также как можно скорее начинать энтеральное питание. Оно имеет ряд преимуществ, таких как предотвращение бактериальной и эндотоксиновой транслокации [2,3]. Таким образом, энтеральное питание может уменьшить полиорганную недостаточность и развитие различных инфекций. Некоторые компоненты питания, такие как глутамин, аргинин, жирные кислоты омега-3, нуклеотиды и аминокислоты с разветвленой цепью, имеют преимущества, однако , чтобы продемонстрировать их эффективность в интенсивной терапии, требуются дальнейшие исследования.

Причины нарушений питания у критически больных

Метаболизм критического больного отличается от метаболизма истощенного пациента. Вследствие распада белков, то есть глюконеогенеза, отрицательный азотистый баланс является более выраженным и продолжительным. Основной уровень метаболизма повышен, но нарушен механизм высвобождения энергии из жировых депо. Метаболический ответ на стресс увеличивает активность симпатической нервной системы. Высвобождаются глюкокортикоиды и глюкагон, в то время как гормон роста пролактин и тироид подавляются. Имеет место метаболическая резистентность к инсулину-продукту цитокинеза и высвобождение предшественников эйкосаноидов из фосфолипидов, связанных с мембраной. Метаболический ответ у критических больных приводит к катаболизму, потере белков и подавлению иммунитета [4]. Ситуация осложняется задержкой поступления питания; эта задержка в интенсивной терапии чаще всего происходит по причине, связанной с болезнью и ятрогенными факторами.

Ятрогенные факторы

Начало нутритивной поддержки может быть отложено из-за нескольких факторов. Диета может быть не выписана вследствие респираторной и гемодинамической нестабильности. Даже после стабилизации энтеральное питание может переноситься плохо. Опиаты и обезболивающие средства приводят к развитию застоя желудка, поэтому энтеральное питание также может плохо переноситься. Парентеральное питание в этом случае должно быть назначено как можно скорее, чтобы предотвратить истощение.

Причины, связанные с заболеваниями

Повышенная подвижность желудочно-кишечного тракта, которая может быть следствием приема препаратов, сепсиса или перечисленных ниже заболеваний, часто встречается у критических больных. Непроходимость кишечника (например, при перитоните), делает энтеральное питание невозможным, и парентеральное питание должно быть начато немедленно. При сепсисе, травме или множественном поражении органов нарушаются многие метаболические функции, такие как утилизация экзогенной глюкозы [5]. Могут одновременно быть несколько причин нарушения питания у критических больных, связанные с патологией дыхательной и/или сердечной функций, иммунологическими реакциями, заживлением ран и гиподинамией.

Нутритивная поддержка у критически больных

У критических больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, часто наблюдается повышенный уровень катаболизма, приводящий к истощению. Следствием этого является ослабление дыхательных мышц и трудности при переходе с искусственной вентиляции на спонтанную, а также снижение резистентности к инфекциям, вызванное нарушениями иммунитета. Это приводит к увеличению заболеваемости и летальности [6,7]. У критических больных хорошая нутритивная поддержка способствует заживлению ран, увеличивает катаболический ответ на повреждение, восстанавливает структуру и функции желудочно-кишечного тракта, улучшает общий исход и сокращает длительность госпитализации.

Как энтеральное, так и парентеральное питание имеют побочные эффекты. Энтеральное питание может привести к ослаблению моторики желудка и регургитации с риском последующей аспирации и появлению колоний бактерий в желудке [9,10]. Парентеральное питание сопровождается атрофией слизистой оболочки кишечника, гипергликемией, повышенной склонностью к инфицированию [11]. Продолжительное действие может нарушить функцию печени, поэтому правильный выбор формы питания и его компонентов очень важен.

В последние годы Heyland и коллеги [12] на основании полученных данных разработали методику энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки для взрослых пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. Они изучили описания как опубликованных, так и неопубликованных случайных и рандомизированных контролируемых испытаний нутритивной поддержки критических больных среди взрослых пациентов, а также мета-анализы этих испытаний. Каждое исследование было оценено по стандартной системе. Исследования включали следующие вопросы: энтеральное или парентеральное питание; раннее в сравнении с поздним питанием; доза энтерального питания; составляющие энтерального питания (протеины, карбонгидраты, липиды, включения, стимулирующие иммунитет); методики улучшения доставки энтерального питания и методики снижения риска; энтеральное питание в комбинации с дополнительным парентеральным; парентеральное питание в сравнении со стандартным лечением пациентов с неповрежденным ЖКТ; доза и состав парентерального питания; интенсивная инсулинотерапия. Параметры, касающиеся исхода были: интенсивная терапия, госпитальная и отдаленная летальность, интенсивная терапия и время нахождения в больнице, качество жизни и специфические осложнения. Руководствуясь результатами исследований, ученые определили «язык рекомендаций»:

1. особенно рекомендуется
2. рекомендуется
3. под сомнением
4. не рекомендуется

Их исследования рассмотрены ниже (см.12 для более глубокого изучения)

Энтеральное или парентеральное питание

Было проведено 12 иследований второго уровня и одно первого уровня, касающиеся сравнения энтерального и парентерального питания у критических больных с неповрежденным желудочно-кишечным трактом. В уровне летальности не было различий, но в группе пациентов энтерального питания уровень инфицирования был гораздо ниже. Энтеральное питание дешевле, оно является более простым и безопасным, поэтому его использование критическим больным «особенно рекомендуется».

Раннее или позднее энтеральное питание, парентеральное питание или оральный прием пищи

Было проведено восемь исследований второго уровня, касающихся сравнения раннего энтерального питания (в течение 24-48 часов реанимации) и позднего приема питательных веществ. В случае раннего питания наблюдалась тенденция к уменьшению уровня летальности и количества гнойных осложнений; различий во времени госпитализации и других параметрах не выявлено. Таким образом, рекомендуется раннее энтеральное питание, в течение 24-48 часов с момента поступления в больницу.

Целевая доза энтерального питания

Было проведено рандомизированное исследование второго уровня у пациентов с тяжелой травмой головы. Одна группа получала раннее активное энтеральное питание, начиная с плановой нормы в первый день (34% питания через тонкую кишку), а другая – раннее стандартное энтеральное внутрижелудочное питание, начиная с 15 мл/час с постепенным увеличением. У первой группы наблюдалось гораздо большее поступление калорий и белков, меньше инфекций и более быстрое выздоровление. Разницы в уровне летальности не наблюдалось. Были сделаны выводы, что для пациентов *с травмой головы* в остром периоде существует высокий порог остаточного объема в желудке, поэтому целесообразно в этот период использование питания через тонкую кишку.

Стандартное энтеральное питание в сравнении с диетой, обогащенной аргинином и другими питательными веществами.

Было рассмотрено два исследования первого уровня и двенадцать второго уровня. Ни одно не выявило какого-либо влияния на летальность или инфицированность, когда аргинин и другие питательные вещества были введены в диету. Не было выявлено различий в группах травматологических или нетравматологических пациентов. В группах с углубленным исследованием, влияния обогащенной диеты на летальность также не выявлено, хотя в отдельных исследованиях намечалась тенденция к уменьшению уровня летальности. Диеты, обогащенные аргинином и другими питательными веществами, уменьшали время госпитализации, имеется тенденция к уменьшению времени пребывания в ОИТ и уменьшению искусственной вентиляции легких. Учитывая возможный вред диет, обогащенных аргинином и другими питательными веществами, для септических пациентов, также их высокую стоимость, применение таких диет признано нецелесообразным.

Энтеральное питание, обогащенное глутамином, в сравнении с обычным

Одно исследование первого уровня и четыре второго уровня не продемонстрировали какого-либо влияния на уровень летальности у критически больных, получающих энтеральное питание, обогащенное глутамином. Однако, в одном исследовании, касающемся ожоговых пациентов, отмечено значительное снижение уровня летальности при обогащенной глутамином диете. В двух исследованиях были выявлены тенденции к уменьшению гнойных осложнений, и одно исследование, касающееся пациентов с травмой, показало явное уменьшение инфицированности. Не выявлено влияния на продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии. Самое большое уменьшение уровня летальности было выявлено в исследовании о пациентах с ожогами. Был сделан вывод, что глутаминовая диета целесообразна у пациентов с ожогами, но не может быть рекомендована другим критическим больным.

Формула, основанная на пептидах, в сравнении с целиком протеиновой формулой

Было проведено четыре исследования второго уровня. Не выявлено различий в уровне летальности или инфицированности между пациентами, находящимися на пептидной или целиком белковой диете. В одном исследовании было выявлено увеличение случаев диареи в группе на пептидной диете, в другом исследовании – уменьшение; в третьем исследовании различий не обнаружено. Использование целиком протеиновой формулы энтерального питания считается целесообразным.

Использование препаратов, влияющих на моторику

Препараты, влияющие на моторику, такие как цисаприд, метоклопрамид и эритромицин, оказывают положительное влияние на моторику желудочно-кишечного тракта. Было проведено углубленное исследование, касающееся таких клинических аспектов, как угроза госпитальной пневмонии и время госпитализации, и оно не дало значительных эффектов. Цисаприд сейчас не используется по причине серьезных побочных эффектов, а использование эритромицина вызывало опасения по поводу резистентности к антибиотикам. Метоклопрамид рекомендован пациентам, плохо переносящим энтеральное питание.

Энтеральное питание через тонкую кишку в сравнении с внутрижелудочным питанием

Было проведено одиннадцать рандомизированных исследований второго уровня. Некоторые показали, что при питании через тонкую кишку целевая доза достигается легче. Другие показали, что при питании через тонкую кишку меньше случаев пневмоний, хотя нет различий в уровне летальности. Был сделан вывод, что питание через тонкую кишку может уменьшить частоту пневмоний у критических больных по сравнении с внутрижелудочным питанием, и его рутинное использование, если есть такая возможность, целесообразно. Если такой возможности нет, питание через тонкую кишку рекомендовано ограниченной группе пациентов, у которых есть риск непереносимости желудочного питания (например, при высокой угрозе регургитации и аспирации).

Использование парентерального питания совместно с энтеральным

В пяти исследованиях второго уровня парентеральное и энтеральное питание, начатые одновременно, сравнивались с исключительно энтеральным. В случае комбинации была выявлена тенденция к увеличению летальности, но не было выявлено различий в инфицированности, времени нахождения на искусственной вентиляции и времени госпитализации. Для пациентов с неповрежденным желудочно-кишечным трактом, хорошо переносящим энтеральное питание, комбинировать парентеральное и энтеральное нет необходимости. Парентеральное питание критически больного не должно начинаться до того, как будет испробовано энтеральное.

Парентеральное питание в сравнении со стандартным у критически больных с неповрежденным желудочно-кишечным трактом

Четыре исследования второго уровня были проведены для сравнения парентерального питания с традиционным, таким как введение жидкостей внутривенно или питание через рот. Парентеральное питание не влияет на уровень летальности, но имеет тенденцию к увеличению инфицирования и времени госпитализации. Рутинное использование парентерального питания у критических больных с неповрежденным желудочно-кишечным трактом не рекомендовано.

Парентеральное питание, обогащенное глутамином

Проведено два исследования первого уровня и три второго уровня, которые показали, что добавление глутамина в парентеральное питание существенно снижало уровень летальности, не оказывая влияния на уровень инфицированности и время госпитализации. Парентеральное питание, обогащенное глутамином, рекомендуется критическим больным.

Отсутствие липидов в парентеральном питании

Два исследования второго уровня, сравнивающие использование липидов с их отсутствием в парентеральном питании, не показало разницы в уровне летальности. Но при питании с отсутствием липидов уровень инфицированности снижался. Когда возможности и затраты позволяют, питание без липидов предпочтительно для краткосрочного парентерального питания (< 10 дней). Отсутствие липидов в диете вполне возможно для критических больных, которые не являются сильно истощенными и постепенно переходят на энтеральное питание, или в случае, когда парентеральное питание назначено на короткий срок.

Строгий контроль уровня глюкозы в крови

В одном исследовании второго уровня интенсивная инсулинотерапия сравнивалась с традиционным лечением критических больных, получающих энтеральное или парентеральное питание. Интенсивная инсулинотерапия сокращала госпитальную летальность, септические осложнения, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и показывала тенденцию к уменьшению времени нахождения на искусственной вентиляции. Исследование было проведено на хирургических пациентах, находящихся в отделении интенсивной терапии и имеющих сравнительно низкие показатели APACHE II. Пациенты получали большое количество декстрозы внутривенно в течение 24 часов. Экстраполяция этих результатов к более тяжелым больным требует осторожности. Интенсивная инсулинотерапия для хирургических критических больных, получающих нутритивную поддержку, представляет интерес и требует дальнейшего изучения.

Выводы

Нутритивная поддержка является важным аспектом в лечении критических больных, имеющих повышенный уровень метаболизма. Как только состояние пациента стабилизируется, необходимо начинать энтеральное питание. Парентеральное питание должно назначаться только в том случае, если энтеральное плохо переносится, или служит в качестве дополнительного. Включение особых компонентов в энтеральное питание не уменьшает уровень летальности, быть может, за исключением добавления глутамина в питание ожоговых пациентов. Добавление глутамина в парентеральное питание предпочтительно. Нутритивная поддержка может улучшить исход некоторых критических состояний. Когда соответствующая нутритивная поддержка не может быть обеспечена, растет вероятность неблагоприятного исхода.

Литература

1. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long term total parenteral nutrition with growth development, and positive nitrogen balance. Surgery 1968; 64: 134-142.
1. Alexander J. Immunoenhancement via enteral nutrition. Arch Surg 1993; 128:1242-1245.
2. Deitch E. Gut failure: Its role in multiple organ failure. In: Multiple Organ Failure. Deitch E (ed): New York, Thieme Medical Publisher 1990: 40-60.
3. Lavery G. The metabolic and nutritional response to critical illness. In: Oxford textbook of critical care. Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM (eds.). Oxford, Oxford University Press 1999: 383-386.
4. Gabe SM, Grimble GK. Patophysiology of nutritional failure. In: Oxford textbook of critical care. Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM (eds.). Oxford, Oxford University Press 1999: 386-390.
5. Dark DS, Pingelton SK. Nutrition and nutritional support in critically ill patients. J Int Care Med 1993; 8: 16-33.
6. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a corrolation between malnutrition and poor outcomes in critically ill patients still exists. Nutrition 1996; 12: 23-29.
7. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient: A critical review of the evidence. Crit Care Clin 1998; 14: 423-440.
8. Heyland DK, Cook DJ, Schoenfeld PS, Frietag A, Varon J, Wood G. The effect of acidified enteral feeds on gastric colonization in the critically ill patient: Results of a multicenter randomized trial. Crit Care Med 1999; 27: 2399-2406.
9. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral
10. nutrition in critically ill patients: Frequency, risk factors and complications. Crit Care Med 2001; 29: 1955-1961.
11. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A metaanalysis. JAMA 1998; 280: 2013-2019.
12. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN 2003; 27: 355-373.

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Джонатан Коулс (Кэмбридж, Великобритания)

При различных формах поражения головного мозга очень важен структурный подход, особенно если он позволяет облегчить постановку диагноза и определить прогноз для данного случая. Хотя рентгеновская компьютерная томография (КТ) помогает в этом, но более точно определить степень поражения головного мозга можно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ более чувствительна в определении поражения белого вещества головного мозга, определения наличия диффузного аксонального повреждения (ДАП-синдрома) (1). До тех пор, пока картина структурного повреждения не ясна, невозможно модулировать схему терапии для достижения определенных целей и улучшения исхода заболевания. Различные функциональные методики помогают получить дополнительную информацию, определить цели и эффективность лечения, а также прогноз при данном заболевании, кроме того, их можно использовать с целью изучения острой ишемии и аспектов повреждения головного мозга.

Церебральная ишемия

При поражении головного мозга тяжесть заболевания зависит от развития и выраженности вторичных изменений. Наиболее частая посмертная находка при травме головного мозга, приведшей к смерти – наличие церебральной ишемии (2), которая считается важным фактором, влияющим на исход заболевания (3). Проведенные на модели ишемии мозга исследования доказали, что нормальное функционирование мозга зависит от церебрального кровотока, в норме составляющего 50 мл/100 г/мин. Нарушение электрической активности появляется при снижении кровотока до 15 - 20 мл/100 г/мин, а метаболизм мозга нарушается при кровотоке 10 мл/100 г/мин (4, 5). Для описания необратимо ишемизированной мозговой ткани используются термины «зона сумерек, полусвет-полутень» (penumbra, twilight zone). В центре этой зоны находится более плотный центр, где нарушения метаболизма и работы ионных каналов выражены особенно сильно (4). Дальнейшее прогрессирование ишемии, приводящее к смерти клеток вещества мозга, зависит от трех факторов: уровня церебрального кровотока, длительности эпизода ишемии, индивидуальной восприимчивости нейронов (5).

Трудности определения степени ишемии

На основании результатов клинических исследований, используя уровень церебрального кровотока, мы можем предположить, разовьется ли гибель клеток головного мозга, или нет при наличии ишемии. Однако эти данные в реальных клинических условиях экстраполировать на пациента с травмой головного довольно трудно по нескольким причинам. Хотя при поражении головного мозга возможный исход определяется первичными повреждениями, к ухудшению состояния пациента и неблагоприятному исходу в дальнейшем приводят развивающиеся вторичные нарушения (8). Очевидно, что используя раннее измерение церебрального кровотока (ЦК) и потребления кислорода головным мозгом ($CMRO_2$) мы не сможем с уверенностью определить степень жизнеспособности тканей и выраженность вторичных структурных изменений. Определение ЦК помогает установить факт наличия гипоперфузии, но истинная ишемия головного мозга проявляется только при таком уровне кровотока, когда возникают нарушения метаболизма. У здоровых людей уровни ЦК и $CMRO_2$ взаимосвязаны (9), а уровень кислорода в сосудах головного мозга постоянный. Нарушение сознания или седация пациента могут снизить уровень метаболизма головного мозга и связанную с ним перфузию мозговой ткани, понижая порог уровня кровотока, достаточного для возникновения ишемии (10). Кроме этого, как следствие поражения головного мозга может развиваться митохондриальная дисфункция (11), которая также снижает мозговой кровоток.

При эпилептиформной активности или гиперметаболизме уровень $CMRO_2$ может повышаться, делая «нормальный» ЦК неадекватным потребностям мозга. Все эти принципы отражены на рис.1.

Трудности с количественным определением уровня ишемии часто возникают из-за недостатка знаний относительно локализации очага ишемии. Ишемия обычно соответствует определенным топографическим паттернам, с разделением зоны ишемии на ядро и «сумеречную зону» (12). В то время как ишемия может верифицироваться в пораженных зонах головного мозга, клинически она может наблюдаться и в структурно неповрежденном мозговом веществе (13, 14). Выраженность ишемии может изменяться в зависимости от степени нарушения ауторегуляции мозгового кровотока (15) и эффекта CO_2 на мозговой кровоток (16).

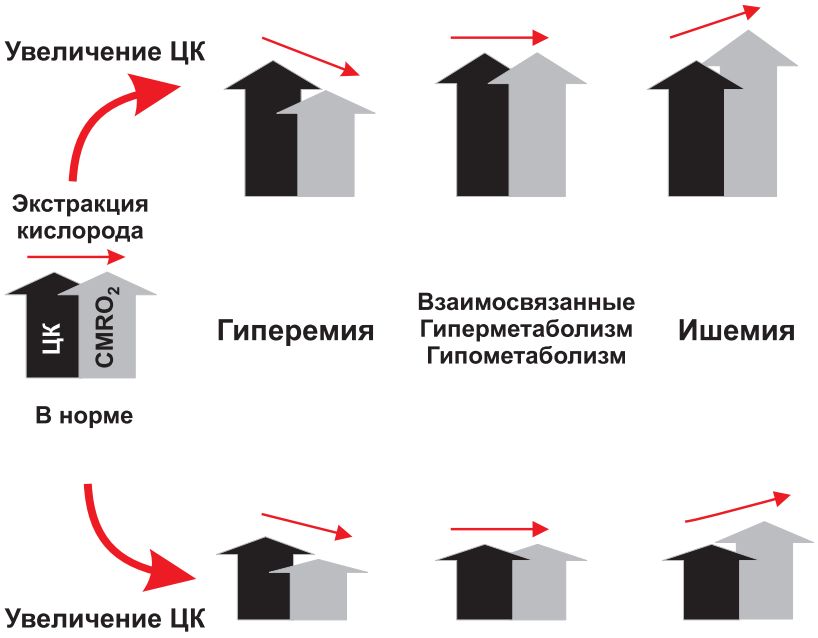


Рис.1 Изменения церебральной физиологии при травме головного мозга.

В норме, уровни ЦК и $CMRO_2$ взаимосвязаны, уровень кислорода в сосудах головного мозга постоянный. В патологических условиях ЦК не обеспечивает достаточный уровень кислорода для головного мозга. Кровоток может повышаться, приводя к гиперемии, или снижаться, что ведет к ишемии.

При нарушении потребления головным мозгом кислорода происходит компенсаторное повышение экстракции кислорода мозговой тканью, что позволяет предотвратить возникновение ишемии.

Риск церебральной ишемии после повреждения головного мозга можно оценить у постели больного путем определения уровня церебрального кровотока и глобальных индексов его адекватности – оксиметрия в луковице яремной вены (сатурация крови в луковице яремной вены SjO_2), а также артериоюгулярная разница содержания кислорода ($AJDO_2$). Уровень ЦК менее 20 мл/100 г/мин, SjO_2 менее 50%, $AJDO_2$ больше 9 мл/100мл, позволяют говорить о наличии тяжелой ишемии головного мозга (17). Кроме того, гетерогенность ЦК в пораженном головном мозге (13, 16) может приводить к высоким регионарным значениям $AJDO_2$, резко отличающимся от нормальных показателей, характерных для нормальной мозговой ткани.

Истинная ишемия возникает при неспособности церебрального кровотока обеспечить адекватную оксигенацию мозга. Как следствие, возникает компенсаторная реакция в виде повышения экстракции кислорода мозговой тканью. Следовательно, измерение только лишь уровня ЦК не помогает четко верифицировать критическую ишемию головного мозга.

Функциональные методики

В настоящее время доступно большое количество методик определения уровня мозгового кровотока и метаболизма. Идеальная методика должна обеспечивать непрерывное неинвазивное определение мозгового кровотока и метаболизма всего головного мозга, но в настоящее время ни одна из методик не отвечает этим требованиям.

Kety и Schmidt (18) были первыми, кто успешно провел измерение уровня ЦК у человека, используя меченый элемент (оксид азота) и модифицированный принцип Фика (*закон Фика о диффузии, который гласит: скорость диффузии вещества через единицу площади пропорциональна концентрационному градиенту, прим. перев.*).

Техника, базирующаяся на данном принципе, позволила им определить уровень тканевой перфузии. Была использована устойчивая к ксенону (^{133}Xe) КТ, позитронная эмиссионная томография на основе кислорода-15 (^{15}O ПЭТ), маркировка спинного мозга с помощью МРТ. Для определения ЦК болюсно вводят недиффундирующий меченый элемент (19), что позволяет определить скорость кровотока, используя как КТ, так и МРТ.

Хотя измерение уровня ЦК важно при травме головного мозга, тем не менее, для определения тяжести ишемии необходимо знать о балансе между потреблением (метаболизм) и доставкой (ЦК) кислорода. Позитронная эмиссионная томография и МРТ позволяют определить эти параметры (12). Ранняя гиперинтенсивность при МРТ исследовании появляется уже через 3 минуты после возникновения ишемии в эксперименте и связана с уменьшением количества высокоэнергетических метаболитов и нарушением ионного гомеостаза. Поэтому МРТ является наиболее чувствительной и специфичной методикой для диагностики острой церебральной ишемии у человека. Кроме определения цитотоксического отека, этот метод может использоваться для получения данных о наличии разрушения белого вещества головного мозга.

^{15}O ПЭТ позволяет измерять уровень ЦК, объем крови головного мозга, $CMRO_2$, фракцию экстракции кислорода (ФЭК), используя три раздельных введения меченого элемента (^{15}O). ПЭТ с помощью фтородеоксиглюкозы-18 (^{18}FDG) может быть использована для определения уровня церебрального метаболизма глюкозы.

Обзор литературы

Предыдущие исследования с помощью ^{15}O ПЭТ не доказали развития ишемии после снижения уровня ЦК, вызванного физиологическим стрессом или гипервентиляцией (20, 21). Результаты этого исследования были усредненными и не исключали наличия регионарной ишемии, учитывая неоднородность ЦК (13, 16). Недавно проведенное исследование с помощью ^{15}O ПЭТ у больных с нарушенным ЦК и $CMRO_2$ в результате травмы или использования лекарственных препаратов было посвящено изучению именно регионарной ишемии. Было доказано, что у пациентов с травмой головного мозга через 24 часа развивается регионарная ишемия, существенно ухудшающая исход. Эти ишемические эпизоды плохо верифицировались с помощью оксиметрии в луковице яремной вены, что может служить поводом для ограничения использования этого метода с целью определения регионарной ишемии (14, 22). Кроме того, было исследовано распределение значений ФЭК в пораженных областях головного мозга. Несмотря на большие регионарные различия ЦК и $CMRO_2$, в целом для головного мозга характерна небольшая вариация значений экстракции кислорода (9). При травме

головного мозга в результате нарушения соотношения доставки и потребления кислорода значения ФЭК становятся больше, изменяясь в широких пределах.

Будущие исследования

Продолжаются исследования по использованию ^{15}O ПЭТ и МРТ в реальных клинических условиях, для диагностики и лечения пациентов с повреждением головного мозга (1, 23)

Доступны рекомендации европейских комитетов по изучению повреждения головного мозга (17, 24), которые базируются на использовании умеренной гипервентиляции и оптимизации перфузионного давления головного мозга при ведении пациентов с данной патологией. Однако вокруг этих методов до сих пор не утихают споры о том, как лучше их использовать у пациентов с острым повреждением головного мозга. Исследования с использованием ^{15}O ПЭТ и МРТ должны помочь в понимании патофизиологии повреждения головного мозга и выработке оптимального алгоритма интенсивной терапии при данной патологии.

Литература

1. Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, Gonzalez RG, Shaefer PW. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. J Comput Assist Tomogr 2003; 27(1): 5-11.
2. Graham DI, Ford I, Adams JH, Doyle D, Teasdale GM, Lawrence AE, et al. Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. J Neurol Nerosurg Psychiatry 1989; 52(3): 346-50.
3. Miller JD. Head injury and brain ischaemia-implication for therapy. Br J Anaesth 1985; 57(1): 120-30.
4. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischaemia – the ischaemic penumbra. Stroke 1981; 12(6): 723-5.
5. Heiss WD. Ischaemic penumbra: evidence from functional imaging in man. J Cereb Blood Flow Metab 2000; 20(9): 1276-93.
6. Marchal G, Benali K, Iglesias S, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Voxel-based mapping of irreversible ischaemic damage with PET in acute stroke. Brain 1999; 122(Pt 12): 2387- 400.
7. Powers WJ, Grubb RL Jr., Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. J Cereb Blood Flow Metab 1985; 5(4): 600-8.
8. Jones PA, Andrews PJ, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care J Neurosurg Anesthesiol 1994; 6(1): 4-14.
9. Lebrun-Grandie P, Baron JC, Soussaline F, Loch'h C, Sastre J, Bousser MG. Coupling between regional blood flow and oxygen utilization in the normal human brain. A study with positron tomography and oxygen 15. Arch Neurol 1983; 40(4): 230-6.
10. Bergsneider M, Hovda DA, Lee SM, Kelly DF, McArthur DL, Vespa PM et al. Dissociation with cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. J Neurotrauma 2000; 17(5): 389-401.
11. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Impaired mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. J Neurosurg 2000; 93(5): 815-20.
12. Guadano JV, Calautti C, Baron JC. Progress in imaging stroke: emerging clinical application. Br Med Bull 2003; 65: 145-57.
13. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski P, Aigbirihio F, Donovan T et al. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates. Crit Care Med 2002; 30(9): 1950-9.
14. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield D, Steiner LA, Johnston AJ et al. Incidence and mechanisms of cerebral ischaemia in early clinical head injury. J Cereb Blood Flow Metab 2004, In Press
15. Steiner LA, Coles JP, Johnston AJ, Czosnyka M, Fryer TD, Smielewski P et al. Responses of posttraumatic periconstitutional cerebral blood flow and blood volume to an increase in cerebral perfusion pressure. J Cereb Blood Flow Metab 2003; 23(11): 1371-7.
16. McLaughlin MR, Marion DW. Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. J Neurosurg 1996; 85(5): 871-6.
17. http://www.braintrauma.org/guidelines/. Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The joint section on Neurotrauma and Critical Care: management and prognosis of severe traumatic brain injury. 2000
18. Kety SS, Schmidt CF. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Am J Physiol 1945; 143: 53-56.
19. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. J Appl Physiol 1954; 6(12): 731-744.
20. Diringer MN, Yundt K, Videen TO, Adams RE, Zazulia AR, Deibert E et al. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. J Neurosurg 2000; 92(1): 7-13.
21. Diringer MN, Yundt K, Videen TO, Aiyagari V, Zazulia AR, Dacey RG Jr, et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. J Neurosurg 2002; 96(1): 103-8.
22. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Rice K, Clark JC, Pickard JD et al. Defining ischaemic burden following traumatic brain injury using ^{15}O PET imaging of cerebral physiology. J Cereb Blood Flow Metab 2004, In Press.
23. Marmarou A, Portella G, Barzo P, Signoretti S, Fatouros P, Beaumont A et al. Distinguishing between cellular and vasogenic edema in head injured patients with focal lesions using magnetic resonance imaging. Acta Neurochir Suppl 2000; 76: 349-51.
24. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Iannotti F et al. EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. European Brain Injury Consortium. Acta Neurochir 1997; 139(4): 286-94.

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

Мейснер М., Рейнхарт К. (Йена, Германия)

В течение последних лет происходит переоценка эффективности направлений терапии сепсиса. Эти методы включают классические методы его лечения и новые стратегии, как например, ранняя целенаправленная терапия (Early Goal Directed Therapy) или назначение активированного протеина С. Использование этих стратегий позволяет улучшить клинический исход, однако до начала лечения необходимо обеспечить своевременную диагностику сепсиса. Клинические параметры (например, критерии синдрома системного воспалительного ответа – ССВО) являются лишь первичными факторами, указывающими на возможность септического процесса, тем не менее, они не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью. В связи с этим, для подтверждения диагноза сепсиса и характеристики выраженности ССВО рекомендовано применение других показателей, более специфичных для сепсиса. Эти параметры, включающие прокальцитонин и интерлейкин-6, входят в недавно появившуюся концепцию "PIRO". В данном обзоре освещены те показатели, которые наиболее полезны в ранней диагностике сепсиса.

Диагноз сепсиса

Сегодня диагноз сепсиса основан на критериях согласительной конференции Американского Колледжа Пульмонологов и Общества Медицины Критических Состояний (ACCP/SCCM), состоявшейся в 1992 г. (1). Сепсис представляет собой системную воспалительную реакцию, обусловленную наличием инфекции или сопровождающуюся клиническими симптомами инфекции. Системное воспаление возникает при наличии по меньшей мере 2 клинических критериев, чувствительных к ССВО: изменения температуры тела, количества лейкоцитов, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей функции дыхания (табл. 1). Если эти симптомы сопровождаются органной дисфункцией, возникают предпосылки для постановки диагноза "тяжелого сепсиса". При сохраняющейся артериальной гипотензии ставится диагноз "септический шок". Однако эти определения не всегда легко использовать в клинической практике. Во-первых, симптомы ССВО неспецифичны; более того, сочетание этих признаков далеко не всегда увеличивает специфичность в диагностике сепсиса. Во-вторых, часто источник сепсиса достаточно сложно идентифицировать, особенно на начальных стадиях заболевания. При этом результаты бактериологических посевов удается получить лишь в отсроченном порядке, что обусловлено техническими и биологическими причинами (изоляция бактерий, ожиданий роста колоний и т.д.). Наконец, критерии диагностики тяжелого сепсиса не всегда позволяют своевременно идентифицировать органную дисфункцию, что может отражаться на результатах лечения. В связи с этим, при высокой вероятности сепсиса (положительные критерии ССВО) могут быть использованы более специфические методы его диагностики. В том случае, если быстро подтверждается диагноз системного воспаления, необходимо интенсифицировать поиск очага инфекции и исключить наличие органной дисфункции. Это позволит адекватно определить стратегию терапии – назначение антибиотиков, устранение очага инфекции, поддерживающее лечение (улучшение доставки кислорода и коррекция гемодинамики). Правильный выбор стратегии лечения сепсиса дает возможность достоверно улучшить его исход (2 ,3), как это было показано при ранней целенаправленной терапии (4) и назначении активированного протеина С (5).

Для того, чтобы лучше стратифицировать общий и индивидуальный риск при сепсисе, международным комитетом экспертов была предложена классификация "PIRO" (6). В будущем эта концепция может быть использована для того, чтобы лучше охарактеризовать состояние больного с сепсисом и ССВО (7-10).

Таблица 1. Определения системного воспаления и сепсиса
согласно критериям согласительной конференции Американского Колледжа Пульмонологов и Общества Медицины Критических Состояний (ACCP/SCCM), (1992 г.) (1).

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО):
ССВО неинфекционной этиологии
Сепсис: симптомы ССВО и наличие инфекции:

- По меньшей мере 2 клинических критерия:
- Гипертермия (температура тела >38°C) или гипотермия (температура тела <36°C)
- Тахикардия: частота сердечных сокращений >90 уд/мин
- Тахипноэ >20 в мин или гипервентиляция с ЧД 20 в мин или $PaCO_2$<4,3 kPa (32 мм рт. ст.)
- Лейкоцитоз >12×10^9 /л или лейкопения <4×10^9 /л или >10% незрелых форм нейтрофилов в лейкоцитарной формуле

Тяжелый сепсис: сепсис + органная дисфункция
симптомы сепсиса
и

- *Органная дисфункция*

и

- *Гипотензия*
- АД сист.<90 мм рт. ст.
- снижение АД более, чем на 40 мм рт. ст.
- преходящий характер гипотензии (нормализация АД после инфузионной нагрузки)

или

- *Гипоперфузия с системными эффектами*
- лактат-ацидоз
- олигурия
- нарушения со стороны ЦНС
- прочие проявления органной дисфункции

Септический шок: сепсис/тяжелый сепсис + гипотензия
Сепсис или тяжелый сепсис
и

- *Гипотензия*
- как при тяжелом сепсисе
- рефрактерность к инфузионной нагрузке (потребность в назначении катехоламинов)

и

- *Гипоперфузия*
- как при тяжелом сепсисе

Параметры, дополняющие синдром системного воспалительного ответа

В настоящее время одним из биомаркеров сепсиса является прокальцитонин (ПКТ); он обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью. Во многих исследованиях было показано, что ПКТ служит важным индикатором бактериального источника воспаления. Кроме того, ПКТ отражает выраженность ССВО, характеризует динамику заболевания и коррелирует с клиническим исходом. Интерлейкин-6 (IL-6) – это цитокин, который коррелирует с выраженностью воспаления и исходом у септических больных (11). Однако IL-6 не является специфичным для инфекционной природы ССВО. При бактериальной инфекции возрастает концентрация протеина острой фазы, С-реактивного белка (СРБ), который может быть более специфичным для этой ситуации по сравнению с ПКТ. Тем не менее, у больных с критическими состояниями СРБ менее информативен, так как плохо коррелирует с тяжестью воспаления. Кроме того, его подъем происходит достаточно медленно, замедлена и его элиминация. Напротив, IL-6 обладает высокой чувствительностью к ССВО (приблизительно такой же, как у прокальцитонина) и хорошо коррелирует с его тяжестью, однако не обладает специфичностью для выявления бактериальной инфекции. Вследствие широких колебаний концентрации этого медиатора в плазме крови и короткого периода полувыведения, клиническое значение IL-6, как и других цитокинов, в значительной мере ограничено. Липополисахарид-связывающий протеин не имеет ощутимых преимуществ по сравнению с ПКТ и другими маркерами ССВО. В настоящий момент проходят оценку новые медиаторы, призванные дифференцировать природу шока (дисфункция миокарда или сепсис) и предсказать клинический исход. К этим медиаторам относят про-натрийуретический пептид (про-НУП) и мозговой натрийуретический пептид (мозговой НУП). Однако эти маркеры сепсиса нуждаются в дальнейших исследованиях.

Классификация PIRO

Классификация PIRO была предложена в 2001 г. и опубликована группой экспертов в 2003 г. (12). Ее необходимость диктуется тем фактором, что используемые в настоящий момент критерии ССВО и определения сепсиса ACCP/SCCM не позволяют в достаточной мере охарактеризовать все проявления сепсиса. Система PIRO предназначена, прежде всего, для классификации, а не для количественного подсчета. Главным образом, эта классификация направлена на улучшение понимания стадий септического процесса и факторов его патогенеза. Система PIRO включает новые достижения в диагностике сепсиса и обеспечивает более индивидуальную стратификацию больных с сепсисом и оценку их реакции на инфекционный процесс. Концепция PIRO состоит из следующих компонентов: predisposition (предрасположенность), infection (инфекция), response (реакция организма), organ dysfunction (органная дисфункция)(табл. 2). В настоящий момент продолжается дополнение системы PIRO новыми компонентами, которые позволили бы увеличить ее эффективность в диагностике сепсиса.

ССВО, синдром системного воспалительного ответа; IL, интерлейкин; LPS, липополисахарид; PAF, фактор активации тромбоцитов; TLR, Толл-подобные рецепторы; TNF, фактор некроза опухолей; СРБ, С-реактивный белок; ПКТ, прокальцитонин; HLA-DR, человеческий лейкоцитарный антиген-DR; MODS, синдром полиорганной недостаточности; SOFA, последовательная шкала оценки органной дисфункции; LODS, логическая шкала оценки органной дисфункции; PEMOD, педиатрическая шкала оценки полиорганной недостаточности; PELOD, педиатрическая логическая шкала оценки органной дисфункции.

Таблица 2. Система PIRO для выделения стадий сепсиса (12).

		Сейчас	В будущем
P	**Predisposition**	Предрасполагающие факторы, приводящие к повышению летальности. Культуральные и религиозные различия, возраст, пол.	Генетический полиморфизм компонентов ССВО (TLR, TNF, IL-1, CD14), улучшение понимания специфических взаимодействий между патогенными факторами и организмом человека.
I	**Insult of infection**	Бактериологические посевы, чувствительность к антибиотикам, диагностика заболевания с последующим удалением и санацией очага инфекции.	Оценка продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (LPS, маннан, бактериальная ДНК), генетический профиль.
R	**Response**	ССВО, другие признаки сепсиса, шока, СРБ	Неспецифические маркеры воспаления (ПКТ или IL-6) или дисфункции иммунитета (HLA-DR), специфические ориентиры для терапии (протеин С, TNF, PAF).
O	**Organ dysfunction**	Полиорганная недостаточность как количество органных дисфункций или количество баллов по оценочным шкалам (MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD).	Динамические показатели реакции клеток на воспаление – апоптоз, гипоксия клеток, стресс.

Прокальцитонин

ПКТ является пропептидом гормона кальцитонина и вырабатывается в норме С-клетками щитовидной железы. У здоровых людей уровень ПКТ очень низкий (<0,1 нг/мл). У пациентов с сепсисом концентрация ПКТ резко возрастает, в некоторых случаях достигая уровня нескольких сот нанограмм на миллилитр. В отличие от провоспалительных цитокинов концентрация ПКТ в забранном образце крови остается стабильной даже при комнатной температуре; период полужизни ПКТ *in vivo* составляет 24-30 ч. Период индукции синтеза ПКТ длится 6-12 ч, что гораздо меньше, чем у СРБ, но больше, чем у провоспалительных цитокинов (рис. 1) (13-15).

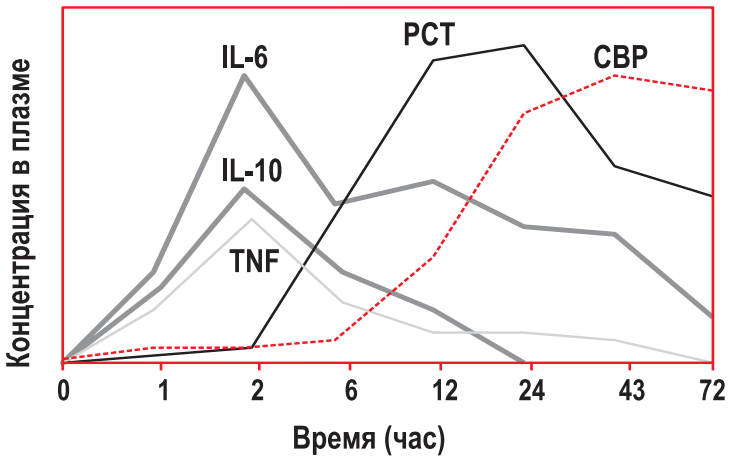


Рисунок 1. Динамика концентрации в плазме крови различных маркеров синдрома системного воспалительного ответа (15).

Выработка ПКТ может происходить в гепатоцитах, а также в других клетках организма; она усиливается под воздействием эндотоксина, провоспалительных медиаторов и некоторых заболеваний небактериальной этиологии. Патофизиологическая роль ПКТ при сепсисе остается неясной. Тем не менее, в экспериментальных моделях септического шока на фоне эндотоксемии было показано, что иммунонейтрализация ПКТ обладает положительными эффектами на состояние сердечно-сосудистой системы и выживаемость (16).

Ряд работ активно выдвигает ПКТ в качестве маркера остро развившихся инфекционных процессов и сепсиса. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что концентрация ПКТ в плазме крови нарастает с увеличением тяжести сепсиса по критериям ACCP/SCCM (табл. 3). Кроме того, концентрация ПКТ коррелирует с количеством баллов по оценочным шкалам органной дисфункции (SOFA, APACHE II)(14). Вероятность сепсиса и септического шока невелика при ПКТ<0,5 нг/мл. Как уже указывалось ранее, повышение уровня ПКТ в плазме крови может свидетельствовать о наличии инфекции, однако пороговая концентрация ПКТ для диагностики сепсиса может варьировать в зависимости от выраженности инфекционного процесса. От того, локальный это процесс или генерализованный, зависит и то обстоятельство, в какое отделение госпитализируется больной. Так, у больных ОРИТ сепсис идентифицируют при показателях ПКТ>1,0-1,5 нг/мл (17, 18). Локальная инфекция, которая не способна индуцировать системное воспаление, как правило, не сопровождается увеличением концентрации ПКТ.

AUC, площадь под ROC-кривой; ПКТ, прокальцитонин; СРБ, С-реактивный белок; IL, интерлейкин.

У больных с тяжелым сепсисом концентрация ПКТ часто превышает 10 нг/мл. Кроме того, уровень ПКТ может повышаться при ССВО неинфекционного генеза (тяжелая травма, обширное хирургическое вмешательство, кардиогенный шок, у новорожденных, лечение цитокинами или анти-лимфоцитраными глобулинами) (19). В этих ситуациях более информативен динамический контроль за изменениями концентрации ПКТ.

Снижение ПКТ отмечалось через 48 ч после релапаротомии по поводу перитонита в группе выживших больных; у погибших пациентов концентрация ПКТ не изменялась (20). В отличие от ПКТ, СРБ и IL-6 оказались не способны предсказать клинический исход (18). В других исследованиях ПКТ также обладал лучшей прогностической значимостью по сравнению с TNFa, СРБ и IL-6 (14, 21; табл. 4). Начальный подъем ПКТ при политравме свидетельствовал о более высоком риске септических осложнений и полиорганной недостаточности (22). Кроме того, ПКТ может помочь в дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций (табл. 4). Так, у детей с бактериальным менингитом ПКТ был достоверно выше, чем при вирусном менингите (23, 24). Более того, у больных после пересадки печени и сердца ПКТ позволяет дифференцировать системную бактериальную или грибковую инфекции от криза отторжения трансплантата.

Таким образом, ПКТ может оказаться полезным в дифференциальной диагностике инфекционной и неинфекционной этиологии органной дисфункции при критических состояниях; в этом отношении он превосходит остальные маркеры. Уровень ПКТ тесно коррелирует с остротой заболевания и выраженностью органной дисфункции. Его увеличение происходит в тех ситуациях, когда возникает генерализация инфекции. У больных с сепсисом, рефрактерных к проводимой терапии, ПКТ остается повышенным в ходе заболевания, поэтому его оценка уже на ранних стадиях процесса позволяет сделать важные прогностические выводы.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность различных маркеров диагностики сепсиса/бактериальной инфекции и связь этих параметров с клиническим исходом

	ПКТ	СРБ	IL-6	Другие параметры	Источники литературы
Диагноз сепсиса, тяжелого сепсиса или септического шока. Чувствительность/ специфичность (пограничное значение)	89%/94% (1 нг/мл)	71%/78% (2 ммоль/л)	65%/74% (50 пг/мл)	Лактат: 40%/77% (2 ммоль/л)	18
Тяжелая бактериальная инфекция у детей, n=124. Чувствительность/ специфичность (пограничное значение)	93%/78% (0,9 нг/мл)	89%/75% (40 мг/л)	79%/66% (50 пг/мл)	IL-8: 38%/79% (70 пг/мл) IL-1Ra: 71%/63% (9,5 пг/мл) Лейкоциты: 68%/77% (15000 /мкл)	39
Предсказание летального исхода при поступлении, n=75, AUC	AUC 0,73	-	-	IL-10: AUC 0,67 TNFα: AUC 0,76 PRISM: AUC 0,83	40
Выжившие/умершие с гипертермией и шоком при поступлении, n=31, медиана и квартили обеих групп	0,4 (0,2-24 нг/мл) 4,7 (0,9-31)	-	110 (22-487 пг/мл) 100 (32-10000)	TNFα: 36 (20-194 пг/мл) 66 (41-224)	41
Исход, n=242 Чувствительность/ специфичность (пограничное значение), AUC	88%/80% (1,6 нг/мл) AUC 0,88	66%/80% (198 мг/л) AUC 0,81	- AUC 0,84	HLA-DR: 59%/80% (78%), AUC 0,76 Лейкоциты: 36%/80% (15000 /мкл), AUC 0,62 Температура тела: 40%/80% (37,4°C), AUC 0,61	21

С-реактивный белок

СРБ является клиническим показателем, который часто используется для того, чтобы оценить наличие и выраженность воспалительной реакции. Некоторые работы поддерживают его использование в качестве маркера инфекции и сепсиса (25). СРБ позволяет осуществлять дифференциальную диагностику пневмонии и эндотрахеальной инфекции, а также бактериальной и вирусной инфекции. Кроме того, этот показатель дает возможность оценить тяжесть септического процесса. Однако ряд исследований заставляет усомниться в роли СРБ как маркера тяжелой инфекции и сепсиса. Так, ПКТ обладает более широкими границами для динамической оценки своей концентрации (от 0,5 до 500 нг/мл), что значительно больше, чем у СРБ. В отличие от ПКТ, СРБ перестает повышаться при увеличении тяжести

инфекции и ССВО (14). Концентрация СРБ в плазме может увеличиваться в ходе ограниченных инфекций (26) и не позволяет оценить их тяжесть. Кроме того, этот показатель не обладает прогностической значимостью в отношении клинического исхода (14, 26). СРБ повышается при воспалении неинфекционной этиологии (аутоиммунные и ревматические заболевания, злокачественные опухоли, послеоперационный период). При ишемической болезни сердца СРБ является индикатором, указывающим на риск окклюзии коронарных сосудов. Более того, концентрация СРБ в плазме крови начинает повышаться на 24 ч позже других маркеров (цитокины, ПКТ); при этом СРБ остается повышенным в течение нескольких дней (рис. 1)(14, 15). В связи со всеми этими недостатками СРБ обладает лишь ограниченными способностями для диагностики сепсиса и не позволяет адекватно оценивать его тяжесть.

Таблица 4. Чувствительность и специфичность различных маркеров диагностики сепсиса/бактериальной инфекции и связь этих параметров с клиническим исходом

Диагноз	ПКТ: Чувствительность/ специфичность (пограничное значение)	Медиана (*), предел или среднее (+), SD	СРБ и другие параметры	Источники литературы
Менингит (бактериальный/ небактериальный), n=16/14	69%/100% (0,5 нг/мл)	ПКТ: 1,75 (0,16-60)(*) 0,24 (0,12-0,29)	СРБ: 94%/57% (8 мг/л)	[24]
Пневмония (бактериальная/ вирусная), n=43/29	63%/96% (2 нг/мл)	ПКТ: 2,7-20,5 (0,6-91)(*) 0,63 (0,01-4,38)	СРБ: 40%/86% (20 мг/л)	[42]
Генерализованная/ локальная бактериальная инфекция у детей, n=64/27	93%/78% (0,9 нг/мл)	ПКТ: 27,5±70 (+) 0,35±0,32	СРБ: 89%/75% (40 мг/л) IL-6: 79%/66% (50 пг/мл) IL-8: 38%/79% (70 пг/мл) IL-1Ra: 71%/63% (9,5 пг/мл) Лейкоциты: 68%/77% (15000 /мкл)	[39]
Генерализованная/ локальная бактериальная инфекция, n=25/25	95%/86% (0,4 нг/мл)	14±27 (+) 0,27±0,19	СРБ: 95,1±72,8 25,7±33,0	[43]

Интерлейкин-6

IL-6 относится к провоспалительным цитокинам и вырабатывается различными клетками (моноциты, макрофаги, эндотелий). Его синтез индуцируют эндотоксин и другие провоспалительные цитокины.

Ряд исследований показал наличие связи между IL-6 и развитием сепсиса. Выявлена корреляция между увеличением концентрации IL-6 в плазме крови и выживаемостью. Так, повышение IL-6>1000 пг/мл позволяет с высокой долей вероятности предсказать неблагоприятный исход сепсиса (11). Muller et al. была найдена тесная корреляционная зависимость концентрации IL-6 и ПКТ с тяжестью сепсиса согласно критериям ACCP/SCCM (18). Однако ПКТ может быть более полезным маркером сепсиса и инфекции по сравнению с IL-6. Так,

используя регрессию ROC-кривых у септических больных, Oberhoffer et al. удалось показать, что площадь под кривой (AUC), характеризующая предсказательную способность исследуемого маркера, составила 0,844 для IL-6 и 0,875 для ПКТ (27). Кроме того, у больных, находящихся в критических состояниях, точность IL-6 для диагностики сепсиса ограничена за счет неспецифического подъема этого медиатора на фоне сопутствующего ССВО (табл. 4).

Таким образом, как и ПКТ, IL-6 является одним из лучших маркеров выраженности ССВО независимо от его этиологии. Однако IL-6 обладает коротким периодом полужизни *in vitro* и *in vivo* и неспецифичен для бактериальных инфекций.

Параметры коагуляции

Сепсис является наиболее частой причиной диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). При сепсисе на ранних стадиях активируется свертывающая система; это напрямую связано с развитием ПОН и неблагоприятным прогнозом (28). Перед появлением клинических симптомов сепсиса развивается синдром гиперкоагуляции, что отражается изменениями в уровне антитромбина III (АТ III), активированного фактора VII, фрагментов протромбина 1 и 2, а также D-димеров (29, 30). У большинства септических больных снижается количество тромбоцитов. Так, в одном из исследований тромбоцитопения < 100000 отмечалась у 37% из 54 больных. Среднее количество тромбоцитов уменьшилось с 213 до 136 г 10^9 /л, т.е. до 63% от исходного уровня на момент постановки клинического диагноза (31). С недавнего времени в диагностике ДВС-синдрома начал использоваться протеин С. Его концентрация быстро снижается еще за несколько часов до возникновения клинических симптомов тяжелого сепсиса и септического шока (32). Протеин С в своей активированной форме служит антитромботическим, профибринолитическим и противовоспалительным средством, инактивируя факторы VIIa и Va. Протеин С активируется при контакте с эндотелиальным и тромбоцитарным комплексами тромбин-тромбомодулин и требует наличия протеина S в качестве кофактора для проявления своих антикоагулянтных свойств. Как правило, при сепсисе и ССВО концентрация этого антикоагулянта снижается. Так, Hartman et al. продемонстрировали, что приобретенный дефицит протеина С отмечается у более 85% пациентов с тяжелым сепсисом (32).

Уровень протеина С коррелирует с выраженностью сепсиса и его исходом (29, 32-35). В одной из работ концентрация протеина С, измеренная через 44 ч после вовлечение в исследование, коррелировала с летальностью на 30-е сутки ($p < 0,04$)(34). В исследовании Lorente et al. уровень протеина С достоверно различался между выжившими и умершими больными. У погибших больных протеин С оставался сниженным в течение 7 дней, в то время как у выживших он повышался, начиная с 4-го дня (33). Fourrier et al. исследовал 40 больных с септическим шоком и ДВС-синдромом. Почти у всех пациентов было зафиксировано снижение концентрации протеина С; его уровень был минимальным у умерших больных. Начальная концентрация протеина С <30% обладала специфичностью 0,86 и чувствительностью 0,60 (хи-квадрат 9,26; $p = 0,005$) в качестве прогностического маркера сепсиса и летального исхода (29). Для дальнейшего выявления клинических возможностей этого параметра при сепсисе необходимы дополнительные исследования.

Температура тела

Лихорадка является одним из наиболее частых симптомов инфекционного процесса. Повышение температуры возникает достаточно быстро и его легко измерить. Так, из 464 пациентов с гипертермией инфекция была диагностирована у 399 человек (36). Более того, увеличение температуры тела часто является первым симптомом системного воспаления и совпадает по времени с попаданием продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и эндотоксина в системный кровоток (37). Кроме гипертермии, сепсис может сопровождаться снижением температуры тела. Однако у пациентов ОРИТ изменения температуры встречаются достаточно часто и могут быть обусловлены причинами неинфекционного генеза. Следует помнить, что температура тела - это легко измеряемый параметр, обладающий высокой

чувствительностью к инфекции, несмотря на ее низкую чувствительность и специфичность в диагностике сепсиса и инфекции. В связи с этим, мониторинг температуры продолжает оставаться ценным клиническим параметром.

Лейкоцитоз

Хотя лейкоцитоз часто интерпретируется как признак инфекционного процесса, увеличение количества нейтрофилов не обладает высокой чувствительностью или специфичностью в качестве маркера инфекции. Схожим образом ограничена диагностическая ценность сдвига лейкоцитарной формулы влево, отражающего формирование новых лейкоцитов костным мозгом (38). Так как количество лейкоцитов является чувствительным маркером воспаления и легко измеряемо, этот показатель остается одним из основных в мониторинге инфекции. В некоторых случаях дальнейшую информацию может обеспечить дифференциальный подсчет лейкоцитов (например, выявление лимфоцитоза при вирусных инфекциях). В настоящее время проходит оценка функциональных методов оценки реактивности лейкоцитов к различным стимулам (например, форболмиристат-ацетатная реакция или эндотоксин-индуцированная выработка цитокинов). Продолжается анализ различных иммунологических маркеров, располагающихся на поверхности клеток, тем не менее, в настоящий момент ни один из них не доступен для рутинного клинического применения.

Заключение

Важной целью в ведении больных с сепсисом является раннее начало лечебных мероприятий (коррекция органной дисфункции, лечение очага инфекции и т.д.). Иногда для постановки диагноза сепсиса достаточно лишь сбора анамнеза, осмотра больного и рутинных лабораторных анализов. Тем не менее, во многих случаях диагноз сепсиса, оценка эффективности терапии и идентификация очага инфекционного процесса требуют проведения лабораторной оценки параметров системного воспаления и сепсиса – ПКТ, СРБ и IL-6. Концентрация ПКТ в плазме крови хорошо коррелирует с тяжестью воспаления, сепсиса и бактериальной инфекции. Более того, уровень ПКТ быстро снижается после успешного устранения очага инфекции с исчезновением симптомов ССВО. Таким образом, ПКТ может быть также использован для оценки эффективности лечебных мероприятий по санации очага инфекционного процесса. СРБ может быть более чувствительным показателем в диагностике негенерализованной инфекции, однако его ограниченная широта для верификации развернутого ССВО и медленная кинетика ограничивают применение данного параметра при критических состояниях. Концентрация IL-6 хорошо коррелирует с выраженностью воспаления, но неспецифична для сепсиса и инфекции. В связи с этим, IL-6 и IL-8 практически не используются в рутинной клинической диагностике у постели больного.

Так как воспаление обладает целым рядом характеристик, достаточный спектр информации о больном можно получить лишь путем комплексного анализа содержания различных маркеров инфекции и ССВО. На основе этой информации можно оценить динамику процесса и принять важные решения по диагностике и лечению. Ведущими параметрами ССВО и сепсиса являются клинические симптомы, температура тела, лейкоцитоз, показатели свертывания крови, а также новый маркер системной воспалительной реакции – прокальцитонин.

Литература

1. Anonymous (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864-874
2. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, Wenzel RP (1998) Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus inensive care units. Crit Care Med 26:983-984
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel RP (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). JAMA 273:117-123
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, al. e (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-1377
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, et al. (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344(759-762):
6. Levy MW, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, et al. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 29:530-538

7. Angus DC, Wiedermann CJ, Vincent JL (2003) The PIRO concept: P is for predisposition. Critical Care 7(3):248-251
8. Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R (2003) The PIRO concept: I is for infection. Critical Care 7(3):252-255
9. Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J (2003) The PIRO concenpt: O is for organ dysfunction. Critical Care 7(3):260-264
10. Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M (2003) The PIRO concept: R is for response. Critical Care 7(3):256-259
11. Reinhart K, Menges T, Garlund B, al. e (2001) The AFELIMOMAB Sepsis Study Group. Randomized, placebocontrolled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. Crit Care Med 29:765-769
12. Levy M, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, et al. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 31(4):1250-1256
13. Meisner M (2000) Procalcitonin. A new, innovative infection parameter. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 3rd edition, Ed. M. Meisner ISBN 3-13-105503-0:
14. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Critical Care 3:45-55
15. Meisner M (1999) Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgroesse fuer bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. J Lab Med 23:263-272
16. Meisner M (2002) Clinical use and pathobiochemistry of procalcitonin. Clin Chim Acta 323:17-29
17. de Werra I, Baumgartner JD, et al. (1997) Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med 25:607-613
18. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 28(4):977-983
19. Meisner M, Reinhart K (2001) Is procalcitonin really a marker of sepsis? International Journal of Intensive Care 8(1):15-25
20. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W (1995) Procalcitonin - ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. Chir Gastroenterol 11, suppl 2:51-54
21. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K (1999) Outcome predicition by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med 37(3):363-368
22. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W (2000) Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. Crit Care Med 28:950-957
23. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C (1997) Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. Clinical Infectious Diseases 24:1240-1242
24. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W (2000) Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med 28(6):1828-1832
25. Povoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H (1998) C-reactive protein as an indicator of sepsis. Intensive Care Med 24:1052-1056
26. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent J-L (1999) Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 27:498-504
27. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 164:396-402
28. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y (1996) Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. Thrombosis and Haemostasis 75:224-228
29. Fourrier F, Chopin C, Goudermand J, al. e (1992) Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest 101:816-823
30. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, al. e (1996) Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood 88:881-886
31. Gramm HJ, Reinhart K, Goecke J, al. e (1989) Early clinical, laboratory and hemodynamic indicators of sepsis. In: K Reinhart, K Eyrich, editors. Sepsis: an interdisciplinary challenge. Berlin, Springer
32. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Yan SB, Chau YB, Fernandes JA, Griffin JH, Hartman DL (2000) Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. Crit Care Med 28:2209-2216
33. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L (1993) Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest 103:1536-1542
34. Hartman DL, Helterbrand JD, Bernard GR (1997) Protein C (PC) levels in sepsis: Association with mortality. Am J Respir Crit Care Med 155:A708
35. Fisher CJ (2000) Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. Crit Care Med 28:S49-S56
36. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M (1998) Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. Lancet 351:950-953
37. Cohen J (2000) The detection and interpretation of endotoxaemia. Intensive Care Med 26 (suppl.1)(51-56):
38. Seebach JD, Morant R, Ruegg R, Seifert B, Fehr J (1998) Am J Clin Pathol 109):114-115
39. Lacour AG, Gervaix A, Dayer JM, Suter S (2001) Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identificators of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. Eur J Pediatr 160:95-100
40. Hatherill M, Shane MT, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA (2000) Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. Crit Care Med 28:2591-2594
41. van Langevelde P, Joop K, van Loon J, Frölich M, Groeneveld PHP, Westendorp RGJ, van Dissel JT (2000) Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. Clin Infect Dis 31:1343-1348
42. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, Kalifa G, Bohuon C, Gendrel D (2001) Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. Arch Dis Child 84:332-336
43. Fernandez LA, Cubells LC, Tolosa VC, Rodriguez OJ, Garcia GJ, Vallet MA, Fernandez PJ (2001) Use of procalcitonin in pediatric emergency department in the early detection of invasive bacterial infection in infants. An Esp Pediatr 55:321-328

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА

Мейер-Хеллманн А., Власаков К. (Эрфурт, Германия)

Сепсис является одной из основных причин возникновения полиорганной недостаточности (ПОН) и летальных исходов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля. Высокая частота сепсиса и смертность при этом состоянии, достигающая 40-70%, заставляют ускорить поиск новых методов терапии (1). В последние годы в результате многочисленных исследований были сделаны важные выводы о патофизиологических механизмах развития сепсиса и роли воспалительного процесса. К сожалению, несмотря на эти достижения, летальность при сепсисе не изменилась (2). Ключевым компонентом в лечении сепсиса остается стабилизация гемодинамики. Кроме того, при изучении патофизиологических аспектов сепсиса становится ясно, что одним из перспективных направлений его терапии служит улучшение оксигенации тканей.

Мониторинг гемодинамики

До сих пор отсутствуют четкие рекомендации по наиболее универсальным гемодинамическим ориентирам. Остается неясным, насколько широко при сепсисе следует использовать расширенный мониторинг гемодинамики (катетеризацию легочной артерии, эхокардиографию, транспульмональную термодилюцию); этот вопрос остается предметом оживленных дискуссий.

Тем не менее, не вызывает сомнений, что стандартные меры мониторинга (контроль АД, ЧСС, диуреза) играют первоочередную роль в коррекции гемодинамики. Так, часто падение АД, тахикардия и снижение диуреза служат важными критериями гиповолемии. Снижение сатурации кислорода в центральной вене < 60% может указывать на снижение сердечного выброса (СВ).

Неизвестно, насколько необходим расширенный мониторинг для оценки преднагрузки на миокард. Однако в тех ситуациях, когда с помощью инфузионной терапии не удается добиться стабилизации гемодинамики, методы расширенного мониторинга, позволяющие оценить функцию сердца и преднагрузку, могут принести реальную пользу.

Концепция по использованию в качестве основного гемодинамического ориентира увеличение доставки кислорода (DO_2) вызывает определенные сомнения. Так, не оправдало себя применение высоких доз катехоламинов, направленных на поддержание DO_2 на повышенном уровне (3). Тем не менее, известно, что пациенты, которые находятся в гипердинамической стадии сепсиса, обладают лучшим клиническим прогнозом. Широко применяется в практике метод инфузионной нагрузки, позволяющий нормализовать преднагрузку и увеличить СВ и DO_2.

Однозначный ориентир по поддержанию АД при сепсисе в настоящий момент отсутствует. Тем не менее, данные нескольких многоцентровых исследований указывают, что поддержание среднего АД от 70 до 90 мм рт. ст. обеспечивает адекватное перфузионное давление для органов.

В недавно опубликованном исследовании Rivers et al. (4) было продемонстрировано, что гемодинамическая стратегия, направленная на поддержание сатурации кислорода в центральной вене ($ScvO_2$) > 70% в течение первых 6 ч после поступления больного в стационар, сопровождается повышением выживаемости при сепсисе.

Тем не менее, это исследование не доказывает необходимость измерения $ScvO_2$. Работа Rivers et al. включает лишь пациентов, находящихся в ранней фазе сепсиса (менее 6 ч), более того, отсутствует сравнение мониторинга $ScvO_2$ с другими методами мониторинга.

Таким образом, это исследование, прежде всего, показывает, что быстрая стабилизация функции системы кровообращения позволяет улучшить клинический исход.

Инфузионная терапия

Пациент с сепсисом обладает повышенными потребностями в жидкости. Это обусловлено патофизиологическими особенностями сепсиса, когда периферическая вазодилатация ведет к относительной и абсолютной гиповолемии. Для устранения гиповолемии часто требуется инфузия нескольких литров растворов.

Основным принципом инфузионной терапии является улучшение преднагрузки. Инфузия должна проводиться до того момента, когда ее продолжение перестает сопровождаться увеличением СВ или когда наступает ухудшение легочного газообмена.

До сих пор неясно, какие из растворов (коллоиды или кристаллоиды) следует назначать, не подтверждены и благоприятные эффекты альбумина. Вероятнее всего, определяющим критерием адекватности инфузионной терапии служит количество жидкости, которое необходимо для коррекции гиповолемии, а не ее состав.

Оптимальное содержание гемоглобина

Инфузионная терапия с использованием кристаллоидных или коллоидных растворов ведет к снижению концентрации гемоглобина (Hb) на 10-20 г/л. Большинство пациентов толерантны к снижению Hb до 80-100 г/л, что позволяет уменьшить вязкость крови, снизить постнагрузку и улучшить венозный возврат; в конечном итоге это приводит к увеличению СВ. Исследование Herbert et al. (6) показало, что протокол, ограничивающий проведение гемотрансфузии и направленный на поддержание Hb на уровне 70-90 г/л, позволяет снизить частоту летальных исходов по сравнению с более либеральной тактикой, предусматривающей уровень Hb 100-120 г/л.

Вазоактивные препараты

Добутамин

Этот препарат, обладающий β_1-адреномиметическими свойствами, широко используется для лечения сепсис-индуцированной дисфункции миокарда и поддержания гипердинамического типа кровообращения. В данной ситуации добутамин является препаратом выбора (5).

Норадреналин

Основой для назначения норадреналина при сепсисе служит его вазопрессорный эффект. Ранее считалось, что этот препарат следует использовать лишь как средство последнего выбора, когда исчерпаны возможности всех остальных катехоламинов. Однако эта концепция не имеет более права на существование.

В нескольких исследованиях было убедительно показано, что на фоне назначения норадреналина при сепсисе достоверно повышаются диурез и клиренс креатинина (7). Действительно, у пациентов, не получавших норадреналин, отмечались более низкие показатели среднего АД; таким образом, основным механизмом улучшения функции почек при сепсисе на фоне инфузии норадреналина служит нормализация их перфузионного давления. В связи с этим, при сепсисе очень важно избегать артериальной гипотензии; неадекватное перфузионное давление гораздо более опасно, чем потенциальные отрицательные эффекты вазопрессоров. Кроме того, при нормоволемии отрицательные эффекты норадреналина практически отсутствуют. Таким образом, по сравнению с другими вазопрессорами (допамин и адреналин) норадреналин является препаратом первого выбора.

Адреналин

Некоторые авторы рекомендуют адреналин для лечения септического шока, так как этот препарат увеличивает СВ путем стимуляции β_1-адренорецепторов и одновременно поддерживает достаточный уровень перфузионного давления за счет своих α-адреномиметических свойств. Ряд клиницистов отмечает, что адреналин может привести к стабилизации гемодинамики при септическом шоке в тех ситуациях, когда ее не удается достигнуть с помощью допамина или норадреналина. Тем не менее, адреналин не является препаратом первого выбора при сепсисе, так как ведет к селективной гипоперфузии спланхнической зоны (8).

Допамин

Допамин часто используется в низких дозах (1-3 мкг/кг/мин) в качестве дополнительного средства инотропной терапии для улучшения кровоснабжения почек и кишечника. Однако эффективность этой стратегии вызывает большие сомнения. В связи с этим, в настоящий момент она больше не входит в состав рекомендуемых направлений лечения сепсиса (5). Более того, есть данные, свидетельствующие о нежелательных эффектах допамина на спланхнический кровоток и доставку кислорода. В ряде экспериментальных исследований было показано, что на фоне инфузии допамина может происходить ухудшение доставки кислорода к наиболее уязвимым участкам слизистой оболочки кишечника; этот эффект обусловлен перераспределением кровотока (9). Кроме вышеперечисленных побочных эффектов известно, что допамин приводит к снижению концентрации гормонов нейрогипофизальной зоны. Это может вести к катаболическому состоянию, рефрактерному к общепринятой терапии (10). Еще один из побочных эффектов допамина – нарушение функции сердечно-сосудистой системы, обусловленное его воздействием на гормоны щитовидной железы. Все эти нежелательные эффекты наиболее выражены на фоне высоких доз допамина. Таким образом, в настоящий момент использование допамина в ОРИТ становится ограниченным.

Допексамин

При сепсисе допексамин приводит к увеличению СВ. У несептических больных этот препарат повышает почечный и спланхнический кровоток, однако при сепсисе эти эффекты не описаны. Потенциально благоприятные эффекты допексамина не являются результатом его селективного воздействия на местную циркуляцию; главным образом они обусловлены повышением СВ (11). Более того, у больных с сепсисом (12) и кардиохирургических пациентов (13) после допексамина было отмечено даже ухудшение перфузии слизистой оболочки кишечника. Таким образом, влияние этого препарата на региональный кровоток остается предметом дискуссий; в настоящий момент клинические данные, свидетельствующие о том, что допексамин способен селективно улучшать спланхнический кровоток, практически отсутствуют.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Посредством своего положительного инотропного и вазодилатирующего эффектов ингибиторы фосфодиэстеразы вызывают повышение СВ с одновременным снижением давлений наполнения сердца и сопротивления сосудов как большого, так и малого круга кровообращения. В связи с этим, ингибиторы фосфодиэстеразы применяются в лечении острой сердечной недостаточности, особенно в тех ситуациях, когда остальные катехоламины становятся неэффективны.

Важным побочным эффектом этого класса препаратов является развитие тромбоцитопении.

При лечении пациентов с недостаточностью кровообращения на фоне сепсиса эноксимон приводит к увеличению доставки и потребности в кислороде. До сих пор неизвестно, обладают ли ингибиторы фосфодиэстеразы селективным действием на региональный кровоток.

Эти препараты сопровождаются целым рядом побочных эффектов, к которым относятся, в первую очередь, увеличение внутрилегочного шунтирования и выраженная вазодилатация, часто требующая назначения вазопрессоров. Кроме того, ингибиторы фосфодиэстеразы имеют относительно длинный период полувыведения (20-45 мин для милринона), что затрудняет титрование их дозировки. Следовательно, назначение ингибиторов фосфодиэстеразы должно быть ограничено лишь теми ситуациями, когда основной клинической проблемой является наличие сердечной недостаточности. Эти ситуации включают сопутствующие заболевания сердца и отсутствие эффекта от общепринятой терапии, что может быть связано с нечувствительностью катехоламиновых рецепторов к другим препаратам.

Вазопрессин

Вазопрессин приводит к стимуляции V_1-рецепторов и повышению внутриклеточной концентрации кальция. Ряд исследований продемонстрировал, что вазопрессин может быть использован для стабилизации гемодинамики на фоне септического шока, особенно в тех ситуациях, когда назначение норадреналина оказывается неэффективным. Тем не менее, эти эффекты, характерные, в первую очередь, для синтетического аналога вазопрессина терлипрессина, не должны вести к неконтролируемому назначению этого препарата. В целом, по поводу вазопрессина до сих пор остается много неотвеченных вопросов. Так, неизвестно, использовать ли вазопрессин в высоких дозах в качестве вазопрессора или в низких дозах в качестве средства заместительной терапии на фоне его абсолютного или относительного дефицита, часто встречающегося у септических больных (14). Несмотря на то, что есть данные, свидетельствующие о том, что вазопрессин может стабилизировать состояние системной гемодинамики при септическом шоке, неясно, достигается ли это ценой гипоперфузии на уровне микроциркуляции (15). В связи с тем, что отсутствуют работы, исследующие воздействие вазопрессина на микроциркуляцию и функцию органов, его следует назначать с осторожностью лишь в случаях рефрактерного септического шока.

Прочие методы терапии

Прочие направления коррекции гемодинамики при сепсисе включают назначение гипертонических растворов, простациклина, N-ацетилцистеина, L-N-метиларгинина и метиленового синего. В настоящий момент отсутствуют убедительные клинические данные, которые позволили бы рекомендовать эти препараты для широкого использования.

Глюкокортикоиды

Назначение глюкокортикоидов в высоких дозах для терапии сепсиса в настоящий момент не имеет оснований. Крупные исследования, посвященные этой проблеме, не выявили положительных эффектов этих препаратов, а в одном даже был продемонстрирован рост летальных исходов на фоне высоких доз гормонов (16). Напротив, заместительная терапия глюкокортикоидами патофизиологически обоснована. У больных, находящихся в критических состояниях, концентрация кортизола в плазме крови повышена в начале заболевания, что обусловлено стрессовой реакцией организма. Позднее возникает дисфункция системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Это характерно и для поздней фазы септического шока, при которой нарушено высвобождение кортизола. В многоцентровом исследовании на 299 пациентах показано, что заместительная терапия гидрокортизоном при септическом шоке ведет к снижению длительности вазопрессорной терапии и уменьшению частоты ПОН (17). Продемонстрировано, что у больных с отрицательным кортикотропиновым тестом, получавших 200 мг гидрокортизона в сутки, выживаемость была на 30% выше. В настоящий момент проходит второе Европейское многоцентровое исследование (CORTICUS-study), призванное подтвердить эффективность терапии гидрокортизоном. В международных рекомендациях Европейского форума по вопросам сепсиса 2001 г., гидрокортизон в низких дозах входит в перечень рекомендуемых мер терапии.

Адъювантная терапия

Стратегии, направленные против фактора некроза опухолей

Фактор некроза опухолей (TNFα) играет центральную роль в каскаде медиаторов сепсиса. Высокие концентрации TNFα в плазме крови ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В экспериментальных исследованиях было показано, что в модели сепсиса антитела к TNFα могут резко снизить летальность. Тем не менее, клинические работы не выявили, что антитела к TNFα или растворимые рецепторы к этому медиатору позволяют улучшить исход заболевания. Лишь одно из исследований (MONARCS), изучавшее фрагмент антител к TNFα, афелиномаб, на 2634 пациентах с сепсисом, выявило благоприятные эффекты этого препарата (снижение летальности с 6,9% до 3,6%) в подгруппе больных из 998 человек, у которых была повышена концентрация интерлейкина-6 (18). Однако до сих пор неясно, насколько этот препарат доступен для широкого клинического применения.

Антитромбин III, активированные протеин С, ингибитор тканевого фактора

Сепсис-индуцированное высвобождение цитокинов приводит к патологическому увеличению активности свертывающей системы и фибринолиза. Это ведет к диссеминированному отложению фибрина, что является одним из важных факторов ПОН на фоне сепсиса. Кроме того, за счет активации свертывающей системы возникает коагулопатия потребления. Ингибиторы свертывания (антитромбин III, активированный протеин С, ингибитор тканевого фактора) инактивируют факторы коагуляции и угнетают образование фибрина, что может уменьшить выраженность вышеупомянутых патофизиологических изменений. Эти препараты продемонстрировали свои положительные эффекты на выживаемость в небольших клинических работах, а активированный протеин С - и в крупном многоцентровом исследовании.

Напротив, в исследовании на 2300 больных антитромбин III, используемый в высоких дозах, не привел к достоверному улучшению клинического исхода. При этом положительного эффекта удалось добиться лишь в подгруппе больных, которые не получали профилактические дозы гепарина вместе с антитромбином III (19).

Как показывают результаты недавно завершившегося многоцентрового исследования ингибитора тканевого фактора, этот препарат также не показал способности снижать летальность.

Недавно опубликованная работа по изучению эффективности рекомбинантного человеческого активированного протеина С (дротрекогин-α) на 1690 больных выявила достоверное улучшение клинического исхода при использовании данного препарата (PROWESS-Study)(30). Так, пациенты, получавшие дротрекогин-α, продемонстрировали снижение летальности на 6,1% по сравнению с группой плацебо. Однако частота кровотечений в группе дротрекогина-α составила 3,5% против 2% в группе плацебо, что заставляет тщательно взвешивать показания к назначению этого препарата. В настоящий момент дротрекогин-α разрешен к применению в Европе и США. Данный препарат назначают при наличии по меньшей мере трех признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и симптомов ПОН; при этом время развития органной дисфункции не должно превышать 48 ч. Противопоказаниями к назначению активированного протеина С служат ряд сопутствующих заболеваний и все состояния, связанные с повышенным риском кровотечения. Относительно узкие критерии для включения больного в PROWESS-Study привели к тому, что в этом исследовании участвовало лишь небольшое количество послеоперационных больных; больше половины пациентов были с диагнозом пневмонии. В связи с этим, результаты PROWESS-Study не могут быть экстраполированы на всех больных с сепсисом. Кроме того, статистический анализ выявил, что эффективность дротрекогина-α сомнительна в подгруппе больных с одной органной дисфункцией. В результате применение этого препарата в Европе рекомендовано лишь при наличии недостаточности двух и более органов. Таким образом, активированный

протеин С необходимо назначать, тщательно взвесив все показания и противопоказания к этому препарату.

Прочая иммуномодулирующая терапия

Кроме методов терапии, направленных против TNFα и назначения активированного протеина С, существует еще ряд подходов по иммуномодуляции при сепсисе. К ним относятся антиэндотоксиновые антитела, антитела к различным интерлейкинам, фактору активации тромбоцитов и гранулоцит-колоний-стимулирующему фактору. Эти направления требуют дальнейшей клинико-экспериментальной оценки и не могут быть рекомендованы в качестве стандартных методов терапии сепсиса.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины используются как для профилактики, так и для лечения сепсиса, однако результаты их применения до сих пор противоречивы. Тем не менее, недавно опубликованный мета-анализ продемонстрировал, что у больных с сепсисом эти препараты способны снизить частоту летальных исходов (21). Примечательно, что в этот мета-анализ, состоящий из 11 исследований, вошло только 492 пациента. Как известно, шансы небольших исследований быть опубликованными выше, если эти работы имеют положительные результаты (22). В связи с этим, данный мета-анализ вряд ли стоит рассматривать в качестве основы для рекомендации по назначению иммуноглобулинов. Кроме того, вышеупомянутая работа не включала результаты недавно завершившегося исследования (SBITS-study) (23), в которое было вовлечено 653 больных, получавших лечение иммуноглобулинами или плацебо. В настоящий момент это наиболее крупное исследование по данной проблеме; к сожалению, оно не показало различий между группами по клиническому исходу. Таким образом, на основе последних данных, иммуноглобулины не могут быть рекомендованы для терапии сепсиса. В международных рекомендациях Европейского форума по вопросам сепсиса 2001 г., иммуноглобулины также не входят в перечень необходимых мер терапии (5).

Заключение

Наиболее важные направления терапии сепсиса могут быть суммированы следующим образом:

I. Этиотропная терапия

Устранение и санация источника септического процесса, удаление инородных тел, антибактериальная терапия.

II. Нормализация волемического статуса

Нормализация преднагрузки независимо от характера инфузионных сред, оценка маркеров периферической микроциркуляции и органной функции (диурез, лактат).

III. Обеспечение адекватного транспорта кислорода и коррекция насосной функции сердца

Необходимо отказаться от концепции супранормальных величин DO_2 путем назначения высоких доз катехоламинов. Оптимальный показатель DO_2 определяется индивидуально для каждого больного исходя из показателей периферической микроциркуляции и органной функции (диурез, лактат). Для коррекции сниженной насосной функции сердца препаратом выбора является добутамин.

IV. Достижение адекватного перфузионного давления

В этих целях препаратом выбора является норадреналин. Оптимальное перфузионное давление поддерживается путем титрования дозировки вазопрессоров исходя из показателей периферической микроциркуляции и органной функции (диурез, лактат). Необходимо избегать артериальной гипотензии. При адекватной коррекции волемического статуса побочные эффекты норадреналина маловероятны. У пациентов с отрицательным кортикотропиновым тестом может быть использовано назначение гидрокортизона в суточной дозе 200-300 мг.

V. Адъювантная терапия

Может быть использован активированный протеин С (дротрекогин-α), при этом необходимо учитывать показания и противопоказания к его назначению.

Литература

1. From the Centers for Disease Control. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia—United States, 1979-1987. JAMA 1990; 263:937-938.
2. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med 1997; 25:1095-1100.
3. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. Crit Care Med 1996; 24:517-524.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-1377.
5. Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2001; 27:1-134.
6. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999; 340:409-417.
7. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. Crit Care Med 1987; 15:134-137.
8. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. Crit Care Med 1997; 25:399-404.
9. Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine- induced intestinal vasodilation. J Pharmacol Exp Ther 1984; 230:214-220.
10. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. Crit Care Med 1994; 22:1747-1753.
11. Meier-Hellmann A, Sakka S, Reinhart K. Supportive therapy of the sepsis syndrome. Clin Chem Lab Med 1999; 37:333-339.
12. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. Crit Care Med 1999; 27:2166-2171.
13. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. Br J Anaesth 1995; 74:149-154.
14. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr., Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 1997; 95:1122-1125.
15. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. Crit Care Med 2003; 31:2646-2650.
16. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987; 317:653-658.
17. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-871.
18. Panacek EA, Marshall J, Fischkoff S, Barchuk W, Teoh L. Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: Results of the MONARC trial. Chest 2000; 118:88
19. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286:1869-1878.
20. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709.
21. 21. Alejandria MM, Langsang MA, Dans LF. Intravenous immunglobulin for treating sepsis and septic shock. The Cochrane Library 2003; 3/03.
22. 22. Callaham ML, Wears RL, Weber EJ, Barton C, Young G. Positive-outcome bias and other limitations in the outcome of research abstracts submitted to a scientific meeting. JAMA 1998; 280:254-257.
23. 23. Werdan K, Pilz G, and the SBIT Study group. Polyvalent immune globulins. Shock 1997; 7:1918

ПРОДЛЕННАЯ ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ПАНКРЕОНЕКРОЗА*

А.М.Овечкин, Н.М.Федоровский.(Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова)

Интенсивная терапия пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ОП) и панкреонекрозом (ПН) представляет собой сложную комплексную проблему. Течение данного заболевания характеризуется частым развитием жизнеугрожающих осложнений (у 25% больных) и высокой летальностью. Несмотря на совершенствование методов лечения, частота летальных исходов при данной нозологии остается в пределах 15-30% [8, 11, 12, 13, 29]. Основными причинами летальности являются инфекционные осложнения и развитие полиорганной недостаточности [19, 26]. В ряде случаев необратимая органная недостаточность развивается уже в ранние сроки заболевания (в течение 72 часов), при этом летальность достигает 40-60% [8, 18, 21].

Продленная эпидуральная анальгезия (ЭА), обеспечивающая эффективное купирование болевого синдрома и улучшение прогноза лечения пациентов с ОП, давно завоевала заслуженное признание. Ряд специалистов включает продленную ЭА в стандарт комплексной терапии ОП и ПН [1, 2, 9, 10, 22, 28].

В то же время, отношение анестезиологов-реаниматологов и хирургов к ЭА при ОП и ПН остается неоднозначным. Основные аргументы противников использования ЭА при ОП и ПН можно сформулировать следующим образом: а) ЭА при данной патологии приводит к выраженным нарушениям гемодинамики, б) улучшение микроциркуляции в поджелудочной железе на фоне ЭА может привести к массивному поступлению токсинов в системный кровоток, в) ЭА при ОП и ПН обеспечивает лишь анальгезию, не обладая иным лечебным эффектом.

В связи с этим, мы предприняли попытку суммировать современные данные о роли продленной ЭА в комплексной терапии пациентов с ОП и ПН.

По мнению большинства специалистов, основной причиной смерти является развитие инфекционных осложнений. В то же время, прогрессирующая полиорганная недостаточность (ПОН) определяет от 20 до 50% всех летальных исходов [12]. В последние годы синдром системной воспалительной реакции (ССВР) рассматривается как ключевой фактор системного повреждения органов и тканей при тяжелом ОП [3, 30]. Раннее (в течение 1-й недели заболевания) формирование ПОН обычно является следствием стерильного панкреонекроза. В настоящее время не существует патофизиологических, клинических или экономических данных, свидетельствующих в пользу того, что хирургическое вмешательство при стерильном панкреонекрозе позволяет предотвратить или снизить выраженность полиорганных нарушений.

Считается, что неконтролируемый системный воспалительный гиперответ является основным патофизиологическим механизмом, определяющим исход на ранней стадии заболевания, позднее основную роль играет инфицирование поджелудочной железы. Несмотря на достижения в понимании механизмов ОП и роли медиаторов, определяющих выраженность воспалительного ответа, специфического лечения данного заболевания не существует. Данные доказательной медицины указывают на то, что назначение антисекреторных препаратов и ингибиторов протеаз не оказывает существенного влияния на состояние пациентов с тяжелым ОП [30]. Основой современной терапии ОП и ПН являются: коррекция водно-электролитных расстройств и гликемии, анальгезия, фармакотерапия органной дисфункции, антибиотикотерапия, энтеральное питание.

(*) *Печатается при поддержке компании Astra-Zeneca*

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о том, что при тяжелом ОП уже на начальной стадии заболевания развиваются микроциркуляторные изменения, причем не только в поджелудочной железе, но и в печени, легких, кишечнике [16]. Активированные нейтрофилы и моноциты/ монофаги фиксируются к эндотелию, выделяя медиаторы воспаления (в первую очередь, цитокины), производные арахидоновой кислоты, кислородные радикалы. На ранней стадии ОП цитокины являются основным повреждающим фактором. Повышенная капиллярная проницаемость и нарушения микроциркуляции, обусловленные повреждающим действием активированных лейкоцитов на эндотелий, отмечаются в течение 48 часов и более от манифестации заболевания. Эти механизмы играют основную роль в формировании панкреонекроза, а также являются основными факторами развития ПОН [11].

Отсюда следует, что мероприятия, направленные на восстановление нормальной микроциркуляции, оказывают положительное влияние на исход заболевания.

В 1998 году Foitzik T с сотр. в лабораторных условиях продемонстрировали эффективность экспериментального препарата – антагониста эндотелиальных рецепторов в снижении летальности при экспериментальном ОП [15]. Данный препарат устранял патологическую проницаемость капилляров при остром панкреонекрозе не только в поджелудочной железе, но и в кишечнике. Клинически данный эффект проявлялся уменьшением накопления асцитической жидкости, нормализацией почечной и дыхательной функции, а также восстановлением исходно сниженной микроциркуляции в поджелудочной железе и стенке кишечника. Однако в клинике данный препарат так и не появился.

Каким же образом предотвратить системное повреждение эндотелия при ОП?

В данном контексте особенно важным представляется системное действие местных анестетиков. Помимо известной способности МА блокировать Na^+ каналы и оказывать антиаритмическое действие, они обладают и рядом других эффектов. С клинической точки зрения, особенно важным является действие МА на функции клеток воспаления, в частности, нейтрофилов и моноцитов. В качестве возможных механизмов называют следующие: ограничение перемещения нейтрофилов в зону воспаления, прямое подавление их адгезии к клеткам эндотелия, снижение синтеза токсических метаболитов кислорода, подавление продукции простагландинов и лейкотриенов, увеличение локального синтеза простациклина [17].

Существенно, что эти эффекты проявляются только при низких концентрациях МА в плазме (0,5-5 мкг\мл), недостаточных для блокады Na+ каналов. Такие концентрации МА обычно достигаются при ЭА за счет медленной абсорбции препарата через сосудистые сплетения эпидурального пространства.

Основного внимания заслуживает влияние низких плазменных концентраций МА на увеличение проницаемости микрососудистого русла и связанное с ним воспалительное поражение легких.

Как уже упоминалось выше, в ряде случаев наблюдается остро прогрессирующее (фульминантное) течение ОП, характеризующееся быстрым (в течение 72 часов) развитием ПОН, ранним возникновением гипоксемии, высокой частотой развития абдоминального компартмент-синдрома (АКС), высоким риском раннего инфицирования поджелудочной железы, выраженными изменениями поджелудочной железы на КТ [20, 21].

Гипоксемия развивается у 80-85% пациентов данной категории [18]. С целью коррекции гипоксемии все они нуждаются в ранней ИВЛ с ПДКВ. Показаниями к переводу на ИВЛ являются: сохранение гипоксемии на протяжении 4-6 часов альтернативного лечения, необходимость повышения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси более 40%. Наиболее серьезным следствием поражения функции дыхания является развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Тяжелый острый панкреатит и панкреонекроз являются одними из основных этиологических факторов РДСВ.

Патогенез РДСВ во многом остается неясным, однако очевидно, что механизмы воспаления, включающие активацию и секвестрацию нейтрофилов в легких, играют в нем одну из ведущих ролей. В экспериментальных исследованиях показано, что низкие плазменные концентрации амидных МА снижают аккумуляцию нейтрофилов в легких, ограничивая образо-

вание свободных радикалов [27]. Кроме того, снижается концентрация фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 в жидкости, полученной при бронхо-альвеолярном лаваже. При этом уменьшается повреждение эндотелия и ограничивается отек легочной ткани. Аналогичную защитную роль МА играют при поражениях легких, индуцированных действием эндотоксинов (панкреонекроз). Они существенно подавляют индуцированную эндотоксином адгезию нейтрофилов, а также их миграцию и активацию [24]. Подавление адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, угнетение их функций и торможение высвобождения гистамина и прочих медиаторов воспаления способствует снижению микрососудистой проницаемости. Клинически данные наблюдения проявляются уменьшением интерстициального отека легких и ограничением экстравазации альбумина.

Противовоспалительным действием частично объясняют и положительное влияние МА на восстановление перистальтики кишечника. В экспериментальных условиях показано, что системное введение амидных МА или их аппликация на слизистую кишечника подавляет воспалительный ответ, что проявляется снижением секреции жидкости и экстравазации альбумина [23]. Очевидно, определенную роль в этом играет блокада нейронов кишечника, особенно мезентериального сплетения, способствующая снижению образования секреторных медиаторов, таких как вазоактивный интестинальный полипептид. Однако этот механизм не объясняет, почему предварительное локальное нанесение МА на слизистую кишечника подавляет воспалительную реакцию кишечной стенки даже спустя 18-30 часов. Более вероятным объяснением защитного действия МА является их взаимодействие с определенными ступенями воспалительного каскада.

Ряд вышеупомянутых исследований выполнен с внутривенным введением растворов МА. В связи с этим может возникнуть вопрос: а так ли уж необходима эпидуральная анальгезия?

Да, при внутривенной инфузии малых доз местных анестетиков мы можем получить определенный терапевтический эффект, обусловленный системным противовоспалительным действием МА. Но при этом мы теряем положительные эффекты ЭА, связанные с симпатической блокадой.

Любая катастрофа в брюшной полости вызывает снижение перфузии висцеральных органов, в частности, кровоток в поджелудочной железе при ОП снижается на 65-70% уже в первые сутки заболевания. Ишемия кишечника способствует повышению проницаемости слизистой оболочки, развитию эндотоксинемии и формированию органной недостаточности. В экспериментальном исследовании, посвященном измерению pH слизистой подвздошной кишки, было установлено, что ЭА (кончик катетера на уровне Th_{8-10}) препятствовала развитию ишемии кишки на фоне прогрессирующей гипоксии [6]. Кроме того, ЭА предупреждала повышение концентрации эндотоксинов в портальной вене.

Вышеупомянутые эффекты ЭА подтверждены и клиническими данными. В частности, отмечена способность ЭА предотвращать снижение pH слизистой ЖКТ у пациентов, перенесших обширные абдоминальные операции [25].

Важно отметить, что положительное влияние ЭА на гастро-интестинальную перфузию отмечено лишь в тех исследованиях, где соответствующая оценка микроциркуляции проводилась в органах и тканях, подвергшихся фармакологической десимпатизации. В тех случаях, когда исследуемый орган находился за пределами симпатического блока, влияния ЭА на состояние микроцикуляции в нем выявлено не было (в частности, не отмечено улучшения перфузии стенки желудка при поясничной ЭА с расположением катетера на уровне L_{1-2}).

В настоящее время доказано, что эпидуральная блокада чревных симпатических нервных волокон увеличивает диаметр емкостного венозного русла в соответствующем регионе, в то время как поясничная ЭА вызывает рефлекторную констрикцию чревных сосудов. Это свидетельствует о перераспределении кровотока в пользу органов, находящихся в сфере симпатического блока из регионов, в которых имеет место рефлекторная вазоконстрикция.

Для выбора оптимального уровня катетеризации эпидурального пространства у больных с ОП и ПН необходимо вспомнить иннервацию поджелудочной железы. Эфферентные симпатические волокна, иннервирующие поджелудочную железу, исходят из сегментов Th_{5-11}. Эти

волокна проходят через паравертебральные ганглии и попадают непосредственно в чревное сплетение. Постганглионарные симпатические волокна иннервируют стенки сосудов поджелудочной железы.

Парасимпатическая эфферентная иннервация осуществляется преимущественно ветвями правого блуждающего нерва, хотя в ней участвуют и отдельные веточки левого блуждающего нерва (таким образом, парасимпатическое влияние сохраняется при эпидуральной блокаде симпатической иннервации). Висцеральные афферентные волокна входят в спинной мозг на уровне от Th_6 до Th_{10} с двух сторон в составе висцеральных нервов, дальше они идут в составе блуждающих нервов.

Таким образом, оптимальным уровнем пункции и катетеризации эпидурального пространства у пациентов с ОП и ПН является уровень Th_{8-9} с краниальной ориентацией катетера. Следует помнить о том, что уровень симпатического блока всегда на 2-3 сегмента выше уровня сенсорного блока.

Влияние ЭА на перфузию ЖКТ имеет комплексный характер, в частности вызывает перераспределение кровотока как внутри органа, так и между органами. Известно, что ЭА подавляет эндокринно-метаболические стрессовые реакции, а также ограничивает индуцированную стрессом активацию симпатической нервной системы посредством снижения плазменной концентрации катехоламинов. Снижение концентрации катехоламинов, наряду с симпатической блокадой, предупреждает стресс-индуцированное снижение чревного кровотока. Нельзя забывать и о системном влиянии абсорбированных МА [5].

Каково клиническое значение блокады симпатических висцеральных волокон (при сохранении парасиматического тонуса) у пациентов с ОП и ПН?

Как уже упоминалось, одним из тяжелых осложнений ОП и ПН является развитие абдоминального компартмент-синдрома. АКС развивается в тех случаях, когда давление в брюшной полости превышает 5 мм.рт.ст. При этом снижается сердечный выброс, прогрессирует олигурия, развивается гипоксия даже при нормальных показателях дыхательных объемов. При внутрибрюшной гипертензии страдают функции легких, сердца, почек и печени. Невозможность снизить давление в брюшной полости в течение 8-12 часов является показанием к хирургической декомпрессии.

Основными причинами АКС являются асцит и парез кишечника. При лечении больных с АКС крайне важным является восстановление нормальной функции ЖКТ. При нормализации функции ЖКТ снижается внутрибрюшное давление, восстанавливается барьерная функция кишечника, что снижает вероятность транслокации бактерий и эндотоксинов [6], ускоряется абсорбция асцитической жидкости. Раннее разрешение АКС существенно улучшает прогноз заболевания [18]. Значение ЭА при этом неоспоримо.

Нутритивная поддержка является одним из основных компонентов комплексной терапии пациентов с ОП и ПН. Существуют рекомендации начинать нутритивную поддержку с парентерального питания (ПП). Энтеральное питание (ЭП) через зонд, проведенный в тощую кишку, обычно начинают только после восстановления моторики ЖКТ. В то же время, существуют серьезные возражения против проведения ПП у пациентов данной категории. В частности, Савельев В.С. с соавт. (2000) полагают, что ПП у пациентов с панкреонекрозом способствует усилению энтерогенной транслокации бактерий, развитию ангиогенной инфекции и иммуносупрессии.

В то же время, у пациентов с тяжелым ОП, получавших раннее ЭП, отмечают регрессию ПОН и снижение количества послеоперационных осложнений, по сравнению с контрольной группой, где проводилось ПП [7]. В частности, легочные осложнения развились у 15,2% пациентов, получавших ЭП по сравнению с 43,3% в контрольной группе. Раневые инфекции и ангиогенный сепсис чаще наблюдались в контрольной группе (30%), по сравнению с группой ЭП (9,1%). В группе, получавшей ЭП, послеоперационная летальность составила 6,1%, в контрольной группе – 26,7%.

Таким образом, раннее энтеральное питание является эффективным компонентом послеоперационной терапии пациентов с тяжелым ОП, влияющим на исход заболевания. Основ-

ным условием раннего начала ЭП является восстановление моторики ЖКТ при помощи продленной ЭА.

Еще одним условием эффективности лечения является раннее начало антибактериальной терапии (сразу после постановки диагноза ОП). Обычно назначают карбапенемы или цефалоспорины III-IV-го поколения в сочетании с метронидазолом. При этом необходимо учитывать, что концентрация антибактериального препарата в поджелудочной железе зависит и от степени морфологических изменений, и от нарушений капиллярного кровотока в органе [14]. Так, при экспериментальном панкреатите было показано, что достаточно высокая концентрация карбапенемов в тканях железы при отечном панкреатите по мере прогрессирования заболевания уменьшалась до уровня ниже бактерицидной. Отсюда следует, что восстановление нормальной микроциркуляции в поджелудочной железе, достигаемое при помощи симпатического блока, обусловленного ЭА, является необходимым условием эффективности антибактериальной терапии при ОП и ПН.

В настоящее время получено достаточное количество доказательств целесообразности применения продленной ЭА у пациентов с тяжелым панкреатитом и панкреонекрозом.

В частности, в одном из исследований [22] оценивалась эффективность ЭА у 26 пациентов с парезом ЖКТ (100%), выраженным отеком поджелудочной железы (57,8%) и панкреонекрозом (34,6%). Длительность ЭА варьировала от 1 до 15 суток. На протяжение 4-х суток проведения ЭА активность липазы снизилась с 8120 до 427 ЕД, а уровень альфа-липазы от 1401 до 143 ЕД. Все пациенты с ЭА выжили и были выписаны из клиники.

Позднее эффективность и безопасность эпидуральной анальгезии была продемонстрирована у 121 пациента с тяжелым ОП, находившегося в ОРИТ [9]. Даже у пациентов с тяжелой недостаточностью кровообращения не было отмечено гемодинамических сдвигов, связанных с эпидуральным введением МА. Не было выявлено ни одного инфекционного или неврологического осложнения ЭА. Изначально повышенная плазменная концентрация амилазы и липазы нормализовалась в течение 17,4 дней (минимум один день, максимум 19 дней). У 16 пациентов понадобилось проведение ИВЛ (минимум 2 суток, максимум 48). Летальность составила 2.5% (три пациента).

Следует отметить, что проблема гипотензии при ЭА у больных с ОП и ПН связана, в основном, с использованием болюсного режима введения МА в эпидуральное пространство. Преимуществами эпидуральной инфузии МА с постоянной скоростью являются: а) стабильность гемодинамических показателей, б) создание стабильной плазменной концентрации препарата, позволяющей в полной степени реализовать системное противовоспалительное действие МА, в) снижение риска инфицирования эпидурального катетера и, соответственно, эпидурального пространства.

Возможности длительного эпидурального введения МА до определенного времени были ограничены отсутствием эффективного и безопасного препарата. Лидокаин при длительном введении достаточно быстро вызывает тахифилаксию, кроме того, появляется все больше данных о его прямом нейротоксическом действии. Длительная инфузия бупивакаина опасна кумуляцией препарата в плазме и проявлением его кардиотоксических свойств.

Говорить о преимуществах длительной ЭА при остром панкреатите и панкреонекрозе стало возможным после появления в клинике ропивакаина (наропина), который сразу же стал рассматриваться как местный анестетик выбора для длительной эпидуральной инфузии. Фармакокинетика наропина имеет почти идеальный профиль безопасности, кроме того, в используемой концентрации 0,2% он обеспечивает дифференцированную блокаду (в большей степени сенсорную, в меньшей степени моторную), что сохраняет двигательную активность пациентов. После катетеризации эпидурального пространства на уровне Th8-9 ЭА может быть начата двумя способами. У пациентов с устраненными водно-электролитными нарушениями и стабильной гемодинамикой возможно введение болюсной (нагрузочной) дозы – 30 мг наропина (4 мл 0,75% раствора) или 20-25 мг маркаина (4-5 мл 0,5% раствора). Оценив эффект нагрузочной дозы и ее влияние на гемодинамику, через 30-40 минут можно начинать инфузию 0,2% наропина со скоростью 4-6 мл/час. Коррекция скорости инфузии осуществля-

ется в зависимости от выраженности анальгетического эффекта и гемодинамических показателей. При наличии выраженной гиповолемии инфузию 0,2% наропина начинают без нагрузочной дозы. Для коррекции гипотензии на фоне продленной ЭА расширяют объем инфузионной терапии, возможно применение 0,5% эфедрина и прочих симпатомиметиков.

При необходимости, усиление анальгетического эффекта может быть достигнуто добавлением к 0,2% наропину 0,05-0,1 мг фентанила (суточная доза не более 0,2 мг). Мы не рекомендуем эпидуральное введение морфина в связи с опасностью: а) отсроченного угнетения дыхания, б) маскировки возникших хирургических осложнений, в) возникновения интенсивного кожного зуда.

Таким образом, накопленные современной медициной данные позволяют сделать вывод о высокой эффективности продленной ЭА при остром панкреатите и панкреонекрозе не только как способа купирования болевого синдрома, но и высокоэффективного метода лечения, снижающего частоту жизнеугрожающих осложнений и улучшающего прогноз выживаемости пациентов.

Литература

1. Мурашкин С.В., Ефременко С.В. Терапия деструктивных форм панкреатитов. // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2004. – Т.1, №3. - С.29.
2. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. Острый панкреатит. // МЕДпресс - информ, М., 2003. – С.150-151.
3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. и соавт. Системная воспалительная реакция и сепсис при панкреонекрозе. // Анестезиол. и реаниматол. – 1999. - №6. - С.28-33.
4. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии. // Consilium Medicum. – 2000. – Т.2., №9.
5. Adolphs J., Schmidt D., Mousa S. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. // Anesthesiology. – 2003.- V.99.- P.685-692.
6. Ai K., Kotake Y., Satoh T. Epidural anesthesia retards intestinal acidosis and reduced port vein endotoxin concentrations during progressive hypoxia in rabbits. // Anesthesiology. – 2001.- V.94.- P.263-269.
7. Austrums E., Pupelis G., Snippe K. Postoperative enteral stimulation by gut feeding improves outcomes in severe acute pancreatitis. // Nutrition. – 2003. - V.19. – P.487-491.
8. Beger H., Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. // Surg Clin North Am – 1999. – V.79. – P.783-800.
9. Bernhardt A., Kortgen A., Niesel H. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis - prospective study of 121 patients. // Anaesthesiol Reanim. – 2002. – V.27.- P.16-22.
10. Csaky G, Okros I. Management of pancreatic necrosis. // Orv Hetil. -1995. V.136. – P.2105-2111.
11. Dugernier T., Laterre P., Reynaert M. Ascites fluid in severe acute pancreatitis: from pathophysiology to therapy. // Acta Gastroenterol Belg. – 2000. – V.63. P.264-268.
12. Dugernier T., Reynaert M., Laterre P. Early multi-system organ failure associated with acute pancreatitis: a plea for a conservative therapeutic strategy. // Acta Gastroenterol Belg. – 2003. – V.66.- P.177-183.
13. Flint R., Windsor J., Bonham M. Trends in the management of severe acute pancreatitis: interventions and outcome. // ANZ J Surg. – 2004 –V.74.- P.335-342.
14. Foitzik T., Hotz H., Kinzig M. et al. Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis. // Gut 1997. – V.40. –P. 526-530.
15. Foitzik T., Hotz H., Eibl G. Endothelin receptor block in acute pancreatitis -improvement of microcirculation and decrease of capillary permeability also distant from the pancreas. // Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. – 1998. – V.115 (Suppl I). – P.427-429.
16. Foitzik T., Eibl G., Hotz B. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications. // Dig Dis Sci. – 2002. – V.47. – P.130-138.
17. Hollmann M., Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response. // Anesthesiology. – 2000. - V.93.- P.858-875.
18. Hou-Quan Tao., Jing-Xia Zhang., Shou-Chun Zou. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: Experience from a medical center in China. // World J Gastroenterol. – 2004. – V.15. – P.919-921.
19. Isenmann R., Rau B., Beger H. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. // Br J Surg – 1999. –V.86. – P.1020-1024.
20. Isenmann R., Rau B., Beger H. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. // Pancreas. – 2001. –V.22. – P.274-278.
21. McKay C., Evans S., Sinclair M. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. // Br J Surg – 1999. –V.86. – P.1302-1305.
22. Niesel H., Klimpel L., Kaiser H. Epidural blockade for analgesia and treatment of acute pancreatitis. // Reg Anaesth. -1991. – V.14.- P.97-100.
23. Rimback G., Cassuto J., Tolesson P. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. // Anesth.Analg. – 1990. – V.70. – P.414-419.
24. Schmidt W., Schmidt H., Bauer H et al. Influence of lidocaine on endotoxine-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolekular leakage in vivo. // Anesthesiology. – 1997.- V.87.- P.617-624.
25. Sutcliffe N., Mostafa S., Gannon J. The effect of epidural blockade on gastric intramucosal pH in the peri-operative period. // Anesthesia. – 1996.- V.51.- P.37-40.
26. Takeda K., Matsuno S., Sunamura M. Surgical aspects and management of actue necrotizing pancreatitis: recent results of a cooperative national survey in Japan. // Pancreas -1998. – V.16. – P. 316-322.
27. Takao Y., Mikawa K., Nishina K et al. Lidocaine attenuates hyperoxic lung injure in rabbits. // Acta Anaesth.Scand. – 1996.- V.40. – P.318-325.
28. Toouli J., Brooke-Smith M., Bassi C. Guidelines for the management of acute pancreatitis. // J.Gastr. Hepatol. – 2002.- V.17 (Suppl.). – P.15-39.
29. Tsiotos G., Luque-de Leon E., Soreide J. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. // Am J Surg. – 1998. - V.175. – P.91-98.
30. Wilmer A. ICU management of severe acute pancreatitis. // Eur J Intern Med. – 2004. – V.15. – P.274-280.

ОПЫТ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПИТАТЕЛЬНОЙ СМЕСИ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ВОЛОКНАМИ И ПОНИЖЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ УГЛЕВОДОВ*

Чичков О.В., Зиновьев Е.В.
(Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия)

Обширные ожоги кожи приводят к грубым расстройствам гомеостаза и нарушением всех видов обмена. Гипоксия смешанного генеза, быстро развивающаяся плазмопотеря, токсемия, иммунодефицит и развитие системной воспалительной реакции приводят к быстрому развитию гиперметаболизма в организме пострадавших уже к исходу первых суток после травмы.

В эти сроки, в период ожогового шока, клетки тканей не способны адекватно утилизировать кислород и глюкозу даже при нормализации кровотока (Рябинин В. Е., Лившиц Р. И., 1990), причиной чего является изменение активности ферментативных окислительных систем, компенсаторной активизации анаэробного гликолиза и возрастания выработки свободнорадикальных форм кислорода (Sun J. S. et al., 1998; Chancerelle Y. et al., 1998).

Высокая активность симпато-адреналовой системы, нарушения центральной и периферической гемодинамики, а также резорбция токсических продуктов из девитализированных высокотемпературным агентом покровных тканей приводят к отчетливым нарушениям функционирования желудочно-кишечного тракта у обожженных. Нарушение соотношения факторов защиты и агрессии в желудке могут реализоваться в эрозивно-язвенном поражении его слизистой оболочки и образовании патогномоничных для обширных ожогов язв Курлинга. Нарушается перистатическая активность кишки (от клинически мало заметного стаза до выраженного кишечного пареза), секреция, всасывание нутриентов, энтеральное пристеночное пищеварение и упорядоченность расселения кишечной микрофлоры. Развивается избыточная колонизация тонкой кишки бактериями, схожими по количественному и качественному составу с микрофлорой ободочной кишки. Когда при лечении пациента для профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка используют блокаторы H_2 гистамино-рецепторов, распространенность избыточной колонизации ЖКТ еще более возрастает (Перегудов С.И., 1992).

Нарушение проницаемости кишечной стенки, циркуляция в кровотоке бактерий и их токсинов способны оказывать активирующее влияние на системы фагоцитирующих клеток крови, а также фиксированных в тканях обожженных. Бактериемия, как и гистиогенные токсины обожженной кожи, вызывает гиперэргическую стимуляцию иммуннной системы, под влиянием микрофлоры и их токсинов лейкоциты начинают высвобождать полипептиды со свойствами вазодилятаторов (агонистов оксида азота, основного фактора расслабления сосудов), эффект которых – артериальная гипотензия, резистентная к инфузиям и другим элементам интенсивной терапии. Именно "цитокиновая буря" является одним из важных звеньев патогенеза органной дисфункции и раннего сепсиса у таких пострадавших.

Закономерно уже в первые сутки после травмы у тяжелообожженных развиваются выраженные нарушения белкового (Исаев Г.А. соавт., 1989; Рогова Д.Н., 1990), углеводного (Бутвин И.Н., 1986) и липидного обмена (Сологуб В.К. и соавт., 1989). Нарушается обмен микроэлементов (Шматько П.И., 1967) и витаминов (Иванов Н.И., 1964). Развитие токсического гепатита отмечается у 30-40 % пострадавших с тяжелой термической травмой, при этом значительно подавляется желчеобразующая функция печени (Хакимов З.З., 1989), синтез белков (прежде всего, альбумина), глюконеогенез, микросомальное окисление. На этом фоне значительно нарушается метаболизм ксенобиотиков, в т.ч. фармакокинетика и фармакодинамика некоторых лекарств (Рябинина В.Е., Лифшиц Р.Н., 1990 и др.).

(*) Печатается при поддержке фирмы B.Braun

При ожоговой болезни процессы распада белков и липидов преобладают над их синтезом, в плазме крови отмечается резкое снижение содержания альбуминов на фоне относительного увеличения глобулинов. Кроме этого, чрезмерная активация гипоталамо-гипофизарной-симпато-адреналовой системы приводит к резкой активации протеолиза в органах и тканях обожженных (Лемус В.Б.Ю, Давыдов В.В., 1974). Спустя 24-48 ч после ожога у тяжелообожженных развиваются выраженные нарушения переваривающей способности желудочно-кишечного тракта (Турсунов В.С. и соавт., 1992). В тканях печени и почках снижается содержание макроэргических соединений, изменяется соотношение АТФ/АДФ, уменьшается активность АТФ-азы и цитохромоксидазы, происходит разобщение окислительного фосфорилирования (Слободин В.Б., 1974; Рябинина В.Е., Лифшиц Р.И., 1990).

В этих условиях энтеральная поддержка может рассматриваться в качестве патогенетически обусловленного метода интенсивной терапии тяжелоожженных. Только адекватная и достаточная нутритивная терапия, сбалансированная по количеству и составу вводимых компонентов, может позволить поддержать жизнедеятельность организма пострадавших и создать условия для реализации механизмов долговременной адаптации с позиции концепции травматической болезни.

Основной целью энтерального искусственного питания у тяжелообожженных является коррекция белково-энергетической недостаточности. Гиперметаболизм при глубоких ожогах кожи приводит к увеличению основного обмена, в результате энерготраты пациента с ожогами кожи площадью 30 % поверхности тела составляют 3500-4500 ккал/сут, т.е. превышают исходный метаболизм в 2,5-3 раза.

Для ориентировочного расчета энерготрат обожженного в зависимости от массы его тела Curreri предложена формула:

25 ккал × масса тела (кг) + 40 ккал × площадь ожога (% поверхности тела)

Установлено, что у пострадавших с ожогами гиперметаболизм возрастает до площади поражения 50 % поверхности тела, после чего его рост прекращается. Соответственно, максимальная величина площади, подставляемая в формулу – 50 (Burdge J.J. et al., 1986). Необходимо учитывать, что такой расчет не является достоверным и точная величина может быть определена под контролем азотистого баланса организма. Вместе с тем, как показала практика, расчетная величина энерготрат является весьма близкой к оптимальному уровню функционирования систем, ответственных за поддержание гомеостаза (Порембский Я.О., 2000).

Продолжительность гиперкатаболической реакции при ожоговой болезни имеет четкие временные рамки, достигая максимума к 8-10 сут после травмы и обычно ограничивается сроком существования ожоговых ран. После оперативного восстановления кожного покрова уже на следующие суток после операции у пациентов отмечается положительный азотистый баланс (Филатов В.И., 1968; Порембский Я.О., 2000).

Плазмопотеря вследствие развития ожогового отека и потери жидкой части крови через обширные раневые поверхности может достигать до 20-30 % ОЦП. Соответственно, суточная потребность в белке у обожженного существенно возрастает и колеблется от 120 до 250 г/сут. В результате увеличения энерготрат потеря массы тела может достигать 25-30 %, при этом пострадавший за неделю теряет 2-5 кг, а при присоединении ожогового сепсиса – 1 кг в день. Общеизвестно, что потеря массы тела более 30 % может быть смертельной, т.к. гипотрофия является прямым причинным фактором микробной инвазии, иммунодефицита и сепсиса – основных причин летального исхода таких пострадавших (Алексеев А.А., 2002).

Исходя из особенностей патогенеза ожоговой болезни, продолжительность курса энтерального искусственного питания у обожженных может достигать 4-5 недель, т.е. соответствовать периоду существования ран. В этот период проведение полноценного энтерального питания у обожженных встречает весьма значительные трудности, обусловленные, как уже рассматривалось выше, гипо- или анорексией, тошнотой, рвотой, метеоризмом, диареей, сни-

жением переваривающей и всасывающей способности желудка и кишечника на фоне развития ожогового шока, ожоговой токсемии и септикотоксемии.

При длительной нутритивной поддержке большое значение приобретает сбалансированность рациона и содержание в нем оптимального количества основных нутриентов. В обычных условиях в рационе соотношение компонентов – белков, жиров и углеводов составляет соответственно 20, 30 и 50 % потребляемой энергии.

Итак, недостаточное поступление белков и жиров способствуют быстрому развитию ожогового истощения и развитию иммунодефицита. При проведении энтерально-парентерального питания у тяжелообожженных с использованием стандартных сбалансированных смесей в сочетании с растворами аминокислот и концентрированными растворами глюкозы происходит перегрузка рациона углеводами при недостаточном поступлении белков и жиров, что нежелательно. Применение гиперкалорических и энергетически обогащенных смесей позволяют увеличить в рационе содержание белков и жиров, но одновременно приводят и к перегрузке его углеводами, сохраняя дисбаланс нутриентов. Увеличение углеводной нагрузки у больных с гиперметаболизмом приводит к аккумуляции глюкозы, которая начинает использоваться для синтеза жирных кислот в жировой ткани и печени, что приводит к дистрофическим изменениям в печени (её жировой инфильтрация). Кроме этого, увеличение выработки углекислого газа в организме, что небезопасно для пациентов с нарушенной функцией легких (Stein T.P., 1985), может спровоцировать существенные нарушения КОС. Необходимо учитывать, что для ожоговой болезни является весьма характерным повышение толерантности тканей к глюкозе и развитие гипергликемии в первые недели после травмы (Матвеенко А.В., 2002). Кроме этого, утилизация углеводов существенно нарушается при сепсисе и синдроме системной воспалительной реакции (Marino P. et al., 1998).

Исходя из этого, оптимальным вариантом для энтерального питания у обожженных следует признать использование модульных смесей с повышенным содержанием белков и жиров и ограниченным содержанием углеводов. Наш интерес привлекла полимерная смесь нутрикомп-диабет (Braun, Германия), содержащая относительно низкое количество углеводов (преимущественно с низким гликемическим индексом – мальтодекстрины кукурузного крахмала) и диетическую клетчатку, способствующую более медленной их абсорбции. Содержание белков в смеси соответствует составу большинства стандартных полимерных смесей, а содержание липидов (в т.ч. эссенциальных жирных кислот) в ней существенно выше. Кроме этого, осмолярность смеси при стандартном изокалорическом разведении весьма невелика, она меньше изоосмолярности смесей берламин-модуляр и нутризон соответственно на 28 % и почти на 54 %. Это обстоятельство позволяет надеяться на меньшую частоту развития осмотической диареи у пациентов. **Целью нашего исследования** явилась клиническая оценка эффективности энтеральной поддержки с использованием смеси нутрикомп-диабет у тяжелообожженных.

Материал и методы исследования

Клинические исследования основаны на результатах наблюдения и лечения 59 пострадавших с ожогами, находившихся на лечении в ожоговом центре Ленинградской областной клинической больницы с сентября 2003 по апрель 2004 гг. Нами было предпринято проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Рандомизацию пациентов проводили по дню поступления (четный – нечетный). Все пациенты получили глубокие обширные ожоги кожи и были доставлены в ожоговый центр в пределах 24 ч после получения травмы. Критериями включение в исследование были:

- возраст пациентов от 18 до 50 лет;
- общая площадь ожогов более 30 %, глубоких более 10 % поверхности тела
- индекс тяжести поражения 70-120 ед (тяжелый ожоговый шок, т.е. II ст.);
- адекватная противошоковая терапия на догоспитальном этапе.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

- заведомо прогностически благоприятный или неблагоприятный исход ожоговой болезни (индекс тяжести поражения менее 70 и более 120 ед);
- существенно отягощенный преморбидный фон – органическая патология ЦНС, патология почек, печени, сердца, легких;
- сахарный диабет;
- онкологические заболевания;
- предшествующая гормонотерапия, химиотерапия;
- токсикомания, наркомания, иммунодепрессия после перенесенных заболеваний;
- комбинированные поражения.

В соответствии с поставленными целями выделены следующие группы больных:

- опытная, вкл. 29 обожженных, получавших энтеральное питание смесями нутрикомп-стандарт и нутрикомп-диабет (Braun, Германия).
- контрольная, вкл. 30 обожженных, получавших энтеральное питание смесью нутризон (Nutricia, Голландия).

Протокол нутритивной терапии в опытной и контрольной группах

Опытная группа		**Контрольная группа**	
1 сутки	- Нутрикомп Стандарт 250 + Нутрикомп Диабет 250 мл	1 сутки	- Нутризон 500 мл
2 сутки	- Нутрикомп Стандарт 500 + Нутрикомп Диабет 500 мл	2 сутки	- Нутризон 1000 мл
3 сутки	- Нутрикомп Стандарт 750 + Нутрикомп Диабет 750 мл	3 сутки	- Нутризон 1500 мл
4 сутки	- Нутрикомп Стандарт 1000 + Нутрикомп Диабет 1000 мл	4 сутки	- Нутризон 2000 мл
5 сутки	- Нутрикомп Стандарт 1250 + Нутрикомп Диабет 1250 мл	5 сутки	- Нутризон 2500 мл
6 сутки	- Нутрикомп Стандарт 1500 + Нутрикомп Диабет 1500 мл	6 сутки	- Нутризон 3000 мл
7 сутки и >-	Нутрикомп Стандарт 1500 + Нутрикомп Диабет 1500 мл	7 сутки и >-	Нутризон 3000 мл

Введение препаратов начинали на 2-3 сут. после травмы, после восстановления моторики ЖКТ. Энтеральное питание осуществлялось через назодуоденальный зонд капельно-гравитационным методом. Скорость введения смесей составляла 100 мл/час в течении 20 часов с 4-х часовым ночным перерывом. При отсутствии эвакуаторных нарушений и ясном сознании пациенты дополнительно получали ожоговую диету через рот, при нарушениях сознания питание в желудок осуществлялось через второй (назогастральный) зонд. При обьеме энтерального питания менее 2000 мл в схему нутритивной поддержки вводился в/венно аминоплазмаль 10 % - 500 мл и липофундин 20 % - 250 мл у всех пациентов.

При проведении анализа учитывали площадь поверхностных и глубоких ожогов кожи, наличие ингаляционных поражений, развившиеся осложнения ожоговой болезни, число оперативных вмешательств, площадь восстановления кожного покрова и их эффективность. Для каждого пациента вычисляли индекс тяжести поражения (ИТП), для чего ожог 1 % поверхности тела I степени принимают за 0,5 балла; II степени – за 1 балл; III-а степени – за 2 балла; III-б степени – за 3 балла и IY степени – за 4 балла (Вихриев Б.С., Бурмистров В.М., 1986). Определяли общий срок стационарного лечения, продолжительность периода ожогового шока, сроки ИВЛ, нахождения в отделении реанимации. В динамике изучали клинические показатели - ЧСС, ЧД, температуру, ряд лабораторных показателей (количество лейкоцитов и лимфоцитов, содержание глюкозы, общего белка и альбумина в плазме крови).

Результаты экспериментальных исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Обработку полученных данных осуществляли с использованием статистического пакета “Microsoft® Excel” для ЭВМ типа IBM PC. При этом проводили

расчет значений среднего арифметического (X), среднего квадратического отклонения (δ), среднеквадратической (стандартной) ошибки среднего арифметического (m), доверительного интервала истинного среднего (IX) в исследуемой выборке с вероятностью 95 % ($p = 0,05$). Достоверность различий между полученными показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Как показало сравнение, сформированные группы оказались сопоставимы по числу наблюдений, возрасту и тяжести травмы (см. табл. 1), т.е. могут быть подвергнуты достоверному анализу.

Таблица 1. Общая характеристика сравниваемых групп (M±m)

Анализируемый показатель	**Контрольная** (нутризон)	**Опытная** (нутрикомп-стандарт и нутрикомп-диабет)
Число наблюдений	29	30
Возраст	36 ± 11	40 ± 9
Площадь ожога	33 ± 6	37 ± 8
Площадь глубокого поражения	10 ± 4	13 ± 5
Индекс тяжести поражения	73 ± 9	78 ± 7

Большинство пациентов опытной и контрольной групп перенесли проводимую энтеральную терапию удовлетворительно. Непереносимости смесей, общих аллергических реакций не отмечено.

При анализе сроков госпитализации пациентов опытной и контрольной групп установили, что на фоне нутритивной терапии с использованием смесей нутрикомп-стандарт и нутрикомп-диабет анализируемые показатели имели тенденцию к снижению. Сроки нахождения пациентов опытной группы в отделении реанимации и общем отделении имели тенденцию к снижению и оказались, соответственно, на 4 и 7 сут короче, однако различия показателей оказались недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2 - Сроки лечения обожженных в зависимости от вида нутритивной поддержки (M±m)

Средняя продолжительность периода	**Анализируемые группы**	
	Нутризон, n = 29	Нутрикомп-стандарт + нутрикомп-диабет, n = 30
Нахождение в отд. реанимации, сут.	24 ± 8	20 ± 6
Стационарное лечение, сут.	58 ± 13	51 ± 7

При оценке вероятности развития наиболее частых инфекционных осложнений ожоговой болезни (пневмонии и сепсиса) у тяжелообожженных анализируемых групп установили, что частота пневмоний у пациентов опытной группе оказалась на 25 % ниже ($p < 0,05$), чем в контроле. Вероятность септического течения ожоговой болезни не имела прямой связи с способом нутритивной терапии, т.к. различия показателей опытной и контрольной групп оказались недостоверны (см. табл. 3).

Таблица 3 - Частота развития пневмонии и сепсиса у обожженных в зависимости от способа нутритивной поддержки (M±m)

Группы сравнения	Частота пневмонии, %	Частота сепсиса, %
Нутризон, n = 29	54 ± 7	22 ± 7
Нутрикомп-стандарт + нутрикомп-диабет, n = 30	29 ± 5 [1]	18 ± 8

[1] – различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой

При лабораторной оценке уровня общего белка в плазме обожженных анализируемых групп установили, что развитие ожоговой болезни сопровождалось закономерным развитием гипопротеинемии уже в периоде ожогового шока. Установили, что в опытной группе на фоне введения смеси нутрикомп-диабет имела место тенденция к меньшей выраженности белковой недостаточности, его содержание превышало аналогичную величину в опытной группе на 4-7 г/л. Вместе с тем, достоверных различий анализируемых показателей мы не получили (p > 0,05).

Таблица 4 - Выраженность гипопротеинемии у обожженных анализируемых групп (M±m)

Группы сравнения	Содержание общего белка в плазме крови, г/л				
	При поступлении	3 сут	5 сут	7 сут	14 сут
Нутризон, n = 29	75 ± 4,1	60 ± 11,4	51±10	46 ±6,6	48 ±9
Нутрикомп-стандарт + нутрикомп-диабет, n = 30	74 ± 3,2	59 ± 9,4	55 ± 8,3	54 ± 7,2	57 ± 8,7

При исследовании динамики содержания глюкозы крови в обоих группах уже на 3 сут, т.е. независимо от способа энтеральной поддержки, была отмечена тенденция к развитию гипергликемии у обожженных. Вместе с тем, в группе, получавшей смесь нитрикомп-диабет, прослеживалась отчетливая тенденция к меньшей выраженности этого показателя. На 5 и 14 сут наблюдения различия по уровню глюкозы крови между опытной и контрольной группой оказались достоверными (p < 0,05).

Таблица 5 - Динамика уровня глюкозы у обожженных анализируемых групп (M±m)

Группы сравнения	Содержание глюкозы в крови, моль/л				
	При поступлении	3 сут	5 сут	7 сут	14 сут
Нутризон, n = 29	4,9 ± 0,6	7,1 ± 0,7	8,0 ± 0,5	7,4 ± 1,4	7,6 ± 0,8
Нутрикомп-стандарт + [1]нутрикомп-диабет, n = 30	5,1 ± 0,7	6,8 ± 0,9	6,4 ± 0,4 [1]	6,1 ± 1,1	5,3 ± 0,6

[1] – различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой

При анализе эффективности операций по восстановлению кожного покрова (аутодермопластики) существенных различий по вероятности приживления аутодермотрансплантатов после первой пластики гранулирующих ран не получено ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Эффективность аутопластики в зависимости от способа нутритивной поддержки (M±m)

Группы сравнения	Количество приживших аутотрансплантатов после первой пластики гранулирующих ран (при самостоятельном отторжении струпа), %
Нутризон, n = 22	89 ± 8
Нутрикомп-стандарт + нутрикомп-диабет, n = 26	85 ± 9

При оценке выраженности синдрома энтеральной недостаточности в виде диареи установили, что в опытной группе на 5 сут, 7, 14 сут наблюдения её частота по сравнению с контрольной группой оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$).

Интенсивность проявления синдрома энтеральной недостаточности была различной: от умеренного вздутия живота, жидкого стула 1-2 р/сут до диареи. Отметим, что в большинстве случаев энтеральная недостаточность развилась на фоне прогрессирования ожогового сепсиса, нарастающего эндотоксикоза в период ранней ожоговой токсемии и купировались со снижением уровня эндотоксикоза к 12-14-м сут соответственно.

Таблица 7 – Частота энтеральной недостаточности у обожженных анализируемых групп (M±m)

Группы сравнения	Развитие диареи, % случаев			
	3 сут	5 сут	7 сут	14 сут
Нутризон, n = 29	12 ± 4	26 ± 6	34 ± 7	31 ± 7
Нутрикомп-стандарт + нутрикомп-диабет, n = 30	4 ± 2	6 ± 2 [1]	6 ± 3 [1]	5 ± 2 [1]

[1] – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой

Интенсивность проявления синдрома энтеральной недостаточности была различной: от умеренного вздутия живота, жидкого стула 1-2 р/сут до диареи. Отметим, что в большинстве случаев энтеральная недостаточность развилась на фоне прогрессирования ожогового сепсиса, нарастающего эндотоксикоза в период ранней ожоговой токсемии и купировались со снижением уровня эндотоксикоза к 12-14-м сут соответственно.

Таким образом, несмотря на имеющиеся признаки недостаточности питания как опытной, так и контрольной группах, в группе пациентов, получавших смесь нутрикомп-диабет, в целом был более благоприятный исход и течение ожоговой болезни, о чем свидетельствует меньшая частота развития инфекционных осложнений, меньшая частота развития синдрома энтеральной недостаточности (в виде диареи), а также тенденция к снижению продолжительности стационарного лечения.

Выводы:

Нутритивная терапия является важным компонентом интенсивной терапии тяжелообожженных, её основной целью является адекватная восполнение энерготрат и пластических потребностей организма пострадавшего.

Энтеральная смесь нутрикомп-Диабет с пониженным содержанием углеводов может применяться в схеме нутритивной поддержки у ожоговых пациентов в качестве модульной смеси. Её использование относительно эффективно позволяет восполнить дефицит белка, скорректировать дефицит жиров, уменьшить избыток углеводов.

Смесь характеризуется хорошей переносимостью, небольшой частотой развития диареи. Её применение сопровождается меньшей частотой развития пневмонии у обожженных.

ЛАБОРАТОРНАЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА В ИНТЕНСИВНОЙ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ*

Торшин В.А. , к.м.н., ассистент кафедры биохимии РМАПО

Пандемия полиомиелита, охватившая различные страны мира, в том числе Данию, в начале 50-х годов 20-ого века, явилась стимулом для развития лабораторной экспресс-диагностики неотложных состояний. В изумительной книге доктора Пола Аструпа "The History of Blood Gases, Acids and Bases", написанной в соавторстве с Джоном Северингхаузом, авторы описывают массовое поступление больных полиомиелитом, осложнившимся бульбарным параличом. Несмотря на адекватный доступ кислорода через носовой катетер на фоне «кирасной вентиляции», больные погибали с признаками избыточного накопления CO2. Лечащие врачи поняли необходимость проведения принудительной вентиляции, что явилось стимулом для разработки современных респираторов. В то же время возникла необходимость контроля режимов вентиляции по уровню **pCO_2, pH, $cHCO_3$-**. С этой задачей справились первые анализаторы кислотно-основного состояния (КОС) и газов крови, разработанные совместно группой д-ра Пола Аструпа и инженерами компании «Радиометр». В первых анализаторах измерялся только один параметр **pH** с помощью созданного электрода. Вскоре Джоном Северингхаузом и Стоу был создан **pCO_2** электрод. Затем, в 1956 году Леланд Кларк разработал электрод для измерения **pO_2.**

Три измеряемых параметра: **pH, pO_2, pCO_2** являются до сих пор «золотым стандартом» лабораторной экспресс-диагностики критических состояний, в том числе, в неврологической и нейрохирургической практике.

Параметр **pH** (норма в артериальной крови 7.35-7.45 или в выражении концентрации ионов водорода 40 нмоль/л) является основным наиболее узко ранжированным параметром гомеостаза, определяющим кислотность или щелочность биологической среды. В соответствии с **законом сохранения постоянства pH** организм пытается сохранить его в пределах нормы, даже за счет сдвига других физиологических параметров.

Параметр **pCO_2** (норма в артериальной крови 40 мм.рт.ст.) – напряжение двуокиси углерода в артериальной крови; характеризует адекватность альвеолярной вентиляции по выведению из организма образующейся при метаболизме клеток CO_2. Математически параметр описывается уравнением альвеолярной вентиляции:

$$PCO_2 = \frac{VCO_2 \text{ (ml/min)} \times 0.863}{VA \text{ (l/min)}},$$

где **VA= VE- VD**

VCO_2 – количество образующейся суммарно в организме CO_2

VA – объем альвеолярной вентиляции

VE – объем минутной вентиляции

VD – объем вентиляции мертвого пространства

Поскольку в обычной клинической практике невозможно измерить **VCO_2, VA** или **VD,** в случаях, сопряженных с риском неадекватной альвеолярной вентиляции, параметр **pCO_2** должен быть измерен для диагностики состояний гипо- или гипервентиляции. В неврологической и нейрохирургической практике встречается неимоверное число ситуаций, связанных с риском неадекватной альвеолярной вентиляции:

- воздействие наркотических и седативных препаратов
- паралич дыхательного центра у больных с обширным ОНМК
- пациенты с нейромышечной патологией
- больные полиомиелитом, с лечения которых началась современная эра лабораторной экспресс-диагностики неотложных состояний
- и многие др.

В дополнение к трем параметрам «золотого стандарта» спектр ургентных анализов постепенно расширялся, например, включением следующих электролитов:

- **cK+** (норма 3,5-5,0 ммоль/л)
- **cNa+**(норма 135- 145 ммоль/л)
- **cCl-** (норма 98-106 ммоль/л)
- **iCa++(**норма 1,15-1,29 ммоль/л).

(*) - печатается при поддержке компании Radiometer (Петролаб)

Неврологические, нейрохирургические больные в критическом состоянии, безусловно, страдают от водно-электролитных нарушений. Позвольте привести лишь один пример: причиной поступления больного в коме неясной этиологии достаточно часто являются водно-электролитные нарушения с запредельной гипо- либо гипернатриемией. На конечной стадии клинически пациенты выглядят абсолютно идентично (судорожный синдром, коматозное состояние), а проводимая терапия должна быть противоположно направленной. Без измерения концентрации с Na+ больные погибают нераспознанными. При диагностике гипер- или гипонатриемии проводится патогенетическая терапия.

Мониторинг уровня **глюкозы** (норма 4-6 ммоль/л) у неврологических и нейрохирургических больных важен для оценки:

- адекватности защиты от стресса (оперативное вмешательство и т.д.)
- адекватности контроля парентерального питания
- дифференциальной диагностики при поступлении больных в коме неясной этиологии (например, кетоацидотическая кома).

Оценка кислородного статуса неврологических больных начинается, безусловно, с измерения $\mathbf{pO_2}$ в артериальной крови (норма 70-100 мм.рт.ст. при дыхании атмосферным воздухом; параметр зависит от возраста пациента). Но $\mathbf{pO_2}$, как параметр оценки адекватности газообмена кислорода на уровне легких, не дает информации о транспорте кислорода кровью к тканям и доступности кислорода для экстракции из крови в тканях организма. Эта информация может быть получена при анализе параметров «Глубокой картины кислородного статуса», концепции, разработанной датским врачом Оле Зиггаард Андерсеном. Поскольку 98% кислорода переносится кровью в связи с гемоглобином в виде $\mathbf{HbO_2}$, необходимо измерить или рассчитать следующие параметры:

- **ctHb** (норма: мужчины 8,4-10,9 ммоль/л; женщины 7,4-9,9ммоль/л)
- $\mathbf{FO_2Hb}$ (94-98%)
- $\mathbf{SO_2\%}$ (95-99%)
- $\mathbf{pO_2}$ (70-100 mmHg при дыхании атмосферным воздухом).

На основании этих параметров можно получить расчетный параметр $\mathbf{ctO_2}$ – контенс или содержание O_2 в артериальной крови (норма 16-22 мл/дл):

$$\mathbf{ctO_2 = ctHBxSO_2x\ (1- FCOHb- FmetHb) + \&O_2xpO_2}$$

Имея в наличии вышеперечисленные параметры, можно понять, что явилось причиной недостатка содержания O_2 в крови:

- низкое содержание гемоглобина в результате кровотечения или глубокой гемодилюции
- наличие в крови дисгемоглобинов, не способных переносить кислород (**COHb, MetHb)**
- глубокая гипоксемическая гипоксия с низким $\mathbf{pO_2}$ (меньше 50 мм.рт.ст.) и соответственно низким значением $\mathbf{SO_2\%}$.

Полученная информация также диктует применение адекватных методов коррекции доставки кислорода кровью к тканям. Информацию о доступности кислорода для тканей предоставляет такой расчетный параметр как **p50** – напряжение полунасыщения (норма 24-28 мм.рт.ст.). **p50** несет информацию о положении кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) и ,соответственно, об аффинитете или плотности связи гемоглобина с кислородом. Низкий уровень **p50** говорит о сдвиге КДО влево и повышении аффинитета гемоглобина к кислороду, то есть затруднении отдачи его в тканях. К подобному сдвигу приводят респираторный и метаболический алкалоз, наличие дисгемоглобинов в крови, гипотермия, снижение 2,3-ДФГ. Повышение **p50** > 28 мм.рт.ст. соответствует сдвигу КДО вправо с облегчением отдачи кислорода в тканях (респираторный и метаболический ацидоз, гипертермия, увеличение 2,3-ДФГ).

Результирующим маркером наличия кислородной задолженности тканей является уровень **лактата** в крови (норма до 1,5 ммоль/л). Уровень лактата также является инструментом оценки адекватности проводимой терапии у критического больного (снижение уровня лактата) или маркером неблагоприятного исхода (повышение уровня лактата, несмотря на проводимую интенсивную терапию). В конце раздела, посвященного оценке кислородного статуса, хотелось бы упомянуть о ценности измерения фракций дисгемоглобинов **COHb и MetHb** в токсикологической практике при отравлении моноксидом углерода или метгемоглобинобразующими субстанциями. Фракции **COHb и MetHb** (норма до 1,5-2,0%) измеряются в течение одной минуты измерительного цикла современного газоанализатора наряду с другими параметрами оценки критического больного в той же самой микропробе цельной крови.

Перечисленные в статье параметры показывают огромный путь, который прошла лабораторная экспресс-диагностика неотложных состояний за последние 50 лет. И это не предел. Появляются новые уникальные технологии. Продолжает расширяться спектр измеряемых и расчетных параметров, что позволяет более полно и адекватно оценить состояние критического больного.

Обзор рекомендаций по лечению больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, предложенных международной организацией*

«Движение за выживаемость больных тяжелым сепсисом»

(Surviving Sepsis Campaign /SSC/)

Тяжелый сепсис остается актуальнейшей проблемой современной медицины, прежде всего, за счет сохраняющейся высокой летальности и достаточно широкого распространения данного осложнения. Мультифакторность патогенетической составляющей, отсутствие маркеров заболевания и высокий риск смертельного исхода чрезвычайно осложняют ведение таких больных, а результаты лечения зачастую остаются неудовлетворительными. В связи с этим продолжаются попытки различных медицинских сообществ суммировать накопленный международный опыт терапии тяжелого сепсиса и дать оценку клинической эффективности существующих в настоящее время методов лечения.

Ниже приведено краткое изложение рекомендаций, полностью опубликованных «Движением за выживаемость больных сепсисом» в журнале Critical Care Medicine в 2004 году[1]. «Движение» объединяет специалистов по интенсивной терапии и лечению инфекций из 11 международных организаций Европы, США и Австралии, главной целью которых является развитие знаний о тяжелом сепсисе и улучшение результатов его лечения. Все приведенные положения распределены авторами по степени доказанности от высшей «А» - до наименьшей «Е». Рекомендации, основанные на клинических доказательствах, будут обновляться участниками Движения ежегодно или чаще по мере получения новых данных. Данные рекомендации могут представлять интерес для отечественных специалистов, связанных с лечением больных с тяжелым сепсисом, прежде всего реаниматологов, хирургов, пульмонологов и врачей других специальностей.

Раннее начало интенсивной терапии

Интенсивная терапия должна начинаться немедленно при выявлении у больного гипотензии или повышения концентрации лактата плазмы крови *(Степень D)*.

Интенсивная терапия направлена на достижение следующих показателей:

- Центральное венозное давление (ЦВД): 8-12 мм рт. ст.
- Среднее артериальное давление ($АД_{сред}$): ≥ 65 мм рт ст.
- Выделение мочи: ≥0,5 мл·кг·час
- Насыщение гемоглобина центральной венозной (нижняя полая вена) или смешанной венозной крови кислородом (Sat_vO_2) ≥70%.

Если не удается достичь Sat_vO_2 70% при ЦВД 8-12 мм рт ст., то необходима трансфузия эритромассы до достижения уровня гематокрита ≥30% и/или введение добутамина в дозе до 20 мкг·$кг^{-1}$·$мин^{-1}$.

Диагностика

До назначения антибиотиков возьмите на посев образцы крови чрескожно и через внутрисосудистые катетеры, установленные более 48 часов назад. При необходимости производится забор церебро-спинальной жидкости, мочи, мокроты и др. *(Степень D)*.

(*) - печатается при поддержке компании “Лилли”

Антибиотики

В/в введение антибиотиков должно быть начато в течение часа с момента диагностирования тяжелого сепсиса *(Степень E)*.

Назначьте один или два препарата, активных в отношении бактериальных или грибковых возбудителей. Определите чувствительность микроорганизмов к антибиотикам *(Степень D)*.

Пересмотрите антибактериальную терапию через 48-72 часа с целью перехода на препарат более узкого спектра действия, наиболее эффективный в отношениии возбудителя сепсиса у данного больного *(Степень E)*.

Используйте комбинированную терапию у больных с нейтропенией или при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой *(Степень E)*.

Если развившийся клинический синдром связан с неинфекционной причиной, то антимикробная терапия должна быть прекращена *(Степень E)*.

Контроль источника инфекции

Пациент должен быть обследован для установления локализации и проведения санации источника инфекции, включая дренирование абсцессов или некрэктомию. Экстренная санация источника микробной контаминации производится после проведения адекватных реанимационных мероприятий *(Степень E)*.

Внутрисосудистый катетер, являющийся потенциальным источником инфекции, должен быть немедленно удален после обеспечения сосудистого доступа в другой зоне *(Степень E)*.

Инфузия

(См. рекомендации по ранней интенсивной терапии)

Используйте коллоидные или кристаллоидные растворы. Инфузия жидкости у больных с подозрением на неадекватную тканевую перфузию должна осуществляться в объеме 500-1000 мл кристаллоидов или 300-500 мл коллоидов в течение 30 минут и повторяться, если АД или мочеотделение не увеличились и нет признаков перегрузки сосудистого русла *(Степень E)*.

Вазопрессоры

Начните введение вазопрессоров, если инфузионная терапия не восстанавливает АД и перфузию органов, и применяйте их до получения эффекта от инфузионной терапии *(Степень E)*.

Препаратами выбора являются норадреналин и допамин, вводимые через центральный венозный катетер *(Степень D)*. Не используйте с целью ренопротекции низкие дозы допамина *(Степень B)*.

Пациентам, требующим назначения вазопрессоров, как можно скорее должен быть установлен артериальный катетер *(Степень E)*.

Возможно использование вазопрессина (0,01-0,04 ед/мин) у пациентов с шоком, резистентным к адекватной инфузионной терапии и высоким дозам вазопрессоров *(Степень E)*.

Инотропы

При низком сердечном индексе (СИ), несмотря на адекватную инфузионную терапию, может использоваться добутамин. Терапия вазопрессорами продолжается до достижения $АД_{сред}$ 65 мм рт.ст. или выше *(Степень Е)*. Повышение СИ для достижения произвольно заданного уровня, не рекомендуется *(Степень А)*.

Стероиды

Введение кортикостероидов (гидрокортизон 200-300 мг/день, разделенное на 3-4 введения или в виде длительной инфузии в течение 7 дней) рекомендуется, если несмотря на адекватную инфузию требуется назначение вазопрессоров *(Степень С)*.

Опции:

Стимуляционный тест с адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Если после введения 250 мкг АКТГ через 30-60 мин наблюдается повышение уровня кортизола >9 мкг/дл, кортикостероиды отменяются *(Степень Е)*.

Уменьшите дозу стероидов после разрешения септического шока. Допустимо постепенное снижение дозы. Возможно добавление к схеме с гидрокортизоном флудрокортизона (50мкг внутрь 4 раза в день) *(Степень Е)*.

Ежедневные дозы кортикостероидов для лечения септического шока не должны превышать 300 мг гидрокортизона *(Степень А)*. Не применяйте кортикостероиды для лечения сепсиса без септического шока, если нет иных показаний для гормонотерапии *(Степень Е)*.

Рекомбинантный человеческий активированный протеин С (rhAPC)

rhAPC рекомендуется больным с высоким риском смерти и при отсутствии абсолютных противопоказаний, связанных с риском кровотечения или относительными противопоказаниями, которые перевешивают потенциальную пользу от применения rhAPC *(Степень В)*.

Больные с высоким риском смерти:

- APACHE II ≥ 25, *или*
- Сепсис-индуцированная полиорганная недостаточность , *или*
- Септический шок, *или*
- Сепсис-индуцированный острый респираторный дистресс синдром

Как только пациент отнесен в группу высокого риска смерти, необходимо как можно скорее начинать лечение rhAPC.

Препараты крови

Если восстановлена тканевая перфузия и отсутствуют тяжелая сердечная патология и/или острое кровотечение, переливание эритромассы выполняется при снижении гемоглобина менее 7,0 г/дл (70 г/л) - до достижения уровня 7,0-9,0 г/дл *(Степень В)*.

Использование свежезамороженной плазмы для корректировки отклонений лабораторных показателей системы гемокоагуляции при отсутствии кровотечения или при планировании инвазивных процедур не рекомендуется *(Степень Е)*.

Эритропоэтин при сепсис-индуцированной анемии не показан, но может применяться по другим показаниям. Не применяйте антитромбин *(Степень В)*.

Трансфузия тромбоцитов необходима, если их количество менее 5000/мм^3 (5Ч10^9/л), независимо от наличия кровотечения. Трансфузия тромбоцитов может быть назначена, если их число составляет 5000-30000/мм^3 (5-30Ч10^9/л) и имеется значительный риск кровотечения или планируется операция или выполнение инвазивных манипуляций *(Степень Е)*.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) при сепсис-индуцированном остром повреждении легких (ОПЛ) и ОРДС

При ОПЛ/ОРДС необходимо избегать высокого дыхательного объема (ДО), сопровождающегося высоким давлением в конце вдоха. Необходимо снижение ДО в течение 1-2 часов до низкого значения (6 мл/кг расчетной массы тела) вместе с поддержанием давления в конце вдоха <30 см H_2O *(Степень В)*.

При необходимости, минимизируйте давление в конце вдоха и ДО путем увеличения $PaCO_2$ свыше нормального *(Степень С)*.

Установите минимальное положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), чтобы предотвратить коллапс легкого. ПДКВ устанавливается на основании выраженности дефицита оксигенации и регулируется по показателю концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2). Возможна также регуляция ПДКВ в соответствии с измерениями податливости грудной клетки на выдохе (торакопульмональный комплайнс) *(Степень Е)*.

Если нет противопоказаний, то для предотвращения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии больные на ИВЛ должны сохранять положение полусидя (с головным концом кровати поднятым до 45°С *(Степень С)*

Больные на ИВЛ должны не менее 1 раза в день переводиться на пробное самостоятельное дыхание с целью оценки возможности ухода от ИВЛ. Варианты перевода на самостоятельное дыхание включают использование низкого уровня режима поддержки давления при наличии постоянного положительного давления в воздушных путях, равного 5см H_2O или использование Т-контура. Перед переводом на пробное самостоятельное дыхание больные должны соответствовать следующим критериям: а) находятся в сознании; б) гемодинамически стабильны (не нуждаются в вазопрессорах); в) отсутствуют новые потенциально серьезные заболевания; г) низка зависимость от параметров ИВЛ и ПДКВ; д) требуют уровня FiO_2, обеспечиваемого использованием лицевой маски или назального катетера. Если перевод на спонтанное дыхание успешен, следует рассмотреть вопрос об экстубации *(Степень А)*.

Седация, обезболивание и нейромышечная блокада

У больных в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ, используйте соответствующие методики, учитывающие цель седации и применение стандартизованной субъективной шкалы оценки седации *(Степень В)*.

Прерывистая болюсная или постоянная инфузионная седация с ежедневными перерывами, пробуждением больного и переоценкой дозы являются рекомендуемыми методами и проводятся до достижения заранее определенных критериев эффективности, определяемых по шкале седации *(Степень В)*.

Следует, по возможности, избегать назначения нейромышечных блокаторов . Если нейромышечные блокаторы необходимо вводить более длительно, чем в течение первых 2–3 часов ИВЛ, то следует использовать либо прерывистое болюсное введение, либо длительную инфузию с мониторингом глубины блокады 4 раза в сутки *(Степень E)*.

Контроль уровня глюкозы

После первоначальной стабилизации больных, поддерживайте уровень глюкозы в крови <150 мг/дл (8,3 ммоль/л). Используйте постоянную инфузию инсулина и глюкозы. До стабилизации уровня глюкозы необходим мониторинг каждые 30-60 минут, в дальнейшем мониторинг должен осуществляться каждые 4 часа *(Степень D)*.

Почечная заместительная терапия

Длительная вено-венозная гемофильтрация (ДВВГ) и прерывистый гемодиализ считаются равноэффективными. ДВВГ обеспечивает более легкое соблюдение баланса жидкостей у гемодинамически нестабильных пациентов *(Степень B)*.

Инфузия бикарбонатов

Не рекомендуется назначение бикарбонатов в целях улучшения гемодинамики или уменьшения потребности в вазопрессорах при наличии индуцированной гипоперфузией молочной ацидемии с pH<7,15 *(Степень C)*.

Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ)

Используйте низкие дозы нефракционированного либо низкомолекулярных гепаринов. Если гепаринотерапия противопоказана, применяйте механические профилактические средства, за исключением случаев, когда они не применимы по причине заболеваний периферических сосудов. При высоком риске ТГВ рекомендуется комбинация фармакологических и механических средств профилактики *(Степень A)*.

Профилактика стрессорных язв

Должна проводиться у всех больных с тяжелым сепсисом. Предпочтительно применение блокаторов H_2 гистаминовых рецепторов *(Степень A)*.

Решение об объеме поддержки жизненно важных функций

Планирование лечебной помощи, включая анализ вероятных исходов, должно включать обсуждение лечения с больными и их семьями. Возможные исходы должны быть озвучены и реалистичны *(Степень E)*.

Литература

1. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock R. Phillip Dellinger, Jean M. Carlet, Henry Masur // Crit Care Med 2004 Vol. 32, No. 3 pp 858-873

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА МЕТОДОМ РАЗВЕДЕНИЯ ИНДИКАТОРА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Хоефт (Бонн, Германия)

Начиная с момента введения в 1971 г. в клиническую практику катетера Сван-Ганса [1], измерение сердечного выброса все еще остается основным методом мониторинга при коррекции гемодинамических расстройств у больных отделений интенсивной терапии. Хотя результаты влияния катетеризации легочной артерии на исход были разочаровывающими [2], достойной альтернативы термодилюционным методам на сегодняшний день не существует. Ни один из альтернативных подходов, позволяющих получить необходимые физиологические данные, не прошел достаточной сравнительной оценки и не получил широкого клинического распространения.

Таким образом, термодилюционный метод измерения сердечного выброса остается золотым стандартом [3], независимо от того, используется ли с этой целью катетер Сван-Ганца или транспульмональная термодилюция. В последнем случае, холодный раствор-индикатор вводится в правое предсердие, а построение термодилюционной кривой основано на анализе температуры крови в магистральной артерии. Транспульмональный метод с недавних пор становится все более популярным в клинической практике, в частности, в Европе.

В принципе, для реализации дилюционного метода определения СВ могут быть использованы различные индикаторы: «холодовой» индикатор (термодилюция), красители (индоцианин зеленый, ICG) и прочие нетоксичные субстанции, изменение концентрации которых может быть отслежено *in vivo* (например, литий). На сегодняшний день в большинстве случаев для определения СВ используется термодилюция. Применение ICG и лития ограничено и не играет значимой клинической роли.

Теоретические основы метода разведения индикатора для измерения сердечного выброса

Основной принцип измерения сердечного выброса соответствует аксиоме сохранения массы и энергии (рисунок 1). Если определенное количество индикатора $M_{вх}$ вводится в правое предсердие, то же его количество должно поступать далее с током крови ($M_{вых}$) при условии, что значительные потери индикатора отсутствуют ($M_{вх} = M_{вых}$). Количество введенного индикатора обычно является известным, например, определенное количество красителя или термоиндикатора («отрицательный теплоноситель»). Количество термоиндикатора равно объему вводимого болюсом раствора (инъектата), помноженному на разность между температурой инжектата и крови:

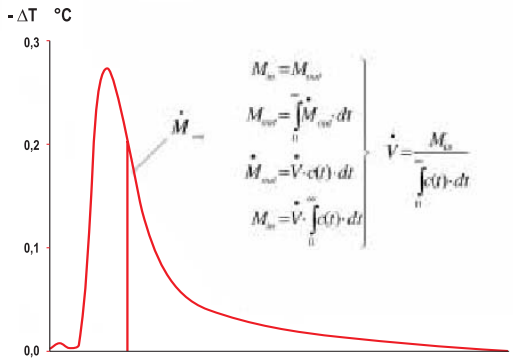
$$M_{вх} = V_{инж} (T_{крови} - T_{инж})$$

Для измерения сердечного выброса в точке, отстоящей по направлению тока крови от места введения индикатора, анализируется изменение концентрации индикатора во времени. Поскольку количество вещества, растворенного в жидкости, есть ни что иное, как произведение ее объема на концентрацию индикатора, количество индикатора, проходящее мимо точки измерения (детекции) представляет собой производное от концентрации (c(t)) и объема крови, которые миновали точку детекции за взятый интервал времени. Хотя изменение объема во времени соответствует потоку (V), в случае, когда точка детекции находится ниже по току крови от места введения индикатора (правое предсердие, правые отделы сердца выступают в роли камеры смешения), значение потока становится эквивалентом сердечного выброса. В условиях *in vivo* после болюсного введения инъектата происходит его смешивание и распределение в правом желудочке. В связи с этим, концентрация инъектата в точке детекции будет непостоянной по времени. В результате этого возникает типичная кривая дилюции индикатора (рисунок 1). Для расчета количества введенного индикатора

необходимо целиком оценить концентрационную кривую в точке детекции, рассчитать площадь под кривой дилюции индикатора и сердечный выброс. Переставив местами переменные этого уравнения, мы можем утверждать, что сердечный выброс равен соотношению количества введенного индикатора ($M_{вх}$) и площади под кривой дилюции.

Следующей проблемой измерений *in vivo* является рециркуляция индикатора. Этот феномен типичен для кривых разведения красителей и не столь значим в случае использования термоиндикатора. Кривые дилюции индикатора обычно подвергаются усечению до момента, когда возможно возникновение рециркуляции и математически экстраполируются к идеальным условиям. Большинство мониторов для расчета СВ реализуют алгоритм экстраполяции путем моделирования (достраивания) участка экспоненциального убывания нисходящей части как продолжение отрезка, лежащего между 70% и 30% максимальной высоты кривой дилюции.

РИСУНОК 1.



Очевидно, что предложенный принцип измерения сердечного выброса может работать, если введение индикатора выполнено в правое предсердие, а измерение его концентрации производится в непосредственной близости от камеры смешения (сразу по ходу кровотока за правым желудочком), то есть в стволе легочной артерии, пропускающем весь минутный объем кровообращения. Однако в реальной клинической практике точки детекции концентрационной кривой расположены в отдалении от места введения – в бронхиальных ветвях легочной артерии или еще дальше – в бедренной артерии. Не происходит ли потерь индикатора в результате разветвления сосудистого русла по мере удаления от сердца? Основываясь на интуиции, клиницист может предположить, что количественное измерение возможно лишь при прохождении мимо точки детекции всего объема индикатора. К счастью, это не так. Разветвление кровеносного сосуда действительно разделяет объем сердечного выброса на фракции, соответствующие скорости кровотока в данном сосуде. Однако этот процесс не влияет на концентрацию индикатора в крови: она остается постоянной до и после точки разветвления сосудов. Таким образом, после последовательного прохождения нескольких точек разветвления сосудов возможна депрессия дилюционной кривой: она становится более уплощенной и длинной, но площадь под ней не изменяется и не зависит от точки детекции.

Тем не менее, при проведении термодилюции, в частности, транспульмональной, необходимо принимать в расчет так называемые потери индикатора. Теоретически, при использовании «холодового индикатора» возможны потери «отрицательного теплоносителя» на уровне дыхательной системы – при прохождении индикатора через легочное сосудистое русло. Однако, как это было показано Bock *и соавт.* в экспериментальной модели, а также von Spiegel и Hoeft у пациентов, потери тепла при легочном прохождении минимальны и могут не учитываться в клинической практике.

Когда показано измерение сердечного выброса?

После эпохального исследования Connors, возник вопрос о том, существуют ли вообще какие-либо показания к измерению СВ у пациентов в целом? В работе было показано, что использование при критических состояниях катетера Сван-Ганца может ухудшать исход заболевания. Подобное заключение явилось тяжелым разочарованием для специалистов, работающих в области интенсивной терапии. На самом деле, вплоть до сегодняшнего дня не существует четко очерченных и доказательно подтвержденных показаний к применению катетера Сван-Ганца для измерения СВ. Тем не менее, в определенных ситуациях этот вид мониторинга может считаться полезным. При общем подходе к проблеме СВ должен всегда измеряться при необходимости более или менее агрессивного воздействия на состояние гемодинамики пациента:

1. Нестабильность гемодинамики, требующая введения большого объема инфузионных сред и/или вазопрессорной поддержки;
2. Признаки персистирующей тканевой гипоксии, например, повышение концентрации лактата без тенденции к спонтанному разрешению;
3. Сепсис или синдром системного воспалительного ответа (ССВО) с явлениями недостаточности кровообращения;
4. Сепсис или ССВО с явлениями полиорганной недостаточности;
5. Дыхательная недостаточность, требующая агрессивной респираторной поддержки.

Катетеризация легочной артерии или PiCCO®?

Во многих лечебных учреждениях методом выбора при проведении развернутого гемодинамического мониторинга стала транспульмональная дилюция индикатора, которая требует установки снабженного термистором катетера в плечевую, подмышечную или (в большинстве случаев) бедренную артерию. Подобный выбор определяется рядом причин:

1. У большинства пациентов, независимо от типа мониторинга требуется катетеризация артериального русла (инвазивный мониторинг АД). Таким образом, использование артериального катетера с термистором не повышает или незначительно повышает риск и инвазивность проводимого мониторинга.
2. В сравнении с катетеризацией легочной артерии, метод делает возможным измерение объемных индексов центральной гемодинамики, таких как внутригрудной объем крови (ВГОК) и глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО). Кроме того, методика позволяет количественно оценить содержание жидкости в интерстиции легких (внесосудистая вода легких, ВСВЛ). ВСВЛ считается ценным патофизиологическим параметром у пациентов с ОРДС и прочими формами отека легких.
3. Измерения просты в исполнении и могут быть интерпретированы на интуитивном уровне, что особенно важно для молодых и обучающихся специалистов.
4. Сердечный выброс и вариабельность ударного объема являются дополнительными показателями чувствительности системы кровообращения к объемной нагрузке и могут непрерывно отслеживаться за счет анализа формы артериальной пульсовой волны.

Тем не менее, считается, что в некоторых случаях катетеризация легочной артерии может давать определенные преимущества:

1. При клинически значимой легочной гипертензии, например, у всех

пациентов, кому с лечебной целью назначается оксид азота. У этой категории пациентов, обычно в случаях тяжелого течения ОРДС, мониторинг обычно проводится при помощи сочетания катетеризации легочной артерии и PiCCO метода.

2. Пациенты, поступающие в ОИТ с предварительно установленным катетером Сван-Ганца (обычно после кардиохирургических вмешательств).

Цели терапии

Какие же конечные цели терапии мы ставим в клинических условиях? Физиологическая задача сердечно-сосудистой системы состоит в обеспечении достаточной перфузии тканей и органов с целью поддержания их относительной потребности в кислороде и биологических субстратах. Интуитивно, при коррекции гемодинамики мы, разумеется, стремимся к достижению нормальных физиологических показателей. Согласно правилу пяти пальцев, можно рекомендовать следующие цели терапии:

Артериальное перфузионное давление:	САД > 70 мм рт. ст.
Сердечный выброс:	СВ > 3,0 л/мин/м^2
Ударный объем:	ИУО > 40 мл/м^2
Волемический статус:	
a) Глобальный конечно-диастолический объем:	ГКДО > 680 мл/м^2
b) Внутригрудной объем крови:	ВГОК > 850 мл/м^2
c) Вариабельность ударного объема:	ВУО < 10%
Внесосудистая вода легких:	ВСВЛ < 7,0 мл/кг

Объемные параметры

В большинстве клинических ситуаций первое место среди важнейших задач терапии занимает оптимизация волемического статуса. Поскольку катехоламины и вазопрессоры могут неблагоприятно влиять на спланхнический кровоток, а также распределение перфузии на уровне микроциркуляторного русла, необходимо стремиться к минимизации фармакологической агрессии в ходе нормализации гемодинамики. И, наоборот, для минимизации применения инотропов и вазопрессоров требуется максимально возможное устранение дефицита жидкости. Логичным следствием этого постулата является вопрос: «Какой объем инфузионной терапии максимально возможен?». В целом, в случае снижения ВГОК ниже 850 мл/м^2 или ГКДО ниже 680 мл/м^2 у пациента может быть констатирована гиповолемия. Тип восполняющих инфузионных сред определяется прочими критериями, такими как, например, концентрация гемоглобина и т.д. Конечные цели инфузионной терапии зависят от состояния пациента и должны рассматриваться на индивидуальной основе. Очевидно, что у больного с отеком легких направление терапии будет корректироваться в попытке удержать волемический статус на «сухой стороне». С другой стороны, при сепсисе в большинстве случаев можно достигнуть улучшения состояния больных при увеличении объема инфузионной нагрузки. Среди прочих клинических критериев (диурез, динамика концентрации лактата в плазме) необходимо отметить вариабельность ударного объема, которая может служить показателем чувствительности к инфузионной терапии [4]. Внесосудистая вода является еще одним лимитирующим параметром, который может повышать безопасность терапии. В случаях, когда значение ВСВЛ не повышено, проведение инфузионной терапии представляется менее рискованным компонентом интенсивной терапии.

Вазопрессоры и катехоламины

Если значительное увеличение производительности сердечно-сосудистой системы не может быть достигнуто исключительно за счет восполнения дефицита объема, возникает необходимость в применении препаратов вазопрессорного ряда или катехоламинов. В этой связи наиболее важным представляется принцип, гласящий, что «поток важнее, чем давление». Еще одним серьезным требованием является исключение тахикардии, в случаях, когда это представляется возможным. Таким образом, главной целью терапии является обеспечение адекватного ударного объема (ИУО выше 40 мл/м^2). Оптимизация УО и наполнения камер сердца являются неразрывными компонентами стабилизации гемодинамики. Этот подход лежит на пути достижения адекватной фракции изгнания. Интересно, что обеспечение адекватной фракции изгнания с теоретической точки зрения является идеальным подходом, позволяющим оптимизировать производительность сердечно-сосудистой системы. В чрезвычайно интересной, но не менее сложной работе Robotham J.L. и соавт [5] провели изящный анализ физиологического значения фракции изгнания в контексте артерио-вентрикулярного сопряжения, механической эффективности и производительности миокарда. Авторы пришли к заключению, что «…фракция изгнания представляется высоко эффективным и интегральным показателем конечной способности сердечно-сосудистой системы к компенсации нарушений любой из трех критических переменных, определяющих производительность сердца – преднагрузки, постнагрузки и сократимости».

Литература

1. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am J Cardiol. 1971 Apr;27(4):392-6.
2. Connors AF Jr, Speroff T, et al.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA. 1996 Sep 18;276(11):889-97.
3. Bernard GR, Sopko G, et al.: Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus Statement. JAMA. 2000 May 17;283(19):2568-72.
4. Michard F, Teboul JL.: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. Chest. 2002 Jun;121(6):2000-8
5. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y.: Ejection fraction revisited. Anesthesiology. 1991 Jan;74(1):172-83.

ВЛИЯНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТЕЛА НА ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННОЕ СООТНОШЕНИЕ

Горан Хеденштерна (Упсала, Швеция)

Интерес к положению тела и позиционной терапии возник, когда было показано, что перемещение пациента из положения на спине в положение ничком (на животе – prone position) при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) часто сопровождается улучшением оксигенации. Выяснилось, что изменение положения тела может быть ценным приемом, позволяющим улучшить газообмен у больных с критическими нарушениями дыхания. Положение на боку (латеральное) с расположением интактного легкого внизу является распространенным методом терапии пациентов с однолегочным поражением. В свою очередь, при двустороннем поражении легких предпринимались попытки использовать комбинацию положения на боку с созданием селективного ПДКВ в нижележащем легком. Часто наблюдаемое улучшение оксигенации заставляет нас задаваться вопросом: какие механизмы лежат в основе этого феномена?

Здоровый человек в сознании

Распределение вентиляции

При вдыхании воздуха его распределение в легких происходит неравномерно. Во время спокойного дыхания большая часть воздуха поступает в нижние, зависимые (здесь – расположенные ниже по отношению к поверхности земли – *прим. перев.*), т.е. в базальные диафрагмальные отделы при положении стоя или сидя и в дорсальные отделы при положении на спине (рис. 1). В положении на спине должна увеличиваться вентиляция передних отделов легких и уменьшаться поступление воздуха к дорсальным. Причиной этого явления, которое, как кажется на первый взгляд, носит гравитационный характер, является комбинированный эффект нелинейного соотношения «давление-объем» и снижение транспульмонального давления (Ptp) вниз по ходу оси легких (Ppt = давление в дыхательных путях–плевральное давление). В положении стоя на апикальные отделы легких воздействует более высокое транспульмональное давление, чем на зависимые базальные зоны. Таким образом, верхние и нижние области легких соответствуют различным уровням кривой «давление-объем» (рис. 1). Во время фазы вдоха плевральное давление снижается, что при одинаковом градиенте транспульмонального давления ведет к усилению инфляции нижележащих областей легких по сравнению с вышележащими (допуская, что изменение плеврального давления в плевральной полости происходит равномерно) [1].

При перемещении тела из вертикального положения (стоя) в положение лежа на спине, на боку или на животе происходит уменьшение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) на 0,7-0,8 л. При этом ФОЕ в среднем уменьшается до значения в 2,5 л (возможны значительные вариации этих изменений, зависящие от пола, возраста и сложения пациента). Падение ФОЕ способствует развитию феномена закрытия дыхательных путей в зависимых легочных зонах. Это естественный феномен, который возникает во время выдоха; при последующем вдохе дыхательные пути вновь раскрываются. Чем старше человек, тем выше вероятность закрытия дыхательных путей во время дыхания [2].

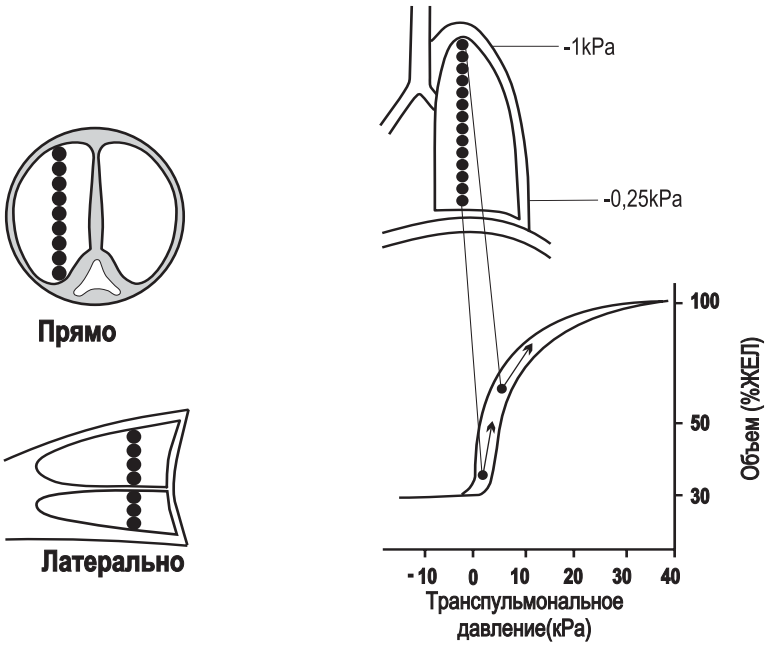


Рисунок 1.

Статическая кривая «давление объем». Обратите внимание на более высокий градиент объема при данном изменении давления при низких легочных объемах и снижение изменений объема при высоких объемах вентиляции. Зависимые и независимые отделы легких (задние и передние – в положении на спине, каудальные и апикальные – в положении стоя, нижележащее и вышележащее легкое – в положении на боку, соответственно) соответствуют различным участкам кривой «давление-объем». Это явление объясняется вертикальным градиентом плеврального давления с более низким (более «отрицательным») давлением в верхних зонах. В свою очередь, это сопровождается возникновением повышенного транспульмонального давления (давление в дыхательных путях минус плевральное давление) в вышележащих зонах. С другой стороны, вентиляция распределяется в сторону нижележащих областей, что и может быть спроецировано с пологой части кривой «давление-объем» и выражено в длине вектора, идущего вдоль оси объема.

Развития этого феномена можно ожидать в 65-70 лет при положении человека стоя и уже в возрасте 50 лет в горизонтальном положении. Таким образом, феномен закрытия дыхательных путей ведет к снижению вентиляции зависимых зон легких. Поскольку легочной кровоток преимущественно направляется в сторону зависимых зон, может возникать нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений (ВПС).

Снижение ФОЕ достигает наибольшего значения в положении Тренделенбурга и положении с наклоненным головным концом, что связано с краниальным смещением диафрагмы. Подобные положения могут также сопровождаться более выраженным падением артериальной оксигенации.

Легочной кровоток

Легочный кровоток определяется движущим давлением и сосудистым сопротивлением. Давление в легочной артерии повышается вниз по вертикали, что является результатом нарастания гидростатического давления по направлению от верхних отделов легких к нижним. Таким образом, в вышележащих отделах легких движущее давление будет ниже и иногда при положении стоя стремится к нулю на уровне апикальных отделов. Более того, при

повышении альвеолярного давления, что может наблюдаться при вентиляции с положительным давлением, оно может превышать давление в легочной артерии, что ведет к сдавлению легочных капилляров. В этих условиях кровоток в сосудах прекращается (зона I в соответствии с номенклатурой, предложенной West и соавт. [3]). Если двигаться вниз давление в легочной артерии начинает превышать давление в альвеолах (зона II), еще ниже как артериальное, так и венозное давление в сосудах легких превышают давление в альвеолах (зона III). Нарастающее по направлению вниз движущее давление повышает перфузию и распределяет кровоток преимущественно в сторону зависимых областей. Подобная гравитационная ориентация кровотока ведет к преобладающему усилению кровотока каудальных областей – в положении стоя, дорсальных – в положении лежа на спине, нижележащего легкого – в положении на боку и передних (вентральных) отделов в положении на животе. Грубо говоря, распределение кровотока и вентиляции носит сходный характер.

В экспериментах на собаках исследователи из клиники Мейо и, несколько позже, Сиэтла обнаружили, что вертикальное распределение легочного кровотока носит довольно равномерный характер и не изменяется при перемещении из положения на спине в положение на животе [4]. Этот факт заставил исследователей из Сиэтла сделать вывод, что гравитационные силы не играют значимой роли в распределении перфузии. Эта же исследовательская группа показала, что перфузия на отдельно взятом вертикальном уровне распределена неравномерно в горизонтальной (изогравитационной) плоскости, при этом степень негомогенности значительно превышала таковую в вертикальном направлении [5]. Это позволяет сделать предположение о существовании морфологических и/или функциональных различий сосудов легких, что, возможно, играет более значимую роль в распределении кровотока, чем гравитационные силы. В своей гипотезе авторы утверждают, что кровоток в легких варьирует в зависимости от области, и вариации эти увеличиваются параллельно уменьшению размера легочной единицы на исследуемом уровне (легочная единица – функционально самостоятельная группа альвеол, имеющих изолированную респираторную бронхиолу и сосуды, *прим. перев*). Кроме того, могут существовать региональные различия сосудистого сопротивления. Так, сосудистое сопротивление, вероятно, ниже в дорсальных областях легких лошади и выше в передних их отделах [6]. Это явление также влияет на распределение кровотока и противостоит эффекту гравитации. В какой степени подобные закономерности распределения кровотока характерны для легких человека остается неясным.

Вентиляционно-перфузионное соотношение (соответствие)

Поскольку вентиляция и перфузия увеличиваются по направлению от вышележащих отделов легких к нижележащим, соотношение вентиляции и перфузии остается постоянным и не зависит от гравитационных воздействий. В норме ВПС близко к 1. В верхних отделах легких этот показатель может достигать 4-5, то есть вентиляция превышает перфузию в 4-5 раз. В нижних отделах ВПС обычно колеблется от 0,6 до 0,8, что указывает на относительную гиповентиляцию. В первом случае мы имеем дело с эффектом близким по своей сути к вентиляции мертвого пространства (вентиляция «впустую»). Избыточный кровоток в нижних отделах обуславливает неполную оксигенацию артериальной крови. Также существует несоответствие на изогравитационном уровне, которое может превышать таковое в гравитационном направлении. Однако, механизмы этого феномена остаются невыясненными.

Общая анестезия

Распределение вентиляции

Наряду со снижением ФОЕ, которое наблюдается в горизонтальном положении, анестезия вызывает дальнейшее падение этого показателя до уровня 0,4-0,5 литра. В этом случае значение ФОЕ начинает приближаться к остаточному объему легких в состоянии

бодрствования. Подобное значение ФОЕ является неестественным, что можно продемонстрировать путем совершения максимального выдоха с последующей попыткой продолжать дыхание на этом уровне. Снижение ФОЕ развивается как на фоне спонтанного дыхания, так и в случае ингаляционной или внутривенной анестезии [7]. Миорелаксация и ИВЛ не вызывают дальнейшего снижения ФОЕ. Таким образом, анестетики, в целом, снижают тоническую мышечную активность даже на фоне сохраненного спонтанного дыхания. Снижение мышечного тонуса является причиной падения ФОЕ.

Падение ФОЕ во время анестезии провоцирует закрытие дательных путей. Можно ожидать развития этого феномена у практически всех взрослых пациентов, находящихся в положении на спине (обычно, у пациентов старше 30-35 лет). Кроме того, на фоне анестезии у 90% пациентов возникают ателектазы [8].

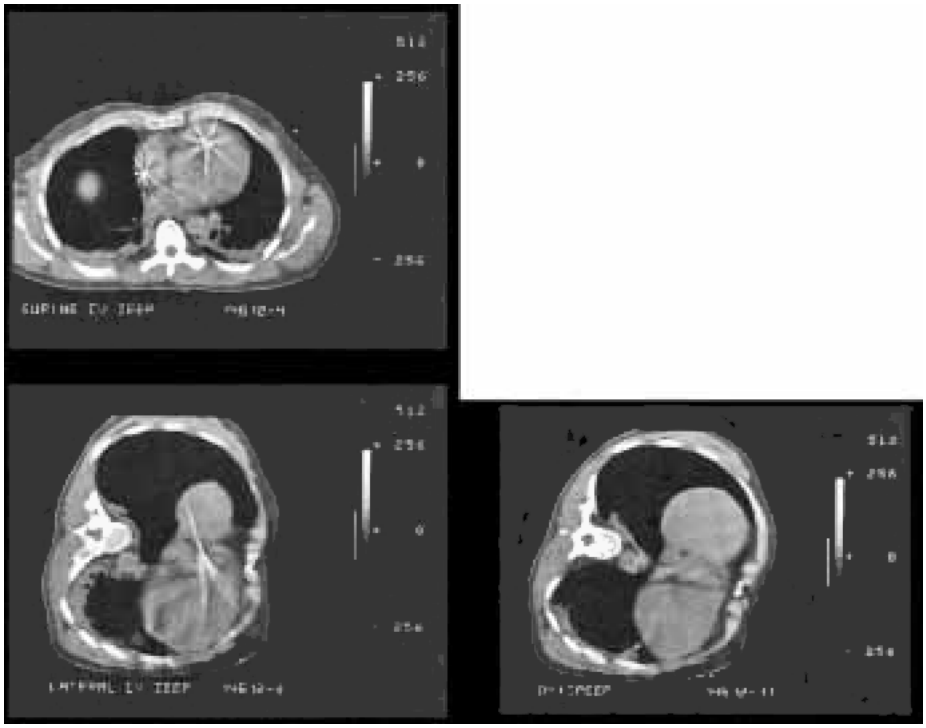


Рисунок 2.
Результаты компьютерной томографии грудной клетки анестезированного пациента в положении на спине (верхняя часть рисунка), в положении на левом боку (слева внизу) и после создания селективного ПДКВ 10 см вод. ст. в нижележащем легком (справа внизу). Обратите внимание на ателектазы, которые наблюдаются в обеих легких в положении на спине, и уменьшение ателектазирования в правом, вышележащем легком в положении на боку. Также достойно примечания дальнейшее расправление коллабированной легочной ткани нижележащего легкого при создании селективного ПДКВ, что не сопровождается дальнейшим расширением вышележащего легкого. Из рисунка 3 в [13] (с разрешения издателя).

В условиях анестезии в отличие от состояния бодрствования вентиляция перераспределяется в пользу вышележащей части легких. Главными причинами подобного «сдвига», вероятно, являются закрытие дыхательных путей и ателектазирование. Более того, при снижении легочных объемов происходит повышение сопротивления дыхательных путей, более выраженное в нижележащих зонах легких, инфляция которых меньше.

Число исследований, посвященных образованию и распределению ателектазов при анестезии в положении на боку, невелико. Ателектазы, которые наблюдались в обоих легких при положении пациента на спине, исчезали в вышележащем (независимом) легком, когда пациента укладывали на бок [9]. Тем не менее, ателектазы в зависимом легком сохранялись (рисунок 2). Разрешение ателектазирования в вышележащем легком является результатом повышения его объема после поворота пациента. Этот эффект схож с селективным ПДКВ, но не требует приложения давления извне.

Мы не располагаем исследованиями, рассматривающими ателектазирование у анестезированного пациента в положении на животе. Однако по сравнению с положением на спине вертикальный градиент давления при этом может быть меньше [10]. Подобные различия могут быть связаны с весом сердца, которое сдавливает нижние отделы легкого в положении на спине при расширении независимых зон. В положении на животе тяжесть сердца перераспределяется на грудину, при этом его влияние на форму легких выражено минимально или отсутствует. Таким образом, можно предположить, что в положении на животе образуется меньше ателектазов.

Легочной кровоток

Во время анестезии с сохранением спонтанного дыхания, распределение кровотока весьма напоминает таковое при сохраненном сознании. Однако, при проведении ИВЛ легочной кровоток нарушается, и чем выше давление на вдохе, тем больше падение легочного кровотока в связи с падением венозного возврата, и, возможно, повышения легочного сосудистого сопротивления. Кроме того, на фоне ИВЛ перфузия перераспределяется в сторону нижних отделов легких [3]. В случае применения ПДКВ ателектазирование может быть снижено, но перераспределение крови в нижние отделы легкого повышает фракцию кровотока через не устраненные зоны ателектазирования [8]. Еще 30 лет назад Hewlett, Nunn и соавт. показали нецелесообразность использования ПДКВ при обычной анестезии: было замечено, что оксигенация в этом случае может ухудшаться [11]. Сегодня мы знаем, какие механизмы лежат в основе этого феномена.

В положении на боку перфузия преимущественно перераспределяется в сторону нижележащего легкого, которое будет получать 60-65% общего кровотока. При создании ПДКВ, как было показано выше, кровоток также отклоняется в нижележащие отделы. При ПДКВ 10 см вод. ст. кровоток в вышележащем легком может в некоторых случаях практически прекратиться, при этом верхнее легкое получает 20% крови, нижележащее – 80% [12].

Вентиляционно-перфузионные отношения

При анестезии происходит рост венозного примешивания. При расчете с помощью стандартного уравнения «шунтирования» кислорода этот показатель повышается с 1-3% (при бодрствовании у здорового человека) до 10% от объема сердечного выброса.

Между объемом ателектазов и фракцией шунта существует четкая корреляция:

Шунт = 0,8 × объем ателектаза + 1,7 ($r = 0,81$, $p < 0,01$)

При объеме ателектазированной ткани, прилежащей к диафрагме, выраженном в процентах от общего объема легочной ткани (при компьютерной томографии), шунт также представлен в процентном соотношении к сердечному выбросу. Анестезия ведет к повышению ВПС (V/Q), что является следствием вентиляционных и перфузионных нарушений [8].

Положение на боку может ухудшить соотношение вентиляции и кровотока, поскольку вентиляция перераспределяется в пользу верхнего легкого, а перфузия – нижнего. Это приводит к тому, что у некоторых пациентов PaO_2 снижается более чем на 30-50%. В некоторых случаях поворот на бок, напротив, ведет к улучшению оксигенации [13]. Конечный эффект может зависеть от не связанных с гравитацией региональных различий между легкими. Было показано, что положение на животе ведет к определенному улучшению ВПС [14].

Пациент с острой дыхательной недостаточностью

При острой дыхательной недостаточности может наблюдаться гравитационное распределение зон коллабирования и консолидации, что вполне может быть объяснено увеличением массы легких при отеке и повышением давления на нижележащие отделы [15]. Кроме того, жидкость, экссудаты и детрит могут заполнять воздухоносные пространства паренхимы без уменьшения просвета альвеол [16].

Распределение вентиляции нарушается вследствие коллабирования и консолидации. Главной особенностью в этом случае является преимущественное распределение вентиляции в вышележащие, все еще аэрируемые отделы легких. Макроскопические изменения легочной ткани (при компьютерной томографии) изменяют свое положение при перемене положения тела. Таким образом, в положении на спине, зоны повышенной плотности легочной ткани перемещаются в передние их отделы, а аэрация дорсальных областей улучшается [17]. По аналогии, в положении на боку может увеличиваться РКТ-плотность нижележащего легкого и снижаться – верхнего.

В нескольких исследованиях было показано, что перевод пациента в положение на животе ведет к улучшению оксигенации. Механизм этого явления выяснен не полностью. В положении на животе уменьшаются нарушения ВПС, что указывает на улучшение сопряжения вентиляции и кровотока [14]. Помимо этого, существует гипотеза, что в положении на животе принудительная (а возможно и спонтанная) вентиляция сопровождается меньшим смещением диафрагмы в каудальном направлении, по сравнению с положением на спине. Это явление улучшает условия для раскрытия коллабированных зон, которые преимущественно расположены в нижележащих и диафрагмальных отделах легких. При положении на животе передняя часть грудной клетки покоится на поверхности кровати. Это затрудняет ее участие в акте дыхания (расширение) и делает грудную клетку «более жесткой», что облегчает смешение диафрагмы во время вдоха.

Концепция была предложена 20 лет назад, когда у пациентов с ОРДС использовалось положение на боку с селективным созданием ПДКВ в нижележащем легком, посредством введения двухпросветного эндобронхиального катетера и вентиляции обоих легких с одинаковым дыхательным объемом [19]. Согласно предположениям того времени (это было еще до наступления эры томографических исследований при ОРДС), изменения легочной ткани локализуются в нижележащих зонах и попытки раскрытия легочной ткани должны быть сфокусированы на этих областях. Кроме того, селективное ПДКВ нижележащего легкого будет вызывать перераспределение кровотока в верхние отделы таким образом, что перфузия обоих легких на фоне одинаковых дыхательных объемов будет схожей. Вентиляция с селективным ПДКВ обеспечивала впечатляющее улучшение оксигенации во время анестезии и у пациентов на ранних стадиях дыхательной недостаточности [19] (см. рис. 2). Однако, при тяжелом ОРДС и его развернутых стадиях результаты метода были менее впечатляющими. Уменьшение эффекта в этом случае может быть объяснено повышением объема консолидированной ткани в нижележащем легком, которая не может быть раскрыта и вовлечена в газообмен при помощи ПДКВ.

Литература

1. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovich MB, Trop D, Kaneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol* 1966;**21**:749-59.
2. Leblanc P, Ruff F, Milic Emili J. Effects of age and body position on “airway closure” in man. *J Appl Physiol* 1970;**28**: 448-51.
3. West JB. Blood flow. In: West JB, ed. *Regional differences in the lung*. New York: Academic Press, 1977:**85**-165.
4. Glenny RW, Lamm WJ, Albert RK, Robertson HT. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol* 1991;**71**:620-29.
5. Glenny RW, Bernard S, Robertson HT, Hlastala MP. Gravity is an important but secondary determinant of in regional pulmonary blood flow in upright primates. *J Appl Physiol* 1999;**86**:623-32.
6. Hlastala MP, Bernard SL, Erickson HH, Fedde MR, Gaughan EM, McMurpy R, Emery MJ, Polissar N, Glenny RW. Pulmonary blood flow distribution in standing horses is not determined by gravity. *J Appl Physiol* 1996;**81**:1051-61.
7. Wahba RWM. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth* 1991;**38**:384-400
8. Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationships during anaesthesia. *Thorax* 1995;**50**:85-91.
9. Klingstedt, C, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anaesthetized man. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1990;**34**:315-22.
10. Ganesan S, Lai-Fook SJ. Finite element analysis of regional lung expansion in prone and supine positions: effect of heart weight and diaphragmatic compliance. *Physiologist* 1989;**32**:191.
11. Hewlett AM, Hulands GH, Nunn JF, Milledge JS. Functional residual capacity during anesthesia III: Artificial ventilation. *Br J Anaesth* 1974;**46**:495-503.
12. Hedenstierna G, Baehrendtz S, Klingstedt C, Santesson J, Söderborg B, Dahlborn M & Bindlsev L. Ventilation and perfusion of each lung during differential ventilation with selective PEEP. *Anesthesiology* 1984;**61:**369-76.
13. Klingstedt, C, Hedenstierna G, Baehrendtz S, Lundqvist H, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. Ventilation-perfusion relationships and atelectasis formation in the supine and lateral positions during conventional mechanical and differential ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;**34**: 421-9.
14. Mure M, Domino KB, Lindahl SGE, Hlastala MP, Altmeier WA, Glenny RW. Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position. *J Appl Physiol* 2000;**88**:1076-83.
15. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglione S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, Torresin A. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;**69**:824-32.
16. Hubmayr Rd. Perspective on lung injury and recruitment. A skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;**165**:1647-53.
17. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D´Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
18. Baehrendtz S, Hedenstierna G. Differential ventilation and selective positive end-expiratory pressure. Effects on patients with acute bilateral lung disease. *Anesthesiology* 1984; 61: 511-7.

СТРАТЕГИЯ УЛУЧШЕНИЯ ГАЗООБМЕНА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

П.Пелози, Д.Д'Онофрио, Д.Чиумелло (Варезе, Милан*, Италия)*

Введение

С момента первого описания острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) прошло более 25 лет [1] и в последнее время ему уделялось больше внимания, чем любому другому, отдельно взятому, критическому состоянию. ОРДС характеризуется острым и тяжелым изменением структуры и функции легких, что сопровождается тяжелой гипоксемией, снижением комплайнса и функциональной остаточной емкости, возникновением диффузных инфильтративных очагов на рентгенограмме. Эти нарушения развиваются на фоне повышения проницаемости эндотелия легочного сосудистого русла и эпителия альвеол.

Внутрилегочное шунтирование крови и вентиляционно-перфузионные нарушения ведут к развитию опасной для жизни гипоксемии. Кроме того, прогрессированию дыхательной недостаточности могут способствовать повышение работы дыхания вследствие увеличения мертвого пространства и снижение комплайнса легких. Искусственная вентиляция легких является основой поддерживающей терапии пациентов с ОРДС. Стабилизируя газообмен, ИВЛ позволяет выиграть время, необходимое для проведения терапии причинного заболевания (антибактериальная терапия, хирургическое вмешательство) и эволюции естественных репаративных процессов. С другой стороны, показано, что проведение респираторной поддержки может само по себе оказывать на легкие повреждающий эффект. Обусловленное ИВЛ повреждение легких может быть связано с избыточным давлением или объемом вентиляции, возникновением коллабирования и периодического раскрытия альвеол и потенциальной стимуляцией воспалительного самоповреждающего ответа легочной ткани. Существует ряд методов, направленных на поддержания артериальной оксигенации. Тем не менее, окончательно не ясно, какие из них наиболее безопасны в контексте профилактики вентилятор-ассоциированного повреждения легких (ВАПЛ). Предложенные стратегии могут быть для краткости разделены на «механические», основанные на оптимизации параметров ИВЛ, и «фармакологические», подразумевающие назначение лекарственных препаратов с целью улучшения газообмена. Описанные методы могут значительно варьировать в зависимости от стадии (фазы) ОРДС, что обусловлено важными морфологическими изменениями, которые претерпевают легкие в ходе развития ОРДС.

Структура легких в раннюю фазу ОРДС

Повреждение легких может быть связано с прямым воздействием («первичное повреждение») или вовлечением легких в синдром системного воспалительного ответа (ССВО) («вторичное повреждение»). При прямом механизме происходит первичное поражение легочного эпителия, сопровождающееся активацией альвеолярных макрофагов и включением воспалительного каскада, что в итоге ведет к развитию распространенного повреждения. В случае непрямого повреждения, причиной могут служить инфекционные и неинфекционные заболевания экстрапульмональной локализации, сопровождающиеся выраженным ССВО (перитонит, панкреатит и прочие заболевания ЖКТ). Возникающее повреждение альвеолокапиллярной мембраны влечет за собой повышение проницаемости микрососудистого русла и развитие интерстициального и альвеолярного отека. Распределение отека в легочной паренхиме носит довольно равномерный характер, что предполагает распространенное нарушение сосудистой проницаемости [2]. Возникающее коллабирование альвеол может происходить под действием тяжести ткани легких, поскольку их вес при ОРДС может увеличиваться в два и более раза. Первичное заболевание ведет к равномерному и распространенному повреждению всех отделов легких. Столь же равномерное накопление отечной жидкости можно сравнить с тем, как губка впитывает воду. Воздухоносные пространства замещаются жидко-

стью, и общий объем их снижается. Повышенные гидростатические силы вызывают прогрессирующее сжатие легких по вертикальной оси. Газ постепенно покидает – «выдавливается» из пораженных зон с образованием компрессионных ателектазов.

Эти процессы объясняют первичное расположение рентгенологических инфильтратов в нижележащих (зависимых) зонах легких, в частности, дорсальных, при положении лежа на спине [3]. Используя анализ регионарных изменений экспираторной части кривой «давление-объем» мы обнаружили, что верхние зоны легких всегда остаются открытыми, а средние и нижние отделы отличаются прогрессивным повышением давления закрытия [4].

Кроме возникающих в отечных «тяжелых» легких гравитационных сил [5], к ателектазированию нижерасположенных отделов легких, возможно, приводят такие процессы, как воздействие массы сердца [6, 7], повышение внутрибрюшного давления [8] и дефицит сурфактанта [9].

Таким образом, при ОРДС легкое состоит из нормально аэрированных, консолидированных и коллабированных/ателектазированных областей (последние могут быть рекрутированы и вовлечены в газообмен).

Зоны нормальной аэрации расположены в вышележащих (независимых) областях легких. Коллабированные и ателектазированные зоны распределяются по вертикальному градиенту по направлению сверху вниз, при этом их протяженность зависит от тяжести заболевания и выраженности отека легких, конфигурации грудной клетки и сердца. С течением заболевания зоны консолидации равномерно распределяются в паренхиме легких. Сохранение перфузии исключенных из вентиляции консолидированных и ателектазированных областей легких является основной причиной внутрилегочного шунтирования крови и артериальной гипоксемии. Однако следует отметить, что несмотря возникающую при ОРДС генерализованную вазоконстрикцию, происходит компенсаторное снижение перфузии коллабированных отделов и перераспределение кровотока в сторону вентилируемых зон.

Влияние дыхательного объема и ПДКВ на структуру легких

Во время проведения ИВЛ с обычными значениями дыхательного объема (ДО) происходит постоянное, чередующееся раскрытие и спадение (коллабирование) значительного объема легочной паренхимы. Этот процесс особенно выражен в том случае, когда значение ПДКВ недостаточно для поддержания легкого в «раскрытом состоянии» в конце выдоха. В основном, циклический процесс расправления и спадения касается наиболее пострадавших зон, где преобладают компрессионные ателектазы. При повышении уровня ПДКВ протяженность этих зон снижается. Механизмы, лежащие в основе эффективности ПДКВ при ранней стадии ОРДС основаны на присутствии компрессионных ателектазов, образующихся под воздействием гидростатических сил. Из этого следует, что для предупреждения спадения отдельно взятой единицы легочной паренхимы, ПДКВ должно быть, по меньшей мере, равно или превышать гидростатические силы, действующие в этой области. Поскольку последние повышаются по вентрально-дорсальной оси (в положении на спине), в идеальных условиях, прило-женное ПДКВ также должно повышаться вдоль по этому направлению [5, 10, 11]. Как и следует ожидать, ПДКВ, идеальное для поддержания в расправленном состоянии наиболее тяжело пораженных зон, является избыточным для аэрированных областей, в связи с чем происходит их перерастяжение [4].

Влияние рекрутмента на структуру легких

Из закона Лапласа известно, что критический порог давления раскрытия должен быть пройден до увеличения объема легкого. Этот эффект является предпосылкой, определяющей возможность рекрутмента (вовлечения в газообмен) и стабилизации коллабированных зон легочной ткани. Таким образом, цель повышения инспираторного давления состоит в

определении порогового значения давления раскрытия. Высота этого порога определяется несколькими факторами:

1. Отсутствие или снижение количества сурфактанта [12];
2. Снижение размера альвеол, которых необходимо рекрутировать [5];
3. Повышение градиента плеврального давления в наиболее пострадавших зонах легкого, для которых характерно наименьшее значение транспульмонального давления при равном давлении в альвеолах [13];
4. Влияние веса сердца на прилегающие нижерасположенные области легочной ткани [6, 14];
5. Снижение комплайнса грудной клетки, что часто связано с повышением внутрибрюшного давления [15, 16, 17];

Таким образом, трансмуральное давление, необходимое для раскрытия ателектазированных зон в положении на спине, может оставаться высоким даже при 30-35 см вод. ст. (т.е. давление в контуре при определенных условиях достигает 50-60 см вод. ст.).

Были использованы различные подходы к выполнению приемов рекрутмента. Среди них создание постоянного положительного давления в дыхательных путях на уровне 35-40 см. вод. ст. в течение 40 секунд [18], периодическое повышение дыхательного объема [19], перемежающееся повышение ПДКВ [20], продленный вдох с повышенным ДО (подвздохи) [21].

По нашему мнению выбор адекватного способа рекрутмента зависит от характеристик пациента, при этом необходимо обратить внимания на ряд особенностей. Прежде всего, следует учитывать, что потенциальная эффективность рекрутмента будет низкой при первичном ОРДС и высокой при вторичном повреждении [17]. Во-вторых, следует помнить, что за раскрытие альвеол отвечает транспульмональное давление, которое в большой степени зависит от эластичности легких и грудной клетки.

В реальных условиях транспульмональное давление может быть рассчитано следующим образом:

$$TP = Paw \times [EL/(EL + EW)]$$

Где:
TP транспульмональное давление;
Paw давление, созданное в дыхательных путях;
EL эластичность легких;
EW эластичность грудной клетки.

В нормальных условиях EL равно EW, при этом TP будет составлять приблизительно 50% от давления в дыхательных путях (Paw). При первичном ОРДС EL выше EW, при вторичном повреждении наблюдается противоположная расстановка сил [17]. Из этого следует, что для достижения одинакового значения транспульмонального давления при вторичном ОРДС требуется более высокое значение Paw. Действительно, при одинаковом давлении в дыхательных путях потенциальным осложнением рекрутмента при первичном ОРДС будет баротравма (высокое трансмуральное давление), при вторичном – гемодинамические нарушения (высокое плевральное давление).

Механические аспекты повреждения легких

Высокое давление – высокий объем (баротравма – волюмотравма)

Развитие баротравмы определяется средним артериальным давлением, пиковым давлением или ПДКВ. Высокому давлению в дыхательных путях предписывается ведущая роль в развитии повреждения легких, сопровождающегося выходом альвеолярного газа в экстраальвеолярное пространство [22]. В ряде экспериментальных [23, 24, 25, 26] и клинических [27, 28] исследований была подчеркнута сильная связь между частотой баротравмы и высоким давлением в дыхательных путях. Данный тип повреждения, названный баротравмой, может быть представлен в нескольких формах, включающих интерстициальную эмфизему [29], пневмомедиастинум [29], пневмоторакс [22] и газовую эмболию [26]. На поздних стадиях ОПЛ/ОРДС, проведение ИВЛ с высоким давлением в дыхательных путях сопровождается повреждениями эмфизематозного типа [30,31,32,33].

Тем не менее, стройная концепция баротравмы была пересмотрена Dreyfuss и соавт., подчеркнувших значение высокого дыхательного объема (т.е. волюмотравма) в формировании повреждения легких. В самостоятельном виде, давление в дыхательных путях может быть важным фактором риска только в контексте влияния на трансальвеолярное давление и, следовательно, растяжение альвеол [34, 35б 25]. В экспериментальных условиях ИВЛ с высоким дыхательным объемом сопровождается развитием тяжелого отека легких, который не наблюдается при вентиляции с тем же значением Paw, но меньшим ДО. В исследованиях было также показано, что использование высоких объемов вызывает повышение проницаемости легочного сосудистого русла [36] и развитие отека легких [37].

Мы считаем, что баротравма и волюмотравма являются двумя сторонами одного и того же явления – неестественного повышения транспульмонального давления, которое является силой, отвечающей за растяжение легких. Само по себе, высокое давление в дыхательных путях не способно вызывать баротравму, если транспульмональное давление остается в приемлемых границах вследствие повышенной эластичности грудной клетки. Как было показано Dreyfuss в эксперименте, бинтование грудной клетки сопровождается повышением плеврального давления [38]. С другой стороны, высокий объем сам по себе также не способен вызывать повреждение легких, пока транспульмональное давление остается в нормальных пределах. Это может наблюдаться при вентиляции с использованием высокого ДО на фоне повышения функциональной остаточной емкости.

Циклическое (перемежающееся) коллабирование-расправление (повреждение силами раскрытия/поперечного сдвига, ателектотравма)

Недавно, в нескольких исследованиях было описано повреждение легких, связанное с непрерывным процессом коллабирования и расправления отдельных зон легких, происходящим на протяжении дыхательного цикла. Фактически, во время вдоха происходит раскрытие большинства зон легких, в которых инспираторное давление достаточно для преодоления давления раскрытия. Во время выдоха, при неадекватном значении ПДКВ, часть легочной ткани (обычно в нижележащих областях) претерпевает повторное спадение [11]. Повреждающий эффект сил раскрытия, генерируемых при циклическом спадении и расправлении, был оценен с теоретической точки зрения Mead [39] и подтвержден в экспериментальных [40] и клинических [41] условиях.

Воспалительный ответ (биотравма)

Помимо макроскопических последствий ИВЛ при высоких значениях давления или объема (баротравма-волюмотравма), возможно возникновение воспалительных реакций (т.е. биотравма) [42]. Впервые это явление было продемонстрировано на модели изолированных легких (ex vivo) [43] и позже подтверждено in vivo [44]. Высвобождение медиаторов воспаления может вести к вторичному повреждению органов [45, 46], а также предрасполагает к запуску и прогрессированию полиорганной недостаточности [35].

Тем не менее, при проведении здоровым крысам ИВЛ высоким ДО Richad и соавт. не выявили повышения концентрации провоспалительных медиаторов в ткани легких или крови [47]. Подобные результаты были получены и у пациентов, не имевших исходного повреждения легких: проведение ИВЛ с высоким ДО в течение 1 часа не приводило к значимому изменению концентрации разнообразных медиаторов воспаления в крови [48]. Таким образом, роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ВАПЛ легких остается спорным аспектом проблемы [49].

Снижение дыхательного объема для улучшения оксигенации и предупреждения баро-волюмотравмы

Hickling и соавт. впервые обратили внимание на потенциальные преимущества снижения ДО. Развивающаяся при этом гиперкапния не принималась во внимание (так называемая «допустимая гиперкапния»). Авторы ретроспективно показали значимое снижение летальности по отношению к прогнозируемому ее уровню у 50 пациентов с ОРДС [50]. Тем не менее, гиперкапния может представлять собой серьезную проблему при внутричерепной патологии [51], тяжелой легочной гипертензии [52] и застойной сердечной недостаточности [53].

В 1998 году на основании мнения экспертного совета было предложено ограничить значения давления плато и транспульмонального давления: не выше 30-40 и 25-30 см вод. ст., соответственно [54]. Однако, по результатам трех рандомизированных контролированных исследований, изменение ДО от 7 до 10,7 мл/кг не сопровождалось изменением клинического исхода [55, 56, 57]. В начале 2000 г. группа по исследованию ОРДС показала, что уменьшение ДО у пациентов с ОПЛ/ОРДС с 12 мл/кг до 6 мл/кг, сопровождается снижением летальности на 22% [58]. Было высказано несколько предположений, касающихся вариабельности результатов вышеуказанных исследований. Среди прочих моментов указывалось на различия использованных ДО, статистическую силу исследований, терапию респираторного ацидоза и наличие внутреннего ПДКВ. Eisner и соавт. обнаружили, что ИВЛ с ДО 6 мл/кг одинаково эффективна в подгруппах пациентов с различными факторами риска ОРДС [59]. На основании этих результатов было рекомендовано широкое использование данного значения ДО у пациентов с ОПЛ/ОРДС [60, 61]. Результаты внедрения этого стандарта в клиническую практику находятся в стадии изучения. Интересно, что на протяжении первой недели вентиляции больных с низким ДО оксигенация хуже, по сравнением с группой пациентов с традиционными установками ИВЛ. Однако, по истечении первой недели ситуация в корне изменялась: у пациентов первой группы отмечалось быстрое, выраженное и устойчивое улучшение оксигенации. Вероятным объяснением этого явления является отсроченный эффект протективной вентиляции, который, тем не менее, определял окончательный исход заболевания.

Согласно нашему мнению, вопрос обязательного использования ДО 6 мл/кг остается спорным. На самом деле, нам известно, что ИВЛ с ДО 12 мл/кг увеличивает летальность в сравнении с 6 мл/кг, однако эффект «промежуточных значений ДО (т.е. 8-10 мл/кг) не изучен. Следует отметить, что при проведении post hoc анализа рандомизированного клинического исследования у пациентов с ОПЛ/ОРДС, мы обнаружили, что летальность остается постоянной при любом значении ДО ниже 12 мл/кг и резко возрастает при ДО равном или превышающем это значение [62].

Переход на ИВЛ с промежуточными значениями ДО вместо «классического» ДО 6 мл/кг имеет клиническое значение. Вентиляции с ДО 6 мл/кг требует применения более высоких

доз седативных препаратов и миорелаксантов, что в свою очередь, может сопровождаться потенциально неблагоприятными эффектами, например, прогрессирующим ателектазированием и выключением зон легких из вентиляции [63]. Мы полагаем, что возможность использования промежуточных ДО (8-10 мл/кг) не-обходимо пересмотреть, тогда как ИВЛ с высоким ДО, несомненно, должна быть исключена из клинической практики. Если в отдельно взятой клинической ситуации ИВЛ с ДО 8-10 мл/кг транспульмональное давление или давление в дыхательных путях не выходят за пределы допустимых значений, мы не видим оснований для использования ДО 6 мл/кг с учетом возможных осложнений подобного подхода.

Использование ПДКВ для улучшения оксигенации и предупреждения ателектотравмы-биотравмы

Помимо исключения высоких значений ДО и давления, еще одним из важнейших приемов улучшения оксигенации и предупреждения ВАПЛ является применение ПДКВ [64]. Это было установлено Lachmann [12], который разработал концепцию «раскрытия легких» (т.е. рекрутирования легочной ткани) и поддержания достигнутого «раскрытого» состояния (т.е. предупреждение дерекрутмента). Основные эффекты ПДКВ включают:

1. Предупреждение дерекрутмента и поддержание раскрытого состояния ранее коллабированных зон легких в конце выдоха. Таким образом, на фоне сохранения перфузии достигается снижение объема зон гиповентиляции и отсутствия вентиляции.
2. Снижение объема легочной ткани, претерпевающей циклическое коллабирование и расправление на протяжении дыхательного цикла, что является предпосылкой для предупреждения ателекто- и биотравмы [41].

Были предложены различные методы определения «оптимального» в данных клинических условиях уровня ПДКВ. «Оптимальным» считается значение ПДКВ, обеспечивающее наименьший объем коллабированной легочной ткани в конце выдоха при минимальной выраженности локального перерастяжения альвеол и гемодинамиче-ских нарушений.

Кривая давление-объем (PV)

С начала 70-х годов для выбора необходимого уровня ПДКВ широко использовалась кривая «давление-объем». Принято считать, что инспираторная часть кривой отражает три физических явления:

1. Нижний отрезок до точки перегиба (ниже точки нижнего перегиба) отражает свойства зоны рекрутмента;
2. Промежуточный отрезок (от нижнего до точки верхнего перегиба) отражает зону нормальной аэрации;
3. Верхний отрезок (выше точки верхнего перегиба) соответствует вкладу зон перерастяжения [67].

Опираясь на представленную модель, Amato и соавт. показали в рандомизированном клиническом исследовании, что использование значение ПДКВ на 2 см вод. ст. выше точки нижнего перегиба кривой и ограничение давления плато на уровне 40 см вод. ст. позволяет достигнуть значительного снижения летальности [18]. Используя подобный алгоритм Ranieri и соавт. достигли снижения концентрации различных провоспалительных медиаторов при ИВЛ у пациентов с ОРДС [41].

Однако использование в качестве ориентира инспираторного сегмента кривой давление-объем для подбора ПДКВ остается, по меньшей мере, спорным подходом. Согласно теоретическим изысканиям Venegas [68] и математической модели Hickling [69, 70] было сделано предположение, что рекрутмент происходит на протяжении отрезка времени, отражающего всю продолжительности инспираторного сегмента кривой. При рентгеновском томографическом контроле (РКТ), мы не смогли обнаружить каких-либо изменений течения рекрутмента по прохождении точки нижнего перегиба кривой давление-объем [67]. Недавно, в экс-

периментальных [13] и клинических [71] условиях мы подтвердили, что рекрутмент действительно является непрерывным инспираторным феноменом, соответствующем по продолжительности всему инспираторному участку кривой PV. Процесс раскрытия легочной ткани в равной мере продолжается и после прохождения точки нижнего перегиба. Ряд данных подтверждает, что подбор ПДКВ (т.е. предупреждение дерекрутмента) на основе изолированного анализа кривой PV не имеет под собой прочной физиологической основы.

Положительные результаты Amato [18] и Ranieri [41], полученные при установке значения ПДКВ выше точки нижнего перегиба, могут быть объяснены более высоким уровнем ПДКВ по сравнению с контрольной группой.

Проба с мониторингом газообмена

Еще одним простым методом подбора «оптимального» уровня ПДКВ в клинических условиях является мониторинг газообмена. Обычно в произвольном порядке создаются различные уровни ПДКВ от 5 до 20 см вод. ст. (снижение или повышение) при этом контролируют состояние газообмена. Оцениваются как изменения оксигенации (PaO_2), так и выведение углекислого газа ($PaCO_2$). Повышение PaO_2 отражает объем аэрированной легочной ткани к концу фазы выдоха, или, с другой стороны, объем коллабированных, неаэрированных зон, которые перешли в раскрытое состояние [72]. Мы обычно считаем, что положительный эффект достигнут при улучшении оксигенации по меньшей мере на 10-15 мм рт. ст. (независимо от FiO_2). С другой стороны, мы должны контролировать обмен CO_2. Мы полагаем, что несмотря на всеобщее пренебрежение в рамках мониторинга газообмена, изменения $PaCO_2$ (при постоянной минутной вентиляции) могут быть более информативными, чем изменения оксигенации. Следует напомнить, что изменение PaO_2 на 40 мм рт ст. (например, с 60 до 100 мм рт. ст.) сопровождается таким же изменением содержания кислорода, которое наблюдается при изменении $PaCO_2$ на 5 мм рт. ст. (напр. с 40 до 45 мм рт. ст.). Согласно нашему предположению, снижение $PaCO_2$ во время подбора ПДКВ может свидетельствовать о преобладании процессов альвеолярного рекрутмента. При отсутствии изменений $PaCO_2$ вероятно наблюдается баланс между процессами рекрутмента и перерастяжения. Наконец, незначительное повышение $PaCO_2$ возможно говорит о преобладании процессов перерастяжения (или, по крайней мере, той степени перерастяжения, которую мы можем себе позволить) над процессами рекрутмента. Таким образом, мы считаем, что при выполнении пробы с мониторингом газообмена для оптимизации выбора ПДКВ необходимо принимать во внимание не только изменения оксигенации, но и сдвиги $PaCO_2$.

Проба с контролем респираторной механики

Другие исследователи предлагают использовать для подбора уровня ПДКВ показатели респираторной механики [16, 73]. Достижение наилучшего значения комплайнса дыхательной системы указывает на тот уровень ПДКВ, при котором легкие находятся в максимально раскрытом состоянии [74]. Альтернативный подход к подбору ПДКВ был предложен Ranieri и соавт. и основан на анализе формы кривой «давление-время» во время вентиляции с постоянной скоростью потока [75]. Тем не менее, эффективность этого интересного подхода не была оценена в клинических условиях. Новые разновидности непрерывного мониторинга коллабирования и расправления, например, использование с этой целью электрической импедансной томографии, пока еще находятся на стадии экспериментального исследования [76].

В любом случае, мы полагаем, что улучшение респираторного комплайнса вероятно указывают на преобладание процессов раскрытия легочной ткани над перерастяжением или на равный вклад этих процессов. Снижение респираторного комплайнса указывает на преобладание перерастяжения. Однако применение этого метода ограничивается тем фактом, что изменения респираторного комплайнса не всегда параллельны изменениям аэрации. Если это и имеет место, то изменения носят слабый и нечувствительный характер. Кроме того значения респираторного комплайнса не показательны при измененном комплайнсе грудной клетки, что было обнаружено у пациентов с дыхательными нарушениями на фоне абдоминальных вмешательств [15, 16] или у больных с ожирением [77].

Транспорт кислорода

Согласно предложению прочих исследователей [15, 78] «оптимальный уровень» ПДКВ необходимо устанавливать при первоочередном рассмотрении его влияния на доставку кислорода. Говоря другими словами, считается, что эффективность ПДКВ основана на равновесии между улучшением оксигенации и воздействием на гемодинамику. Относительная интеграция процессов газообмена и кровообращения представляется преимуществом этого подхода. Тем не менее, ограничением этого метода является возможность достигнуть приемлемых значений доставки кислорода (более 600 мл O_2/мин) даже на фоне относительно низких уровней ПДКВ. В свою очередь, низкое ПДКВ, как нам известно, не способно оптимизировать раскрытие альвеол [11]. Иначе выражаясь, такой подход дает вероятность безопасно достичь необходимой оксигенации, но не исключает риск сохранения циклического процесса коллабирования и расправления альвеол.

Выбор «оптимального ПДКВ»: интегрированный подход

Недавно был предложен интегрированный подход к выбору «оптимального уровня ПДКВ», ориентированный на следующие параметры:

1. Оксигенация и респираторная механика;
2. Морфология легких по данным рентгенологического исследования и/или РКТ.

Оксигенация и респираторная механика

Недавно Bohm и Lachmann [79] предложили интересный интегрированный подход, основанный на контроле газообмена и респираторной механики. Данный метод был апробирован в исследованиях на животных [13, 80, 81] и пациентах [71]. Подход включает в себя два этапа: первый – раскрытие легких (повышение давления плато и уровня ПДКВ) и второй – поддержание легких в раскрытом состоянии (прогрессивное снижение уровня ПДКВ).

Сначала переходят от объемной ИВЛ в режим вентиляции по давлению, при этом исходный уровень инспираторного давления плато, установленный при объемной ИВЛ, может служить отправной точкой для адекватного выбора давления плато при вентиляции по давлению. Еще один вариант – установка начального уровня давления на 5 см вод. ст. ниже давления плато во время исходной ИВЛ по объему. Начальный уровень ПДКВ может оставаться неизменным при смене режимов. При соотношении времени вдох:выдох = 1:1 производят последовательное и одновременное повышение значения ПДКВ и давления плато с инкрементом в 3-5 см вод. ст. В редких случаях необходимо использовать высокие значения ПДКВ и давления плато: 20 см вод. ст. и 60 см. вод. ст., соответственно. С ходом процесса раскрытия легких следует ориентироваться по PaO_2, поскольку только этот показатель надежно коррелирует с объемом легочной ткани, участвующей в газообмене. Кроме того, на рекрутмент альвеол указывает непропорциональный рост значения дыхательного объема в ответ на повышение давления в дыхательных путях. Во время процедуры раскрытия легких необходимо поддерживать адекватный внутрисосудистый объем жидкости. Для поддержания нормальной преднагрузки на сердце и функции правого желудочка может возникнуть необходимость в инфузионной терапии и инотропной поддержке, хотя при низких исходных значениях давления столь агрессивная коррекция гемодинамики может быть излишней.

Если по мере повышения давления в дыхательных путях не сопровождается параллельным ростом PaO_2, можно осторожно снизить инспираторное давление плато, поскольку вновь раскрытые альвеолы для сохранения аэрации уже не требуют столь высоких значений внутрилегочных давлений. Тем не менее, несмотря на снижение давления в дыхательных путях значение PaO_2 должно оставаться на высоком уровне, вплоть до того момента, когда достигается тот критический уровень давления, при котором поддержание наименее податливых зон паренхимы в раскрытом состоянии становится более невозможным. Как только этот порог достигнут, следует вновь на короткий период повысить инспираторное давление до ранее определенного уровня. Как только достигнуто полное рекрутирование легочной ткани,

следует вновь понизить давление в дыхательных путях до уровня, который на безопасное значение отстоит от ранее определенного давления закрытия, обычно на 2-3 см вод. ст. выше.

Оксигенация, респираторная механика и морфология легких

Еще один комплексный алгоритм был предложен Rouby и соавт. [82] и основан на оценке механических свойств респираторной системы и морфологии легких. Авторы выполняли рентгенографическое исследование легких при ПДКВ 5 см вод. ст. При выявлении диффузной потери аэрации (диффузное двустороннее уплотнение – «белые легкие») выполнялся анализ кривой «давление-объем» для определения точки нижнего перегиба. После этого ПДКВ последовательно повышалось до значений 10, 15, 20 и 25 см вод. ст. с верхней границей давления на 2 см вод. ст. ниже точки верхнего перегиба. Если морфологические данные свидетельствуют о преимущественном распределении областей повышенной плотности в нижних отделах легких, авторы рекомендовали использовать пробные значения ПДКВ в 5, 8, 10 и 12 см вод. ст. Оптимальным признается тот уровень ПДКВ, при котором на фоне наименьшего значения FiO_2 достигнут максимальный уровень PaO_2 и SaO_2. В случаях, когда не удается достигнуть оптимального уровня ПДКВ и снижения FiO_2 ниже 0,5, использовались дополнительные методы, такие как положение на животе, ингаляция оксида азота, проба с алмитрином и, наконец, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Все представленные рекомендации основаны на том предположении, что роль ПДКВ не ограничена улучшением оксигенации. Кроме этого, ПДКВ позволяет поддерживать в раскрытом состоянии ранее коллабированные альвеолы и является компонентом «лечебной стратегии», направленной на профилактику «феномена коллабирования-расправления» альвеолярных единиц. Это позволяет предупредить ВАПЛ, включающее ателектотравму и биотравму. Наряду с этим, нельзя не учитывать, что отказ от рекрутмента и сохранение легких в «закрытом состоянии» (например, при долевой пневмонии) может не представлять опасности и даже иметь преимущества. В экспериментальных исследованиях было показано, что поддержание «закрытого» состояния части легочной ткани сопровождается меньшим повреждением легких по сравнению с контрольной группой [83, 84]. Мы считаем, что в настоящий момент следует также пересмотреть использование устройств экстракорпоральной поддержки дыхания [85].

Прочие вентиляторные стратегии улучшения оксигенации и минимизации ВАПЛ

Наряду с методами контролированной респираторной поддержки были предложены альтернативные направления. Хотя физиологические принципы, лежащие в основе стратегии защиты легких хорошо изучены, некоторые вопросы остаются открытыми. Поскольку использование высоких ДО может оказывать повреждающее воздействие, мы можем ожидать снижения повреждения легких при использовании осцилляторной (ОВЧИВЛ) или простой (ВЧИВЛ) высокочастотной ИВЛ. И действительно, было показано, что ВЧИВЛ по сравнению с традиционной ИВЛ сопровождается меньшим высвобождением провоспалительных медиаторов [86]. К сожалению, эти режимы не показали каких-либо преимуществ при использовании в клинической практике [87], хотя в этих исследованиях были использованы, вероятно, неадекватные значения ПДКВ. Для раскрытия роли ОВЧИВЛ и ВЧИВЛ в стратегии защиты легких необходимы соответствующие клинические исследования [88].

Возможно, что еще одним эффективным приемом может быть периодическое использование увеличенного ДО («подвздохи»). Периодическое повышение давления в дыхательных путях до 45 см вод. ст. с поддержанием ДО в безопасных пределах имеет два возможных преимущества. Во-первых, вентиляция с «подвздохами» может предупреждать развитие реабсорбционных ателектазов, поскольку при этом обеспечивается доставка свежей газовой смеси к зонам легких с низким вентиляционно-перфузионным соотношением. Во-вторых, при

развитии ателектазов, периодические «подвздохи» могут играть роль рекрутирующего приема [19].

Среди вспомогательных методов были предложены такие режимы, как вентиляция со сбросом давления в дыхательных путях (APRV – Airway Release Pressure Ventilation) и вентиляция с двойным уровнем положительного давления (BiPAP – Bi-Level Positive Airway Pressure). Данные режимы обеспечивают возможность неограниченного спонтанного дыхания в любой момент респираторного цикла, в то время как респиратор периодически переключается между двумя уровнями положительного давления в дыхательных путях. По сравнению с полностью контролируемой ИВЛ («жесткая ИВЛ») наложение неограниченного спонтанного дыхания на механическую вентиляцию ведет к улучшению оксигенации. Это происходит за счет нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений (снижение внутрилегочного шунтирования и мертвого пространства) и было подтверждено в экспериментальных [89] и клинических [90] условиях. Сокращения диафрагмы улучшают вентиляцию зависимых зон легких (перераспределение вентиляции к менее аэрированным зонам легких со снижением внутрилегочного шунта). Кроме того, «фоновое» спонтанное дыхание снижает среднее внутригрудное давление и повышает венозный возврат, что обеспечивает рост сердечного выброса и доставки кислорода.

Таким образом, наложение спонтанного дыхания «поверх» контролированной ИВЛ может улучшать вентиляцию зависимых зон легких и рекрутировать зоны гиповентиляции и коллабирования. Примечательно, что подобные эффекты не наблюдаются при вспомогательной вентиляции с поддержкой давлением (PSV) – режиме, обеспечивающем механическую поддержку каждого дыхательного усилия. Вероятно, спонтанная респираторная активность на фоне PSV недостаточна для значимого улучшения вентиляции зависимых областей легких и снижения внутригрудного давления. Тем не менее, было показано, что PSV обеспечивает тот же уровень оксигенации, что и при контролированной ИВЛ при значительном уменьшении потребности в седации [91].

Пропорциональная вспомогательная вентиляция (PAV) представляет собой еще один режим респираторной поддержки, предложенный для улучшения оксигенации при ОРДС [92]. Как и другие режимы вентиляции с положительным давлением, PAV обеспечивает инспираторный подъем давления в дыхательных путях. В отличие от других методов вспомогательной ИВЛ давление респираторной поддержки при PCV варьирует в зависимости от инспираторного усилия пациента [93], что обеспечивает постоянные вариации скорости потока и дыхательного объема, как и в случае поддержки давлением. В отличие от обычной поддержки давлением при пропорциональной вентиляции величина давления поддержки повышается параллельно мощности инспираторного усилия пациента. Кроме того, поддержка вдоха может быть оптимизирована в зависимости от эластических и резистивных свойств дыхательной системы отдельно взятого пациента. Данный режим вентиляции предпочтителен для создания дыхательного комфорта и снижения избыточной работы дыхания. По сравнению с традиционными режимами вентиляции PAV может улучшать оксигенацию при ОРДС [94].

Вспомогательные режимы респираторной поддержки могут улучшать оксигенацию при ОРДС и, возможно, превосходят традиционные режимы контролируемой ИВЛ. Кроме того, их использование значительно уменьшает потребность в седации и миорелаксации. Однако эти обнадеживающие данные не были отслежены в крупных клинических исследованиях, показывающих явное преимущество этих методов в сравнении с традиционной ИВЛ.

Использование положения на животе для улучшения оксигенации и уменьшения ВАПЛ

Проведение ИВЛ в положении на животе сопровождается значимым улучшением артериальной оксигенации у 65-75% пациентов с ОРДС [62, 95, 96]. Мы не обладаем развернутой информацией относительно того, какие пациенты лучше отвечают на данную процедуру. Тем не менее, у ряда пациентов наблюдается разительное улучшение газообмена, что позволяет значительно снижать значения FiO_2 и ПДКВ. Механизм улучшения оксигенации в положении на животе был исследован в экспериментальных условиях. Было показано [97] что при переводе в положение на животе происходит улучшение вентиляции в ранее зависимых (дорсальных) зонах легочной ткани. Несколько позже подобные изменения были описаны в клинических условиях [98]. В положении на спине значения плеврального давления выше практически на всем протяжении пораженных (зависимых) зон, что связано с более высоким гидростатическим давлением. Повышение значений плеврального давления ведет к снижению трансмуральных давлений в нижележащих бронхиолах и альвеолах, что в сумме с другими факторами вносит свой вклад в повышенный риск ателектазирования. В положении на животе значения плеврального давления носят более однородный характер, что обеспечивает раскрытие некоторых дорсальных областей с включением их в вентиляцию и газообмен.

Однако, для объяснения факта улучшения оксигенации необходимо, чтобы перераспределение областей альвеолярной вентиляции не сопровождалось изменениями перфузии или происходило на фоне более равномерного ее распределения. Большая часть данных, касающихся перфузии легких в положении на животе, получена в экспе-риментальных исследованиях и не имеют прямых клинических подтверждений при ОПЛ/ОРДС. Экспериментальные данные позволяют предположить, что гравитационная модель распределения перфузии не применима к вентиляции в положении на животе. Glenny и соавт. показали, что в положении на животе отмечается снижение гравитационного градиента и более гомогенное распределение кровотока, при этом его значение становится близким в выше- и нижерасположенных областях легких [99].

Таким образом, перевод пациентов с ОПЛ/ОРДС в положение на животе может сопровождаться ростом гомогенности перфузии, при этом значение гравитационных сил представляется относительным. В итоге, доступные нам данные показывают, что смена положения не сопровождается выраженными изменениями перфузии легких [97].

Как уже отмечалось выше, в настоящее время большое внимание при ведении больных с ОДН уделяется вентилятор-индуцированному повреждению легких [100]. Использование высоких значений транспульмонального давления (при ИВЛ с высокими ДО и давлением в дыхательных путях) ведет к перерастяжению альвеол, что сопровождается разрывами эпителиального и эндотелиального слоя и отеком легких. Кроме того, неадекватный уровень ПДКВ может вести к возникновению циклического феномена «раскрытия-спадения» альвеол, что ведет к дальнейшему росту сил поперечного сдвига и растяжения. При проведении ИВЛ в положении на спине у пациента с ОПЛ/ОРДС отмечается цик-лическое раскрытие и спадение воздухоносных пространств и максимальная экскурсия альвеолярного объема и минимальное значение конечно-экспираторного объема. Эти патологические процессы преимущественно сконцентрированы в дорсальных зонах легочной ткани, что связано с более высокими значениями плеврального давления и меньшими значениями региональной ФОЕ этих областей. Положение на животе может увеличивать транспульмональное давление и региональное значение ФОЕ за счет снижения гравитационного градиента плеврального давления. Кроме того, этот прием способен ограничивать силы поперечного сдвига/растяжения и экскурсию альвеолярного объема в дорсальных областях легких. Подобным образом ИВЛ в положении на животе сопровождается более однородным распределением легочного кровотока, а также может ограничивать капиллярный стресс и препятствовать развитию отека легких.

Экспериментальные исследования показали, что независимо от наличия повреждения легких тяжесть отека легких и гистологического повреждения были ниже при вентиляции в положении на животе по сравнению с положением на спине [102, 103, 104]. Более того, при положении на спине отек легких и гистологические нарушения распространялись выше в дорсальные области, в то время как в положении на животе отмечалось более однородное распределение нарушений в дорсальных и вентральных зонах.

Было также продемонстрировано, что вентиляция в положении на животе может снижать частоту пневмоторакса [104].

Помимо улучшения газообмена положение на животе сопровождается доказанным уменьшением ВАПЛ [105]. Тем не менее, влияние метода на выживаемость еще находится на стадии изучении.

В одно из многоцентровых исследований было вовлечено 305 пациентов с ОПЛ/ОРДС, среди которых проводилось рандомизированное назначение положения на животе. В контрольную (на спине) и группу вентиляции на животе было включено по 152 пациента. Значимых различий в межгрупповой летальности к концу 10 суток исследования (21% и 25%), к моменту перевода из ОИТ (50% и 48%) и спустя 6 месяцев (62% и 59%) найдено не было. При post hoc анализе удалось показать значительное снижение уровня 10-тидневной летальности в подгруппах пациентов с наименьшим значением PaO_2/FiO_2 (<88 мм рт. ст.), с максимальной оценкой по шкале SAPS (> 49 баллов) и наивысшими значениями дыхательного объема (>12 мл/кг).

Отрицательные результаты могут быть объяснены действительным отсутствием влияния положения на животе на исход. Тем не менее, предложены альтернативные объяснения:

1. Неадекватность статистической силы исследования;
2. Малая продолжительность положения на животе. Средняя длительность экспозиции составила 7 часов в сутки, что говорит о том, что пациенты находились в положении на спине 70% времени;
3. Ограничение периода использования положения на животе 10 днями исследования.

Однако с учетом потенциальных ограничений мы убеждены, что на данный момент положение на спине не должно использоваться у всех без исключения пациентов с ОПЛ/ОРДС. Показанием к его применению по данным post hoc анализа могут быть наиболее тяжелые формы дыхательной недостаточности [106].

На сегодняшний день остаются слабо изученными две категории пациентов с ОРДС: пациенты с травматическими поражениями и больные с повреждением головного мозга. В этих обстоятельствах применение положение на животе не соответствует стратегии терапии и может быть опасным. Однако несколько исследований показали способность положения на животе улучшать артериальную оксигенацию у пациентов с травматическими поражениями и тяжелой дыхательной недостаточностью. В исследования были включены различные категории пациентов, такие как больные с множественной травмой, тупой травмой груди, травмой живота и множественными переломами. Положение на животе не выглядело опасным респираторным приемом, хорошо переносилось пациентами и сопровождалось лишь незначительными побочными явлениями, такими как отек лица и образование пролежней. Кроме того, в одном из исследований пациенты проводили в положении на животе, по меньшей мере, 20 часов в сутки (в среднем 8±4 дня), при этом каких-либо нежелательных эффектов не наблюдалось [107]. Из исследования были исключены пациенты с ВЧД>25 мм рт. ст. и нестабильным переломом шейного отдела позвоночника.

С другой стороны больные с повреждением головного мозга имеют повышенный риск поражения отдаленных органов, в том числе легких [108]. По имеющимся данным в этой группе больных прослеживается более высокий риск развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (30-50% по сравнению с 20% в общей популяции) [66, 67]. В ряде исследований было показано, что развитие дисфункции легких в результате повреждения ЦНС может значительно увеличивать время госпитализации, летальность и ухудшать неврологический исход [109].

Применение положения на животе обычно не рассматривается в контексте терапии повреждений головного мозга, что связано со страхом перед возможным нежелательным влиянием этого приема на перфузию мозга и ВЧД. Очевидно, что применение положения на животе требует четких критериев исключения:

1. Наличие повреждения ГМ с клинически нестабильным течением (нестабильное ВЧД и/или ВЧД > 25 мм рт. ст. несмотря на адекватную терапию);
2. Признаки ишемии ГМ при сатурации в яремной вене ниже 55-60%.

Кроме того, в отдельных группах пациентов мы должны обращать внимание на следующие моменты:

1. Адекватный уровень седации;
2. Аккуратный перевод пациента в положение с поднятым головным концом (голова и туловище на 20°) при надлежащем положении и совмещении осей шейного и грудного отделов позвоночника;
3. Мониторинг ВЧД и сатурации крови луковицы яремной вены у наиболее тяжелой категории пациентов с повреждением ГМ;
4. Мониторинг неврологического статуса (в частности, зрачковых реакций в острой фазе позиционирования, и общей церебральной симптоматики).

Недавно нами проведено рандомизированное контролированное исследование эффективности кратковременного положения на животе у седатированных и релаксированных пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и острым повреждением легких в связи с вентилятор-ассоциированной пневмонией [110]. При положении на животе в течение 4 часов отмечалось значимое улучшение оксигенации. Рост PaO_2 сохранялся на последующие 24 часа после обратного перевода в положение на спине. Положение на животе не сопровождалось значимым повышением ВЧД: ни у одного из больных показатель не превысил 25 мм рт. ст.

Хотя эти выводы, полученные на относительно небольшой популяции и за сравнительно короткий промежуток времени, являются предварительными, на их основании можно предположить, что проведение ИВЛ в положении на животе у больных с повреждением мозга:

1. Не опасно;
2. Улучшает оксигенацию и поддерживает ее на высоком уровне при возврате больного в положение на спине;
3. При надлежащем исполнении, соблюдении временных критериев и тщательном мониторинге не угнетает перфузию головного мозга и не повышает ВЧД.

До сих пор не доказана эффективность ИВЛ в положение на животе при ОПЛ/ОРДС [111]. Мы считаем, что этот прием может играть положительную роль у больных в ранней фазе ОПЛ/ОРДС. Далее следует пытаться максимально улучшить вентиляцию легких при помощи приемов рекрутмента.

Не существует рекомендаций, касающихся длительности пребывания в положении на животе в плане достижения максимально благоприятного эффекта. По литературным дан-

ным максимальное улучшение оксигенации наблюдается в течение нескольких минут после поворота на живот. Наряду с этим, улучшение оксигенации крови может сохраняться даже спустя 6 часов после возвращения в исходное положение [62].

У ряда больных улучшение оксигенации сохраняется после поворота на спину, тогда как у других при этом происходит мгновенное ухудшение оксигенации [112]. Этот феномен можно объяснить сохранением аэрации зависимых зон легочной ткани в положении на спине лишь у части больных.

Таким образом, в случае больных с приемлемым газообменом представляется целесообразной стратегия многократного перевода в положение на животе. Такая тактика позволяет избежать специфичных позиционных осложнений. Напротив, у пациентов, демонстрирующих ухудшение оксигенации после возврата в положение на спине, следует увеличивать продолжительность положения на животе, что снизит продолжительность и риск тяжелой гипоксемии при обратном повороте на спину.

Рекрутмент и ПДКВ в положении на животе

Исследования, выполненные при помощи РКТ при ОПЛ/ОРДС, показали, что зоны коллабирования легких распределены не только по вертикальному градиенту (т.е. по направлению от вентральных участков к дорсальным), но также и по каудально-краниальному направлению. Приемы рекрутмента рекомендованы как эффективный метод респираторной терапии, позволяющий раскрыть коллабированные зоны легких и улучшить артериальную оксигенацию. Однако при выполнении приемов рекрутмента в положении на спине помимо раскрытия дорсальных областей происходит перерастяжение неколлабированных (исходно открытых) зон. Как было отмечено выше, положение на животе обеспечивает рост транспульмонального давления в дорсальных зонах легких за счет снижения градиента плеврального давления. Эти факторы обусловливают более эффективный рекрутмент и более выраженный рост оксигенации при выполнении приемов рекрутмента в положении на животе. Представленные данные были подтверждены в экспериментальных условиях и в клинических исследованиях у пациентов с ОПЛ/ОРДС [113, 19].

ПДКВ является одним из важнейших инструментов, позволяющих улучшить артериальную оксигенацию при тяжелой дыхательной недостаточности. За счет сопротивления (противопоставлению) критическому давлению закрытия (т.е. «наложенное давление») ПДКВ может препятствовать спадению легочной ткани в конце выдоха. Некоторые источники предполагают, что в положении на животе ПДКВ обеспечивает более однородное распределение легочного кровотока по сравнению с положением на спине [114]. В положении на животе отмечается более благоприятное распределение легочной перфузии и снижение давления закрытия. В этих условиях для одинакового, по сравнению с положением на спине, улучшения оксигенации может быть достаточным более низкое ПДКВ [113, 115].

Данные РКТ показывают, что при снижении уровня ПДКВ после перевода в положение на животе вентральные зоны остаются аэрированными, а дорсальные (ранее коллабированные) – раскрываются. Для поддержания достигнутой аэрации дорсальных зон после обратного перевода в положение на спине требуется повышение ПДКВ, что может сопровождаться перерастяжением вентральных областей.

Таким образом, по сравнению с ИВЛ в положении на спине, положение на животе может способствовать проявлению положительного влияния приемов рекрутмента на оксигенацию и позволяет снизить уровень ПДКВ, необходимый для удержания достигнутого улучшения.

Ингаляция оксида азота

Ингаляция оксида азота (NO) вызывает значительное улучшение оксигенации крови за счет расширения легочных сосудов вентилируемых альвеол и нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений [116]. Кроме того, оксид азота может снижать легочную артериальную гипертензию. Он имеет короткий период полураспада в крови (около 100 миллисекунд) [117], в связи с чем гемодинамический эффект препарата ограничивается легочным кругом кровообращения. Комбинация быстрого клинического эффекта у ряда больных и отсутствие специфичных побочных эффектов привели к широкому признанию ингаляционного NO как средства для лечения ОРДС. Недавно закончились три проспективных контролируемых исследования эффективности NO. Первое из них – плацебо-контролированное слепое исследование (II фаза), охватившее 177 больных, рандомизированных с созданием контрольной группы и 5 групп лечения в зависимости от дозы. Ингаляция NO продолжалась в течение 28 дней или до появления критериев улучшения [118]. Транзиторное улучшение оксигенации наблюдалось при любой дозе NO, на любом из этапов исследования, однако отличий в летальности не было найдено. Было лишь высказано предположение о различиях в исходе заболевания у ряда больных с успешно прекращенной вентиляцией на 28 день. В то же время, post hoc анализ показал, что в группе, получавшей NO в дозе 5 ppm, выживаемость была значительно выше, чем в контрольной группе. В противоположность этому, недавнее пилотное исследование, проведенное на 30 больных [119], не показало различий в 30-дневной летальности. Значимого повышения выживаемости тех больных, у кого ИВЛ была успешно прекращена в период исследования, было не значимо выше [120].

Примечательно, что результаты недавно проведенного проспективного, двойного слепого, рандомизированного исследования NO (III фаза), проведенного во Франции на 208 больных с ОРДС, также продемонстрировали отсутствие влияния ингаляции NO на летальность и продолжительность ИВЛ.

В другом недавно проведенном исследовании [121] авторы определяли способность ингаляции NO к снижению фракции вдыхаемого кислорода и за счет этого минимизировать агрессивность вентиляции. Значимых отличий в снижении агрессивности ИВЛ при ингаляции NO показано не было.

Все вышеперечисленные исследования показали низкую эффективность длительного применения NO при ОРДС. Недавно опубликованные данные из Скандинавии, охватившие трехгодичный период наблюдения, не предоставили доказательств эффективности NO [122].

Некоторые авторы считают, что NO не следует применять в ситуациях, когда его эффективность не доказана [123]. Ингаляция NO безусловно эффективна при неотложной терапии и может обеспечить стабильность газообмена на период различных исследований (например, во время бронхоскопии, внутрибольничной транспортировки, РКТ). В этой связи следует отметить, что ни одно из исследований не показало наличие благоприятного эффекта от применения NO в начальной дозе более 5-10 ppm. В других работах воспроизводимый ответ (даже в острую фазу) наблюдался лишь у 54% больных [124]. Эффективность длительной ингаляции NO подтвердить сложно, особенно, принимая во внимание риск токсичности и необходимость мониторинга концентрации диоксида азота и метгемоглобина.

Ряд авторов считает, что ингаляция других легочных вазодилататоров (например, небулизиция простациклина) может быть столь же эффективным и более простым, но, в то же время, и более дорогостоящим методом [125].

Сочетание ингаляции оксида азота и положения на животе

Показано, что применение оксида азота у больных с ОПЛ/ОРДС эффективно улучшает оксигенацию крови [126, 127, 128]. При ингаляции NO в положении на животе происходит более значительное улучшение оксигенации крови, чем в положении на спине, что позволяет быстро снизить фракцию вдыхаемого кислорода и, возможно, тем самым снизить токсичность O_2. Более того, сочетание положения на животе с ингаляцией NO может снижать дозу

вдыхаемого оксида азота, что уменьшает концентрацию таких токсичных провоспалительных продуктов, как диоксид азота (NO_2).

При использовании у больных с первичным и вторичным ОРДС оксид азота оказывает различные эффекты. Например, Rialp и соавт. продемонстрировали, что ингаляция NO эффективно улучшает оксигенацию в положении на животе лишь у больных с первичным ОРДС [127].

Таким образом, все доступные на настоящий момент исследования оценивали лишь непродолжительный эффект комбинации ингаляции NO и положения на животе. В последующих исследованиях необходимо оценить влияние этого комбинированного метода терапии на выживаемость больных с ОПЛ/ОРДС.

Выводы

Наши знания в области патофизиологи ОРДС значительно расширились за последние годы, что позволило улучшить лечение этих больных. В раннюю фазу ОРДС гипоксемия является ведущим проявлением заболевания. Она большей частью обусловлена наличием ателектазов и участков невентилируемой, уплотненной, но относительно хорошо перфузируемой легочной ткани. Более того, отмечается значительное снижение объема вентилируемой легочной ткани. С другой стороны, показано, что искусственная вентиляция может значительно повреждать легкие (вентилятор-ассоциированное повреждение легких), что может проявляться баро-, волюмо-, ателекто- и биотравмой. Главная цель лечения – улучшение оксигенации без усиления ятрогенного повреждения легких на фоне неадекватной ИВЛ.

На данный момент мы владеем рядом приемов и методов, позволяющих достигнуть этой цели, и доказавших свою эффективность в ряде экспериментальных и клинических исследований. Некоторые из этих методов основаны на оптимизации параметров ИВЛ, другие – на применении лекарственных препаратов. Среди методов оптимизации ИВЛ доказанной эффективностью обладают следующие:

1. Снижение дыхательного объема;
2. Применение ПДКВ для уменьшения объема ателектазированных и невентилируемых участков;
3. Использование положения на животе, по крайней мере, у пациентов с наиболее тяжелой гипоксемией.

С другой стороны, фармакологические методы, такие, например, как ингаляция оксида азота, не подтверждают своей эффективности.

Литература:

1. Ausbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Lancet 1967; 319-323
2. Sandiford P, Province MA, Shuster DP. Am J Respir Crit Care Med 1995;151: 737-742
3. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, et al. Intensive Care Med 1986;12: 137-142
4. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P et al. JAMA 1983; 269: 2122-2127
5. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 8-13
6. Albert RM, Hubmayr RD. Am J Respir Crit Care Med 2000;16:1660-1665
7. Malbuisson LM, Brush CJ, Puybasset L et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 2005-2012
8. Froese AB, Bryan AC. Anesthesiology 1974; 41: 242-254
9. Vasquez de Anda GF, Lachmann RA et al. Intensive Care Med 2001; 3: 559-565
10. Puybasset L, Curiel P, Chao N et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;198: 1644-1655
11. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S et al. Am J Respir Crit Care Med 1995;151: 1807-1814
12. Lachmann B. Intensive Care Med 1992; 18: 319-322 13.
13. Pelosi P, Golden A, Mc Kibben A. et al. Am J Resp Crit Care 2001;164: 122-130
14. Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, et al. CT Scan ARDS Study Group. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 2005-12
15. Pelosi P, Cereda M, Foti G, et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 531-7
16. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: 1082-91
17. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 3-11
18. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM et al. N Engl J Med 1998;338: 347-354
19. Pelosi P, Cadringher P, Bottino N et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 872-880
20. Foti G, Cereda M, Sparacino ME et al. Intensive Care Med 2000;26: 501-507
21. Lim CM, Koh Y, Park W et al. Crit Care Med 2001; 29: 1255-1260
22. Macklin MT, Macklin CC. Medicine 1994;23: 281-352

23. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al. Am Rev Respir Dis 1997;135: 312-315
24. Tsuno K, Prato P, Kolobow T. J Appl Physiol 1990;69: 956-961
25. Dreyfuss D, Saumon G. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 294-323
26. Marini JJ, Culver BH. Ann Inter Med 1989;110: 699-703
27. de Latorre F, Tomasa A, Klamburg J. Chest 1977;72: 141-144
28. Shnapp LM, Chin DP, Szaflarski N et al. Crit Care Med 1995;23: 272-278
29. Lawrence RD. J Forensic Sci 1974;19:548-556
30. Rouby JJ, Lherm T, Martin de Lassale E et al. Intensive Care Med 1993;7: 369-371
31. Pelosi P, Crotti S, Brazzi L et al. Eur Respir J 1996;5: 1055-1062
32. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P et al. JAMA 1994;8: 1772-1779
33. Goldstein I, Bughalo MT, Marquette CH et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 958-964
34. Gillette MA, Hess D. Respiratory Care 2001;46: 130-148
35. Slutsky AS, Tremblay L. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1721-1725
36. Webb HH, Tierney DF Am Rev Respir Dis 1974;110: 556-565
37. Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP et al. Am Rev Respir Dis 1990;142: 311-315
38. Dreyfuss D, Soler P, Basset G et al. Am Rev Respir Dis 1988;137: 1159-1164
39. Mead J, Takishima T, Leith D. J Appl. Physiol 1970;28:596-608
40. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K et al. Am J Respir Crit Care Med 1994;149: 1327-1334
41. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. JAMA 1999; 282: 54-61
42. International consensus conference in intensive care medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS. Am J Respir Crit Care 1999; 160: 2118-2124
43. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro S et al. J Clin Invest 1997;99: 944-952
44. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 109-116
45. Valenza F, Sibilla S, Porro GA et al. Crit Care Med 2000;28: 3697-3704
46. Haitsma JJ, Uhlig S, Goggel R. Intensive Care Med 2000;10: 1515-1522
47. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 1176-1180
48. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F et al. Anesthesiology 2000;93: 1413-1417
49. Ricard JD, Dreyfuss D. Anesth Analg 2001;93:251-252
50. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Intensive Care Med 1990;16: 372-377
51. Tasker RC, Peters MJ. Intensive Care Med 1998; 24: 616-619
52. Thorens JB, Jolliet P, Ritz M et al. Intensive Care Med 1996;22: 182-191
53. Carvalho CRR, Barbas CSV, Medeiros DM et al. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: 1458-1466
54. Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al. Intensive Care Med 1998;24: 378-398
55. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ et al. N Engl J Med 1998;338: 355-361
56. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al. Am J Respir Crit Care 1998;158: 1831-1838
57. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al. Crit Care Med 1999;27:1492-1498
58. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342: 1301-1308
59. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:231-236
60. Tobin MJ. N Engl J Med 2000;342:1360-1361
61. Brower RG, Warre LB, Berthiaume Y. Treatments of ARDS. Chest 2001;120: 1347-1367
62. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. N Engl J Med 2001;345: 568-573
63. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1609-1613
64. Tobin MJ. N Engl J Med 2001;344: 1986-1996
65. Suter PM, Fairley HB, Isenberg M. N Engl J Med 1975;292: 284-289
66. Falke KJ, Pontoppidan A, Kumar D. J Clin Invest 1972;51: 2315-2323
67. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L et al. Am Rev Respir Dis 1987;136: 730-736
68. Venegas JG, Harris RS, Simon BA. J Appl Physiol 1998;84: 389-395
69. Hickling KG. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 194-202
70. Hickling KG. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 69-78
71. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 131-140
72. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Chest 1978;73: 158-62
73. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, et al Anesthesiology 1988;69: 824-832
74. Sibilla S, Tredici S, Porro A, et al. Intensive Care Med 2002;28: 196-203
75. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L et al. Anesthesiology 2000;93: 1320-1328
76. Kunst PWA, Bohm SH, Vazquez G et al. Crit Care Med 2000;28: 178-183
77. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al. Anesthesiology 1999;91: 1221-31
78. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, et al. Am Rev Respir Dis 1993;147: 5-13
79. Bohm S, Lachmann B. Pressure Control Ventilation. International Journal of Intensive Care 1996;4: 45-55
80. Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, et al. Crit Care Med 1999;27: 1946-52
81. Rimensberger PC, Pristine G, Mullen BM, et al. Crit Care Med 1999;27: 1940-5
82. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Am J Respir Crit Care Med 2002;165: 1182-1186
83. Rossi N, Kolobow T, Aprigliano M et al. Chest 1998;114: 955-957
84. Hickling KG, Timothy W, Laubscher K et al. Crit Care Med 1998;26: 1690-1697
85. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M et al. New Horiz 1993;4: 603-612
86. Imai Y, Nokogawa S, Ito Y et al. J Appl Physiol 2001;4: 1836-1844
87. HIFI Study Group. N Engl J Med 1989;320: 88-93
88. Krishnan JA, Brower RG. Chest 2000;118: 795-807
89. Putensen C, Rasanen L, Lopez FA Am J Respir Crit Care Med 1994;150: 101-108
90. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 1241-1248
91. Cereda M, Foti G, Marcora B, et al. Crit Care Med 2000;28: 1269-75
92. Brower RG, Lorraine BW, Brithiaume Y, et al. Chest 2001;120: 1347-1367
93. Younes M. Am Rev Respir Dis 1992;145: 114-120
94. Capra C. In: Vincent JL ed. Year book of Intensive care Medicine and Emergency Medicine, Sprinter-Verlag, Berlin 2001;434-435

95. Albert RK, Leasa D, Sanderson M, et al. Am Rev Respir Dis 1987;135: 628-633
96. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1-7
97. Lamm WJE, Graham MM, Albert RK. Am J Respir Crit Care 1994;150: 184-193
98. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, et al. Anesthesiology 1991;74: 15-23
99. Glenny RW, Lamm WJE, Albert RK, et al. J Appl Physiol 1991;71: 620-629
100. Gillette MA, Hess DR. Respir Care 2001;46:130-148
101. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, et al. Crit Care Med 2000;28: 295-303
102. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, et al. Crit Care Med 1997;25:16-27
103. Safar P, Agusto-Escarraga L. Anesthesiology 1959;20: 283-289
104. Yamado HDL, Orii R, Suzuki S et al. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1997;4:701-707
105. Albert RK. Prone position in ARDS: Crit Care Med 1999;11: 2574-2575
106. Slutsky AS. N Engl J Med 2001; 345: 610-611
107. Fridrich P, Krafft P, Hochleuthner H, et al. Anesth Analg 1996; 83: 1206-1211
108. Mascia L, Andreus PJ. Intensive Care Med 1998;24: 1115-1116
109. Gruber A, Reinprect A. J Neurosurg 1998;88: 28-37
110. Pelosi P, Colombo G, Gamberoni C, et al. Recent Res Devel Resp Critical care Med 2001;1: 19-37
111. Albert RK. Crit Care Med 1997;25:1453-1454
112. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 473-478
113. Cakar N, Van der Kloot T, Youngblood M et al. Am J Respir Crit Care Med; 2000;161: 1946-1956
114. Walther SM, Domino KB, Glenny RW, Hlastala MP. Crit Care Med; 1999;27: 37-45
115. Lim CM, Koh Y, Chin JY et al. Eur Respir J 1999;13: 163-168
116. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al. N Engl J Med 1993; 328: 399-405
117. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Pharmacol Rev 1991;43: 109-142
118. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Crit Care Med 1998;26: 15-23
119. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1483-1488
120. Payen D, Vallet B, Group G. Intensive Care Med 1999;25: S166
121. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1372-1380
122. Luhr O, Nathorst-Westfelt U, Lundin S, et al. Acta Anesthesiol Scand 1997;41: 1238-1246
123. Matthay MA, Pittet JF, Jayr C. Crit Care Med 1998;26:15-23
124. Treggiari-Venzi M, Ricou B, Romand JA, et al. Anesthesiology 1998;88: 634-641
125. Putensen C, Hormann C, Kleinsasser A, et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1743-1747
126. Papazian L, Bregeon F, Caillot F et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 580-585

ИНСТРУМЕНТЫ УСПЕХА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ИВЛ

Дорохов Д.В., Бердикян А.С., Болгов И.В.
Москва. bolgov_1@rambler.ru

Жизнь состоит из слез, улыбок и вздохов.
Причем последние – преобладают.
Р.Л. Стивенсон.

Современный уровень техники для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) кажется порой фантастическим как по темпам развития, так и по предоставляемым возможностям. Некоторые модели, созданные с применением уникальных инженерных решений, язык не поворачивается назвать привычным, для своего времени, термином «механический респиратор». Так много в них «немеханического». Впрочем, сейчас не об этом. Изысканные режимы вентиляции с выходом на реабилитацию респираторной системы, встроенный анализ статической и динамической механики легких, высокочувствительный триггеры и многое другое все чаще дают шанс успешного проведения продолжительной ИВЛ.

Продолжительная искусственная вентиляция легких в интенсивной терапии – это механическая вентиляция и комплекс сопутствующих мероприятий продолжительностью более 48 часов. [1]

Таблица 1. Основные причины продолженной ИВЛ по материалам Make BJ с соавторами [2].

Повреждение ЦНС	Травма Цереброваскулярные расстройства Мальформация Арнольда-Киари Спинальная травма Миеломенингоцеле
Сердечно-сосудистые расстройства	Сердечная недостаточность Врожденные пороки сердца Приобретенные пороки сердца
Респираторные расстройства	Бронхо-легочная дисплазия ХОБЛ Осложнения перенесенного синдрома острого повреждения легких Альвеолярный фиброз Пневмосклероз
Нервно-мышечные расстройства	Рассеянный склероз Синдром Гийена-Барре Ботулизм (новорожденных) Мышечная дистрофия Миастения Паралич диафрагмального нерва Полиомиелит и его последствия
Скелетные расстройства	Кифосколиоз и другие деформации грудной клетки Торакопластика
Прочие	Сепсис Полиорганная недостаточность

Больные, нуждающиеся в продолжительной вентиляции, по общему признанию относятся к одной из наиболее тяжелых категорий. Летальность в этой группе составляет от 36 до 59% [2]. Показателен и тот факт, что длительная ИВЛ более 7 суток требуется приблизительно в 5% от всех случаев механической вентиляции, а стоимость ее обеспечения составляет более 1,5% общебольничных (!) затрат без учета физических сил и эмоционального вклада медицинского персонала [3].

Разнообразие причин (см. таблицу 1), приводящих к продолжительной ИВЛ, не меняет общих подходов к осуществлению безопасной и эффективной механической вентиляции.

В настоящем сообщении мы попытаемся обозначить подходы, необходимые, на наш взгляд, для сокращения продолжительности пребывания больного на ИВЛ с позитивным прогнозом и без ассоциированных осложнений (таблица 2.).

Таблица 2. Некоторые описанные осложнения ИВЛ, проводимой через эндотрахеальную и/или трахеостомическую трубку [4,5,6,7,8].

Осложнения обусловленные неудачами при интубации и трахеостомии
Травматические повреждения ротоглотки и дыхательных путей
Аспирация инородных тел
Дислокация воздуховода, в том числе во внедыхательные пространства
Повреждения позвоночника, спинного мозга
Осложнения со стороны дыхательных путей
Инфекционно-воспалительные (фарингит, ларингит, трахеобронхит)
Эрозия слизистой оболочки по ходу воздуховода
Пролежневая перфорация безымянной артерии
Трахеопищеводный свищ
Пролиферативный гранулематоз, стриктуры, стеноз трахеи, рубцовая деформация трахеи
Хондрит, хондромаляция
Синехии голосовых связок
Паралич голосовых связок
Травма гортанного, подъязычного нервов.
Осложнения со стороны легких
Пневмонии (вентилятор-ассоциированные)
Ателектазы легких
Пневмоторакс
Осложнения обусловленные неполной коррекцией гомеостаза и техническими погрешностями в проведении ИВЛ

Как это очевидно, большинство осложнений, так или иначе, проистекает из низкого качества или технического несовершенства применяемых инструментов. Проблем можно избежать, если специалист, оказывающий пособие, владеет ситуацией и вместе с пересмотром личного опыта трезво оценивает потенциальную опасность использования устройств и методик. Если ИВЛ необходима.

Оценка потребности в ИВЛ

Необходимо в первую очередь соразмерять риск от вмешательства с той пользой, которую оно может принести.

Перед началом ИВЛ важно достичь, если это возможно, максимальной компенсации функций органов и систем, являющихся причиной или способствующих прогрессии дыхательной недостаточности. Возможно, после этого ИВЛ не потребуется. В медленно прогрессирующих ситуациях переход к механической вентиляции может быть исходом неэффективной адекватно проведенной оксигенотерапии. Начало ИВЛ не подразумевает инвазию: есть много доказательств того, что ряд состояний достаточно успешно корригируются неинвазивной (масочной) вентиляцией [9,10,11,12,13].

Другим полюсом является поздняя ИВЛ, когда эффективность пособия снижена. Поэтому, позволим себе дерзость привести интегративные показания к началу и продолжению ИВЛ (таблица 3) [5,14,15,16].

Таблица 3. Показания к ИВЛ

Характер дыхания	Нарушения ритма дыхания
Функции гортани	Нарушение защитных рефлексов гортани (риск и/или рецидивирующая аспирация)
Частота дыхания	Частота дыхания более 40 в 1 мин (если это не связано с гипертермией, гиповолемией, гипергликемией). Частота дыхания менее 10 в 1 мин.
Другие общеклинические проявления	Спутанность сознания Кома (3-8 баллов по шкале Глазго) Цианоз Артериальная гипертензия Шок Венозная гипертензия Аритмии сердца
Показатели инструментального обследования (≥ двух признаков – абсолютные показания к ИВЛ)	✓ PaO_2< 60 mm Hg, $PaCO_2$> 50 mm Hg, Sa O_2< 70%; pH< 7,35 (неоднократный анализ) ✓ ЖЕЛ≤ 12 мл/кг ✓ ОФВ< 10 мл/кг ✓ Разрежение на вдохе< 25 cm H_2O ✓ Растяжимость легких< 0,06 л/ cm H_2O, сопротивление дыхательных путей> 13 cm $H_2O/(л \times с^{-1})$ ✓ $V_D/V_T > 0,6$ ✓ $D(A\text{-}a)O_2$ > 400 mm H_2O (При $F_i O_2$= 1.0)

Большую часть нашего сообщения мы посвящаем поддержанию проходимости дыхательных путей и качеству средств, применяемых для этого. Во-первых, это менее озвученная тема в аспекте подбора инструментов. А во вторых, без надежного и безопасного обеспечения адекватного воздушного потока проведение ИВЛ попросту бессмысленно.

Выбор воздуховода. Эндотрахеальная и трахеостомическая трубки.

Правильный выбор размера и типа трубки – залог успеха дальнейшего пособия.

Позволим себе процитировать фразу из фундаментального руководства по клинической анестезиологии: «Выбор размера трубки – это всегда своего рода компромисс между желанием максимально увеличить поток дыхательной смеси, что достигается при большом диаметре трубки, и свести к минимуму риск травмы дыхательных путей, чему способствует малый диаметр» [17]. Помимо диаметра самой трубки на качестве пособия может сказаться и диаметр манжеты. Например, при трудной интубации, обусловленной стенозом, отеком гортани или сужающими голосовую щель анатомическими особенностями у взрослых, может оказаться полезным большой диаметр манжеты при скромном диаметре трубки. Так у трубок «Portex» в типоразмерах по внутреннему диаметру от 7 до 9,5 мм – одинаковый размер манжеты, что позволяет даже в неординарных случаях создать герметизацию в трахее.

В отличие от размера вопрос типа трубки не терпит компромисса и строится на основе рационального подхода к решению поставленных задач. При схожести принципиального устройства, различия в материалах и технологиях изготовления неоднозначно сказываются на качестве пособия. Так убедительно показано, что трубки из вулканизированной резины, сама природа которых ограничивает развитие конструкции, должны быть полностью

исключены из арсенала реаниматолога по ряду неблагоприятных свойств: токсичность; выраженная ригидность (повышенное сопротивление прилегающим тканям); асимметрия манжеты, как по геометрии, так и по давлению на окружающие ткани; невозможность создания герметичного уплотнения; хрупкость после рестерилизации в автоклаве. [18,19]

В настоящее время основная масса трубок как эндотрахеальных (ЭТ), так и трахеостомических (ТТ) изготавливается из нетоксичного биологически инертного поливинилхлорида. Существенно меньше – из модифицированного поливинилхлорида (ПВХ-Айвори, идеальный материал для назальной интубации) и полиуретана. Прошедшие биологическую и токсикологическую экспертизу трубки маркируются знаком Z79 IT. Согласно требованиям текущего момента, в условиях усложняющейся эпидемиологической обстановки, трубки предназначены для однократного применения (у одного больного) и не подлежат повторному использованию после любого способа обработки. Исключение составляют только многоразовые (автоклавируемые) силиконовые трубки. Как правило, эндотрахеальные трубки имеют физиологический изгиб, предполагаемый Магиллом еще в начале прошлого века. Однако, для продолжительной ИВЛ, во избежание повреждения трахеи упирающимся концом трубки, предпочтительней применять ЭТ со спрямленным подманжеточным участком и дистальным концом, как это сделано «Portex» [20]. Не менее важно при продолжительной ИВЛ наличие на ЭТ глазка Мёрфи, предупреждающего гиповентиляцию или ателектаз правого легкого.

Из-за пластичности поливинилхлоридных трубок, существует риск обратного перегиба ЭТ с полной окклюзией или резким сужением просвета, что в неясных ситуациях может привести к осложнениям фатального характера. Для предупреждения этого при работе с ЭТ сомнительного производства, перед интубацией, если позволяет время, рекомендуется проверить изделие на обратный перегиб (рис. 1).

При отсутствии внешнего разнообразия, манжеты основной массы трубок последних генераций разительно отличаются друг от друга по своим свойствам. Так манжеты высокого и низкого давления обеспечивают уплотнение разными путями. Манжета высокого давления – сфероид – растягивает трахею, приспосабливая сечение последней «под себя». Манжета низкого давления (МНД) и большого объема имеет достаточный периметр для заполнения трахеи без поперечного растяжения трахеи. Как следствие уменьшается риск осложнений со стороны контактной поверхности [21]. Таким образом, внутреннее давление в МНД отражает истинное давление на стенку трахеи, а не усилие, затраченное на растяжение ее. Причем этот механизм уплотнения работает на значениях давления, не препятствующих капиллярному кровотоку. *Поэтому практика периодического сдувания манжеты во время длительной ИВЛ признана устаревшей при использовании трубок с МНД. Равно, как и целесообразность осевого продольного перемещения трубки при соблюдении прочих правил представляется сомнительной.* [22]

Изначальное предположение о необходимости большой площади контактной поверхности было опровергнуто исследованиями и клинической практикой. Уменьшение размера манжеты позволило при том же давлении уменьшить площадь контакта, а следовательно и площадь потенциально возможного повреждения. Это в свою очередь привело к появлению грушевидных манжет «Profile» и «Soft Seal», не образующих морщинистой складчатости при оптимальном внутриманжеточном давлении (естественно, при правильно подобранном размере), а значит, препятствующих утечкам вентилируемого воздуха, а также аспирации по складкам и через протекание надманжеточного секрета по внешнему периметру манжеты [23,24].

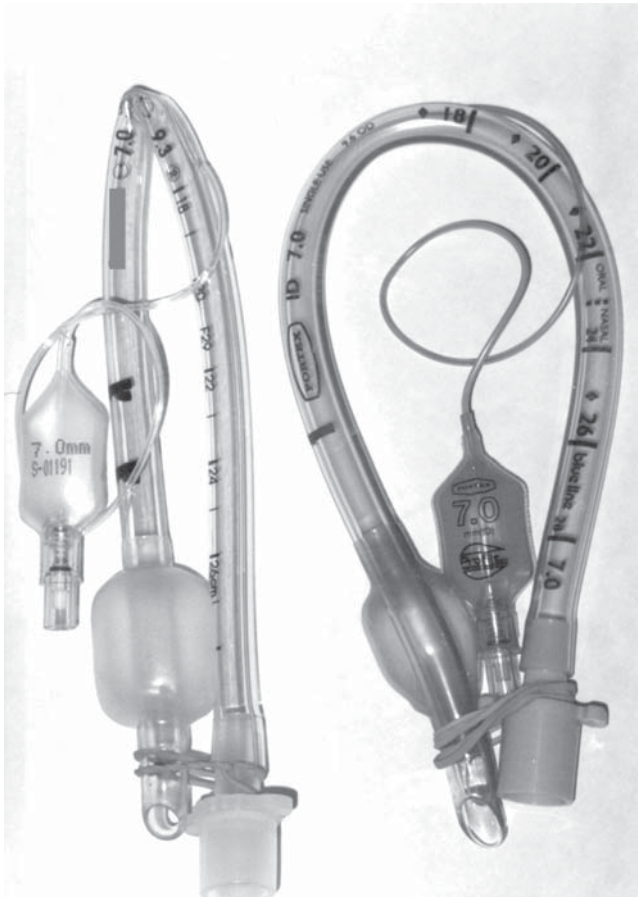


Рисунок 1. Демонстрация устойчивости эндотрахеальных трубок к обратному перегибу.
Пояснение к рисунку: левая трубка «переломилась», внутренний просвет полностью перекрыт.

Несмотря на достигнутый прогресс в безопасности манжеты, продолжаются дальнейшие работы по усовершенствованию трубки и манжеты, преследующие узкие цели. Некоторые из них являются уникальными образчиками подвижнического экзерциссионизма [25,26], другие, напротив, направлены на решение реально существующих проблем. К последним относится внедрение силиконовых эндотрахеальных и трахеостомических трубок с манжетой «Fome-Cuf» [27]. При всей скудости публикаций за почти двадцатилетнюю историю от начала применения очевидны преимущества новой манжеты перед стандартными воздушными предшественниками. Манжета заполнена припаянной только к остову трубки пеной, самораспрaвляющейся до внешнего сопротивления. Павильон пилот-баллона манжеты не имеет одностороннего клапана и в условиях продолжительной ИВЛ может быть подключен к специальному переходному коннектору на фланце трубки, обеспечивающему выравнивание давления в дыхательных путях и манжете. Таким образом создается минимально возможное герметизационное окклюзионное давление. Последнее особенно важно для профилактики пролежневого повреждения слизистой и/или мягких тканей трахеи. Безусловно, преимущество применения этих устройств лежит в области длительной ИВЛ, в том числе на фоне развившихся ятрогенных осложнений от использования традиционных трубок, а также при трахеомаляции, термоингаляционных повреждениях дыхательных путей и т.п.

При отсутствии единого мнения относительно полезности назотрахеальной интубации у больных на продленной ИВЛ, мы предоставляем специалисту возможность самостоятельно решить для себя этот вопрос. Однако, оговоримся, что с позиций удобства фиксации ЭТ и ухода за больным, особенно при наличии предварительно профилированных, так называемых «северных», трубок преимущество очевидно. К наиболее весомым недостаткам относятся риск (при длительной экспозиции) повреждения носовых раковин, синуситы [14,28,29].

Правильная установка

Никакое сверхновое устройство не гарантирует от осложнений в случае его неправильного применения. Вопреки тому, что мы не ставим целью этой публикации научить технике интубации или методике наложения трахеостомы, напомним о некоторых важных деталях.

ЭТ должна располагаться таким образом, чтобы не было дислокации в один бронх, дистальный конец не упирался в бифуркацию или стенку трахеи, а манжета располагалась строго в подсвязочном пространстве. Для удобства контроля положения трубки в трахее на стандартизированных трубках нанесена черная метка глубины интубации, расположенная на 3 см выше манжеты и различимая при прямой ларингоскопии. Правильно установленная трубка должна быть зафиксирована посредством предусмотренного для этих целей липкого фиксатора (tube holder) или тесьмы. Правда во втором случае рекомендуется контроль по имеющейся разметке или нанесение отметки глубины интубации на уровне среза зубов или по краю крыльев носа.

Правильное положение ТТ прежде всего обусловлено верным местом наложения трахеотомического окна. Для стандартной трахеостомии с формированием «лоскута Бьорка» это уровень II-III хрящевого кольца трахеи, для чрескожной дилятационной трахеостомии – промежутки между I и II или II и III кольцами [30].

При малейшем подозрении на дислокацию ЭТ и ТТ целесообразно проведение уточняющего фиброскопического исследования.

Манжеточная манометрия

Несмотря на общую доступность и повальное внедрение трубок с манжетами низкого давления, есть отчаянные примеры того, как можно извратить идею [31]. Сама по себе манжета, как это явствует из приведенного выше описания, не способна устанавливать минимально необходимое герметизационное давление. Давление создается нагнетаемым воздухом, который необходимо контролировать манометром для измерения внутриманжеточного давления [32,33]. Рекомендуемое давление в МНД в состоянии покоя должно быть ниже 25 см. вод. ст. [34] На деле при исследованиях в ряде случаев выявляется повышение окклюзионного давления до 80 см. вод. ст.[24], не гарантирующее от протекания надманжеточного секрета по внешнему периметру манжеты. В этом смысле и по давлению в МНД и по герметичности удачно выделяется трубка Portex Soft Seal по сравнению с достойными представителями этого класса Sheridan Preformed, Malinckrodt Lo-Control и др. [23,35]. Особенно важно контролировать давление во время и после ингаляционного наркоза закисью азота (например, в связи с релапаротомией). Убедительно показано, что манжета Soft Seal со свойством резистентности к закиси азота не подвержена перерастяжению из-за диффузии газа внутрь ее по сравнению с нерезистентными собратьями [32].

Применение при продолжительной ИВЛ двухманжеточной ТТ с методикой попеременного раздувания не исключает необходимость манжеточной манометрии.

Замена воздуховода

В эру МНД сталкиваются прежние представления о необходимости замены трубки и последние рекомендации, выработанные опытным путем. Если ранее считалось, что ЭТ следует менять не реже, чем через трое суток, а ТТ каждые 7-14 дней, то *нынешний опыт позволяет регламентировать замену только выраженностью биологического загрязнения и обусловленного им сужения внутреннего просвета* [22]. Однако, следует отметить, что такой подход не освобождает от обязанностей по уходу и контролю за состоянием воздуховода. Срок службы каждой отдельно взятой трубки без замены ограничен

рекомендациями производителя по непрерывному применению устройства и, как правило, составляет не более 30 суток [36].

Замену воздуховода, кроме экстренных ситуаций, лучше проводить на фоне относительной компенсации гомеостаза больного.

По наблюдениям хронических канюленосителей при использовании и замене поливинхлоридых ЭТ и ТТ следует избегать применения масляных растворов для смягчения, удобства канюляции и др., так как масла меняют физические качества материала. Трубки становятся жесткими, хрупкими, что чревато фрагментацией их и повышенным риском аспирации частиц. Преследуя конкретные цели, в случае необходимости, лучше пользоваться водорастворимыми кремами и гелями.

Трахеостомия

В более чем 80% случаев ИВЛ начинается с ЭТ, в некоторых клинических ситуациях (например, перелом шейных позвонков, опухоль гортани) изначально осуществляется трахеостомия. Основные рекомендации по переходу с ИВЛ через ЭТ на ТТ касаются в основном сроков. Ряд исследователей сходится во мнении, что оптимальный момент для этого 7-е сутки, когда становится ясным ближайший прогноз пациента [2, 34,37]. Однако, данный постулат не является догмой, особенно в случае предполагаемой в ближайшем времени экстубации.

Способ трахеостомии существенного значения не имеет, хотя с технической и косметической точек зрения предпочтение по праву отдается чрескожной дилятационной трахеостомии [38,39,40].

Санация

Аспирация бронхиального и надманжеточного секрета важная, но не единственная мера по санации дыхательных путей. Другие мероприятия, способствующие очищению трахеобронхиального дерева (изменений свойств мокроты, постуральный дренаж, вибромассаж грудной клетки) входят в комплекс респираторной физиотерапии наряду с реабилитацией системы внешнего дыхания [41].

В первую очередь для улучшения реологических свойств мокроты необходимо поддерживать достаточный уровень увлажнения дыхательной смеси, достигаемый применением стационарных увлажнителей и/или тепловлагообменных фильтров (ТВОФ). Комбинаторность в решении проблемы увлажнения позволяет, кроме того, защитить дыхательные пути от нозокомиальной инфекции, поскольку большинство широко применяемых ТВОФ – бактериовирусные фильтры [42,43].

Для постурального дренирования чаще всего применяют положение «на боку» до часа или опущенным головным концом, при отсутствии противопоказаний (травмы черепа, позвоночника, цереброваскулярные расстройства, отек легких и массивная легочная инфильтрация, ограничения при скелетном вытяжении), до 30 мин. Такие маневры вдобавок являются профилактикой пролежней. Имеются сообщения об эффективности ИВЛ в положении «на животе».

При выявлении вязкой и гнойной мокроты целесообразно подключение к терапии медикаментозных средств (например, ацетилцистеина).

Немаловажное значение придается и режимам вентиляции с опциями PEEP и CPAP [44].

Для частоты санации трахеобронхиального дерева разумных пределов кратности не существует: аспирация бронхиального секрета должна проводиться по потребности, как при посредстве централизованной разводки вакуума, так и электровакуумными отсасывателями. Санация дыхательных путей должна осуществляться опытным персоналом и обязательно под контролем основных параметров жизнедеятельности по прикроватному или портативному монитору: ЧСС, АД, насыщение капиллярной крови кислородом. Такой подход позволит сэкономить силы на преодолении последствий некорректно проведенной процедуры. Густую мокроту перед санацией допустимо, но нежелательно, разбивать впрыскиванием в дыхательные пути 5-10 мл физиологического раствора [36]. Во время санации особенно актуально соблюдение правил асептики, включая однократное использование санационных катетеров. Зачастую экономически и асептически более оправдано применение закрытой системы санации (например, Steri-Cath «Portex», см. рис. 2), позволяющие осуществлять вакуумную аспирацию без перерыва в ИВЛ [45].

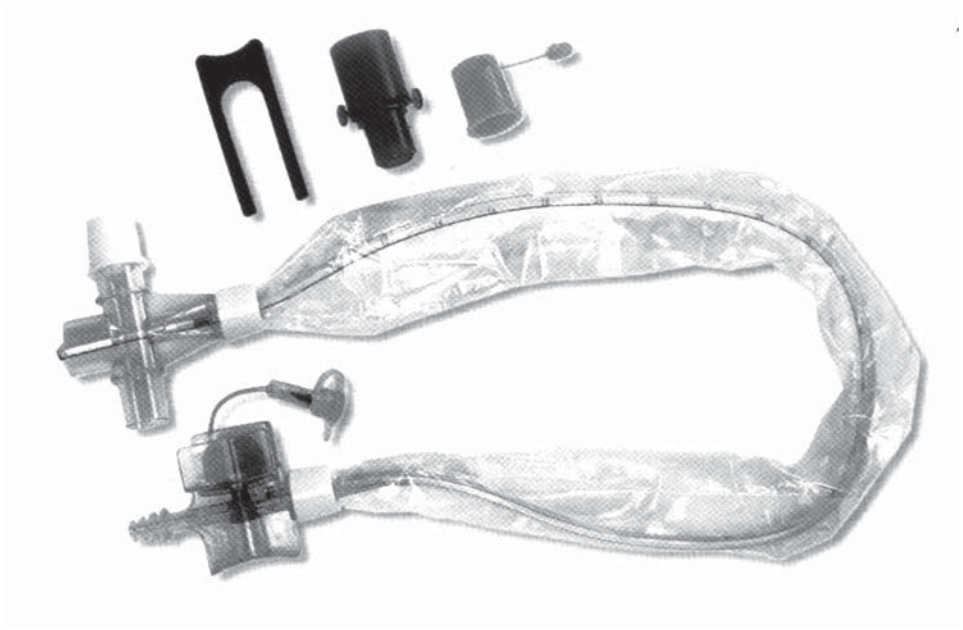


Рисунок 2. Внешний вид закрытой системы для санации (Steri-Cath «Portex»).

В некоторых ситуациях не стоит забывать и о возможности санационной фибробронхоскопии.

Для предупреждения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) оказалась полезной практика аспирации из ротоглотки [46,47]. Исследования последних лет показали высокую эффективность применения трубок с уже имеющимся каналом для санации (рис. 3) надманжеточного (подъязычного) пространства в профилактике ВАП [48,49,50]. Этот же канал на этапе реабилитации дает возможность создания положительного давления на голосовых связках, позволяя осуществлять вербальную связь с пациентом без перерывов ИВЛ [51]

Мониторинг

Мониторирование основных параметров жизнедеятельности, включая данные, полученные при физикальном осмотре, необходимая составляющая в проведении ИВЛ. Оно позволяет не только отследить угрожающие тенденции и своевременно произвести коррекцию расстройств гомеостаза, но и помочь в определении эффективности проводимой ИВЛ, а также сроков и возможностей перехода к вспомогательным режимам вентиляции.

Рисунок 3. Трубки с каналом санации надманжеточного пространства (слева-направо): Blue Line Ultra Suctionaid и Bivona Fome-Cuf.

От простого к сложному. При физикальном осмотре определяется адекватность обеспечения проходимости дыхательных путей, контроль равномерности вентиляции (положение ЭТ, ателектаз, пневмоторакс и др.), наличие осложнений продолжительной ИВЛ (бронхит, ВАП), развитие «слышимой» легочной эмболии. Как минимум каждые 4 часа необходим контроль температуры тела, диуреза. Без серьезной инструментальной нагрузки только при помощи часов, сфигмоманометра и линейки оценивается ЧСС, сердечный ритм, АД, ЦВД. Для контроля насыщения капиллярной крови кислородом можно применить портативный пульсоксиметр. Наличие прикроватного монитора слежения, что, строго говоря, регламентировано ведомственными приказами и инструкциями, существенно упрощает задачу.

Лабораторный контроль является неотъемлемой частью наблюдения. В отсутствии строгих требований рискнем рекомендовать как минимум двукратное в сутки исследование газов крови и КОС и дополнительные контрольные тесты – при коррекции параметров ИВЛ и изменениях состояния пациента. Общеклинические анализы крови, мочи и биохимические тесты исследуются в зависимости от конкретной клинической ситуации, но не реже одного раза в двое суток, или согласно внутренним стандартам оказания медицинской помощи, принятым в лечебном учреждении.

В курации наиболее тяжелых больных особое значение приобретает утонченный анализ по параметрам центральной гемодинамики (сердечный выброс, индексы ударной работы желудочков сердца, давления в правых отделах сердца и легочной артерии, давление заклинивания легочной артерии, общее периферическое сопротивление и легочно-сосудистое сопротивление). Полезным может оказаться исследование кислородного статуса: кислородный транспорт, потребление кислорода и др.

Общий уход

Уход за больным на продолжительной ИВЛ дело муторное, но крайне необходимое.

Важнейшей задачей считается борьба с неподвижностью – провокатором нарушений гемодинамики и пролежней. При отсутствии противопоказаний (перелом позвоночника или костей таза, ограничения скелетным вытяжении или географией ожоговых поверхностей и т.п.) перемены положения тела должны производиться каждый час в дневное время и каждые 2 часа в ночное [5]. Необходимо тщательно следить за чистотой кожных покровов и их состоянием, применяя известные рецептуры для профилактики и лечения пролежней. В обязательный комплекс по уходу за больным включен уход за полостью рта и обработка естественных кожных складок.

В условиях значительной интервенции, относительного или абсолютного иммунодефицита особое значение имеет предупреждение сателлитных инфекционных осложнений (катетерный сепсис, мочевая инфекция и др.).

При отсутствии противопоказаний по характеру основного заболевания и предшествующего оперативного вмешательства рекомендуется энтеральное зондовое питание.

Об опорожнении кишечника больного следует заботиться не реже, чем один раз в двое суток.

Реабилитация

В результате продолжительной ИВЛ происходит ряд процессов, препятствующих отлучению от механической вентиляции. Одним из этих неблагоприятных эффектов является – слабость дыхательной мускулатуры, приводящая к уменьшению параметров дыхания: давления разрежения на вдохе, дыхательному объему, МОД. Страдают также дренажные функции с изменением механических свойств легких: возрастает сопротивление дыхательных путей, снижается растяжимость легких. Круг замыкается. В результате попытка без реабилитационных мероприятий перевести больного на самостоятельное дыхание может завершиться успехом только при относительно недолгом пособии и у достаточно крепких и молодых людей.

Безусловно, вспомогательные режимы вентиляции носят реабилитационный характер для респираторной системы, но не предупреждают развитие мышечной слабости. Для осуществления тренинга дыхательных мышц прежде всего необходимо убедиться, что данное состояние не является медикаментозно наведенным, отсутствуют электролитные и алиментарные расстройства. Пациент должен находиться в ясном сознании и адекватно контактировать с медицинским персоналом. В самом начале курса полезно проведение мониторного контроля (особенно, ЧСС и пульсоксиметрии) в процессе упражнений, методику которых исчерпывающе описывает А.П. Зильбер [44].

Из альтернативных способов широкое признание приобрел простой и дешевый способ, в основе которого лежит побуждающая спирометрия, осуществляемая при помощи специального устройства: побуждающего (или нагрузочного) спирометра (рис. 4). Суть заключается в стимуляции максимального усилия вдоха, что приводит к максимальному удлинению вдоха по заданному специалистом потоку. Помимо тренировки дыхательных мышц, выявлены положительные легочные эффекты, основной из которых уменьшение ателектазов [52].

Рисунок 4. Внешний вид нагрузочного спирометра.

Заключение

Представленные результаты исследований, современная медицинская и судебная практика показывают, что время пренебрежительного отношения к инструментам пособия кануло в лету. Отрадно, когда на этом фоне у врачей формируется щепетильное отношение к расходным материалам и аксессуарам, как высокотехнологичному оборудованию. Требовательность не только к себе и коллегам, но и к качеству изделий и рациональному их применению, в конечном итоге, гарантируют увеличение количества успешной продолжительной ИВЛ и ничем незаменимое чувство морального (а иногда вдобавок и материального) удовлетворения у специалиста от хорошо выполненной работы.

Литература

1. Technical Advisory Panel on Chronic Ventilator-Dependent Demonstration Project; Personal Communication; Gerard Criner. 1990.
2. Make BJ, Hill NS, Goldberg AI, et al. Mechanical Ventilation Beyond the Intensive Care Unit. Report of a Consensus Conference of the American College of Chest Physicians. // Chest 1998 (Vol 113); №5(May) Suppl: 289-344
3. Make BJ, Gilmartin ME. Care of the ventilator-assisted individual in the home and alternative and community sites. In Eds.: Hodgkin JE, Connors GL, Bell CW. Pulmonary rehabilitation: guidelines to success. 2nd ed. Philaddelphia, 1993.
4. Leach AB, Alexander CA. The laryngeal mask – an overview.//Eur J Anaesth, 1991; 4(Suppl): 19-31
5. Кассиль В.Л. Искусственная вентиляция легких в интенсивной терапии.// Москва
6. Финк Б.Р. Ларингеальные осложнения во время общей анестезии.// Москва, 1985. т.1
7. Smith BAS, Hopkinson RB. Tracheal rupture during anaesthesia// Anaesthesia, 1984; 39: 894-896
8. Феломеев В.Н. Ежова Е.Г. Диагностика и лечение больных с постинтубационными стенозами гортани и трахеи. // Анестезиология и реаниматологи
9. Валетова В.В., Филиппов В.В., Логинов Л.Е. с соавт. Опыт проведения неинвазивной вспомогательной вентиляции легких с положительным давлением у больных с острой дыхательной недостаточностью.// Анестезиология и реаниматология, 1997; 4: 49-50
10. Еременко А.А., Чаус Н.И., Левиков Д.И., Коломиец В.Я. Неинвазивная масочная вентиляция легких при лечении острой дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.// Анестезиология и реаниматология, 1997; 5: 36-38
11. Еременко А.А., Левиков Д.И., Егоров В.М., Зорин Д.Е., Коломиец В.Я. Применение неинвазивной масочной вспомогательной вентиляции легких при остром респираторном дистресс-синдроме у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология, 2004; 5: 14-17
12. Розин А.Н, Грачев С.П., Коник В.А.,. Кислородтранспортные эффекты неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением у больных ОИМ, осложненным СН. //Актуальные вопросы клинической медицины.// Материалы клинической конференции молодых ученых ФППО. ММА им. И.М.Сеченова 2002г., стр.130-134
13. Грачев С.П., Шилов А.М., Коник В.А., Розин А.Н., Бабченко П.К. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с СН и гипоксемией.// Российские медицинские вести, 2003., том VIII, №1, стр.4-11
14. Клиническая хирургия. Под ред. Кондена Р., Нейхауса Л. Перевод с англ. // Москва, 1998
15. Крылов В.В., Царенко С.В., Петриков С.С., Сеньчуков С.В. Интенсивная терапия больных с черепно-мозговой травмой на догоспитальном этапе.// Здравоохранение и медицинская техника, 2004; 3(7): 29-30
16. Суслин Е.В. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. // http://anesthesia.h11.ru

17.Дж. Эдвард Морган-мл., Мэгид С. Михаил. Клиническая анестезиология. Издание 2-е. Пер. с англ. Под ред. А.А. Бунятяна. Москва-Санкт-Петербург, 2000. Т.1
18.Watson WF. Development of the PVC Endotracheal Tube. Biomaterials, 1980; vol.1
19.Почему манжета низкого давления? Руководство по применению эндотрахеальных и трахеостомических трубок с манжетами большого объема и низкого давления, а также история разработки и характеристики этих трубок. Публикация Портекс. Хайт
20.Loeser EA, Stanley TH, Jordan W, Machin R. Postoperative sore throat: influence of tracheal tube lubrication versus cuff design. Can Anaesth Soc J. 1980 Mar;27(2):156-158
21.Chandler M, Crawley BE. Rationalization of the selection of tracheal tubes. // Br J Anaest, 1986; 58: 111-116
22.Clarke L. A critical event in tracheostomy care.// Br J Nurs. 1995; 4(12): 676, 678-681
23.Young PJ, Blunt MC. Compliance characteristics of the Portex Soft Seal Cuff improves seal against leakage of fluid in a pig trachea model. // Crit Care, 1999; 3: 123-126
24.Петриков С.С., Сеньчуков С.В., Захарова А.Е., Макаров И.А. Прогностическая значимость интубации трахеи на догоспитальном этапе у больных и пострадавших с тяжелой интракраниальной патологией. Материалы международной научно-практической конференции “Медицина катастроф, скорая и неотложная помощь и экстремальная медицина” 2000, с.72-73
25.Dullencopf A, Schmitz A, Frey M, Gerber AC, Weiss M. Air leakage around endotracheal tube cuffs. // Eur J Anaesthesiol. 2004 Jun; 21(6): 448-453
26.Kristensen MS. The Parker Flex-Tip tube versus a standard tube for fiberoptic orotracheal intubation: a randomized double-blind study.// Anesthesiology. 2003 Feb; 98(2): 354-358
27.MacKenzie CF, Klose S, Browne DR. A study of inflatable cuffs on endotracheal tubes. Pressures exerted on the trachea.// Br J Anaesth. 1976 Feb;48(2):105-110
28.Zych Z, Crossley DG. Nasotracheal intubation.//Anaesthesia. 2003 Sep; 58(9): 912-920
29.Powell J. Nasotracheal intubation. Anaesthesia. 2003 Mar; 58(3): 249-256
30.Worthley LI, Holt AW, Bersten AD, Vedig AE. Carbon monoxide poisoning.// Anaesth Intensive Care. 1992 May;20(2):257-259
31.Недашковский Э.В. Трахеопищеводный свищ как осложнение ИВЛ. Экспертиза в связи с иском о возмещении материального и морального вреда. Вестник интенсивной терапии, 2003; 4: 86-88
32.Эпштейн С.Л. Еще раз об интубационных трубках. // Вестник интенсивной терапии, 2004; 4: 43-44
33.Багдасаров В.В., Эпштейн С.Л., Казарова Е.А. с соавт. Случай успешного хирургического лечения разрыва мембранозной части трахеи.// Вестник интенсивной терапии, 2002; 2: 86-87
34.Luce JM, Pierson DJ, Tyler ML. Intensive respiratory care. 2nd edition. // Philadelphia, 1997
35.Asai T, Shingu K. Leakage of fluid around high-volume, low-pressure cuffs. A comparison of four tracheal tubes. // Anaesthesia, 2001; 56: 38-42
36.Guidelines for the Care of Patients with Tracheostomy Tubes.//St. George’s Healthcare NHS Trust, 2000
37.Gilmartin ME. Long-therm mechanical ventilation: Patient selection and discharge planning. // Resp Care, 1991; 36: 205-216
38.Gaukroger MC, Allt-Graham J. Percutaneous dilatational tracheostomy. // Br J Oral Maxillofac Surg. 1994 Dec;32(6):375-379
39.Hazard P, Jones C, Benitone J. Comparative clinical trial of standard operative tracheostomy with percutaneous tracheostomy.// Crit Care Med. 1991 Aug;19(8):1018-1024
40.Горшков К.М., Горячев А.С., Амчеславский В.Г., Савин И.А. Опыт применения транскутанной дилятационной трахеостомии для обеспечения свободной проходимости дыхательных путей у нейрохирургических больных.// Вестник интенсивной терапии, 2002; 3: 10-34
41.Mackenzie CF. Chest physiotherapy in the intensive care unit.// Baltimore-London, 1981.
42.Козлов И.А., Хубутия М.Ш., Киров М.Ю. Фильтры (сообщение 1). // Вестник интенсивной терапии, 1996; 4: 3-8
43.Бердикян А.С., Марченко А.В. Применение дыхательных фильтров тепловлагообменников с точки зрения современных представлений о безопасности пациентов во время искусственной вентиляции легких. // Вестник интенсивной терапии, 2001; 4: 35-44
44.Зильбер А.П. Этюды критической медицины. Том 2. Респираторная медицина. // Петрозаводск, 1996
45.Stuck valve on Sims-Portex Steri-Cath tracheal suction catheters causes unintentional continuous suction.// Health Devices. 2003 Aug;32(8):326-327.
46.Kollef M.H., Skubas N.J., Sundt T.M. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients // Chest , 1999 Nov; 116(5): 1339-1346
47.Smulders K., van der Hoeven H., Weers-Pothoff I., Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation // Chest, 2002 Mar; 121(3): 858-862
48.Petrikov S.S., Tsarenko S.V., Krylov V.V, Gukova E.V., Titova J.V. Nosocomial pneumonia prophylaxis in the neurosurgical ICU by continuous subglottic aspiration. // Intensive Care Medicine, Vol. 30, Suppl. 1, September 2004,S80 (17-th Annual Congress of ESICM, Berlin, Germany, 10-13 October 2004. Abstracts of oral presentations and poster sessions)
49.Царенко С.В., Крылов В.В., Петриков С.С., Гукова Е.В., Титова Ю.В. Использование трахеостомических трубок с возможностью надманжеточной аспирации для профилактики госпитальной пневмонии. // Вестник интенсивной терапии, 2004; 1: 41-43
50.McNarry AF, Goldhill DR. Evalution of the Blue Line Ultra Sactionaid tracheostomy tube. // Care of the Critically Ill, 2004 Vol 20; 3: 72-75
51.Leder SB. Verbal communication for the ventilator-depended patient: voice intensity with the Portex talk tracheostomy tube. // Laryngoscope, 1990; 10: 1116-1121
52.Горобец Е.С. Побуждающая спирометрия – оптимальный метод послеоперационной профилактики ателектазов. // Вестник интенсивной терапии, 1997; 1-2: 65-68

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И УСЛОВИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТРУЙНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ (ВЧСВ)*

Возможности применения ВЧ вентиляторов

Вентиляторы «Paravent PATe» предназначены для использования вне клиники (скорая помощь, МЧС, службы спасения), а также в стационаре для проведения непродолжительной ИВЛ (диагностические манипуляции, транспортировка, смена вентиляционных контуров и т.п.).

У «Paravent PATe» более простое управление, он не требует никаких источников питания кроме сжатого O_2 и аккумуляторной батареи. Его можно применять у пациентов с весом от 600 г (недоношенный ребенок) до 150 кг.

Основные преимущества «Paravent PATe» по сравнению с классическим вентилятором

- Санация трахеобронхиального дерева без отключения от аппарата ИВЛ, что исключает эпизоды гипоксии
- Возможность проведения лечебно- диагностических манипуляций (бронхоскопия, МРТ и т.д.)
- Отсутствие необходимости синхронизации с аппаратом ИВЛ (отсутствие рвотного и кашлевого рефлексов в 95-98% случаев применения). При отсутствии реакции на ЭТ трубку нет необходимости в седации и релаксации пациента для его синхронизации с аппаратом.
- Возможность проведения малоинвазивной ИВЛ (ИВЛ маской)
- Возможность контроля с помощью режимов экспульсии и инпульсии за местоположением в трахеобронхиальном дереве секрета (аспирата и т.д.)
- Пиковое давление в дыхательных путях при ВЧСВ в среднем на 30% ниже, чем при классической вентиляции.

Малоинвазивная (неинвазивная) вентиляция с помощью ВЧСВ – ВЧСВМ (ВЧСВ - маской)

Любая ВЧСВ, включая ВЧСВ – маской, является абсолютно ПРОТИВОПОКАЗАННОЙ при остром приступе бронхиальной астмы и тяжелом бронхоспазме.

Клиническим опытом доказано, что ВЧСВМ является почти идеальным способом проведения ИВЛ при кардиогенном и некардиогенном отеке легких.

ВЧСВМ также эффективна при рекураризации в послеоперационном периоде, при угнетении дыхания опиатами, при травмах грудной клетки для оказания помощи на догоспитальном этапе.

При ВЧСВ маской нельзя вводить растворы в лаважный клапан аппарата (неприятное орошение влагой лица пациента).

Преимущества неинвазивной (малоинвазивной) респираторной поддержки:

- Отсутствие необходимости седации или анестезии для интубации трахеи
- Отсутствие необходимости синхронизации с триггерами (как в случае применения BIPAP, PSV и т.п.).
- ВЧСВМ снижает работу дыхания в отличии от CPAP, при котором работа дыхания может увеличиваться.

(*) Печатается при поддержке фирмы Соло

Лаваж легких с помощью ВЧСВ, трахеобронхиальный туалет, введение медикаментов

Необходимо заострить внимание на двух эффектах возникающих при ВЧСВ.

Эффект Klain-a.

При ВЧСВ в течении всего дыхательного цикла в трахее присутствует избыточное давление газа по отношению к атмосферному давлению, поэтому поток газов всегда направлен наружу (из дыхательных путей). Этот поток препятствует попаданию рвотных масс, мокроты в трахею помимо не плотно прилегающей к стенке трахеи ЭТ трубки. В то же время, этот поток способствует продвижению секрета в гортань и ротовую полость, откуда его легко эвакуировать с помощью отсоса.

Эффект Brycht-ы (экспульсный эффект) возникает на всем протяжении бронхиального дерева и заключается в перемещении веществ в просвете трахеи и бронхов проксимально.

При лаваже легких используются оба эффекта.

ВЧ вентиляторы типа **«Paravent PATe»** оснащены лаважным клапаном. Через клапан можно вводить в трахеобронхиальное дерево лаважный раствор, который потоком газа превращается в аэрозоль и орошает слизистую.

Идеальным аппаратом для проведения лаважа является аппарат с наличием инпульсного (IN) и экспульсного (EX) режимов вентиляции.

Во время IN в течении 30 – 40 сек. вводим через лаважный клапан раствор и вентилируем пациента в течении 2-х минут. Через 2 минуты переводим аппарат в режим EX на 10 -15 минут. После чего мокрота вместе с лаважным раствором перемещается из более дистальных отделов в доступные для санации катетером отделы трахеи.

При лаваже, если IN продолжается более 2 мин., лаважная жидкость, особенно если в ней содержится муколитик, может достигнуть альвеол и повторная IN и EX может привести к вымыванию сурфактанта и развитию ОРДС.

Эмпирически и экспериментально доказано, что объем лаважной жидкости не должен привышать 15 мл/кг/сут. Исключением являются массивная аспирация, когда можно использовать и удвоенные объемы лаважной жидкости.

При аспирации всегда начинаем вентиляцию в экспульсном или нейтральном режиме, чтобы не внести кислое содержимое желудка глубже в дыхательные пути.

Надо помнить, что в течении ВЧСВ манжета ЭТ трубки должна быть распущенна.

Для предупреждения распространения инфекции при экспульсии следует использовать средства индивидуальной защиты (маска, перчатки), а так же экспульсный набор, в котором образующаяся аэрозоль накапливается и дезинфицируется.

Селективная бибронхиальная вентиляция легких

При одностороннем повреждении легких (пневмония, ушиб легкого, гематома и т.д.) существует необходимость раздельной вентиляции легких.

Пациента интубируют бибронхиальной трубкой. На каждый вход ЭТ трубки присоединяется MGT, давление привода вентилятора разделяем «Y» соединением. Давление регулируется соплами MGT. Например для вентиляции менее поврежденного легкого используем сопло № III, для более пораженного сопло №I, которое генерирует меньшее давление на вдохе.

Использование ВЧСВ при ограничении податливости грудной клетки

Специфической проблемой в реанимации является проблема вентиляции заваленного или засыпанного пациента, который не может дышать, или его вентиляционные возможности ограниченны внешним давлением на грудную клетку или живот. Похожим образом (патофизиологически) действует ихтиоз грудной клетки.

Вследствие ограничения экскурсии грудной клетки, применение классической ИВЛ обычно малоэффективно. ВЧСВ может обеспечить газообмен на период времени до освобождения пациента из завала. Всегда используется ИВЛ с интубацией трахеи.

ВЧСВ при бронхоскопии и бронхографии

Существует три способа применения ВЧСВ при бронхоскопии:

- Присоединение вентилятора непосредственно к ригидному бронхоскопу с помощью специального MGT
- Интубация тонкой ЭТ трубкой без манжеты (диаметр 4-5 мм. для взрослого) и проведение через неё ВЧСВ. Фибробронхоскоп вводится в трахею рядом с ЭТ трубкой
- Интубация толстой ЭТ трубкой, через неё проводится ВЧСВ, а фибробронхоскоп проводится в просвет канала MGT и ЭТ трубки.

Во время проведения бронхоскопии необходимо повышать Pin (200-250 kPa), так как бронхоскоп представляет собой искусственную преграду для прохождения воздуха. Манжета ЭТ трубки не раздувается.

Во время работы с бронхоскопом необходимо мониторировать жизненно-важные функции организма (ЭКГ, SpO_2, газовый состав крови).

Бронхография с помощью ВЧСВ.

Можно очень эффективно вводить контрастное вещество в дыхательные пути с помощью лаважного клапана ВЧСВ.

Пациента интубируем, присоединяем аппарат ВЧСВ и после начала ИВЛ вводим контраст через лаважный клапан. Контраст быстро проникает в дистальные отделы трахеобронхиального дерева. После окончания процедуры с помощью экспульсии можно эвакуировать контраст из бронхов и трахеи.

Обычно потребление контрастного вещества меньше, чем при классической бронхографии.

Применение ВЧСВ в чрезвычайных ситуациях

В некоторых чрезвычайных ситуациях (взрывы на химических предприятиях, выбросы вредных веществ с заражением атмосферы, химические атаки) можно проводить ВЧСВ специально подготовленным «Paravent PATe». Аппарат дооснащается фильтром, который очищает всасываемый атмосферный воздух и разделяет поток вдоха и выдоха Фильтры различны в зависимости от заражающего агента.

Преимущество **«Paravent PATe»** в чрезвычайных ситуациях заключается в простом управлении, что позволяет пользоваться аппаратом среднему медперсоналу и парамедикам (которые могут интубировать), либо транспортировать пострадавшего после интубации трахеи врачом.

Применение ВЧСВ при ингаляции токсичных веществ и при ожоге дыхательных путей

После ингаляции токсичных едких веществ, например хлора, и после ожога дыхательных путей продуктами горения с помощью ВЧСВМ можно вводить в дыхательные пути нейтрализующий или лечебный раствор.

Ингаляцию $NaHCO_3$, гидрокортизона, адреналина можно обеспечить путем присоединения к отверстию MGT, через которое происходит всасывание атмосферного воздуха, ультразвукового небулайзера. Вместе с атмосферным воздухом происходит захват раствора из небулайзера и эффективный перенос его в дыхательные пути.

Применение вентилятора для операций на трахее и бронхах

ВЧ вентиляторы могут эффективно применяться при резекции трахеи и бронхов, так как респираторы позволяют проводить селективную вентиляцию легких во время операции, когда трахея или бронх не функционируют. ВЧСВ позволяет проводить как изолированную, так и би-бронхиальную вентиляцию (см. выше).

При микрохирургических операциях в области гортани можно проводить ВЧСВ «Paravent PATe» через тонкую ЭТ трубку, тем самым не создавая помех оператору.

Новым способом ВЧСВ при трахеобронхиальных операциях является катетерная ВЧСВ.

Катетер диаметром 1 – 3 мм устанавливается дистальнее места операции. В течении вмешательства можно легко изменить местоположение катетера в дыхательных путях. Преимущества этого метода: обеспечивается адекватный газообмен в каждой фазе операции, давлением газа создается препятствие для затекания крови ниже места операции, минимальные помехи оператору в ходе вмешательства.

Искусственная вентиляция легких при обследовании ядерно-магнитным резонансом

При проведении МРТ тяжело больным часто возникает проблема выбора респиратора для проведения ИВЛ в ходе процедуры, т.к. из-за силы магнитного поля нет возможности расположить ферромагнитный предмет (которым и является респиратор) ближе 7-8 м к резонатору.

Если длина шлангов контура классического вентилятора составляет 1,5 м., то их сопротивление и комплайнс не имеют существенного значения. Удлинив шланги до 10 м., сопротивление значительно увеличится, а их внутренний объём составит 4-8 л, следовательно, податливость вырастит до 400-800 мл/kPa.

У **«Paravent PATe»** источник движения газов находится вне корпуса аппарата, а в виде мультиструйного генератора давления (MGT) находится непосредственно на ЭТ трубке. Это техническое решение позволяет удлинить шланги до 10-11 м. Через шланг, которым MGT соединен с респиратором, проходит кислород под давлением около 100 kPa и повышение сопротивления потоку можно легко компенсировать повышением давления привода (Pin).

Кроме того, **«Paravent PATe»** дает возможность вентилировать пациента не только высокими, но и классическими частотами.

В заключении, хотелось бы отметить, что возможности ВЧСВ все еще до конца не исчерпаны.

Подробнее узнать о возможностях ВЧСВ Вы можете из монографии, написанной научным руководителем компании «Chirana» Павлом Тереком, которую можно заказать через сайт Торгового Дома «СОЛО» по адресу: http://www.solo-trade.ru/

Аппарат **«Paravent PATe»** сертифицирован и допущен к продаже на территории РФ. Аппарат на российском рынке представляет официальный дилер предприятия «Chirana» ООО фирма «СОЛО». Фирма «СОЛО» - это надежный поставщик современного наркозно-дыхательного оборудования на протяжении уже 12 лет. В комплексе монтаж, пуско-наладочные работы, сервисное и гарантийное обслуживание, обучение сервисных инженеров.

Подробнее на Ваши вопросы ответят:

Зам.директора Мамедов Александр Сергеевич (mamedov@solo-trade.ru)

Зам.директора Лысенко Алексей Александрович (lys@solo-trade.ru)

Телефоны для связи: (343) 379-31-77, 379-31-78, 349-56-59

Адрес фирмы «СОЛО»: Екатеринбург, ул.Блюхера 75/1

Почтовый адрес для писем: 620066, Екатеринбург, а/я 260

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

- **Газы крови, параметры КОС**
- **Ургентные электролиты (K, Na, iCa, Cl)**
- **Ургентные метаболиты (Glu, Lac, Bili)**
- **Параметры ко-оксиметрии (ctHb, SO2%, FO2Hb, FHHb, FCOHb, FmetHb, FHbF)**
- **Чрескожный мониторинг pO2/pCO2**

RADIOMETER COPENHAGEN

Представительство компании «Радиометр Медиал А/С»: 119048, Москва, ул.Усачева, д.33, стр.1; тел./факс:(095) 9372117; e-mail: radiom@co.ru

Официальный дистрибьютор: ПЕТРОЛАБ : 195067, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 52; тел./факс (812) 329 28 82;

103031, Москва, ул. Петровка, 27; e-mail: petrolab@infopro.spb.su;

web-site: www.petrolab.ru

ЧТО ТАКОЕ СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ОБЗОР?

Анн Мёллер (Герлев, Дания)

Каждый год публикуется более 2 миллионов научных статей медицинской тематики. В этой связи одной из ключевых задач является обновление научных данных, что имеет значение даже в отношении крайне узких областей и специальностей.

В 1979 году эпидемиолог и гинеколог Арчи Кохран (Archie Cochrane) писал: «Несомненно, что большим недостатком нашей специальности является то, что мы не проводим критического обобщения информации, накопленной в области отдельных разделов и подразделов медицинской деятельности, которая могла бы периодически обновляться на основании обобщающего анализа данных всех проведенных рандомизированных контролированных исследований».

Ученый имел в виду, что для клинициста необычайную пользу могли бы представлять построенные в систематизированной форме и содержащие новые данные обзоры на тему актуальных клинических проблем.

Систематизированные обзоры отличаются по своей форме от обзоров описательного характера. В отличие от последних, они используют системные и четко очерченные методы с целью идентификации, отбора и критической оценки относящихся к существу вопроса исследований. По этим же правилам проводится сбор и анализ данных первичных исследований, рассматриваемых в обзоре, а также представление итоговых результатов.

Процесс подготовки систематизированного обзора подчиняется правилам научного прогресса. Прежде всего, очерчивается актуальная клиническая проблема и готовится протокол исследования. В протоколе предварительно оговариваются намерения автора, критерии включения и методы, которые предполагается применить в ходе работы. В связи с этим, применительно к процессу подготовки систематизированного обзора (СО) может быть применен термин «вторичное исследование».

Клинически актуальные проблемы

Выбор актуальной клинической проблемы для рассмотрения в планируемом СО обычно требует определенной проработки. Задача должна быть поставлена ясно, и быть четко сфокусированной на определенном разделе медицины. В последующем необходимо ответить на следующие вопросы:

1. *О каких больных поднимается вопрос? Должна быть описана четко ограниченная группа пациентов. Последняя может быть широкой (включает варьирующих по своим исходным характеристикам пациентов: например, все пациенты, которым выполняется артроскопия коленного сустава) или узкой (например, беременные женщины с расстройствами свертывания крови, которым проводится срочное кесарево сечение). Выбор в этом случае зависит от клинической ситуации, которую автор намеревается описать.*

2. О каком лечебном вмешательстве (методе лечения) стоит вопрос? Какие лечебные подходы или вмешательства в избранной группе больных вы собираетесь рассмотреть (тип анестезии, метод обезболивания, инфузионная терапия) или сравнить?

3. Какой окончательный результат (исход) является в данном случае объектом клинического интереса (смертность, частота осложнений, тяжесть болевого синдрома, стоимость).

Проработка этих вопросов не только дает возможность углубленного анализа различных составляющих, необходимых для построения разрешимого клинического вопроса; подобный подход поможет в процессе поиска доказательных данных, необходимых для ответа на поставленный вопрос.

Поиск и отбор исследований для обзора

Систематизированные обзоры эффектов лечебных вмешательств обычно основаны на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), если таковые имеются. Это связано с общепринятым мнением, что подобный дизайн научных изысканий приведет к получению максимально надежных результатов [1]. Углубленный поиск значимых РКИ, необходимый для сведения к минимуму расхождения результатов, является одним из основных шагов на пути создания СО. Этот же признак отличает СО от традиционных литературных обзоров.

Развернутый и всесторонний поиск важен не только для того, чтобы быть уверенным, что максимально возможное число исследований по интересующей теме обнаружено. Кроме этого, преследуется цель снижения расхождения данных уже отобранных для анализа работ. Исследования, показывающие, что интересующий метод является эффективным, с наибольшей вероятностью будут опубликованы на английском языке. В этой связи ограничение поиска англоязычными источниками может привести к переоценке эффективности [2].

Приступая к выполнению развернутого поиска, представляется логичным начать с электронных библиографических баз данных, таких как Medline или Embase. В подобных поисковых системах обычно представлены резюме (абстракты) статей, анализ которых, позволяет на начальном этапе судить о клинической значимости данных.

Medline и Embase

Medline (и его бесплатная электронная версия PubMed) содержит свыше 11 миллионов записей, датированных после 1966 года. Embase, который часто рассматривается как европейский двойник Medline, содержит около 9 миллионов ссылок. Перекрытие этих двух баз данных оценивается на уровне 34% [3]. Исследования, оценивающие результаты использования поисковых систем, пришли к общему заключению, что углубленный поиск требует привлечения обеих баз данных.

Контрольные словари поисковых терминов Medline и Embase отличаются. Стратегии поиска также должны быть разработаны с учетом индивидуальных особенностей базы данных. В случае затруднений в этом вопросе могут помочь работники местных библиотечных или библиографических подразделений.

Стратегия поиска должны быть четкой, всесторонней и воспроизводимой. Она должна быть в развернутом виде описана в СО, что позволит читателям повторить алгоритм поиска для ознакомления с новыми результатами. Стратегия включает поиск в системе MeSH (*Medical Subjects Headings* – представляет собой словарь для индексирования статей системы MEDLINE/PubMed. (контролируется Национальной Библиотекой Медицины – NLM, США). MeSH обеспечивает надежность получения информации в случаях, когда при описании одной концепции может использоваться различная терминология – прим. перев.), а также поиск слов в тексте.

CENTRAL (Центральный Регистр Контролированных Исследований Кохрэйна)

CENTRAL содержит около 350.000 клинически контролированных исследований (ККИ) и РКИ. Эта система включает ссылки на результаты контролированных исследований, которые могут быть не индексированы в Medline, Embase или других библиографических базах данных [4].

Прочие пути поиска исследований для составления систематизированного обзора

Поиск вручную включает непосредственную и постраничную работу с печатными источниками – страница за страницей. Для обнаружения подходящих сообщений или исследований необходимо тотальное изучение содержимого издания. Информация может быть получена из статей, абстрактов, колонок новостей, редакторских разделов, писем и прочих тестовых полей.

Проверка списка литературных ссылок иногда позволяет дополнительно выявить значимые исследования. Однако, поиск никогда не должен быть ограничен лишь этим методом

сбора информации, поскольку исследователи склонны избирательно цитировать исследования с позитивным результатом [5].

Критическая оценка исследований

Оценка качества отдельно взятых исследований необходима для ограничения расхождения результатов при проведении СО, углубленного рассмотрения подлежащих сравнению аспектов и интерпретации результатов.

Общее заключение СО строится на уверенности в качестве каждого из использованных в нем исследований. Синергичное влияние на конечный результат может наблюдаться при включении нескольких расходящихся по выводам исследований. В этой связи важна не только критичная и глубокая оценка всех исследований, но и описание качества каждого из них.

Источники расхождения (отклонения) могут быть разделены на 4 типа: расхождение по выборке, расхождение по обращению, расхождение по сглаживанию результатов и расхождение по регистрации результатов.

Расхождение (отклонение) по выборке

Этот вариант связан с систематическими различиями между группами, представленными в клинически контролируемых и рандомизированных контролируемых исследованиях. От возникновения этого эффекта защищают рандомизация источника данных и надлежащее его сокрытие. Если размещение не скрыто, различные характеристики пациентов могут оказать влияние на выбор групп (пол, вес, предпочтения пациента или мнение лечащего врача об эффективности метода лечения)

Расхождение по выборке иногда также используется для описания ошибки систематизации в обзорах, что зависит от того, каким образом эти обзоры включались в охватывающее их исследование. Расхождение по публикации является одним из вариантов этого явления.

Расхождение по обращению

Описывает любые межгрупповые различия по объему проведенной терапии вне связи с вмешательством, эффективность которого и подлежит оценке. Например, если пациенты знают, что принадлежат к контрольной группе, они могут в большей степени стремиться к другим методам и формам медицинской помощи. Подобным образом, специалисты здравоохранения могут по-разному относиться к терапии больных разных групп. Для защиты от возникновения этого явления используется метод слепого исследования (отказ от предоставления пациенту или медицинскому персоналу информации о групповой принадлежности).

Расхождение по сглаживанию результатов

Этот вариант описывает различия систематизации между группами сравнения в свете отозвания или исключения участников исследования из результатов исследования. Например, пациент может быть исключен из исследования в связи с возникновением побочных эффектов лечебного метода. Исключение такого пациента при проведении анализа может привести к переоценке эффективности вмешательства.

Расхождение по регистрации результатов

Расхождение по регистрации результатов связано с систематическими различиями между группами сравнения, которые возникают при оценке исхода. При оценке исследований «вслепую» вероятность возникновения данного типа расхождения ниже. В свою очередь, возникновение подобных ошибок выше в исследованиях, где конечный результат носит субъективный характер (например, выраженность болевого синдрома или частота осложнений).

Для систематизированной оценки исследований было предложено несколько типов шкал. Большая их часть основана на предположительных или «общепринятых» критериях качества исследований. Многие из предложенных методов могут поставить под удар качество научных выводов, поскольку основаны на сравнительной оценке дизайна или порядка проведения исследования. Кроме того, расчет в этом случае основан скорее на результатах, чем на адекватности примененных в исследовании методов.

В связи с отсутствием «золотого стандарта» определения истинного качества исследований, возможности сравнительной оценки используемых шкал ограничены [6]. По этой же при-

чине, предпочтение должно отдаваться использованию в оценке качества исследований простых подходов, которые могут быть полностью отражены и объяснены в предстоящем обзоре.

Расхождение в неэкспериментальных исследованиях

Для научных работ, носящих неэкспериментальный характер, таких, например, как когортный анализ и исследования с индивидуализированным контролем результатов применимо общее правило: они, как и в случае с РКИ, имеют тенденцию к возникновению расхождений, но его труднее контролировать и оценить.

Отклонение по выборке является типичным недостатком этого типа научных изысканий. Даже когда исследователь делает все возможные усилия с целью распознавания и исключения источников ошибок, остается много факторов, которые не были описаны как неблагоприятные и не подвергались оценке.

Отклонение, присутствующее в нерандомизированных исследованиях, может изменять результаты в обоих направлениях, что делает их более или менее значимыми, чем они есть на самом деле. Тем не менее, в большинстве случаев возникновение отклонения по выборке приводит к ложному завышению эффекта терапии [7].

Несмотря на вышеназванные источники ошибок, иногда для получения информации о лечебных вмешательствах можно с вескими основаниями положиться и на обсервационные исследования. К примеру, хорошо спланированные обсервационные исследования могут обеспечить полезные данные относительно обязательного использования шлемов водителями мотоциклов, скрининговых исследований на предмет рака шейки матки, распространения клинических стандартов с целью изменения профессиональной практики и редких побочных эффектов разнообразных вмешательств.

В целом, неэкспериментальные исследования чаще приводят к возникновению расхождений. Их результаты трудны для критической оценки, в связи с чем требуется большая осторожность при их интерпретации в рамках СО.

Сбор данных

После критической оценки, исследования разделяются по принципу соответствия критериям включения в СО.

Наступает очередь сбора данных из включенных исследований. Важным аспектом является однотипный подход к получению данных всех выбранных исследований, что делается при помощи заполнения специальной формы. Нередко, целесообразным представляется независимый сбор данных всеми исследователями, включенными в процесс подготовки СО, после чего они могут сравнить свои результаты. Возникшие на этом этапе разногласия могут быть разрешены в дискуссии или путем повторного прочтения источника.

Во время сбора данных необходимо обратить внимание на следующие моменты:

Подтверждение пригодности исследования. Процесс поиска и отбора должен устранить большинство несоответствующих критериям источников. Тем не менее, дополнительная проверка статей также представляется полезной и на этапе сбора данных.

Методы обзора. Адекватность сокрытия групповой принадлежности пациента, дизайн исследования, характеристики включенных пациентов, слепой контроль на различных этапах исследования, пересечение результатов и прочие потенциальные источники ошибок.

Характеристики пациентов. Информация о характеристиках пациентов важна для оценки гетерогенности исследований и возможности анализа их результатов в СО.

Вмешательства. Необходимо описать лечебное вмешательство и особенности его проведения. Не менее важной представляется равнозначность базисной терапии в контрольной группе. Различные подходы к выполнению вмешательства являются типичными источниками возникновения гетерогенности.

Определение исхода и результаты. Число выводов в результатах исследования часто не ограничивается одним критерием. Один и тот же результат может представляться с использованием различных методов измерения, может включать данные об эффекте метода в

подгруппах и расходиться по временным критериям. Для исключения скрытых ошибок, данные о результатах исследований должны суммироваться в своем первоначальном виде.

Анализ и представление результатов

Термин мета-анализ описывает статистический процесс слияния данных, полученных в нескольких исследованиях, что увеличивает размер выборки и статистическую значимость конечных результатов. Нужно или нет проводить мета-анализ? – вот вопрос, на который часто сложно дать однозначный ответ. Перед тем как прийти к какому-либо решению, необходимо ответить на следующие вопросы:

Какие сравнения должны быть проведены?

Какие именно из результатов исследований должны сравниваться?

Носят ли результаты исследований схожий вид для всех вариантов сравнительного анализа?

Какой путь подведения итогов каждого из сравнений является наилучшим?

Насколько надежны итоговые данные?

Решение вопроса о том, какие из результатов исследования носят достаточно однообразный характер для группирования вместе, требует понимания того, что обзор направлен и оценивается самим автором и читателем. Нужно ответить на главный вопрос: не являются ли пациенты, лечебные методы или результаты слишком неоднородными для статистического слияния (гетерогенность).

Результаты проведения практически идентичных вмешательств могут быть представлены различными способами. При выборе подхода к представлению результатов необходимо учитывать, будут ли данные носить дихотомический или непрерывный характер и на каком этапе непрерывные данные должны претерпеть дихотомическую трансформацию. Иногда для получения дополнительных данных необходимо связаться с автором исследования-источника, поскольку многие из результатов могут быть представлены как «вероятность успешного исхода» («odds ratios») или в виде других расчетных величин. Последние не дают представления о реальном числе положительных и отрицательных результатов и размерах группы.

Гетерогенность исследований

Расхождения результатов научных работ могут быть связаны с отличиями собственно исследований или статистическими причинами. Распознать причину можно с помощью анализа доверительных интервалов: если они не накладываются, скорее всего, расхождение результатов носит статистически значимый характер. Существуют статистические тесты, позволяющие с высокой точностью оценить гетерогенность [8].

Анализ чувствительности

В связи с различными методами построения СО возникает вопрос о чувствительности результатов анализа к изменению методов его проведения. При ответе на него авторы обретают подход к тестированию надежности СО в свете сделанных ими предположений и рекомендаций:

- изменение критериев включения (в зависимости от типа источника), групп, вмешательств и оценки исхода
- включение, или исключение исследований, которые недостаточно точно соответствую критериям включения
- повторный анализ после постановки приемлемых значений на место отсутствующих данных

Если анализ чувствительности не ведет к значимому изменению результатов, уверенность в надежности полученных результатов повышается. Когда результаты изменяются до степени противоречивости, при интерпретации и представлении выводов нужно проявлять большую осторожность.

Интерпретация результатов

Результаты СО являются одной из тех важных составляющих, на которых основывается принятие решения в клинических условиях. При попытке сделать выводы необходимо принимать во внимания следующие моменты:

- сила доказательных данных
- применимость результатов в практической деятельности
- прочая информация (стоимость и текущий клинический подход к проблеме).

Сила доказательных данных

Выявил ли критический анализ какие-либо важные методологические ограничения включенных в СО исследований? Насколько эти работы соответствуют контексту данных, не включенных в обзор? Последние могут включать эпидемиологические исследования нежелательных эффектов или количественную оценку отношения пациентов к проведенному лечению.

Представляется логичной оценка качества включенных работ, силы их доказательности, соответствия эффектов, наличия подтверждающих данных в исследованиях прочих типов и размера возможного отклонения.

Применимость

Применимость отражает возможность использования результатов СО в реальных клинических условиях. Прежде всего, практический врач, как потребитель СО, должен решить, дает ли это исследование ценную информацию о важных потенциальных преимуществах и недостатках метода (вмешательства). Клиницист должен сравнить, насколько близки характеристики пациентов и условий, в которых он работает, к представленным в СО. Возникает вопрос: существуют ли какие-либо непреодолимые причины, по которым полученные доказательные данные не могут быть применены в конкретных клинических условиях? Этими причинами могут быть биологические или культурологические отличия, разночтение данного метода терапии практическими врачами или пациентами или отклонения исходного риска (вариации частоты специфичного заболевания или нежелательных эффектов).

Заключение

Систематизированный обзор является документом высокой надежности. Его подготовка требует от автора соблюдения четких правил. При изменении текущей медицинской практики на основании результатов СО важно тщательно изучить результаты анализа, а также принимать во внимания дополнительные источники информации, характеристики пациентов в отдельно взятом лечебном учреждении, стоимость и существующие клинические стандарты.

Кохрэйн-группа систематизации в анестезиологии

Эта организация осуществляет подготовку, обновление и распространение СО, рассматривающих актуальные проблемы анестезиологии, интенсивной терапии, медицины периоперационного периода и догоспитальной неотложной помощи [9]. Дополнительную информацию можно получить на www.carg.dk

Литература:

1. The Cochrane Handbook. The Cochrane Library issue 4, 2003. 2003. Wiley. Ref Type: Electronic Citation
2. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H, Jr. Publication bias and clinical trials. Control Clin Trials 1987; 8(4):343-353.
3. Smith BJ, Darzins PJ, Quinn M, Heller RF. Modern methods of searching the medical literature. Med J Aust 1992; 157(9):603-611.
4. Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. Eval Health Prof 2002; 25(1):38-64.
5. Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; 295(6599):654-656.
6. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 1999; 282(11):1054-1060.
7. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. 2003. John Wiley and Sons, Ltd. Ref Type: Electronic Citation
8. Walker AM, Martin-Moreno JM, Artalejo FR. Odd man out: a graphical approach to meta-analysis. Am J Public Health 1988; 78(8):961-966.
9. Pedersen T, Moller AM, Cracknell J. The mission of the Cochrane anesthesia review group: preparing and disseminating systematic reviews of the effect of health care in anesthesiology. Anesth Analg 2002; 95(4):1012-8, table.