

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
EUROANAESTHESIA-2006, МАДРИД, ИСПАНИЯ, 3 - 6 ИЮНЯ 2006

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

ОСВЕЖАЮЩИЙ КУРС ЛЕКЦИЙ, ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО ЯЗЫКА
(12-й выпуск)
под редакцией проф. Э.В.Недашковского

Архангельск
2007

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию репринтный перевод “Освежающего курса лекций” из программы Европейского Конгресса анестезиологов “Euroanaesthesia - 2006”, который был проведен в Мадриде (Испания) в июне 2006 года. Качество переводов лекций в значительной мере обусловлено не только хорошим знанием английского языка, но и тем, что его выполнили анестезиологи-реаниматологи, имеющие многочисленные публикации в научных англоязычных журналах и ученое звание PhD (проф.М.Ю.Киров, к.м.н.В.В.Кузьков), работающие в настоящее время в зарубежных научных центрах (асп. Е.В.Суборов и А.А.Сметкин), проходившие длительные стажировки в университетских центрах за рубежом (В.М.Антушев), глубоко изучающие проблемы региональной анестезии (к.м.н.Д.Н.Уваров), кардиоанестезиологии (к.м.н.А.Л.Ленькин), гемостазиологии (асп.Е.Л.Непорада), детской и акушерской анестезиологии и др. Совмещение профессиональных интересов с возможностью информировать своих коллег самыми свежими публикациями по актуальным проблемам специальности, которые, как правило, имеют высокий уровень доказательности, является главным движущим мотивом выхода в свет серии “ОКЛ”.

Содержание 12 выпуска ОКЛ представляет интерес как для практикующих врачей, так и научных работников. Традиционно, для удобства читателей мы объединили близкие по содержанию лекции в разделы “Вопросы общей анестезиологии”, “Вопросы частной анестезиологии”, куда вошли лекции по анестезиологии у детей и в акушерстве, “Регионарная анестезия, лечение боли”, “Вопросы интенсивной терапии”, специально выделив из него в силу большой актуальности на нынешнем этапе развития интенсивной терапии раздел “Актуальные аспекты респираторной терапии”. Впервые в серии ОКЛ среди 44 лекций, которые вошли в 12-й выпуск, мы найдем материалы о связи генетики и анестезиологии, о диагностике смерти мозга, о проблеме эвтаназии. В разделах “Разное” и “Вопросы интенсивной терапии” имеются статьи промоционного плана отечественных и зарубежных авторов, включенные в сборник при поддержке фирм-рекламодателей.

Завершая редакторское обращение мы выражаем глубокую и искреннюю благодарность фирмам B.Braun Medical, Radiometer (Петролаб), БИМК-Кардио (СПб), СМС Smith Medical и Fresenius Kabi за размещение рекламы своей продукции, что помогло решить финансовую сторону проекта. Благодарим как от коллектива переводчиков, так и наших постоянных респондентов, проявляющих устойчивый интерес к изданиям серии ОКЛ.

Отв. редактор - проф. Э.В. Недашковский.

Тех. редактор - В.М.Антушев

ISBN 5-86279-005-5

© Перевод на русский язык, оформление.

Коллектив переводчиков. Архангельск

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ (12-й выпуск)

Раздел 1. Вопросы общей анестезиологии

1. ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
Т.Шнайдер, Ч.Минто (Швейцария – Австралия) пер. Е.Непорада..... 6
2. ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОМЫШЕЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ: ДЕЙСТВИЕ
МИОРЕЛАКСАНТОВ Д.Мартин (Бостон, США) пер.Е.Суборов 13
3. МИОРЕЛАКСАНТЫ В ХИРУРГИИ ОДНОГО ДНЯ
Ларс Эрикссон (Стокгольм, Швеция) пер. К.Паромов 19
4. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РИСКА И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТА
Э.Смит (Ланкастер, Великобритания) пер. Е.Антушева 23
5. ВОПРОСЫ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
У.Ботер (Ульм, Германия) пер. Е.Антушева 30
6. ПУТЬ К СОВЕРШЕНСТВУ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
Ян Ларссон, Ингер Холмстрем (Швеция) пер. К.Паромов 34
7. ГЕНЕТИКА И АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
А.Хэфт, Ф.Стубер (Германия) пер. К.Паромов 42
8. КАРДИОПРОТЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ АНЕСТЕТИКОВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?
С. ДеХерт (Бельгия) пер.Е.Суборов 53
9. КРАНИОТОМИЯ В СОЗНАНИИ
П. Ганс, В. Бономм (Льеж, Бельгия) пер. Д.Борисов 61
10. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ ГЕМОСТАЗА:
ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГ
Ж. Бовил, (Лейден, Нидерланды) пер. Е.Непорада..... 66
11. ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОКОНЦЕНТРАТА В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД
Ч.Самама, Р.Джоди (Франция) пер. Е.Непорада..... 75
12. КАК ВЕСТИ ПАЦИЕНТА С МАССИВНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ
А. Пепе, Й. Мейер, Б. Цвисслер, О. Хаблер (Франкфурт, Германия) пер.Е.Суборов 82
13. АНЕСТЕЗИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ ПРИ ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМЕ
Б. Рили (Ноттингем, Великобритания) пер. В.Кузьков..... 92
14. НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ В МЕТОДИКЕ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ
С.Бюшец (Гент, Бельгия) пер. А.Ленькин 103
15. ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В ХОДЕ АНЕСТЕЗИИ
А.Ваккури (Хельсинки, Финляндия) пер. А.Ленькин 109

Раздел 2. Вопросы частной анестезиологии

Амбулаторная анестезия

16. ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ
Д.Уилкинсон (Лондон, Великобритания) пер. А.Ленькин 115
17. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ
Н. Раваль (Эребро, Швеция) пер. Д.Уваров 121

Анестезия у детей

18. АНЕСТЕЗИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
П. Бозкурт (Стамбул, Турция) пер. Д.Борисов 127
19. НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕДИАТРИИ
Дэвид Зайдман (Лондон, Великобритания) пер.Е.Антушева..... 135
20. РАЗМЕР И ДОЗИРОВКА В ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
Д.Микин (Манчестер, Великобритания) пер. А.Сметкин 142

Анестезия в акушерстве

21. ПРИМЕНЕНИЕ РЕМИФЕНТАНИЛА В АКУШЕРСТВЕ
Петри Волманен (Рованиemi, Финляндия) пер. Д.Уваров 145
22. РОДОВАЯ БОЛЬ
Дж. Эйзенах (Уинстон-Сэйлем, США) пер. Д.Уваров 150
23. НЕАКУШЕРСКИЕ ОПЕРАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ
М. Ван де Велде (Левен, Бельгия) пер. Д.Борисов..... 157

Раздел 3. Регионарная анестезия, лечение боли

24. ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ
Хеллер А.Р. (Дрезден, Германия) пер. А.Ленькин..... 162
25. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ МАКСИМАЛЬНЫЕ ДОЗЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ:
МУЛЬТИФАКТОРНЫЙ ПОДХОД
П.Розенберг (Хельсинки, Финляндия) пер. Д.Уваров..... 170
26. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ
П.Мархофер, С.Капрал (Вена, Австрия) пер. К.Паромов..... 174

Раздел 4. Вопросы интенсивной терапии

27. ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ СЕПСИСА
Ф.Стубер (Бонн, Германия) пер.М.Киров 179
28. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ
Дэвид Ройстон (Хэрфильд, Великобритания) пер. Е.Непорада..... 187
29. ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ
НА ГЛОБАЛЬНОМ И РЕГИОНАРНОМ УРОВНЯХ
С.Якоб (Берн, Швейцария) пер. А.Сметкин 196
30. МОДЕЛИРОВАНИЕ В КРИТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ
Т.Висборг (Хаммерфест, Норвегия) пер. В.Антушев 198
31. УЧЕБА НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ - МОБИЛЬНЫЙ ТРЕНАЖЕР
С ВИДЕОКАМЕРОЙ В УСЛОВИЯХ СКОРОЙ ПОМОЩИ
М.Ралл, Э.Стикер (Тюбинген, Германия) пер. В.Антушев..... 203
32. РЫБИЙ ЖИР У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ:
ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ К КЛИНИЧЕСКИМ ДАННЫМ
К. Майер, М.Б. Шефер, В. Сигер (Гиссен, Германия) пер.Д.Борисов 213
33. ДИПЕПТИД АЛАНИЛ-ГЛУТАМИН У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ
Б. Бакалар, (Прага, Чехия) пер. Е.Непорада 227
34. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ РАСТВОР В КОМБИНАЦИИ С ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛОМ
У ПАЦИЕНТОВ С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ
Г. Бентсен, Г. Брейвик (Осло, Норвегия) пер. Е.Непорада 239
35. НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ
Р. Бил (Лондон, Великобритания) пер.Д.Борисов 251

Раздел 5. Актуальные аспекты респираторной терапии

36. АПНОЭ И ЭКСТРЕННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Джонатан Г. Хардмэн (Ноттингем, Великобритания) пер. В.Кузьков..... 257
37. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ
А. Перель (Тель-Авив, Израиль) пер. В.Кузьков 261

Раздел 6. Разное

38. МЕТА-АНАЛИЗ – ЦЕННОСТЬ И ЗАБЛУЖДЕНИЯ
Мартин Трамер (Женева, Швейцария) пер.Е.Суборов 269
39. СМЕРТЬ МОЗГА: ОТКУДА И КУДА МЫ ИДЕМ
Том Рассел (Эдинбург, Великобритания) пер. В.Кузьков 273
40. ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА:
ФАКТЫ ИЛИ ВЫМЫСЕЛ?
ДеДиен К. (Генк, Бельгия) пер.Е.Суборов 279
41. ПРОБЛЕМА УМИРАЮЩЕГО ПАЦИЕНТА: ЭВТАНАЗИЯ
И УЧАСТИЕ ВРАЧА В ОКОНЧАНИИ ЖИЗНИ
Дитрих Кеттлер (Гёттинген, Германия) пер. В.Кузьков 284
42. КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ДИСГЕМОГЛОБИНЫ. КАРБОКСИГЕМОГЛОБИН
Торшин В.А.(г. Москва) 289
43. ПРОТОКОЛ ВОСПОЛНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ
КОМПОНЕНТАМИ АУТОКРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ
“REDAX DRENTECH SURGICAL”
Бубнов В.А. (г.Москва) 294
44. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СТРУКТУРЕ И АНАЛИЗУ ИССЛЕДОВАНИЯ
М.Колумб (Уайтеншейв, Великобритания пер. В.Антушев..... 299

ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ

Т.Шнайдер (Швейцария), Ч.Минто (Австралия)

Введение

Фармакокинетика часто кажется чем-то пугающим для практикующего врача, тем не менее большинство из нас осознают, что вводимые препараты подчиняются ее строгим законам. Понимание современных концепций (многие из них далеко не новы) базируется на знании основ фармакокинетики. Мы назвали нашу лекцию «Основы фармакокинетики для практикующего анестезиолога». При этом возникнет вопрос, насколько основы фармакокинетики для практикующего врача отличаются от тех же основ для всех других категорий специалистов. Вероятно, никакой разницы не существует, ведь и студенты медицинских ВУЗов должны знать основы фармакокинетики для успешной сдачи экзаменов. Практикующий анестезиолог, обладая знаниями в области фармакокинетики, способен более рационально применять те или иные препараты. Хотя интуиция в медицине значит довольно много, знание фармакокинетических особенностей позволяет оптимально использовать новые технологии и новые препараты в ежедневной практике. Поэтому название данной лекции следует рассматривать как просьбу или, если угодно, требование к лектору осветить основные понятия фармакокинетики и примеры практического применения данных знаний в одной лекции. Кроме того, название лекции обязывает нас не использовать (слишком часто) химических формул и стремиться к наиболее простому изложению материала в соответствии с принципом Эйнштейна, который говорил: «Мы должны делать вещи как можно проще, но ни в коем случае - еще проще!»

В данной лекции мы обсудим такие понятия фармакокинетики, как клиренс и объем распределения. Эти понятия являются основными, однако не позволяют полностью объяснить многие фармакокинетические особенности средств, применяющихся для внутривенной анестезии. Мы обсудим модель различных компартментов (многокамерную модель), которая описывает такие процессы как первоначальное распределение и перераспределение препарата, а также их связь с основными фармакокинетическими характеристиками.

Дополнительными параметрами, позволяющими оптимально дозировать препарат, являются срок достижения пикового эффекта и время релевантной регрессии. На примере двух наиболее часто используемых внутривенных анестетиков – пропофола и ремифентанила – мы найдем практическое применение нашим знаниям фармакокинетики.

Основные параметры

Основными характеристиками препаратов, которые можно описать без учета компартментов (многокамерной модели), являются клиренс и период полужизни. Данные параметры достаточны для оптимального дозирования препарата при достижении стабильной его концентрации. При помощи этих параметров можно описать режим назначения хронически принимаемых препаратов в терапевтической практике, где, например, гипотензивные препараты назначаются регулярно, через определенные промежутки времени в течение длительного периода. Согласно определению клиренса, количество вещества (препарата), которое элиминируется за единицу времени, пропорционально концентрации препарата в данный момент времени. Тем не менее,

клиренс не позволяет прямо определить скорость элиминации, а представляет собой пропорциональную константу. Это означает, что если концентрация вещества удваивается, вдвое увеличивается скорость его элиминации. В этом заключается основное свойство линейной кинетики, когда концентрация препарата в крови линейно зависит от дозы и скорости инфузии препарата.

Объем распределения – это параметр, описывающий количество препарата, находящегося в организме в целом (в стабильном состоянии) в соотношении с его концентрацией в крови. Другими словами объем распределения соответствует такому объему, который бы потребовался для равномерно распределения препарата в концентрации, равной его концентрации в крови. Объем распределения оказывает сложное влияние на динамику эффекта препарата. Хотя на первый взгляд кажется, что при большом объеме распределения регрессия эффекта протекает быстрее, это не всегда так. На эффект препарата влияет множество факторов, в том числе и характер распределения препарата в различных компартментах организма. Действительно, иногда можно наблюдать случаи, когда идентичные по клиренсу и объему распределения вещества, имеют разные временные характеристики состояния стабильной концентрации.

Многокамерные модели

Модели различных компартментов, или многокамерные модели, описывают процесс первоначального распределения и перераспределения препарата. В то время, как основные параметры, о которых было сказано выше, описывают только терминальную элиминацию, многокамерная модель позволяет предсказать «поведение» препарата непосредственно сразу после его внутривенного введения. Вне зависимости от количества камер (2 или 3) в модели, при помощи которой описываются свойства препарата, основу составляют данные о наблюдаемой концентрации данного препарата. Поэтому для точного описания фармакокинетических параметров средства необходимо частое измерение его концентрации в течение начальной фазы введения препарата и в период после окончания его инфузии. Фармакокинетическая модель представляет собой абстрактное описание действительной судьбы препарата в организме, однако эта модель облегчает процесс определения фармакокинетических свойств. Интересно, что рекомендации по использованию ремифентанила были разработаны при помощи точных кинетических моделей.

Соотношение концентрация – эффект

Многокамерные фармакокинетические модели предполагают, что концентрация препарата в крови максимальна сразу после его внутривенного введения. Так как кровь не является органом-мишенью для препаратов, используемых для внутривенной анестезии, возникает период задержки между достижением максимальной концентрации препарата в крови и развитием эффекта. Более того, для анестезиолога важно знать, особенно при индукции анестезии, время достижения максимальной концентрации препарата в среде, где он продуцирует свой эффект. На основании изучения эффекта миорелаксантов Sheiner и соавторы [1] предложил усовершенствовать многокамерную фармакокинетическую модель, добавив к ней камеру эффекта, то есть камеру, имеющую характеристики среды, где развивается эффект препарата. Одновременно Hull и соавторы [2] опубликовали описание фармакокинетической модели для панкурония, в которой был использован тот же принцип. Концепция камеры эффекта служит для описания отношения между динамикой концентрации препарата в крови и его эффектом. Это «виртуальная камера», и период задержки между достижением максимальной

плазменной концентрации и развитием эффекта рассчитывается при помощи сложной формулы. По определению при достижении стабильной концентрации препарата в плазме крови она равна концентрации препарата в камере эффекта.

Факторы, влияющие на время наступления эффекта

В прошлом сравнение фармакокинетических и фармакодинамических параметров препаратов вызывало множество споров. Традиционно анестезиологи считаются людьми нетерпеливыми, как следствие, они предпочитают препараты с быстрым эффектом. Время начала эффекта миорелаксантов было определено специальной согласительной группой [3]. К сожалению, установленный с таким трудом параметр (время с момента введения препарата до появления мышечного подергивания в 90% мышечных волокон) зависит от дозы препарата. Для характеристики времени начала действия препарата необходим не зависящий от дозы предиктор. Таким фактором является время достижения пиковой концентрации препарата в камере эффекта [4]. После болюсного введения препарата его концентрация в камере эффекта постепенно увеличивается, вследствие наличия градиента концентрации между средой, в которой препарат осуществляет свой эффект, и плазмой крови. Концентрация препарата в камере эффекта достигает максимального значения, когда она выравнивается с плазменной концентрацией. Хотя данная концентрация может превышать необходимое значение, соответствующее максимальному эффекту (подергивание 100% мышечных волокон) время достижения максимальной концентрации поддается определению при помощи концепции камеры эффекта с использованием фармакокинетических и фармакодинамических данных. Более того, время достижения пиковой концентрации в среде эффекта включает все параметры, описывающие модель камеры эффекта. Сравнивая только константы скорости выравнивания концентраций между камерой эффекта и плазмой крови у нескольких препаратов, можно определить, какой из них обладает наиболее быстрым эффектом.

Определение времени регрессии эффекта

Вероятно, наиболее известным фармакокинетическим параметром является элиминационное или терминальное время полужизни. Следует отметить, что период полужизни препарата может быть рассчитан на основании объема распределения и клиренса, полученных при помощи многокамерной модели. Более 10 лет назад, используя компьютерную модель, Shafer и соавторы [5] продемонстрировали, что период полужизни препарата не позволяет определить относительную скорость снижения концентрации препарата в камере эффекта после болюсного или длительного внутривенного введения. Опираясь на эти данные Hughes и соавторы [6] показали, что при помощи параметра элиминационного периода полужизни невозможно охарактеризовать накопление внутривенных анестетиков в период их введения во время анестезии. Авторы ввели понятие времени релевантной полужизни и предложили его в качестве параметра, описывающего концентрацию препарата, сразу после его введения. Концепция, используемая в данной модели, получила название релевантное время снижения концентрации. В некоторых случаях снижение концентрации препарата на 50% не оказывает никакого влияния на выраженность его эффекта (т. е. является нерелевантным), так как для снижения эффекта препарата требуется снижение концентрации на 70%. В зависимости от параметров распределения и элиминации препаратов возможна ситуация, при которой один из них обладает меньшим периодом релевантной полужизни, но более длительным периодом нерелевантного снижения концентрации.

Фармакокинетика пропофола и ее влияние на дозу

При постоянной инфузии медленнее достигается равновесная концентрация пропофола. Это следует учитывать не только при увеличении скорости инфузии, но и при ее снижении. Время развития максимального эффекта пропофола исследовалось в течение нескольких лет после начала его клинического использования. На основании данных электроэнцефалографии оно было установлено на уровне 1,6 минут [7]. В недавно проведенном исследовании Doufas и соавторы [8] использовали биспектральный индекс в качестве меры эффекта пропофола при проведении контролируемой по эффекту инфузии препарата [9]. На основании данного исследования время развития пикового эффекта составило 2,7 минут. Вероятно, что период достижения максимального эффекта также удлинен у детей [10]. Так как существует достаточно длительная задержка между моментом введения препарата и развитием эффекта, для быстрой индукции анестезии доза пропофола должна быть увеличена. На основании собственного клинического опыта, мы считаем, что дозу пропофола следует снижать у пожилых. Мы наблюдали, что у пожилых пациентов эффект препарата развивается позже. Kazama и соавторы [11] продемонстрировали, что пожилые пациенты более чувствительны к гемодинамическим эффектам пропофола. Результаты исследования также показали, что максимальный гемодинамический эффект препарата развивается значительного позже гипнотического эффекта. Это означает, что, несмотря на медленное осторожное титрование пропофола при помощи методики инфузии, контролируемой по эффекту, высока вероятность, особенно у пожилых пациентов, что гемодинамические изменения наступят некоторое время спустя. В отношении восстановления сознания, пропофол является наиболее предсказуемым и контролируемым препаратом среди всех внутривенных гипнотиков. Хотя релевантное время полужизни препарата остается относительно постоянным при инфузии в течение 10 часов, время нерелевантного снижения концентрации значительно увеличивается при более длительном введении препарата.

Хотя пропофол кроме гипнотического обладает многими желательными эффектами, время начала действия препарата плохо поддается прогнозированию. Поэтому при применении пропофола следует быть осторожным и значительно снижать индукционную дозу у пожилых. Это, вероятно, удлинит время индукции, что следует учитывать при необходимости быстрой индукции. Так как время восстановления сознания увеличивается при увеличении продолжительности инфузии препарата, пропофол следует применять с осторожностью, и учитывать индивидуальные особенности пациента. Так как ЭЭГ позволяет объективно оценить гипнотический эффект препарата, при помощи данного доступного на сегодняшний день метода можно осуществлять тщательный мониторинг эффекта и, таким образом, добиться быстрого восстановления сознания после анестезии [12].

Фармакокинетика ремифентанила и ее влияние на дозу

Ключевое свойство ремифентанила заключается в быстром начале действия и короткой регрессии эффекта. Во всем остальном фармакология ремифентанила напоминает фармакологию других препаратов группы опиоидов. В отношении скорости регрессии эффекта ремифентанил является уникальным препаратом. Даже после 10-часовой инфузии препарата, время снижения концентрации препарата остается неизменным. Это свойство значительно отличает ремифентанил от фентанила, суфентанила и альфентанила. Так как эффект препарата развивается и проходит очень быстро,

в большинстве ситуаций для оптимального контроля эффекта необходима постоянная инфузия ремифентанила. Побочные эффекты фентанила также развиваются быстро [13, 14], хотя угнетение дыхания все же несколько запаздывает по отношению к гипнотическому эффекту, определяемому ЭЭГ-монитором. Тем не менее, ремифентанил считается наиболее контролируемым препаратом, так как прекращение инфузии после развития побочных эффектов быстро приводит к восстановлению дыхания. После начала постоянной инфузии ремифентанила наблюдается повышение концентрации препарата в крови и выраженности его эффекта до момента достижения состояния стабильной концентрации. Уровень 80% от величины стабильной концентрации достигается спустя 10 минут после начала инфузии препарата. Если во время операции или индукции анестезии возникает неожиданная болевая стимуляция, такое свойство препарата позволяет быстро устранить ее влияние. Для развития наиболее быстрого эффекта ремифентанил назначают болюсно. Для быстрой индукции рекомендуется болюсное введение ремифентанила в дозе 1 мкг/кг массы тела в течение 30 секунд или 2 мкг/кг в течение 1 минуты. Хотя депрессия гемодинамики характерна также для высоких доз фентанила или альфентанила, даже умеренно высокая скорость инфузии ремифентанила может привести к выраженной брадикардии [15]. Тем не менее, если необходим быстрый эффект препарата, комбинация болюсных доз и постоянной инфузии ремифентанила обоснована с позиций фармакокинетики. Egan и соавторы [16] исследовали на добровольцах безопасность болюсного введения препарата. Дозы препарата до 200 нг/кг у молодых и до 75 нг/кг у пожилых добровольцев переносились хорошо без развития серьезных побочных эффектов. Более того, если при выборе дозы препарата учитывается возраст и другие уместные факторы, комбинация болюсного и постоянного введения препарата повышает управляемость эффекта ремифентанила.

Использование СКИ

Дозирование препарата можно оптимизировать при помощи фармакокинетических моделей. Выбор дозы препарата, исходя из массы тела пациента, часто бывает неадекватен, а расчет соотношения различных фармакокинетических параметров, необходимый для более точной дозировки, является достаточно сложной задачей. Для ее решения используют компьютерную программу, при помощи которой можно построить математическую модель, что позволяет рассчитать скорость инфузии препарата в каждый момент времени. Системы контролируемой инфузии (СКИ) определяют и устанавливают необходимую скорость введения препарата на инфузомате. Другая форма назначения препаратов на основании данных, полученных при помощи фармакокинетической модели, включает отражение на дисплее перфузора величины расчетной концентрации препарата в крови при заданной скорости инфузии [17].

Система контролируемой по эффекту инфузии позволяет построить фармакокинетическую/ фармакодинамическую модель с учетом индивидуальных особенностей пациента (таких как рост и вес). Однако, для наиболее эффективного применения фармакокинетических моделей система контролируемой инфузии должна быть настроена на расчет концентрации препарата в камере эффекта, а не в плазме крови. Этот метод назначения обеспечивает оптимальные условия для быстрого достижения и поддержания желаемой концентрации препарата.

Хотя системы контролируемой инфузии могут значительно облегчить работу анестезиолога, следует понимать, что пациенты могут значительно отличаться друг от друга по чувствительности к препарату. Хотя метод дозирования препаратов под названием «один размер подходит всем» все еще часто используется в медицине, он не

применим для анестезии. Анестезиолог должен титровать препараты при помощи оптимизированных фармакокинетических моделей, ориентируясь на желаемый эффект, а не на «рекомендуемую» концентрацию.

ТВВА с использованием пропофола и ремифентанила

Для тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) обычно используют гипнотики в комбинации с опиоидами. Хорошо известно, что один препарат может частично заменить другой. Цель комбинации препаратов со сходными эффектами заключается в уменьшении вероятности развития побочных эффектов. Если дозу гипнотика, обладающего достаточно выраженным влиянием на гемодинамику, можно снизить при помощи опиоида, который не оказывает значимого гемодинамического эффекта, гипнотическое воздействие данной комбинации препаратов увеличивается, а побочные гемодинамические эффекты минимизируются. Поэтому, в исследованиях, посвященные взаимодействию препаратов, основные и побочные эффекты изучаются одновременно.

И опиоиды, и пропофол вызывают выраженную депрессию дыхания. Трудно сохранить спонтанную вентиляцию при использовании комбинации ремифентанила и пропофола в умеренных дозах [18]. Медленное восстановление после общей анестезии в конце операции становится неблагоприятным эффектом препарата. Множество исследований были посвящены поиску оптимальной комбинации препаратов для быстрого восстановления всех функций организма после анестезии. Тем не менее, были найдены особые комбинации гипнотика и опиоида, которые являются оптимальными в различных клинических ситуациях. В зависимости от них наиболее важными становятся те или иные эффекты препаратов, как например, подавление реакции на интубацию, адекватное интраоперационное подавление сознания и амнезия, отсутствие моторной реакции во время операции, адекватный уровень сна (измеряемый при помощи ЭЭГ-монитора) и быстрое восстановления после анестезии. Все эти желаемые эффекты могут противостоять друг другу, и важность каждого может изменяться в различные моменты анестезии. Например, в период введения миорелаксантов, когда больному осуществляется ИВЛ, синергическое угнетение дыхания пропофолом и ремифентанилом [18] значит мало. Однако, в период восстановления данный эффект становится серьезным побочным эффектом комбинации препаратов. При использовании ремифентанила в комбинации с пропофолом восстановление протекает наиболее быстро при введении более высоких доз ремифентанила и относительно низких доз пропофола. Для обеспечения адекватного угнетения сознания во время операции Mertens и соавторы [19] предложили использовать пропофол и ремифентанил для достижения плазменной концентрации 2 нг/мл и 6 нг/мл, соответственно. Следует заметить, что при использовании препаратов для достижения таких концентраций только у 50% пациентов сознание будет адекватно угнетено. Более того, если введение препаратов осуществляется без контроля по целевой концентрации рекомендуется использовать более высокие дозы. При мониторинге глубины анестезии можно оценить гипнотический эффект пропофола. Albertin и соавторы [20] определили целевую концентрацию ремифентанила при контролируемой по гипнотическому эффекту инфузии пропофола. При скорости введения ремифентанила, соответствующей целевой концентрации в крови 6 нг/мл, большинство пациентов не отвечали на болевую стимуляцию при введении пропофола под контролем биспектрального индекса.

Заключение

Оптимальный контроль эффектов внутривенных препаратов зависит от способа назначения и фармакокинетических/ фармакодинамических параметров данных препаратов, которые определяют скорость развития и регрессии эффектов. Компьютеризированные системы для назначения препаратов (в том числе системы для инфузии, контролируемой по целевой концентрации в камере эффекта) позволяют индивидуально подходить к выбору дозы препарата у каждого конкретного пациента. Оптимальный контроль позволяет достичь желаемого эффекта при минимизации побочных эффектов. Перед нами открываются новые возможности оптимизации взаимодействия гипнотических и опиоидных препаратов.

Литература

1. Sheiner LB, Stanski OR, Vozeh S, Miller RO, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. 1979;25:358-371.
2. Hull CJ, Yan Beem HB, McLeod K, Sibba1d A, Watson MJ. A pharmacodynamic model for pancuronium. 1978;50: 1113-1123.
3. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson L1, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1996;40:59-74.
4. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn MK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anesthesiology 2003;99(2):324-33.
5. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. Anesthesiology 1991;74:53-63.
6. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992;76:334-341.
7. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale OB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999;90(6): 1502-16.
8. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SL, Sessler O1. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 2004; 101 (5): 1112-21.
9. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale OB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology 1998;88: 1170-1182.
10. Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR. Estimation of the plasma effect site equilibration rate constant (k_{e0}) of propofol in children using the time to peak effect: comparison with adults. Anesthesiology 2004; 101(6): 1269-74.
11. Kazama M, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Ooi M, Ikeda M, et al. Comparison of the effect-site k_{e0} s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology 1999;90(6):1517-27.
12. Gan MJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. Anesthesiology 1997 ;87: 808-815.
13. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. II Model Application Anesthesiology 1997;86(1):24-33.
14. Babenco HO, Conard PF, Gross JB. The pharmacodynamic effect of a remifentanyl bolus on ventilatory control. Anesthesiology 2000;92(2):393-8.
15. Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhor Rk. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. Anesth Analg 2000;91(1):58-61.
16. Egan MO, Kern SE, Muir KM, White J. Remifentanyl by bolus injection: a safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic and age effect investigation in human volunteers. Br J Anaesth 2004;92(3):335-43.
17. Syroid NO, Agutter J, Orews FA, Westenskow OR, Albert RW, Bermudez JC, et al. Development and evaluation of graphical anesthesia drug display. Anesthesiology 2002;96(3):565-75.
18. Nieuwenhuijs OJ, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward O, Engbers F, et al. Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. Anesthesiology 2003;98(2):31222.
19. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. Anesthesiology 2003;99(2):347-59.
20. Albertin A, Casati A, Federica L, Roberto Y, Travaglini Y, Bergonzi P, et al. The effect-site concentration of remifentanyl blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. Anesth Analg 2005; 101 (1): 125-30

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОМЫШЕЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ: ДЕЙСТВИЕ МИОРЕЛАКСАНТОВ

Д. Мартин (Бостон, США)

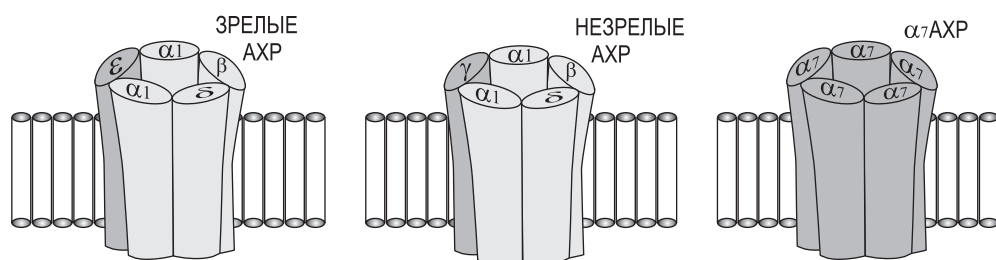
Действующие лица

Мотонейрон, мышечное волокно и клетки Шванна формируют нейромышечное соединение или синапс. Каждое мышечное волокно участвует в формировании только одного синапса. Синаптическая щель состоит из двух «расщелин», первичной и вторичной, отделяющей нерв от мышцы. Поверхность мышечного волокна неровная, «рифленая», и плотные области, присутствующие на каждой из неровностей, содержат ацетилхолиновые рецепторы (АХР). Натриевые каналы присутствуют на дне углублений мышечного волокна, а также проходят через его мембрану. Постсинаптическая мембрана, содержащая АХР, представляет собой специализированную единицу, которая способна быстро отреагировать на выделение нейротрансмиттера ацетилхолина, высвобождающегося из нервного окончания. Сложная организация цитоскелета поддерживает высокую синаптическую плотность АХР и содержит рапсин, утрофин и α – дистобревин – 1, которые локализованы совместно с АХР на его верхушке, а также локализованные на дне углублений анкирин, дистрофин, α – дистобревин – 2 [1].

Биология Н-ацетилхолиновых рецепторов

Рецепторы, экспрессированные на мембране мышечного волокна, являются Н-ацетилхолиновыми (нАХР), названными так из-за их способности связывать алкалоид табака никотин. В нормально иннервированной мышце АХР расположены только в области синапсов, где присутствуют только «зрелые» рецепторы. Зрелый или присутствующий в синапсе рецептор состоит из пяти субъединиц, представленных двумя $\alpha 1$, и по одной $\beta 1$, ϵ и δ – субъединице, в зависимости от возрастания молекулярной массы (Рис. 1).

РИСУНОК 1: СХЕМА АХР МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА



Зрелые АХР нормально функционирующего мышечного волокна состоят из двух $\alpha 1$ – субъединиц и по одной $\beta 1$, ϵ и δ – субъединицы. В незрелых АХР или АХР плода γ – субъединица заменяет ϵ – субъединицу, и, таким образом, состоит из $\alpha 1$, $\beta 1$, γ и δ – субъединиц. $\alpha 7$ АХР состоит из пяти $\alpha 7$ – субъединиц (пентамер). Все типы рецепторов могут деполяризоваться под воздействием ацетилхолина. $\alpha 7$ АХР может деполяризоваться в присутствии концентрации холина, не способной деполяризовать зрелые и незрелые типы АХР. Незрелые АХР по сравнению с зрелыми АХР способны деполяризоваться при более низкой концентрации ацетилхолина и сукцинилхолина. (γ)АХР и $\alpha 7$ АХР имеют более низкую аффинность к антагонистам или миорелаксантам, что требует более высоких концентраций данных препаратов для инактивирования этих рецепторов.

В случае снижения активности нервного волокна, например у плода до периода формирования иннервации, или в результате денервации, в волокне экспрессируются две дополнительные изоформы, незрелая АХР или γ АХР и нейрональная $\alpha 7$ АХР. Важен тот факт, что эти новые изоформы экспрессируются не только в области синапса, но также и через толщу мышечного волокна, что приводит к возрастанию количества АХР в 5 – 100 раз. Незрелые (γ)АХР состоят из $\alpha 1$, $\beta 1$, γ и δ – субъединиц в соотношении 2:1:1:1. Таким образом, γ – субъединица заменяет ϵ – субъединицу в незрелом АХР, присутствующем в денервированной мышце (Рис. 1). Незрелый (γ)АХР также называют внесинапсовым, поскольку в большинстве случаев он экспрессируется вне зоны синапса мембраны мышечного волокна.

АХР, состоящие из пяти $\alpha 7$ субъединиц, недавно были описаны в скелетной мускулатуре в период развития и после денервации. Эти $\alpha 7$ АХР представляют собой гомомерические (т.е. сформированные из одинаковых субъединиц) каналы, состоящие из пяти субъединиц. Существует гипотеза, что эндогенный агонист ацетилхолин, связывается со всеми типами рецепторов, включая $\alpha 7$ АХР. Другие агонисты - никотин и холин, а также антагонисты (миорелаксанты) также способны связываться с АХР в разной степени. Лабораторные исследования показали, что АХР способны качественно и количественно уменьшаться не только в результате денервации или у плода, но и в результате длительной иммобилизации любого генеза, вызванной обычной мышечной бездеятельностью или химически индуцированной, а также ятрогенного характера или в результате какой-либо патологии [2, 3]. Наиболее часто используемые препараты, способные вызвать иммобилизацию и приводить к снижению мышечной активности, это миорелаксанты [4, 5]. Другие химические агенты, способные вызвать состояние, подобное денервации мышц – клостридиальные токсины (тетанотоксин и ботулотоксин), а также длительный прием сульфата магния для лечения преэклампсии.

Изменения в характере субъединиц влекут за собой электрофизиологические изменения этих рецепторов. Незрелые АХР (γ АХР) имеют самую маленькую проводимость канала и в 2 – 10 раз более длительное время открытия канала по сравнению с нормальными (зрелыми) АХР (ϵ АХР). Экспрессия γ АХР изменяет чувствительность рецептора к агонистам и антагонистам. Агонисты, такие как ацетилхолин и сукцинилхолин, деполяризуют незрелые рецепторы более легко, что приводит к обмену электролитов (натрий и кальций входят в клетку, а калий выходит из клетки), причем концентрации электролитов очень малы по сравнению с таковыми при деполяризации зрелых АХР [6].

$\alpha 7$ АХР также демонстрируют функциональные и фармакологические характеристики, отличные других рецепторов, описанных выше. Холин, являющийся очень слабым агонистом γ - и ϵ -АХР, тем не менее, является полным агонистом $\alpha 7$ АХР. Концентрация холина, не способная открыть зрелые и незрелые типы АХР, способна открыть каналы $\alpha 7$ АХР [7]. Кроме того $\alpha 7$ АХР может деполяризоваться под воздействием сукцинилхолина [8], что способствует переходу калия во внеклеточное пространство по градиенту концентрации. $\alpha 7$ АХР в мышцах также имеют низкую аффинность к таким антагонистам, как панкуроний и α -бунгаротоксин (содержится в яде змей рода *Bungarus* (крайт), прим.перев.); требуются более высокие концентрации этих веществ для блокирования $\alpha 7$ АХР по сравнению с таковыми для АХР, содержащих α , β , δ и γ/ϵ – субъединицы [7].

Фармакодинамические эффекты качественных изменений и количественного возрастания АХР

ТАБЛИЦА 1. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ С ФОРМИРОВАНИЕМ ГИПЕРКАЛИЕМИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИМ МИОРЕЛАКСАНТАМ.

- Дефект моторных нейронов двигательной коры или периферических мотонейронов (травма, заболевание центральной или периферической нервной системы)
- Длительная химическая денервация (миорелаксанты, магnezия, клостридиальные токсины)
- Прямое травматическое воздействие, опухоль или воспаление мышечной ткани
- Обширная ожоговая травма или травма от воздействия электрического тока
- Длительная иммобилизация
- Тяжелые инфекции, сопровождающиеся большими потерями мышечной массы

Перечисленные состояния сопровождаются повышением АХР с усилением экспрессии $\alpha 7$ АХР и γ АХР.

Изменения количества и качества АХР ведет к нарушению реагирования на воздействие как поляризующих, так и недеполяризующих миорелаксантов (НДР). В классической теории фармакологии для объяснения повышения или снижения чувствительности к миорелаксантам рассматриваются взаимодействия данных препаратов с рецепторами с повышенной (усиление эффекта действия препарата) и сниженной (снижение эффекта) регуляцией. Термин «повышение/снижение» регуляции означает изменение количества доступных для взаимодействия рецепторов, однако подобные изменения не сопровождаются модификацией или изменением количества изоформ одного рецептора. В мышце существуют три типа АХР – ε , $\alpha 7$ и γ АХР. Эти АХР, экспрессирующиеся независимо друг от друга, могут демонстрировать различный ответ на воздействие поляризующих или НДР. Несмотря на присутствие трех разных изоформ с их индивидуальными фармакодинамическими эффектами, это не может помешать использовать классический подход для объяснения взаимодействия между АХР и конкурентными агонистами (сукцинилхолин) или антагонистами (НДР) [2, 3]. Сукцинилхолин ведет себя как агонист, потому что состоит из двух молекул ацетилхолина, соединенных вместе, что вызывает стимуляцию рецептора.

Клинические состояния, при которых регуляция АХР повышена, перечислены в таблице 1. При этом повышение регуляции АХР может происходить вследствие повреждения нейронов двигательной коры или периферических мотонейронов (см. табл.) [9]. Иммобилизация (атрофия от длительного бездействия), патология связанная с травмой, тяжелыми заболеваниями, ожогами также способствуют гиперрегуляции АХР, несмотря на анатомическую целостность нерва и мышцы [10]. Критические заболевания, особенно в совокупности с сепсисом вызывают генерализованные нейропатии, которые способствуют гиперрегуляции АХР, хотя выраженные анатомические признаки денервации могут отсутствовать [11]. Термическое повреждение, прямое травматическое поражение мышц, инфекции – все эти состояния, сопровождающиеся системным или локальным воспалением, также вызывают гиперрегуляцию АХР, особенно в области повреждения [12]. Инфекционные агенты, способные приводить к гиперрегуляции АХР – клостридии, и вырабатываемые ими токсины (тетанотоксин и ботулотоксин) [13]. Клостридиальные токсины приводят к параличу путем ингибирования выделения ацетилхолина. Таким образом, раневая инфекция или хроническое пищевое отравление с вовлечением в процесс клостридиальных токсинов может влиять на высвобождение

ацетилхолина в нервных окончаниях, вызывать паралич и гиперрегуляцию АХР. Другие патогенные бактериальные или вирусные микроорганизмы также могут приводить к усилению регуляции АХР [10]. Сопутствующая иммобилизация может способствовать гиперрегуляции АХР и изменять восприимчивость к миорелаксантам. Длительное использование миорелаксантов приводит к гиперрегуляции АХР не только в результате длительной иммобилизации, но и как следствие их антагонизма с рецептором [4, 14, 15]. При всех этих состояниях было описано также появление новых рецепторных протеинов, $\alpha 7$ и γ АХР, помимо общего увеличения числа рецепторов.

Способность ткани или органа изменять количественно или качественно рецепторный аппарат называется рецепторная пластичность (гибкость). Количественное и качественное изменение АХР связано с рядом патологических или ятрогенно-обусловленных состояний, представляющих интерес для анестезиолога, поскольку в конечном итоге рецепторные изменения приводят к изменению чувствительности их к миорелаксантам, как поляризующим, так и недеполяризующим. Ответ на воздействие миорелаксанта зависит от направления изменения АХР (усиление или уменьшение регуляции) и типа используемого миорелаксанта (деполяризующий или недеполяризующий) [2, 3]. Когда количество АХР возрастает, ответ представляет собой повышение чувствительности к деполяризующим (сукцинилхолин) и резистентность к недеполяризующим релаксантам. Повышенная чувствительность к агонисту в самой крайней своей форме приводит к летальному гиперкалиемическому ответу на введение сукцинилхолина. Сукцинилхолин деполяризует не только рецепторы синапса, но также и внесинаптические рецепторы, приводя к потоку калия из клетки и возникновению гиперкалиемии [2]. Гиперчувствительность к деполяризующим релаксантам и резистентность к НДР частично может быть объяснена с помощью теории взаимодействия рецептор – препарат, включая увеличение количества рецепторов (см. обсуждение выше). Причина резистентности к НДР включает не только общую гиперрегуляцию АХР, но также и экспрессию $\alpha 7$ АХР и γ АХР в перисинаптической зоне; увеличение количества рецепторов, требует повышения объема НДР для полноценного блокирования эффектов ацетилхолина. Кроме того, экспрессия новых изоформ АХР в области синапса также может способствовать развитию резистентности, так как эти рецепторы будут иметь более низкий аффинитет для таких НДР, как панкуроний [7]. Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что количественные и качественные изменения АХР являются важной составляющей развития низкой чувствительности к НДР.

Фармакодинамические эффекты гипорегуляции АХР

ТАБЛИЦА 2. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ С ПОНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К СУКЦИНИЛХОЛИНУ, И ПОВЫШЕНИЕМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К НДР.

- Myasthenia gravis
- Лечение миастении высокими дозами антихолинэстеразных препаратов (АХП)
- Отравление ФОС (инсектициды)
- Длительное лечение с помощью АХП как профилактика против воздействия нервно – паралитического газа

При всех этих изменениях наблюдается гипорегуляция АХР. Изменения в изоформах нет

Существует несколько патологических состояний, сопровождающихся снижением количества АХР (табл. 2). Снижение количества рецепторов ассоциируется со сниженной чувствительностью или повышенными дозами агониста (сукцинилхолин), необходимыми для получения определенного эффекта, или повышенной чувствительностью

или снижением дозы антагониста (НДР). Наиболее часто встречающееся заболевание с уменьшением количества рецепторов – миастения gravis [16]. Антитела против АХР приводят к снижению их количества. Это происходит даже несмотря на повышение содержания мРНК в субъединицах рецепторов. Повышенная чувствительность больных миастенией к НДР напрямую коррелирует с количеством циркулирующих в крови антител. Кроме того, состояния, сопровождающиеся хроническим подъемом ацетилхолина также приводят к уменьшению количества АХР. Таким образом, повышение уровня ацетилхолина вследствие длительного ингибирования фермента ацетилхолинэстеразы, разрушающего ацетилхолин, также может снизить число АХР. Типичными примерами таких состояний могут послужить отравление ФОС (пестициды, используемые в сельском хозяйстве) или нервно – паралитическим газом. Длительное ингибирование ацетилхолинэстеразы также может быть при продолжительном использовании АХП с целью профилактики отравления нервно – паралитическим газом [17]. Нельзя забывать и об ятрогенной причине, имеющей место при лечении миастенией. При лечении состояний, характеризующихся мышечными параличами в результате снижения количества рецепторов врачи могут увеличивать дозу АХП (неостигмин или пиридостигмин). Повышенная доза будет длительно ингибировать ацетилхолинэстеразу, приводя к нарастанию уровня ацетилхолина в крови до токсического, что способствует дальнейшему снижению количества АХР.

Заключение и выводы

Ответ на воздействие миорелаксантов – агонистов (сукцинилхолин) и антагонистов (НМР) сродни тому, что можно наблюдать у остальных типов рецепторов. В области нервно – мышечного соединения, множественные факторы, включая экстремальный возраст, различные патологические состояния – длительная иммобилизация, денервация, травма, ожоги и сепсис, могут приводить к изменению качества и количества рецепторов и несостоятельности такого соединения. Пред- или постсинаптическое ингибирование процесса нейротрансмиссии препаратами или токсинами, включая α - и β – бунгаротоксин, миорелаксанты, клостридиальные и ботулотоксины также способны приводить к повышению количества рецепторов. С пролиферацией АХР кривая дозозависимого ответа агониста смещается влево (увеличение чувствительности). Усиление высвобождения калия, связанное с сукцинилхолином, напрямую коррелирует с повышением уровня рецепторов, также как и резистентность к курареподобным препаратам [9]. В противоположность этому, наиболее изученное патологическое состояние, сопровождающееся снижением АХР – миастения gravis. Это иммунологически обусловленное разрушение и/или функциональный блок АХР. При длительном ингибировании холинэстеразы пониженный уровень рецепторов, как правило, связан с длительным процессом стимуляции рецептора агонистом. Эта ситуация также схожа с той, которую можно наблюдать в других рецепторных системах. Например, длительное присутствие агониста (например, норадреналина) приведет к снижению количества рецепторов (β - адренорецепторов) и ослабит ответ на введение другого агониста (инотропный и хронотропный), а также будет способствовать повышению чувствительности к препаратам – антагонистам (например, пропранолол). При снижении количества АХР повышается их чувствительность к НДР. Таким образом, ответ на введение агониста или антагониста, в зависимости от изменений, происходящих с АХР, аналогичен взаимодействиям препарат – рецептор, имеющих место в других биологических системах организма.

Литература

1. Sanes JR, Lichtman JW. Ann Rev Neurosci 1999; 22: 389-442.
2. Martyn JAJ, Richtsfeld M. Anesthesiology 2006; 104: 158-169.
3. Martyn JAJ, White DA, Gronert GA, Jaffe R, Ward JM. Anesthesiology 1992; 76: 822-843.
4. Yanez P, Martyn JAJ. Anesthesiology 1996; 84: 384-391.
5. Kim C, Hirose M, Martyn JAJ. Anesthesiology 1995; 83: 309-315.
6. Fambrough DM. Physiol Rev 1979; 59: 165-227.
7. Tsuneki H, Salas R, Dani JA. J Physiol 2003; 15: 169-179.
8. Placzek AN, Grassi FK, Papke T, Meyer EM, Papke RL. Mol Pharmacol 2002; 66: 169-177.
9. Hogue C, Itani M, Martyn JAJ. Anesthesiology 1990; 73: 703-709.
10. Ibebunjo C, Nosek MT, Itani MS, Martyn JAJ. J Pharmacol Exp Ther 1997; 87: 443-451.
11. Helming M, Fink H, Unterbuchner C, Blobner M. Abstract of ASA #A1161, October 2004
12. Ibebunjo C, Martyn JAJ. Anesth Analg 2000; 91: 1243-1249.
13. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Trends Biochem Sci 2002; 27: 552-558.
14. Hogue CW, Ward JM, Itani MS, Martyn JAJ. J Appl Physiol 1992; 72: 1326-1331.
15. Markewitz BA, Elstad MR. Chest 1997; 111: 248-250.
16. Vincent A, Beeson D, Lang B. Eur J Biochem 2000; 267: 6717-6728.
17. Richtsfeld M, Yasuhara S, Blobner M, Martyn JAJ. Abstract at ASA #A1157, October 2004.

МИОРЕЛАКСАНТЫ В ХИРУРГИИ ОДНОГО ДНЯ

Ларс Эрикссон (Стокгольм, Швеция)

Блокаторы нейромышечного проведения - ключевые компоненты в современной анестезиологической практике. Они главным образом используются, чтобы облегчить интубацию трахеи и обеспечивать адекватную миорелаксацию интраоперационно. Даже если исключить использование миорелаксантов в плановой операционной, область применения этих препаратов остается достаточно широкой в хирургической практике стационара.

Имеющиеся блокаторы нейромышечного проведения классифицируются на 2 большие группы, основываясь на молекулярной структуре (1) – стероидные и на основе сложных эфиров. В зависимости от фармакодинамики и фармакокинетики, препараты имеют различные показатели длительности действия, разное время начала действия и, следовательно, различные показания к применению. По продолжительности действия миорелаксанты делятся на ультракороткого (суксаметоний), короткого (мивакурий), среднего (рокуроний, верокуроний, цис-атракурий, атракурий) и длительного действия (панкуроний, d-тубокурарин). Каждый препарат имеет определенное время начала действия, время максимального действия (когда можно выполнять интубацию), продолжительность действия и времени восстановления (1).

Время интубировать

Для обеспечения минимизации травмы мягких тканей и сокращения времени интубации трахеи, используют комбинацию миорелаксанта с гипнотиком (пропофол или тиопентал натрия) (2). Традиционно для этой цели использовался суксаметоний, обладающий фиксированным началом и ультракороткой продолжительностью действия.

Вопрос использования суксаметония в плановой хирургии до сих пор не нашел окончательного решения. Побочные эффекты последнего (миалгии, нестабильность гемодинамики, плазменная эстеразо-зависимая деградация и риск аритмий) ограничивают использование этого препарата. Обычно суксаметоний рекомендуют для обеспечения проходимости дыхательных путей в неотложных ситуациях или для быстрой индукции, однако практические анестезиологи до сих пор используют этот препарат во время интубации при вмешательствах в условиях дневного стационара. Дискутабельно, идеальна ли эта практика, в свете вышеупомянутых побочных эффектов. Введение быстродействующего миорелаксанта типа рокурония - подходящая альтернатива суксаметонию для применения в повседневной практике. Бесспорно, использование миорелаксантов для облегчения интубации трахеи предпочтительно методике индукции без них. В последних исследованиях показано, что добавление миорелаксанта (атракурия) к пропофол-опиатной индукции значительно облегчает проведение интубации и снижает риск постинтубационных осложнений (охриплость голоса, нарушения фонации) (2).

Напротив, у неподготовленных больных с повышенным риском регургитации во время индукции суксаметоний остается препаратом выбора для быстрой индукции и обеспечения защиты дыхательных путей в комбинации или с пропофолом, или тиопенталом (3).

Интубационная доза миорелаксанта определяется как 3-4 кратная ED₉₅ для каждого препарата. Это утверждение подтверждено опытным путем, использование такой

дозировки позволяет сократить и оптимизировать время начала действия и избежать нежелательных дозо-зависимых эффектов. Базируясь на этом принципе, миорелаксанты могут быть разделены на те, при использовании которых интубация может быть достигнута при апноэ (суксаметоний и рокуроний), и на те, при использовании которых необходима вспомогательная вентиляция, пока полный блок не достигнут (мивакуроний, атракурий, цис-атракурий, верокуроний и панкуроний). Однако, если короткое время индукции не жизненно необходимо, интубационная доза может уменьшиться до 2-3 кратной ED₉₅. Это будет вести к пролонгации периода, когда интубация невозможна, с другой стороны, продолжительность действия будет существенно короче.

Время действия релаксантов

В амбулаторной хирургии продолжительность действия миорелаксантов – основной критерий. Продленное действие в сочетании с остаточной миоплегией или проблема с восстановлением после нейромышечного блока может представлять серьезную опасность для пациента и привести к существенным проблемам в послеоперационном периоде. С другой стороны, правильное использование миорелаксанта создать оптимальные условия для хирурга, сократить продолжительность вмешательства и сократить риск хирургических осложнений.

Следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности действия препарата наблюдается при превышении стандартной 3-4 кратной ED₉₅ дозировки. Любой из препаратов может использоваться в меньшей дозировке. Такое определение дозировки приведет к уменьшению длительности действия, что позволяет анестезиологу лучше управлять наркозом. Например, продолжительность действия рокурония может быть сокращена при введении вдвое уменьшенной расчетной интубационной дозы (рокуроний 0,30 мг/кг), при выполнении хороших условий для интубации через 2-3 минуты после введения. Подобное свойство присуще всем миорелаксантам средней продолжительности действия. В плановой хирургии, где миорелаксация необходима вследствие разделения дыхательных путей (лор-хирургия) или по техническим причинам (например, лапароскопические операции), анестезиолог может титровать дозу миорелаксанта, вводя повторно уменьшенные дозы препарата для достижения желаемого эффекта. Это приведет к уменьшению общей дозы миорелаксанта и, вероятно, к уменьшению продолжительности его действия. Следовательно, доза миорелаксанта всегда индивидуальна и не может быть строго рекомендоваться для того, чтобы избежать непредвиденной продленной вентиляции или других побочных эффектов.

Идеально, чтобы миорелаксанты, используемые в операционной дневного стационара, должны иметь очень быстрое и необратимое восстановление, которое заканчивается быстрым и полным восстановлением мышечного тонуса. К сожалению, дело обстоит не так и нет такого препарата, который полностью удовлетворял бы этому требованию. Препараты имеют широкий диапазон возможного времени восстановления и обратимость блока не всегда надежна. Следовательно, нельзя гарантировать адекватного восстановления мышечного тонуса без мониторингирования нейромышечного проведения (см. ниже).

Остаточные эффекты применения миорелаксантов могут подвергнуть пациентов риску послеоперационных осложнений и существенно осложнить процесс послеоперационного ухода. Остаточные эффекты миорелаксантов связаны с интубацией, которая нарушает процесс регуляции спонтанного дыхания, что приводит к риску гипоксической обструкции (4-6). В некоторых случаях длительной миорелаксации у

пациентов могут развиваться легочные осложнения из-за неполного регресса блока (6). В данную группу попадают пациенты пожилого возраста и после длительного периода миорелаксации (6). Остаточный нейромышечный блок очень часто встречается при игнорировании мониторинга адекватности регресса блока (7). Интересно, что до 45 % пациентов, которым вводились миорелаксанты средней продолжительности действия, могут проявить симптомы остаточной миоплегии в палате пробуждения, если им не проводилась декуреризация. С другой стороны, при выполнении декуреризации риск остаточной миоплегии уменьшается, но, к сожалению, у 5-10% пациентов возникают резидуальные эффекты миоплегии в палате пробуждения (8,9).

Остаточную миоплегию и опосредованные ею осложнения можно избежать посредством рутинного применения мониторинга нейромышечной проводимости (10,11). Такие устройства легки в обращении и экономически доступны. Обращаем внимание, что ульнарный рефлекс (сокращение в ответ на стимуляцию локтевого нерва) не является надежным маркером для верификации наличия остаточного блока, то есть обнаруживать остаточную миоплегию в ответ на TOF - стимуляцию. Незначительные, но существенные уровни остаточного блока могут быть обнаружены только объективными методами, которые включают акселемиографию, механомиографию или электромиографию.

Мониторинг нейромышечного проведения позволяет выбрать адекватную дозировку миорелаксантов, обеспечивающую безопасность пациента и комфортную работу хирургам (10,11). Идеально, если такой мониторинг будет доступен у каждого больного, которому вводятся миорелаксанты. Объективный контроль обеспечивает правильную оценку уровня блока всегда, даже когда используется глубокий блок. Этот блок оценивается методом посттетанического счета (РТС). Используя этот способ стимуляции, дозировка миорелаксанта может обеспечить полный паралич диафрагмы (РТС 1-2), который иногда необходим в ходе операций на органах дыхательной системы. Еще более необходим мониторинг в ходе восстановления нервномышечной проводимости. Объективная запись динамики TOF стимулов проводится до восстановления адекватного мышечного тонуса. При уровне TOF 0,90 и более восстановление нервномышечной проводимости позволяет безопасно выполнить экстубацию, этот уровень соответствует нормальной защите дыхательных путей а адекватной регуляции дыхания (10). Однако, такой уровень восстановления может быть обнаружен лишь с помощью объективного мониторинга нервномышечной передачи. Наконец, устройство позволяет оценить необходимость декуреризации.

Ручное обнаружение ответа на TOF стимуляцию периферическим нейростимулятором дает ограниченную информацию о глубине нервно-мышечного блока, но может служить маркером необходимости декуреризации. Как упомянуто выше, такая методика не может использоваться при контроле над «поверхностным» блоком.

Время восстановления после использования недеполяризующего миорелаксанта укорачивается при использовании антагониста - неостигмина. Доза неостигмина при декуреризации должна основываться на глубине блока, времени с последнего введения миорелаксанта, то есть 30-70 нанограммов/кг массы тела в зависимости от глубины блока. В среднем, при использовании декуреризации время регресса блока сокращается в половину по сравнению с ситуацией, когда неостигмин не вводился. Существует закономерность, когда вводимый неостигмин действует наиболее управляемо. Идеально, если декуреризация проводится при первом или втором сокращениях в ответ на TOF стимуляцию, то есть при восстановлении нейромышечной

передачи на 10-15 % (12). Продолжительность эффекта неостигмина - около 45 минут. Поэтому, его назначения следует избегать при глубоком блоке, так как существует риск неполного восстановления тонуса, рекураризации, когда степень восстановления блока перевешивает эффект неостигмина. В настоящее время нет достоверных данных насчет влияния назначения антихолинэстеразных препаратов типа неостигмина на возникновение послеоперационной тошноты и рвоты.

В заключение следует отметить, что во время операций, проводимых в условиях дневного стационара нередко требуется введение миорелаксантов для интубации или обеспечения хирургической миорелаксации. Использование уменьшенных доз недеполяризующих релаксантов – оправданная альтернатива суксаметонию. Для оптимальной миорелаксации в хирургии одного дня – назначение повторных уменьшенных доз релаксанта, основываясь на информации, полученной с монитора нервномышечной проводимости. Безопасное восстановление адекватного мышечного тонуса в конце операции достигается регулированием интраоперационной дозировки миорелаксантов в ходе операции, применением декураризации или, что еще лучше, рутинным использованием нервномышечного мониторинга.

Литература

1. Naguib M, Lien C. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Anesthesia, ed Miller RD. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
2. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Earth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003; 98: 1049-1056
3. Perry J, Lee J, Wells G. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 1 CD002788
4. Eriksson LI, Sundman E, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralysed humans. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-1043
5. Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 520-523
6. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, et al Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095-1103.
7. Debaene B, Plaud B, et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of non-depolarising muscle relaxant with intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-1048
8. Gatke MR, Viby Mogensen J et al. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 207-213
9. Dupuis JYR, Martin R. Clinical, electrical and mechanical correlations during recovery from neuromuscular block with vecuronium. *Can J Anaesth* 1990; 37: 1992-1996
10. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: it's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology* 2003; 98: 1037-1039.
11. Viby Mogensen J. Postoperative residual curarisation and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 301-303
12. Bevan JC, Collins L et al. Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999; 89: 333-339.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РИСКА И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТА

Э.Смит (Ланкастер, Великобритания)

Введение: эволюция понятия «безопасность»

Движение “за безопасность пациента” стало возможным после того, как подходы и правила, применяемые в промышленной безопасности, стали применимыми для использования в здравоохранении [1]. Анестезиология с самого начала была в первых рядах этого движения, в особенности в сфере информирования о критических инцидентах [2]. С одной стороны, это повод для радости - с другой - лишь иллюзия благополучия. Утверждать, что в борьбе за безопасность одержана победа преждевременно. Конечно, это не так. Сегодня наша работа не только становится сложнее. В ней появляются все новые и новые условия для риска. При этом нельзя забывать и о старых. Анестезиологи хорошо осознают, что являются частью системы, однако на практике иногда ведут себя так, как будто им это неведомо. Они предпочитают придерживаться модели индивидуальной профессиональной свободы в ущерб системным требованиям техники безопасности. Действия анестезиолога способны оказывать гораздо большее влияние на безопасность пациента, чем это кажется на первый взгляд [3].

Для характеристики фактора причинности при анализе инцидентов широко используется модель Reason [4-6]. Она основана на утверждении, что существует огромное количество потенциальных инцидентов. С ними соседствует многообразие факторов, оказывающих на них влияние, многие из которых могут быть устранены установкой контролей и барьеров. Если барьер оказывается несостоятельным, инцидент, который только и “ждет удобного момента”, случается.

Эти факторы могут быть связаны с пациентом, лечащим врачом, группой врачей, определенной задачей, оборудованием, ресурсами, условиями работы, организаторской деятельностью и многим другим. Они могут либо сами послужить причиной инцидента, либо оказать влияние на его возникновение. Устранение влияющего фактора, возможно, не сможет предотвратить инцидент, однако способно увеличить безопасность лечения в целом.

Защитные барьеры могут быть четырех типов:

- физические (например, двери с кодовым замком)
- пространственно-временные (расстояние, время, место - например, процедура подтверждения смерти мозга, при которой независимые вердикты двух врачей объявляются с интервалом в несколько часов)
- процедурные (например, проверка температуры воды в ванне перед гигиенической процедурой)
- административные (например, протоколы и схемы лечения)

Наиболее надежными являются физические барьеры. Пространственно-временные барьеры менее надежны, однако обеспечивают более здоровый подход к решению проблем, чем административные или процедурные. Тем не менее в системе здравоохранения преобладают именно процедурные и административные защитные барьеры.

В Великобритании развитие системы безопасности пациента продвинулось вперед с возникновением Национальной комиссии по вопросам безопасности пациента (NPSA) в 2001 году. Комиссия занимается не только просветительской

деятельностью в рамках национальной образовательной и отчетной программы Великобритании. Сотрудники комиссии, среди которых есть и менеджеры-эксперты по риску и врачи, занимается также выявлением потенциальных факторов риска и возможностей их устранения.

Работа комиссии основана на предположении, что систематический и разносторонний анализ возникающих проблем может быть очень полезен в использовании «науки безопасности» на практике.

Глубокий анализ причин.

Глубокий анализ причин (RCA) - это методика, применяемая не только для расследования инцидентов и изучения их причин, но и методов, с помощью которых их можно будет предотвратить в будущем. [7-10]. Во время исследования задаются следующие вопросы:

- Что случилось?
- Как это случилось?
- Почему это случилось?

Для успешного RCA нужна слаженная работа многих профессионалов. Важно также определить спектр знаний и условий, необходимых для работы в команде RCA. В некоторых случаях возможно включать в команду людей, непосредственно вовлеченных в случившееся, хотя иногда это может быть необязательно или даже нежелательно. Очень важна также поддержка вышестоящих лиц – она поможет осуществить координацию и обеспечит участие тех, кто не хочет продолжения расследования.

RCA может занять достаточно много времени (часто до нескольких месяцев), поэтому необходимо тщательно выбирать случаи, нуждающиеся в расследовании. В данном случае приоритетными являются серьезные происшествия, повлекшие за собой смерть пациента. Однако расследования менее значимых происшествий в клинической практике также могут оказаться полезными для улучшения качества лечения.

Наиболее важная задача, занимающая две трети времени – сбор всей необходимой информации. ее источниками могут стать беседы с врачами, пациентами, исследования оборудования, посещение места происшествия, данные о внутренней политике лечебного заведения, курсах повышения квалификации. Всю доступную на данный момент информацию необходимо собирать как можно скорее. Так как люди достаточно быстро забывают детали происшествия, их надо расспрашивать сразу после инцидента. Как только вся доступная на первый момент информация собрана, сразу становится ясно, каких данных не хватает и что надо выяснить еще. Так задается направление для дальнейшего поиска и формируется перечень вопросов, которые надо задать для уточнения понимания ситуации.

ИНСТРУМЕНТЫ И МЕТОДЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРОИСШЕСТВИЯ

Устно или письменно?

В начале исследования нужно провести своеобразный «парад идей». Все присутствующие должны предложить как можно больше идей по расследованию. Они могут быть не систематизированными – каждый сразу излагает пришедшую в голову идею, либо систематизированными – все предлагают свои варианты по очереди. Координатор все записывает. На этом этапе нет обсуждения, развития или критики или оценки идей.

Когда все варианты названы, можно приступать к группировке и пояснениям. То же самое можно проводить в письменной форме – в случае, если требуется сохранить анонимность либо присутствуют лица, способные повлиять на устное обсуждение.

Временные рамки

Временные рамки определяют цепь событий (в хронологическом порядке), которые привели к происшествию. Такой подход позволяет расследующим узнать недостающую информацию, а также выявить важнейшие проблемы, возникающие в процессе лечения.

Отсчет времени должен начинаться либо с возникновения первых предпосылок происшествия в цепи событий, либо с самого происшествия с движением назад к непосредственному началу. Полезно отметить временные рамки до начала RCA. Это сделает ситуацию более ясной для представителей разных специальностей, а также поможет структурировать исследование, если в процессе лечения было допущено несколько «промахов».

Координация местонахождения

Осуществляется с помощью системы координат и позволяет проследить передвижения каждого из присутствующих (врачей, пациентов, посетителей) до происшествия, во время его и после. Таким образом можно определить местонахождение каждого в ключевые моменты происшествия. Система координат рисуется на бумаге либо с помощью соответствующей программы на компьютере и должна отражать местонахождение каждого человека в определенный момент. Это особенно полезно в случае анализа происшествий, случившихся в короткий срок с участием большого количества людей. Эта система координат может занимать свое место в установленных ранее временных рамках данного события.

Вопрос «почему»

Вопрос «Почему?», задаваемый постоянно во время исследования, может оказаться очень полезным. Таким образом можно докопаться до самой главной, истинной причины происшествия. Как только становится известна кажущаяся основной причина, следует спросить «Почему эта причина является основной?» Так возникает повод для более глубокого анализа причин возникшей проблемы. Процесс повторяется до тех пор, пока не перестанут появляться новые вопросы и ответы.

Диаграмма “Рыбий скелет”

Это очень полезный способ выявления факторов, повлиявших на ситуацию. На горизонтальном листе бумаги рисуется вертикальная черта («позвоночник»). Вверху следует написать происшествие, которое надо расследовать («голова»). С каждой стороны «позвоночника» добавляем по «ребру» - таким образом действительно получится рисунок, напоминающий рыбий скелет. Возле каждого ребра надо написать фактор, внесший свой вклад в происшествие (см. Вступление).

Анализ барьеров

Здесь необходимо рассмотреть роль барьеров в данном происшествии. Мы должны спросить: 1) какие барьеры присутствовали в тот момент; 2) выполняли ли они свою функцию должным образом; 3) если нет, насколько это повлияло на развитие событий? Это позволяет исследователю просчитать, каким образом можно усилить существующие барьеры.

Когда все данные собраны, команда исследователей начинает работать над анализом происшествия для определения его основной причины, используя методики, описанные выше. Обычно факторы, внесшие вклад в развитие ситуации, и являются источниками основных причин происшествия. Кроме основных причин происшествия в процессе исследования могут быть выявлены многие другие недостатки лечебного учреждения, которые в будущем должны быть исправлены.

Перспективные методы прогнозирования

RCA является достаточно эффективным методом исследования и может предотвратить повторение того же самого инцидента, однако не в силах исправить уже причиненного вреда [11]. Новые методики, новое оборудование, ошибки и просто случайности всегда оставляют возможность для возникновения новых проблем. Перспективные методы выявления потенциальных проблем представляют собой ретроспективный подход к профилактике еще не случившихся происшествий. В других отраслях с успехом используется несколько таких методик, как простые, так довольно сложные. [12,13] (табл.2).

МЕТОДЫ ПЕРСПЕКТИВНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Качественные:

- «Парад идей»
- Использование контрольных листов-списков
- Методика «Что если...?», включая методику SWIFT (структурированный контрольный лист вопросов методики «Что если...?»)
- Анализ различных ситуаций
- Анализ человеческих ошибок (HEA)
- Исследования действенности и факторов риска (HAZOP)
- Моделирование ошибок и анализ эффективности (FMEA), Следствия ошибок и их анализ (FMESA)
- Анализ потенциальных опасностей и критические точки контроля

Количественные:

- Анализ диаграммы всех возможных последствий ошибки (FTA)
- Анализ диаграммы возможных следствий данного события (ETA)
- Анализ причинно-следственных связей (CCA)
- Количественная оценка риска (QRA)
- Моделирование надежности
- Анализ цены-пользы

Тем не менее, основной задачей анализа является оценка выраженности риска, его вероятность и барьеры, способные снизить или предотвратить его (см. выше). Выбор метода зависит от ряда факторов, включая уровень известного риска, возможность его уменьшения, профессиональных навыков персонала, доступностью данных и типа системы – в некоторых случаях лучше использовать машинные вычисления, в других более целесообразно опираться на человеческий фактор. Не следует упускать из виду и то, что на разных этапах исследования могут быть использованы разные системы, усложняющиеся по мере развития процесса.

В пределах обеих групп методики могут быть классифицированы по их направленности. Существуют методики, анализирующие ситуацию «сверху вниз» - начиная от опасных исходов последовательно к причинам, вызвавшим их. Также возможен подход «снизу вверх» – начиная от возможных причин происшествия и заканчивая их возможными исходами. Методы анализа могут отличаться и степенью сложности, необходимостью предварительной подготовки кадров, структурой и количественными характеристиками.

Не так давно широко обсуждался вопрос о возможности применения методик перспективного прогнозирования в системе здравоохранения. Возможно, самой известной из подобных методик является моделирование ошибок и анализ эффективности (FMEA), с неплохими результатами испытанное на практике [14-16]. В США Совместная комиссия по аккредитации учреждений здравоохранения обязывает проводить оценку степени риска в работе хотя бы раз в год в каждом учреждении. Однако, далеко не факт, что FMEA является наилучшей методикой. За последние годы были предложены и другие [17].

Некоторые методики могут применяться как перспективно, так и ретроспективно, несмотря на очевидное различие этих понятий. Так, может быть полезен перспективный анализ барьеров. В этом случае сначала будет выявлен потенциальный источник риска, затем проверены все системы безопасности, способные предотвратить его. Специалисты решат, насколько хорошо они функционируют и как легко могут выйти из строя. Если в системе присутствуют два надежных (например, физических) барьера, система является достаточно устойчивой. Если нет, группа специалистов должна вывести другие пути обеспечения безопасности в данной системе, либо создать дополнительные барьеры для улучшения безопасности системы.

ОБРАЗЕЦ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ SWIFT (СТРУКТУРИРОВАННЫЙ ВАРИАНТ МЕТОДИКИ «ЧТО БУДЕТ, ЕСЛИ?») В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Исследования проводились в 2004 году и координировались NPSA Великобритании. Их целью было выявить факторы риска, не связанные с операционным процессом, при хирургических вмешательствах под общей анестезией у взрослых.

Сначала были обозначены этапы, через которые пройдет пациент. Затем была собрана рабочая группа, состоящая из младшего и среднего медицинского персонала, членов профсоюзных организаций и представителей власти, а также представителей из числа пациентов. Рабочие сессии координировались специалистом по риску, а обсуждения, касающиеся как человеческого фактора, так и вопросов анестезии, записывались в электронном виде. Исследования продолжались в среднем по 6 часов ежедневно в течение пяти дней. Первой задачей было разбить интраоперационный период на части (предоперационный, период до вводного наркоза, индукция, перевод

в операционную, поддерживающая анестезия и т.д.). Затем исследователи определяли точки контроля на каждом этапе. Участники в течение всего исследования должны были задавать вопросы, например «Что случится, если допустить ошибку в выборе метода премедикации?» Членам исследовательской группы затем предложили классифицировать каждый фактор риска в соответствии с его вероятностью и тяжестью последствий. Полученные данные были отражены в сводной таблице. Так факторы риска были расставлены в порядке значимости. Дальнейший анализ проводили члены Комиссии. Учитывались следующие вопросы:

1. Как скоро предложенные рекомендации могут быть осуществлены на практике
2. Затраты на осуществление рекомендаций
3. Эффективность предложенных рекомендаций на предмет уменьшения риска

Окончательный список рекомендаций будет составлен с учетом этих трех факторов. В данном случае в него вошли следующие предложения:

1. Устранить отвлекающие факторы во время операции.
2. Улучшить оборудование и технику ИВЛ.
3. Улучшить условия работы персонала, в частности, ввести более гибкий рабочий график.
4. Более подробно обсуждать вопросы оказания помощи в предоперационном периоде.
5. В большей степени использовать блокаторы периферических нервов для мониторинга нервно-мышечной блокады.
6. С большей осторожностью перекладывать и перевозить пациента.
7. Стандартизация оборудования в пределах клиники, например, аппаратов для переливания крови.
8. Профилактика случайной гипотермии пациента во время операции.

Процесс анализа риска, разумеется, касается не только анестезиологии. Это отражает необходимость вовлекать в работу в Комиссии более широкий круг специалистов. Не стоит забывать и о том, что многие факторы риска, казавшиеся малозначительными до операции, впоследствии как раз и оказывались источниками проблем. [18]. Выяснилось также, что многие весьма действенные в плане уменьшения риска предложения можно осуществить без значительных финансовых затрат. Такой всеобъемлющий подход является более рациональным, чем анализ отдельных факторов риска (например, предотвращения ошибки при выборе места разреза) без связи с остальным процессом. Но для того, чтобы сравнить результаты перспективного и ретроспективного анализа, требуются дополнительные исследования.

Основным недостатком этих методик является затрата времени. Во многих случаях при исследовании необходимо участие персонала учреждения. Если в других отраслях это легко осуществить, то в клинической практике отвлечение врача от основных обязанностей может нанести вред пациентам. Есть также опасность, что малозначительные экономические соображения могут помешать осуществлению важных исследований в области улучшения качества. (Хотя экономические соображения также надо принимать в расчет). Тем не менее, начало введению метода перспективного анализа в анестезиологию было положено.

Выводы: анализ риска в системе здравоохранения

Хотя многие вышеупомянутые методики весьма просты, для их успешного применения необходимо обучение. Хотя в исследовательскую группу входят менеджеры-специалисты по риску, там должны присутствовать и представители других специальностей. Участие в анализе риска полезно и врачам, и обслуживающему персоналу, так как случаи, где необходимо расследование, редко возникают на практике (2-3 раза в год в каждой клинике), и этот опыт может быть очень ценен. Хотя между системой здравоохранения и другими отраслями существуют значительные различия [19], нет сомнений в необходимости анализа риска в медицине. Для увеличения степени безопасности полезно использовать систематический подход, и в этой лекции даны рекомендации, как это осуществить.

Литература

1. Department of Health. An Organisation with a Memory. London: Stationery Office, 2000.
2. Derrington C. Critical incidents in anaesthesia. In: Secker Walker J (ed.) Quality and Safety in Anaesthesia. London: BMJ Books, 1994.
3. Jorm C Patient safety and quality: can anaesthetists play a greater role? *Anaesthesia* 2003; 58: 833-4.
4. Reason J. Human Error. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
5. Reason J. Human error: models and management. *British Medical Journal* 2000; 320: 768-70.
6. Vincent C, Taylor-Adams S, Stanhope N Framework for analysing risk and safety in clinical medicine *British Medical Journal* 1998; 316: 1154-7
7. See www.npsa.nhs.uk/health/resources/root_cause_analysis (accessed 24 November 2005).
8. Vincent C. Understanding and responding to adverse events. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1051-6.
9. Ammerman M. The Root Cause Analysis Handbook: A Simplified Approach to Identifying, Correcting and Reporting Workplace Errors. New York: Quality Resources, 1998.
10. Anderson B, Fagerhaug T. RCA: simplified tools and techniques. Milwaukee: ASQ Quality Press, 2000.
11. Senders JW FMEA and RCA: the mantras of modern risk management. *Quality and Safety in Health Care* 2004; 13: 249-50.
12. Institute of Risk Management. The Risk Management Standard London: IRM, 2003. Available at www.theirm.org/publications/PUpublications.html (accessed 24 November 2005 - downloadable in many European languages).
13. Dickson G. Risk Analysis. London: Witherby and Company, 3rd edition, 2003.
14. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations An introduction to FMEA. Using failure mode and effects analysis to meet JCAHO's proactive risk assessment requirement. *Health Devices* 2002; 31: 223-6.
15. Apkon M, Leonard J, Probst L, deLizio L, Vitale R. Design of a safer approach to intravenous drug infusions. failure mode effects analysis. *Quality and Safety in Health Care* 2004; 13: 265-71.
16. Burgmeier J. Failure mode and effect analysis. an application in reducing risk in blood transfusion. *Joint Commission Journal of Quality Improvement* 2002; 28: 331-9.
17. Marx DA, Slonim AD. Assessing patient safety risk before the injury occurs: an introduction to sociotechnical probabilistic risk modelling in health care *Quality and Safety in Health Care* 2003; 12(Suppl 2): ii33-6
18. Boelle P-Y, Garnerin P, Sicard J-F et al. Voluntary reporting system in anaesthesia: is there a link between undesirable and critical events? *Quality and Safety in Health Care* 2000; 9: 203-9.
19. Van der Schaaf TW. Medical applications of industrial safety science *Quality and Safety in Health Care* 2002; 11: 205-6.

ВОПРОСЫ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

У.Ботер (Ульм, Германия)

Характеристики качества

Для улучшения качества медицинских услуг требуется разносторонний методологический подход к изучению вопроса. Не следует забывать и о сознательном опыте в этой области. К сожалению, современные концепции качества отличаются удивительной туманностью терминологии и зачастую непонятны практикующим врачам.

Качество может оцениваться либо путем сравнением работы специалистов в пределах одного учреждения («внутреннее» качество), либо на местном, региональном и территориальном уровнях («внешнее» качество).

Внешняя оценка качества, как правило, основывается на статистических данных (таких, как частота осложнений или благоприятных исходов) либо на степени удовлетворения пациента результатами лечения. Однако сложно выработать единую систему критериев, по которым можно будет оценивать качество оказания медицинских услуг.

Не менее важно установить методику оценки различий в организационной структуре и популяции пациентов, скорректированную на риск. Это может быть осуществлено с помощью сложных статистических моделей, что, однако, вряд ли будет понятно практикующим врачам. Не существует также и системы тестирования качества, так как в каждом конкретном случае она будет зависеть от особенностей и задач системы здравоохранения.

Наконец, не стоит забывать, что оказание медицинских услуг является основной задачей врача, и для улучшения качества работы необходимо объединить усилия всего учреждения – классический пример «внутреннего» качества.

Основные принципы системы поддержания и развития «внутреннего» качества должны быть известны каждому практикующему врачу. Важную роль в этой системе играет оценка врачом собственной работы. Европейская организация по управлению качеством (EFQM) и Международная Организация по вопросам стандартизации (ISO 9001) предлагают отличные варианты таких систем. Результаты тестирования могут быть подтверждены независимой комиссией по сертификации и аккредитации, например, Совместной Комиссией по Аккредитации учреждений здравоохранения (JCAHO).

Данное исследование предлагает варианты применения понятий «внутреннее» и «внешнее» качество в анестезиологии. Особое внимание будет уделено вопросам введения системы управления качеством в анестезиологическую практику, а также вопросам приложения Стандартной Методики работы (SOPs) к анестезиологии, интенсивной терапии, неотложной медицине и лечению боли.

Также для лучшего понимания системы в тексте даются определения базовых понятий по ISO 9001, в основном касающихся системы управления качеством в отдельных учреждениях. ISO 9001 использует технологически ориентированный подход, который может быть успешно внедрен в сознание, культуру и практику медицинских работников.

Определение и концепции качества

По ISO 8402 качество - это «совокупность характеристик, определяющих должное выполнение необходимых задач». Нормативные рекомендации, например, предложенные ISO, могут применяться во всех сферах деятельности, поэтому понятия и методы не совсем точно соответствуют особенностям системы здравоохранения. Тем не менее, сами нормативные системы могут быть успешно перенесены в медицину. Здравоохранение относится к сфере услуг, что подразумевает вежливость в общении, эффективность и экономичность. Все эти характеристики могут быть определены и измерены.

Качество подразумевает соответствие требованиям. Эти требования должны быть заранее выдвинуты заинтересованными сторонами, вовлеченными в процесс оказания анестезиологических услуг. Клиенты могут быть распределены во «внутренние» или «внешние» группы. В первую войдут пациенты, администрация лечебного учреждения и т.д., во вторую – налогоплательщики, поставщики, местные и региональные власти. Удовлетворение клиента результатами лечения трудно измерить. И все же по принятой шкале оно может варьироваться от низкого до высокого.

Постоянное улучшение качества – это целый комплекс мероприятий, который врач проводит каждый день, чтобы довести свою работу до необходимого уровня. Постоянное развитие может быть достигнуто с помощью регулярных собраний, отзывов о работе, анализа данных, а также с помощью осуществления коррекционных и профилактических мероприятий.

Система управления качеством

Управление качеством - это совокупность действий, которые проводят глава медицинского учреждения и врачи в рамках политики улучшения качества.

План улучшения качества отражает в какой мере главный врач намерен применять политику улучшения качества, достигать более высокого уровня качества. Управление качеством – это целая сеть не связанных друг с другом процессов, направленных на превращение поступающих ресурсов в результат. Однако все эти процессы связаны множественными отношениями с системе приход – выход. В результате каждого процесса образуется продукт, который, в свою очередь, становится ресурсом для другого процесса.

Управление качеством может осуществляться по итерационной (повторной), либо по циркулярной схеме, в которую входят планирование, деятельность, проверка и контроль. Планирование качества представляет собой комплекс действий, определяющих политику системы улучшения качества, а также цели и задачи. Там же разъясняется, каким образом данная политика может быть осуществлена, цели достигнуты и задачи выполнены. Планирование всегда ориентировано на будущее.

Наблюдение осуществляется через органы управления (главными менеджерами организации) и производится регулярно. Его цель – оценить деятельность системы управления качеством и выявить возможности улучшения.

Для управления качеством не нужно изобретать новую административную структуру. Оно должно осуществляться на базе существующих структур и поддерживать их работу. Структура организации – это система обязанностей, отношений и автори-

тетов, контролирующая работу сотрудников и регулирующая их отношения друг с другом.

Одним из преимуществ управления качеством по стандартам ISO является ее способность описывать, подразделять и моделировать процессы с помощью модульного подхода. Процессы используют ресурсы для переработки сырья в продукцию. В любом случае для этого требуется работа. Процессы могут быть продуктивными или административными.

Обеспечение анестезии или интенсивной терапии пациенту – ключевой процесс для врача-анестезиолога. Однако, в данном случае существует и множество других вспомогательных процессов – закупка различных материалов, ведение записей, работа с документами, планирование, составление графика работы, проведение курсов повышения квалификации, общение с коллегами, пациентами и их родственниками. Основные типы процессов определены в пределах системы управления ISO 9001.

Стандарт является сложным понятием. Это совокупность правил, определяющих выполнение работ, исполнение обязанностей, материалы, технологии, процессы и системы. ISO считает стандарты своего рода соглашениями, так как они выработались в ходе обсуждений, в результате которых все стороны пришли к определенному мнению.

SOP контролирует практические процессы и процедуры. Процедура – это логически обоснованный процесс или деятельность. В это понятие входят также соответствующие результаты и ресурсы. Процедура определяет необходимую работу, объясняет как, кто, и при каких обстоятельствах ее делает. Также она определяет, кто контролирует процесс и отвечает за него, какие материалы надо задействовать и какие документы должны быть составлены в процессе работы. ISO предполагает, что качественные процедуры должны быть задокументированы.

Документ, регламентирующий качественную процедуру, играет важную роль в системе управления качеством. Он может быть составлен в письменной или электронной форме. Каждый работник должен иметь возможность в любое время ознакомиться с ним.

Мониторинг и контроль системы управления качеством производится путем внутренних и внешних проверок. Эти проверки изучают различные аспекты управления качеством, чтобы оценить в какой мере они отвечают стандартам и требованиям. Внутренние проверки осуществляются сотрудниками учреждения. Внешние – независимыми квалифицированными третьими лицами. Они изучают аспекты и результаты всей системы управления качеством в учреждении, чтобы оценить, насколько она соответствует международным стандартам. Сертификация и аккредитация позволит подтвердить и оценить соответствие системы управления качеством международным стандартам.

Исполнительная часть системы управления качеством в основном состоит из коррекционных и профилактических мероприятий. Коррекционные мероприятия – это действия, предпринимаемые для улучшения качества работы и для уничтожения причин, вызывающих существующие нарушения. То есть, эти мероприятия касаются уже существующих проблем. Профилактические мероприятия предназначены для устранения возможных причин несоответствий стандартам или потенциальных проблем. Можно назвать такие действия анализом риска.

Инфраструктура и ресурсы

Для поддержания качества в системе здравоохранения требуются значительные материальные затраты и развитая инфраструктура (здания, оборудование, рабочие места, аппаратное обеспечение, документация, службы коммуникации). Ресурсами считаются работники, деньги, информация, знания, навыки, энергия, возможности, материалы, инструменты, оборудование, техники и технологии. Цель системы управления качеством – сохранить ресурсы путем рационализации, а также утверждением надежных и предсказуемых результатов и улучшением доверия пациентов и их родственников. Однако, для достижения результата необходимы терпение, выдержка и готовность к трудностям.

Управление качеством

Цель вышеописанной системы – полное управление качеством. Полное управление качеством – это подход, обеспечивающий достижение и поддержание долговременного организационного успеха с помощью взаимодействия с сотрудниками, удовлетворения нужд клиентов, уважения социальных ценностей и норм и подчинения правительственным рекомендациям.

ПУТЬ К СОВЕРШЕНСТВУ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Ян Ларссон, Ингер Холмстрем (Швеция)

«Одно высказывание приходит в голову – «поперечное положение – абсолютно неблагоприятно». Слишком верно. Совершенно неприемлемо как для женщины, так и для доктора, который квалифицирован всего шесть месяцев назад ...»

Молодой доктор находится в щекотливом положении. Он - единственный врач в маленькой российской участковой больнице. Пациент - молодая женщина в родах, и доктор подтвердил диагноз акушерки – поперечное положение. Он понимает, что он должен выполнить поворот на ножку под хлороформным наркозом, и он будет и акушером, и анестезиологом. Врач - российский писатель Михаил Булгаков [1]. Его первая мысль – убежать в свою комнату, чтобы читать учебники по акушерству, но назревает серьезный конфуз, когда он иронически заявляет: *“Я помню лишь немного из того, что читал – я совершенно запутался”*.

Затем, когда он и акушерка намываются перед родами, акушерка начинает говорить:

«Анна Николаевна описала мне, как мой предшественник, опытный хирург, выполнил разворот... В течение следующих десяти минут я узнал больше, чем понял из всех учебников, какие когда-нибудь читал... От ее кратких замечаний, незаконченных предложений и мимолетных намеков, я узнал нюансы, которые не найти ни в одном учебнике»

Описана острая ситуация, полная неопределенности; момент, когда опыт и знания действительно подвергаются серьезному испытанию. Это типичное состояние, в котором находится ежедневно практикующий анестезиолог [2]. Михаил Булгаков понимает, что все прочитанные учебники и руководства не подготовили его к этой ситуации, в то время как опытная акушерка в течение десяти минут научила его, давая ценные практические советы, руководя им, что позволило с честью выйти из этой трудной ситуации.

Что означает быть специалистом? Что нужно, чтобы стать хорошим анестезиологом? Большинство анестезиологов хорошо выполняют свою работу, но только некоторых можно реально назвать настоящими специалистами. Что в них особенного, специального? Большинство стажеров постепенно вырастают в профессию, но некоторые из них даже через несколько лет остаются новичками. Почему так?

При обсуждении вопроса профессионального совершенства в анестезиологии внимание традиционно уделяется отдельным аспектам профессии, таким как теоретические знания и практические навыки. Работа анестезиолога действительно требует серьезной теоретической подготовки и практических навыков. Однако, простой перечень знаний и умений не дает полную характеристику компетентности анестезиолога, так как она также связана с тем, как профессионал понимает и выполняет свою работу [3]. Таким образом, анестезиология должна описываться с различных позиций.

ОПИСАНИЕ ПРОФЕССИИ

Изучить такую профессию, как анестезиология, можно различными способами. Можно использовать материальный подход – изучать место реального объекта в реальном мире. Исследователь тогда стремится описать объект настолько точно, насколько возможно. Так большинство ученых, в том числе и в области медицины, видят исследование. С этой точки зрения, компетентность лучше всего описать, разделяя ее на

части. Определение анестезиологии этим способом означало бы список практических навыков и знаний, необходимых в работе анестезиолога.

Альтернативный подход состоит в том, чтобы изучить концепции, различные способы, которыми люди описывают явление. Описание анестезиологии означало бы изучение вариаций анестезиологического опыта, понимания своей профессии, таким образом определяя различные аспекты, которые составляют работу анестезиолога. Этот подход чаще использовался в образовательной науке [4].

Знание, навыки и отношение

Анестезиологи должны совершенствовать большое количество навыков и постигнуть основу теоретических знаний. Кроме того, они должны быть способны общаться и сотрудничать с пациентами, родственниками, коллегами и другими членами команды [5]. Следовательно, компетентность в профессии может быть определена перечнем необходимых знаний, навыков и отношений. Сама работа анестезиолога определяется перечнем рабочих задач. Опытный анестезиолог - профессионал, который владеет в совершенстве всем из перечня компетентности в профессии и может их применять на практике. Потенциальный недостаток этого способа определять компетентность возникает, когда пытаются собрать составные части в целое в клинической практике.

Профессиональные роли

Одним из альтернативных подходов разработки учебных программ обучения специалиста является описание профессиональной роли. Данный метод впервые стал применяться в Канаде [6]. Ряд признаков выявлены и сгруппированы роли: медицинский эксперт, коммуникатор, сотрудник, менеджер, защитник здоровья, ученый и профессионал. Позже добавлялись определенные требования к подготовке обучающегося специалиста. Подобно первому подходу, эта модель делит различные роли на их составляющие части - компетентности. Например, “профессиональная роль” для анестезиологов была определена как список, состоящий более чем из двадцати ключевых признаков [7].

Компетентность, однако, зависит от выбора и объединения элементов теоретических знаний сложным способом, полученным из опыта [2]. Поэтому мы сконцентрируем внимание на более целостном способе описать анестезиологию, начиная с изучения того, как анестезиологи чувствуют и понимают работу.

СПОСОБЫ ПОНЯТЬ РАБОТУ АНЕСТЕЗИОЛОГА

Были найдены шесть способов понимания работы анестезиолога в двух качественных исследованиях путем анкетирования специалистов-профессионалов и стажеров [8, 9]:

- (1) провести анестезию согласно стандартному плану; *новичок*
- (2) использовать опыт общения с каждым новым пациентом для познания нового; *ученик*
- (3) правильно организовать работу в операционной; *координатор*
- (4) проводить анестезию и контролировать жизненно важные функции пациента; *художник-профессионал*
- (5) помочь пациенту, облегчить его боль и устранить беспокойство; *добрый самаритянин*
- (6) обслуживать весь стационар для облегчения работы других врачей и медсестер, занимающихся лечением тяжело больных; *слуга*

Пункты (1) и (2) были наиболее популярны среди стажеров.

Некоторые из этих способов понимания являются более всеобъемлющими, чем другие. Анестезиологи с самаритянским образом работы имели собственных пациентов и чувствовали себя ответственными за обеспечение их безопасности. Это также включает безопасную анестезию и управление витальными функциями пациента. Все анестезиологи из группы добрых самаритян понимали ощущения профессиональных художников, однако приверженность группе не меняли. Таким образом, сохраняется возможность сосредоточиться на пациенте как физиологическом объекте, не принимая во внимание пациента как человека. Из шести способов понимания профессиональной деятельности, большое количество приверженцев шестого варианта - слуга.

Профессиональный рост - непрерывный процесс увеличения компетентности в сторону совершенства [10]. Среди анестезиологов, принявших участие в этом исследовании, не было отмечено тенденции к всестороннему пониманию профессии в ходе карьеры: некоторые анестезиологи с большим опытом имели ограниченное видение профессии, отмечая один или два аспекта работы. Кроме того, стажеры показывали понимание профессии сходное с таковым у опытных анестезиологов, кроме одного - ни один из специалистов не стал приверженцем групп новичков и ученик.

Все способы восприятия работы имеют субъект восприятия (чему анестезиолог уделяет большее внимание) и способ восприятия (как это достигается). Метафоры связаны с восприятием работы и не относятся непосредственно к анестезиологам.

ТАБЛИЦА 1. ШЕСТЬ ВАРИАНТОВ ВОСПРИЯТИЯ РАБОТЫ У ШВЕДСКИХ СТАЖЕРОВ И ОПЫТНЫХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ

Субъект («что»)	Способ («как»)	Метафора
Анестезия	По протоколу	Новичок
Собственная компетентность и умения	Изучить на клиническом опыте	Ученик
Команда	Организовать и руководить	Координатор
Физиологические параметры	Мониторировать, балансировать и контролировать	Художник-профессионал
Пациент как личность	Полноценно оградить от операционного стресса	Добрый самаритянин
Больница в целом	Помогать пациентам, сестрам и другим докторам	Слуга

ПАЦИЕНТ КАК ЛИЧНОСТЬ

Важное наблюдение в этом исследовании – разница в отношении анестезиологов к своим больным. *Добрый самаритянин* воспринимает пациента как отдельную личность, а *художник-профессионал* – относится к ним как к физиологическим объектам. В исследовании Klemola и Norros, проведенном на основании опросов, [11] авторы пришли к таким же выводам; одна группа анестезиологов осознавала уникальность каждого пациента, а в другой пациент воспринимался лишь как объект работы или не был упомянут вообще. При работе в операционной анестезиологам из первой группы присущи более правильные решения в ходе сложной анестезии; они лучше адаптировали наркоз к индивидуальным физиологическим реакциям и чаще предвидели необходимость изменения глубины анестезии, когда это было необходимо [12]. Эти наблюдения показывают, насколько важно в анестезиологии концентрировать все свое внимание на пациенте.

Если допустить, что основной целью совершенствования анестезиолога является улучшение общего лечебного процесса в больнице и удовлетворение потребностей пациента, то лучшим анестезиологом с этой точки зрения станет *слуга*. Такой анестезиолог помогает другим докторам и среднему медицинскому персоналу в подготовке встревоженного больного к операции, тщательно следит за деятельностью его жизненно-важных функций.

Таким образом, если всесторонний способ восприятия анестезиологии – важная цель обучения, как ее достичь?

ПОНИМАНИЕ И ОБУЧЕНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Традиционно процесс обучения сравнивают с детским конструктором (деталей больше – конструкция выше), однако сегодня такой подход нельзя считать приемлемым. Вместо этого сходство восприятия своей профессии стажерами и профессионалами предполагает другой способ описания профессионального обучения; уже на начальной стадии стажеры способны представить полную картину своей специальности, но картина эта нечеткая, словно покрытая туманом. В ходе профессионального развития картина эта становится более ясной и отчетливой.

Чтобы всесторонне овладеть своей специальностью, стажерам приходится менять способ восприятия профессии. В этом заключается проблема развития компетентности, т.к. состоявшиеся специалисты лишь «очищают картину», вместо того чтобы принять новые условия, переключиться на другую «картину» [13]. Например, при возникновении нестандартной, сложной клинической ситуации новичок ищет стандартные схемы лечения, вместо того, чтобы попытаться углубиться в понимание физиологии и разобраться самому. Для того, чтобы стать специалистом своего дела, необходимо сделать большой шаг вперед в развитии профессиональной компетентности за счет изменения восприятия своей специальности.

Чтобы достичь изменения восприятия, стажер должен сфокусироваться на новом, до этого момента неосознанном аспекте анестезиологии. Наилучшие результаты достигаются, когда стажер развивает один новый аспект работы, одновременно не забывая о полученном ранее опыте, сохраняя приверженность изученным аспектам профессии. Поэтому важно, чтобы преподаватель знал о различных аспектах работы, понимал, когда сфокусировать внимание обучаемого на каждом из этих аспектов.

РАЗБОР СЛОЖНЫХ СИТУАЦИЙ

Одно из особенных качеств *координатора* – способность владеть *ситуацией*, когда спокойная работа постоянно сменяется критическими ситуациями. Опытные анестезиологи хорошо знакомы с этим аспектом и постоянно находятся настороже. Чтобы стать специалистом, стажер должен научиться распознавать сложные случаи и формулировать для себя ключевые алгоритмы действий в кризисной ситуации [14].

Виды обучения

Сам процесс обучения можно можно понимать по-разному. Практический опыт оказывает значительное воздействие на развитие теоретических знаний и профессиональной компетентности. Два различных стиля подготовки обсуждаются ниже.

В педагогической литературе описаны два основных подхода к изучению: поверхностное и углубленное изучение [15]. Концепция основывается на данных исследования, проведенном на студентах университетов в 1970-ых годах. Обнаружено, что студенты запоминали научный текст двумя качественно разными способами, что приводило к различным результатам обучения. Поверхностное изучение направлено на запоминание фактической информации, необходимой для какой-то ситуации (например, получить работу или сдать экзамен) и глубокое изучение, нацеленное на осознание значения текста и управляется внутренними стимулами (например, целью помогать людям).

Чтобы достичь изменения восприятия, стажер должен углубленно изучать все аспекты профессии, активно искать значение всех явлений. Глубокое изучение - также предпосылка для того, чтобы понять физиологические основы, позволяющие анестезиологам находить выход из сложных ситуаций при проведении анестезии.

Знание в двух измерениях

В течение многих лет акцент в медицинском образовании ставился на фактических знаниях, представленных в учебниках и на формальных лекциях. Считалось, что студенты медицинских ВУЗов «будут знать что-нибудь». Характерная особенность опытных анестезиологов - способность действовать быстро в трудных ситуациях. Это требует своего рода уверенности, которая появляется с опытом, когда формальные знания были усвоены благодаря большому количеству разнообразных клинических ситуаций. В связи с этим, в ходе обучения внимание должно переключаться на различные типы и аспекты знаний, приобретаемых посредством обучения, опыта и интуиции. Мы называем это неосознанные познания.

НЕОТДЕЛИМЫЕ ПОЗНАНИЯ

Неотделимые (*tacit*) означает также как «молчаливые». Они не могут быть описаны посредством четких определений. М.Полани, химик и философ, в своей книге в 1966 (*The Tacit Dimension*), известной у нас как «Личностное знание» [16], описывает обучение как пошаговый процесс, где переход к более высокому уровню происходит при изменении перспективы: определенное знание становится внутренней сутью конкретного человека, возникает неотделимое знание. Иллюстрацией этого процесса в анестезиологической практике – появление рутинной работы, описанной Smith и коллегами [2] в этнографическом исследовании на персонале анестезиологического отделения; правильная последовательность действий в определенной ситуации “сужа-

ется в безукоризненную работу эксперта”. Это значительно отличается от осознания, тщательных попыток новичка вспомнить правильную последовательность действий.

ДВА УСЛОВИЯ НЕОТДЕЛИМОГО ПОЗНАНИЯ

Неотделимое познание структурно подразделяется на *проксимальное* и *дистальное*. Проксимальное проявляется только при наличии дистального. Пример для облегчения понимания – мы знаем о сокращении скелетной мускулатуры (проксимальное условие) только по возникновению движения в конечности (дистальное условие). Дистальное условие выражает значение неосознанного понимания. Чтобы заставить что-нибудь функционировать в свете проксимального условия неосознанного понимания, это «что-нибудь» должно быть в нас, мы должны жить в нем. Процесс функционирования «чего-нибудь» в качестве проксимального условия неосознанного понимания, то есть получения немой размерности, называют интернализацией.

Если подробнее останавливаться на составляющих проксимального условия неосознанного понимания, мы упустим суть определения. Опытный анестезиолог, который никогда не испытывал трудностей с катетеризацией центральных вен, может встретиться с необъяснимыми трудностями при демонстрации этого навыка (дистальное условие) ученику, описывая каждую особенность техники катетеризации (проксимальное условие).

ОПИСАНИЕ НЕОТДЕЛИМОГО ПОЗНАНИЯ

Данный термин нельзя описать терминами и определениями, зато можно выразить его используя метафоры и примеры [17]. Суждения – это утверждения, которые могут быть или верными, или ложными. Наоборот, метафоры и примеры наиболее просты в понимании, позволяют более успешно выразить и доступно донести информацию. Поэтому стажерам не следует ждать, пока преподаватель объяснит каким образом опытные анестезиологи находят выход из разнообразных клинических ситуаций. Вместо этого они должны пробовать увидеть проблему, разрешить ситуацию исходя из будущих перспектив, используя увиденные клинические ситуации для выявления новых аспектов работы.

ПЕРЕДАЧА НЕОТДЕЛИМОГО ПОЗНАНИЯ

Во многих клинических ситуациях первая задача анестезиолога может состоять в определении проблемы для решения, что может потребовать обращения ко многим источникам информации. В таких ситуациях стажер может быть изумлен изобилием электронных сигналов. Поэтому обучающемуся полезнее работать под руководством эксперта, который может интерпретировать фактическую информацию [2]. Кроме того, должна быть выборка, что из проработанных литературных данных существенно, а что второстепенно. Удивлены будут ученики, пытающиеся использовать все приобретенные знания. Преподаватель должен показать ученику, какие знания наиболее важны и какие действия необходимо совершать в первую очередь. Таким образом, работа стажеров под началом опытных консультантов является важным фактором передачи неотделимого познания в анестезиологии.

Обсуждение

Что характеризует опытных профессионалов? Все начинают обучение с уровня новичка, познавая простые правила и руководящие принципы работы. Их амбиции состоят в том, чтобы не теряться в простых ситуациях и избегать серьезных ошибок. Рано или поздно большинство профессионалов переходит на новый уровень компетентности, приобретая знания и опыт. Некоторые профессионалы останутся на том же уровне, получая больше опыта от рутинной работы, ограничивая область своей деятельности лишь рутинными манипуляциями. Другие переходят к уровню эксперта.

Чтобы сделать шаг на следующую ступень компетентности, анестезиолог должен желать работать за пределами своих умений, сохраняя стремление к новому, еще не познанному [18]. Способность справляться с новыми сложными клиническими ситуациями, повторно формулируя задачи, разрешать их – важное качество, и эксперты должны оценивать степень сложности данных ситуаций. Понимание процесса обучения также существенно: анестезиологи, если они остаются профессионалами, должны желать продолжать свою теоретическую подготовку, осознавая факт, что непрерывное обучение является предпосылкой для сохранения профессиональной компетентности [19].

Анестезиологи учатся в течение всей профессиональной деятельности, но что характерно, то как они приобретают знания и как развивают опыт напрямую связано со способом восприятия работы. Всесторонне понимая профессию, эксперты могут использовать свой клинический опыт для развития компетентности во всех аспектах анестезиологии. Как преподаватели, они будут иметь больший набор ситуаций для обсуждения и передачи клинического опыта обучающимся.

Позвольте на мгновение вернуться к Михаилу Булгакову. После успешного выполнения разворота на ножку и проведения родов, таким образом предотвратив смерть матери и ребенка, он возвращается в свою комнату и потягивая охлажденный чай, заново перечитывает учебник:

“Интересная вещь случилась: все прежде непонятные манипуляции стали абсолютно ясны, как будто я прозрел... Я осознал, что такое реальное знание... Можно получить много опыта ..., но даже в этом случае нужно идти вперед и вперед, читая, проникаясь и обретая все больше опыта”

В заключение, опытные анестезиологи должны быть всецело поглощены своей работой. Никто не смог выразить это лучше, чем первый шведский анестезиолог Torsten Gordh, который в возрасте 96 лет сказал:

“Основная мысль анестезиологии – понимание того, что наркоз – это состояние между жизнью и смертью. И это заставляет вас относиться к нему действительно серьезно”

Благодарности

Мы благодарим профессора Urban Rosenqvist, Отдел Здравоохранения университета Упсалы, Швеция, профессора Torsten Gordh Jr и доктора Gunnar Enlund из отделения анестезиологии и интенсивной терапии академической больницы Упсалы за ценные комментарии к рукописи.

Литература

1. Bulgakov M. Baptism by rotation. In: A Country Doctor's Notebook. Glasgow: William Collins Sons & Co Ltd; 1975.
2. Smith A, Goodwin M, Mort M, Pope C. Expertise in practice: an ethnographic study exploring acquisition and use of knowledge in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2003;91(3):319-28.
3. Sandberg J. Understanding Competence at Work. *Harvard Business Review* 2001;79(3):24-6.
4. Marton F. Phenomenography - Describing Conceptions of the World Around Us. *Instructional Science* 1981;10:177-200.
5. Smith AF, Maire PS. Communication skills for anesthesiologists. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1999;56(11):1082-8.
6. Canadian Medical Education Directions for Specialists 2000 Project, Skills for the New Millennium: Report of the Societal Needs Working Group CanMEDS 2000 Project, <http://rcpsc.medical.org/english/publications>; 1996.
7. Kearney R. Defining professionalism in anaesthesiology. *Medical Education* 2005;39:769-76.
8. Larsson J, Holmstrom I, Rosenqvist U. Professional artist, good Samaritan, servant and co-ordinator: four ways of understanding the anaesthetist's work. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003;47:787-93.
9. Larsson J, Holmstrom I, Lindberg E, Rosenqvist U. Trainee anaesthetists understand their work in different ways: implications for specialist education. *British Journal of Anaesthesia* 2004;92(3):381-7.
10. Benner P. From Novice to Expert. *Excellence and Power in Clinical Nursing Practice*. 1984, Addison-Wesley 4: Publishing Company, Menlo Park, California.
11. Klemola UM, Norros L. Analysis of the clinical behaviour of anaesthetists: recognition of uncertainty as a basis for practice. *Medical Education* 1997;31:449-56.
12. Norros L, Klemola U. Methodological considerations in analysing anaesthetists' habits of action in clinical situations. *Ergonomics* 1999;42(11):1521-30.
13. Sandberg J. Understanding the basis for competence development. In: Veldt C, editor. *International Perspectives on Competence in the Workplace*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2001. p. 9-24.
14. Gaba D. Basic Principles of Crisis Management in Anesthesiology. In: Gaba D, editor. *Crisis Management in Anesthesiology*. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone Inc.; 1994.
15. Marton F, Booth S. Qualitative Differences in Learning. In: Marton F, Booth S, editors. *Learning and Awareness*. Mahwah, New Jersey, USA: Lawrence Erlbaum Ass; 1997. p. 14-32.
16. Polanyi M. The Tacit Dimension. 1983, Peter Smith, Gloucester, Mass.
17. Janik A. Tacit Knowledge, Analogy and Metaphor [chapter in English]. In: Erson E, 6berg L, editors. *Erfarenhetens rum och v2gar (The room and roads of experience)*. Tumba Sweden: MSngkulturellt centrum [info@mkc.botkyrka.se]; 2003.
18. Bereiter C, Scardamalia M. Experlike Learners. In: Bereiter C, Scardamalia M, editors. *Surpassing Ourselves: an inquiry into the nature and implications of expertise*. Chicago and La Salle, Illinois: Open Court Publishing Company; 1993. p. 153-81.
19. Hacker W. Expertkonnen. Erkennen und vermitteln. (Expert knowledge, recognizing it and bringing it about). 1992, Verlag fur Angewandte Psychologie, Gottingen, Germany.

ГЕНЕТИКА И АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ.

А.Хэфт, Ф.Стубер (Германия)

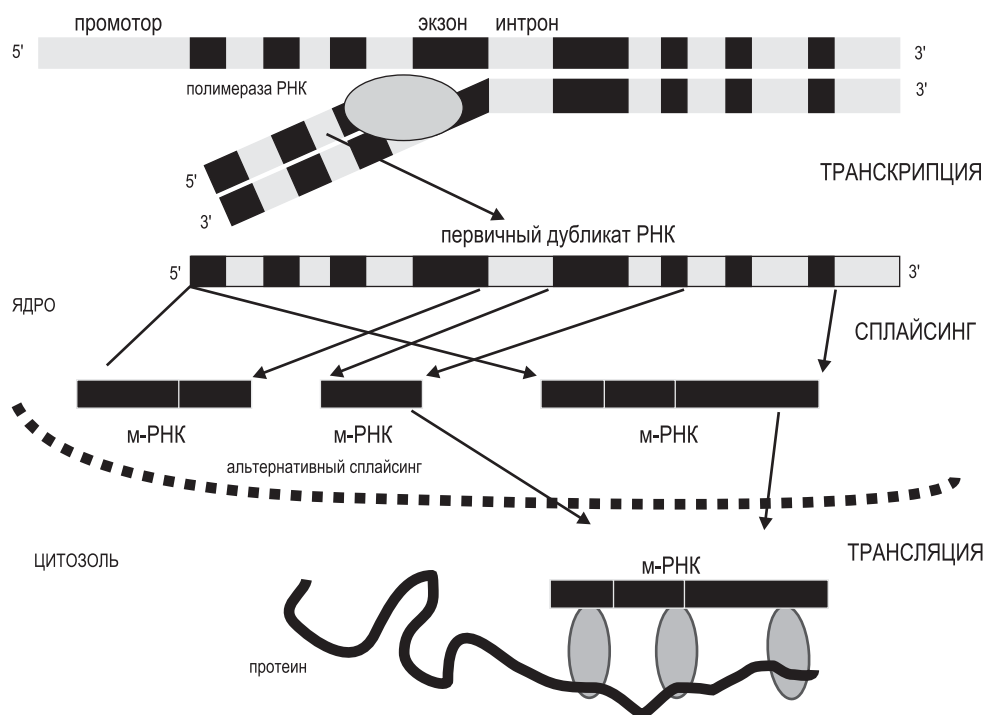
Молекулярная генетика значительно изменила медицину и в обозримом будущем будет иметь еще большее воздействие на диагностику и лечение. Эти изменения также затронут анестезию и периоперационное ведение в целом, так же как и интенсивную терапию.

Революцией в генетике стало сообщение о завершении «Проекта генома человека», определении полной последовательности ДНК человека в 2003 году. Слово «Геном» состоит из слов «ген» и «хромосома» и определяет генетический состав организма. В настоящее время установлено, что более 99 % нашей генетической информации характерно для всех представителей человечества, и лишь около 1 % кода в человеческом геноме участвует в формировании уникальности индивидуумов, а также определяет генетическую предрасположенность к болезням и наследуемым признакам.

Основные механизмы экспрессии гена

Человеческий геном включает длинную цепь приблизительно из 3 миллиардов основных пар (bp), составленных из нуклеотидов: аденина, цитозина, гуанина и тимина, несущих генетическую информацию для пептидов и белков, из которых и состоят живые организмы. ДНК расположена в ядре клетки, организованная в 23 хромосомах. За исключением Y и X хромосомы у мужчин, хромосомы всегда существуют в паре в соматических клетках (всего 46 хромосом) и по одной в половых клетках. Удивительно, но количество генов в человеческом ДНК-коде - “всего” около 25000, вместо предполагаемых 100000 и более. Только 3 % или менее 3 миллиардов основных пар в человеческом геноме используется, чтобы кодировать эти гены.

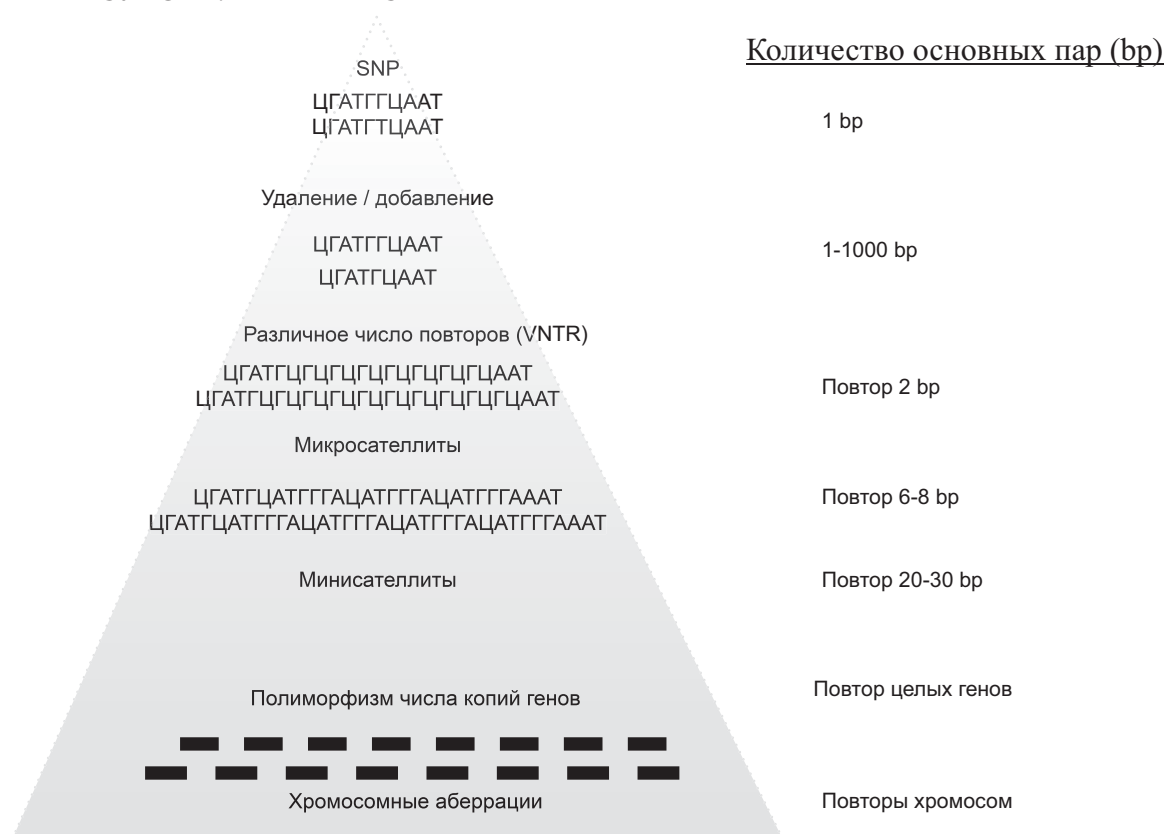
РИСУНОК 1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭКСПРЕССИИ ДНК



Ген определен как участок ДНК, ответственный за синтез одной или более цепей полипептида, которые в свою очередь формируют белки. Синтез белка начинается с транскрипции последовательности ДНК на матричную РНК с помощью специфичес-

кого фермента РНК-полимеразы (рис. 1). Зона, предшествующая области кодирования, и участвующая в регуляции экспрессии гена, называется промоторной. Несколько факторов транскрипции способны “промотировать” или подавлять транскрипцию ДНК и экспрессию гена. Не все участки, прошедшие транскрипцию с ДНК, соответствуют последовательности аминокислот в составе синтезированного белка. Не подлежащие транскрипции области называют интронами, а зоны, которые кодируют аминокислоты в составе цепи полипептида, называют экзонами. После транскрипции м-РНК должна быть отредактирована; интроны удалены, а экзоны объединены вместе. Для некоторых белков существуют несколько вариантов сплайсинга (соединения), в основном заканчивающихся синтезом различных белков от одного гена. Этот процесс происходит до того, как м-РНК транспортируется к цитоплазматическим рибосомам для трансляции. Также существует посттрансляционная модификация белков, а именно гликозилирование, фосфорилирование, присоединение липида и протеолиз. Эти посттранскрипционный и посттрансляционные процессы объясняют, почему количество белков намного больше, чем кодирующих их генов. Количество белков может колебаться в диапазоне от нескольких сотен тысяч до 1000000 по сравнению с 30000 генов. Это значит, что с одного гена может быть синтезировано 4-50 различных белков.

РИСУНОК 2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ



Генетические варианты

У всех людей одинаковый набор генов, за исключением генов на X и Y хромосомах, определяющих пол. Однако, в пределах этих генов могут быть некоторые индивидуальные различия в основных последовательностях (приблизительно 1 % генома), которые составляют индивидуальный фенотип человека. Последовательности могут отличаться приблизительно на 500 - 1000 оснований между двумя людьми. Это различие в “написании” хромосомного набора называют аллелью. Индивидуум всегда имеет две аллели, так как набор хромосом - диплоидный.

Различия по одному основанию - самый распространенный тип аллельной вариации (рис.2). Эти генетические различия называют однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism - SNP). Человеческий геном включает около 10 миллионов полиморфизмов (с частотой $> 1\%$ в популяции). В случае неравного распределения аллельных вариантов (например, 5% аллелей А и 95% аллелей В), редкая аллель (В) называется вариантом, тогда как более распространенную аллель (А) называют wildtype. Очень редкие варианты (с частотой $< 1\%$) иногда определяют как мутации.

Биологическая значимость однонуклеотидного полиморфизма разнообразна, в зависимости от того, в каком гене присутствует. В крайнем варианте, изменение в одном кодоне может привести к синтезу ложного белка, который в свою очередь может принести серьезную наследственную черту или даже стать пренатальным летальным фактором. Конечно, не все изменения вредны. Некоторые изменения последовательности аминокислоты не меняют функцию белка, или меняют ее лишь в незначительной степени. Кроме того, из-за избыточности кодирования триплетов для аминокислот, изменения кодонов может не привести к изменению последовательности аминокислот. Очевидно, что полиморфизм, встречающийся в экзонах, наиболее биологически значимый, чем полиморфизмы в интронах или спейсерах. Это объясняет, почему наиболее часто изменения встречаются именно в интронах и спейсерах (приблизительно через каждые 100 bp), чем в экзонах (приблизительно на каждые 1000 bp). В принципе, низкий уровень мутаций в экзонах и области промотора осуществляет баланс, позволяющий проявить фатальное эволюционное изменение в небольшой популяции.

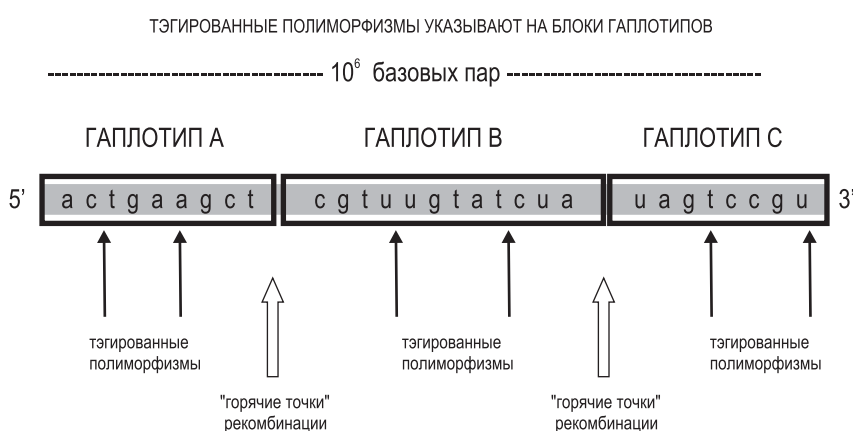
Для генетиков полиморфизм является маркером определения местонахождения генов в последовательности ДНК. Например, изменение последовательности в гене увеличивает риск поражения органа при частых заболеваниях, но исследователи не знают, в каком участке хромосомы этот ген расположен. Они могут сравнить полиморфизм у пациентов с этим признаком с полиморфизмом здоровых (по этому признаку) людей. Если специфический полиморфизм выявлен, это может указать на ген, ответственный за болезнь. Однако, часто встречаются полиморфизмы, характерные для определенных болезней, но они расположены ни в зоне промотора, ни в экзонах. В этих случаях полиморфизмы - вероятно только маркеры, а не причины болезни. Причинный ген может быть унаследован вместе с маркером и, наиболее вероятно, расположен он на той же самой хромосоме, поблизости от маркера. Таким образом полиморфизмы, которые клинически не значимы, могут быть полезны в диагностике.

Возможны и другие аллельные варианты. Они включают вставку или удаление отдельных или повторяющихся основных пар (полиморфизм добавления/удаления). Типичный полиморфизм, встречающийся особенно в пределах больших отрезков хромосом, которые не кодируют ген, называется мини - или микросателлиты. В этом случае две (тандемное повторение), три или четыре основных пары повторяются несколько раз. Аллельные варианты зависят от количества таких повторений. Определение микросателлитов используется в судебной практике - анализе ДНК для идентификации личности и доказательства отцовства. Наконец, число копий целого гена в геноме может меняться (многократные копии гена).

Генетическая характеристика пациентов: рутинная клиническая практика в будущем?

Как упоминалось выше, человеческий геном включает три миллиарда основных пар, из которых более 99 % являются одинаковыми для всех, и только 10 миллионов полиморфизмов имеют различия. Теоретически, нет необходимости выявлять всю последовательность ДНК человека, чтобы получить его генотип; анализа 10 миллионов полиморфизмов должно быть вполне достаточно. Даже при том, что затраты на один генетический анализ и выявление одного полиморфизма снизились с более чем 20 до 10 центов, очевидно, что получение целого генотипа человека является чрезвычайно дорогим. Однако, две недавние разработки могут облегчить клиническое изучение всего генотипа по разумной стоимости.

РИСУНОК 3: БЛОКИ ГАПЛОТИПОВ И ТЭГИРОВАННЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ



Первое - полиморфизмы не наследуются независимо. Полиморфизмы, расположенные в непосредственной близости, обычно наследуются вместе (рис 3). Фактически, основной механизм, который может привести к разделению полиморфизмов, расположенных на одной хромосоме – кроссовер гомологичных участков хромосом в ходе мейоза. Однако, вероятность рекомбинации хромосом после кроссовера различна. Обычно она встречается в концевых участках хромосом и наиболее часто встречается в так называемых “горячих точках”. Некоторые зоны в пределах генома стабильны и аллели в этих областях не разделяются точками пересечения и всегда наследуются в ряду поколений в установленной комбинации. Такие аллели называют гаплотипами. В принципе, для полной генетической характеристики нет необходимости получать полный спектр полиморфизмов. Достаточно получить определенное их число, необходимое для идентификации соответствующие гаплотипов. При этом необходимо знать местоположение этих блоков и то, какие полиморфизмы лучше всего подходят для идентификации гаплотипов. Целью международного проекта HAPMAP (www.hapmap.org) является создание специальной базы данных, в которой содержатся полиморфизмы, определяющие наследуемый гаплотип. Таких тэгируемых полиморфизмов (tag SNP), насчитывается около 600 000 по всему геному. Наличие такого банка данных позволит проводить масштабные генетические исследования без генотипирования всех 11 миллионов SNP.

Пока существуют другие формы генетической модификации (удаление, микроспутники, многократные генные копии и т.д.), наибольшее внимание к генотипированию по полиморфизмам объясняется лучшим показателем соотношения информация/стоимость. Последние технологические разработки привели к использованию мат-

ричных микрочипов в рутинной лабораторной практике. Чипы на 100 КБ доступны в настоящее время, на 250 и 500 КБ будут доступны в скором будущем. Затраты на эти чипы все еще высоки (несколько сотен евро). Однако понимая, что 300 000 - 500 000 полиморфизмов может быть вполне достаточным для характеристики гаплотипов полного генома (по крайней мере тех, которые могут быть полезны с медицинской точки зрения) и также рассмотрение того факта, что генотип необходимо проанализировать лишь однократно в течение жизни, генотипирование не кажется несбыточной мечтой. Основные проблемы – обеспечить пригодность и конфиденциальность этих данных.

Исследование генома в анестезиологии

При возможности широкого применения генотипирования наши знания о влиянии генетических модификаций на результаты и осложнения периоперационного ведения достаточно скудны. Большая часть познаний в генетике касается классических признаков, обозначенных Менделем. Полный каталог всех Менделевских признаков можно найти в OMIM (www.ncbi.nih.gov/OMIM). Однако, в действительности, Менделевские признаки по одному гену больше исключение, чем правило.

Различные аллели имеют несколько или множество связей с экологическими факторами в создании человеческого фенотипа. При ближайшем рассмотрении, удивительно насколько велик вклад генетического компонента не только в формировании предрасположенности к болезни, но также и в способности справляться с болезнью и другими экологическими факторами. Исследования на моно- и дизиготных близнецах дают нам некоторое понимание о генетической предрасположенности к болезням (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1. СТЕПЕНЬ КОНКОРДАНТНОСТИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У МОНО- И ДИЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

	Конкордантность	
	монозигота	дизигота
Диабет, 2 тип	0,80	0,35
Инфаркт миокарда (женщины)	0,44	0,14
Инфаркт миокарда (мужчины)	0,39	0,26
Карцинома простаты	0,27	0,07
Идиопатическая эпилепсия	0,69	0,14
Рассеянный склероз	0,28	0,03
Рещелина губы и неба	0,38	0,08
Шизофрения	0,50	0,12
Психопатия	0,60	0,10
Туберкулез	0,37	0,15

Монозиготные близнецы имеют один и тот же набор генов; дизиготные близнецы обладают 50% одинаковых генов. Если заболевание встречается с одинаковой вероятностью (степень конкордантности) у моно- и дизиготных близнецов, тогда наследственный фактор незначителен и заболеваемость зависит от экологических факторов. Однако, если степень конкордантности различается (у монозиготных близнецов выше,

чем у дизиготных), тогда очевидно, что предрасположенность к этому заболеванию наследуется (1). Интуитивно кажется, что диабет является генетически детерминированным заболеванием. Однако, кто бы мог подумать, что инфекционные болезни подобно туберкулезу также имеют генетический фон? Подтверждением генетической предрасположенности к инфекционным заболеваниям послужило исследование Sorenson et al в 1988 (2). Он сравнил причину смерти приемных детей с таковой у их биологических и приемных родителей. Удивительно, риск летального исхода от инфекции был почти шесть раз выше у приемных детей, если причиной смерти у одного из его биологических родителей в возрасте до 50 лет была инфекция. Еще более удивительна находка, что степень конкордантности по признаку смерти от рака у приемных детей и их биологических родителей различается с OR чуть больше 1. Фактически, риск смерти от рака увеличивался в пять раз, если один из приемных родителей умер от рака до 50-летнего возраста! Принимая во внимание, что инфекция одна из основных причин смерти в интенсивной терапии периоперационного ведения, очевидно, что необходимо изучать генетический фон восприимчивости и резистентности к инфекционным агентам.

Позже стали накапливаться свидетельства тому, что некоторые генотипы ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных органоспецифичных исходов после операции, включая когнитивную дисфункцию, почечную недостаточность, аритмии и другие причины смерти. Исследование воздействия геномных вариаций на формирование и выраженность неблагоприятных исходов (кровотечения, тромботические осложнения, стенокардия, инфаркт миокарда и системные воспалительные реакции) только начинают появляться. Однако, уже сейчас ясно, что на исход анестезии влияют факторы риска со стороны пациента, которые, по крайней мере частично, являются генетически детерминированными и могут влиять на эффект операций, манипуляций, анестезии и терапии. Генетические вариации в коагуляции, воспалительном ответе, жировом обмене и прочем - ключевые моменты в определении периоперационного риска. Геномные маркеры, связанные с неблагоприятными исходами, подходящие характеристики для генетического скрининга, в будущем они вероятно будут использоваться для предоперационной стратификации риска.

Генетическая предрасположенность к периоперационным осложнениям

Различные методы использовались для изучения генетических компонентов болезней. Традиционно исследования основываются на анализе родословной, наиболее часто выполняется анализ генетических маркеров на определенных фенотипах. Этот подход особенно полезен при изучении болезней, которые вызваны единственным или несколькими генетическими вариациями и если эти изменения приводят к клиническим проявлениям болезни (высокая пенетрация). Степень связи определяется числом LOD (логарифм OR); при $LOD \geq 3$ связь с генетикой существенна. В изучении периоперационного периода метод анализа родословной менее полезен. Большинство интересующих фенотипов подвержены операционному стрессу, поэтому члены семьи не подходят для изучения. Кроме того, заболеваемость и осложнения в периоперационном периоде очень сложны и с высокой долей вероятности можно утверждать, что на них влияют многие гены.

Альтернативой описанному методу является ассоциированное исследование, признак-контролируемое по дизайну. В этом случае генотип должен всегда быть частью многовариантного анализа, чтобы учесть другие известные факторы риска и экологические факторы. Идеально, если бы сканировался весь геном во всех случаях что-

бы гарантировать выявление определенной характеристики. Это вполне осуществимо в ближайшем будущем, если проект НАРМАР предоставит свою базу данных и цены на микрочипы станут приемлемыми. Однако, это приведет к необходимости обработать огромное количество данных. При наличии от 100 000 до 500 000 полиморфизмов по каждому объекту, появится большая проблема в систематизации и обработке. Возникнут сотни ложно положительных ассоциаций из-за нормального аналитического рассеивания и генетического “колебания”. Станет еще сложнее, если генетические образцы будут из многорасовой популяции. Частично, эти проблемы могли бы быть решены посредством нового статистического метода, названного геномным контролем, который исправляет эти эффекты путем определения числа генетических “колебаний” в типовой популяции (3). Главное преимущество исследований целых геномов состоит в беспристрастном подходе; без выдвижения гипотезы. Подобные исследования в отношении периоперационного ведения и исходов пока не были выполнены ввиду необходимости больших экономических затрат. Однако, поскольку развитие технологии делает исследования более дешевыми, такие исследования могут появиться в ближайшее время.

Наше знание о воздействии генетики на периоперационный период основывается на изучении и анализе отдельных генов. В отличие от скринингового анализа генома, анализируется отдельный ген, который предположительно влияет на заболеваемость. Подобные исследования конечно проигрывают исследованиям на основе анализа всего генома. Чем больше анализируемых генов, тем выше вероятность ложно положительных результатов, в особенности в этнически гетерогенных популяциях. Наоборот, отрицательные результаты не исключают генетическую предрасположенность к болезни. Фактически, большинство исследований, которые опубликованы до настоящего времени, малодостоверны.

Имеющиеся знания

Патофизиология предполагает наличие определенных генов, которые могут быть вовлечены в формирование предрасположенности развития неблагоприятных исходов оперативных вмешательств. Коагуляционные и воспалительные каскады, например, представляются основными в формировании тромбозов, приводящих к ишемическим осложнениям или нарушению функции органа под воздействием медиаторов воспаления. В структуре многих генов оказывались изменения, которые могут объяснить дисфункцию гена. Старые анестезиологические байки могут найти новые удивительные объяснения: у рыжеволосых пациентов чаще развиваются анафилактические реакции и иногда несоответствие необходимых доз анестетиков и гипнотиков расчетным дозировкам. Фактически, рыжеволосые пациенты часто несут геномные модификации меланокортинового рецептора, который помимо прочих эффектов, участвует в воспалительном ответе. Также, недавно показано, что рыжеволосые женщины требовали большую концентрацию десфлюрана по сравнению с темноволосыми женщинами при одинаковой глубине анестезии (4). Другой пример – злокачественная гипертермия, генетическую подоплеку которой изучают уже долгое время для дооперационной идентификации факторов риска. Несколько измененных генов обнаружено, однако их наличием можно объяснить лишь треть случаев возникновения злокачественной гипертермии. Однако, новые генетические маркеры обнаруживаются для рианодиновых рецепторов (5).

Гемодинамика

Гемодинамическая стабильность в течение периоперационного периода является основной целью анестезиолога и критерием хорошо проведенной анестезии (хотя последнее иногда оспаривается). Падение системного давления, чувствительность к вазодилататорам и даже гипертензионные реакции на операционный стресс может быть генетически детерминированны. Адренорецепторы (AR) проявляют генетическую вариабельность, что может сказаться на их ответе на эндогенные и экзогенные катехоламины. У пациентов, гомозиготных по AR-alpha-2BD аллели, наблюдается усиленный вазоконстрикторный эффект на dexmedetomidine (6). В дальнейшем, и другие гены, ответственные за функцию адренорецепторов, должны изучаться также как и другие, влияющие на гемодинамические эффекты, например SNP, расположенные в пределах генов, кодирующих NO-синтазу.

Коагуляция

Увеличение числа доказательств свидетельствует о наличии специфических коагуляционных и фибринолитических полиморфизмов, которые являются факторами риска в развитии атеросклероза и острых коронарных синдромов у больных после некардиохирургических операций, а также как фактор риска рестенозов после коронарной ангиопластики (7). Однако, недостаточно известно о роли этих и других генетических модификаций в формировании фенотипичного ответа на операционный стресс. Некоторые исследователи, изучавшие генетические и фенотипические влияния на состоятельность шунта к коронарной артерии, показали, что уменьшение предоперационной фибринолитической активности, увеличение уровня PAI-1 и присутствия V фактора Лейденского полиморфизма являются фактором риска к тромбозу шунта. Генетическая вариабельность также связана с неврологической дисфункцией, почечной недостаточностью и летальным исходом после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения. Вероятно, что есть подобное генетическое основание для развития фатального кровотечения и тромбоза шунтов после операций коронарного шунтирования.

Основной механизм развития коагуляционных и фибринолитических реакций после операций с ИК или шунтирующих операций на сердце опосредован VII тканевым фактором (8). При операциях с ИК происходит выброс тканевого активатора плазминогена (t-PA), что запускает весь коагуляционный каскад (9). Однако, повышение уровня t-PA при таких операциях не всегда происходит, у трети пациентов уровень t-PA изменяется незначительно. Активность активатора плазминогена определяется как непосредственно уровнем последнего, так и активностью его антагониста – ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1). Уровень PAI-1, в свою очередь, определяется полиморфизмом области промотора гена PAI-1, циркадным изменением секреции PAI-1, липидным спектром и острофазными реакциями при операциях АКШ или с применением АИК. После таких операций уровень PAI-1 обычно значительно увеличивается в течение 2-24 часов, таким образом снижая активность t-PA и фибринолиза. Однако, уровень PAI-1 остаются низким у гомозиготных пациентов с дефицитом PAI-1, таким образом, у них с большей вероятностью разовьется хирургическое кровотечение в послеоперационном периоде. Таким образом, генетический полиморфизм генов t-PA и PAI-1 может влиять на частоту кровотечений и тромбозов в послеоперационном периоде.

Воспаление

Хирургическая травма, особенно искусственное кровообращение, вызывает системный воспалительный ответ, вызванный непосредственным контактом и возможной транслокации иммуностимуляторов (эндотоксинов) из контура в кровоток. Геномные варианты фактора некроза опухолей (TNF), который является самым мощным воспалительным цитокином, были связаны с увеличением высвобождения TNF-зависимых вторичных воспалительных агентов, например, интерлейкина-8 (10). Генетические предпосылки для системного воспалительного ответа - главная тема в развивающихся исследованиях сепсиса. Проводятся большие исследования для выявления вариантов полиморфизмов, чтобы стратифицировать риск у пациентов в предоперационном периоде или даже в палате интенсивной терапии для проведения соответствующей противовоспалительной терапии. Новые подходы к классификации сепсиса, например, PIRO объединяют генетическое тестирование для включения предрасположенности.

Фармакогенетика и анестезия

Многие препараты, используемые в анестезиологии, метаболизируются в печени посредством системы цитохромов P450 (CYP450). Фармакогенетические исследования показали, что геномные варианты ферментов от этой системы часто изменяют степень активности или функцию фермента. Основываясь на результатах последних исследований предполагаем, что терапия болевого синдрома может быть улучшена, если учитывать генотип P450 у пациентов. Трамадол, слабый опиоид, не может быть метаболизирован до своего активного метаболита (О-десметилтрамадол) посредством «слабых» ферментов при CYP2D6 варианте генотипа (11). 12 % пациентов кавказских национальностей не восприимчивы к нему, поэтому их нельзя лечить препаратами, которые они не могут активировать! С другой стороны, ультрабыстрые ферменты у пациентов с CYP2D6 геномом существуют при увеличении числа активных копий этих генов в их геноме. Они имеют необычно высокие уровни ферментов и метаболизируют противорвотное средство ондансетрон настолько быстро, что эффективная плазменная концентрация препарата не успевает достигаться. Эти индивидуумы не восприимчивы к терапии ондансетроном (12).

Некоторые бензодиазепины, например, диазепам метаболизируются CYP2C19. Показано, что низкий метаболический статус приводит к длительному выходу из наркоза у японцев, которые интраоперационно или в качестве премедикации получали диазепам (13).

Глоссарий генетика

- Аллель - определенная последовательность нуклеотидов в гене как индивидуальная характеристика этого специфичного гена в данном наборе хромосом.
- Хромосомы - видимые генетические структуры в ядре, содержащем клеточную ДНК, которая имеет линейное множество генов за счет определенной последовательности нуклеотидов. Каждый индивидуум несет два полных набора 22 аутосом и одной X или Y половую хромосому.
- Кодон - три любых смежных нуклеотида в ДНК или РНК. 61 из 64 возможных кодонов определяют аминокислоты, которые объединяются в полипептид, а 3 являются кодонами начала или конца трансляции.

- Количественный полиморфизм копий (CNP) - различия в количестве копий генов или других последовательностей ДНК на данной хромосоме.
- Экзон - область гена, содержащая код, посредством которого в дальнейшем синтезируется белок. Только экзоны представлены в зрелой м-РНК.
- Ген. Расположен на хромосоме, содержит генетическую информацию для синтеза белка. Через гены и м-РНК происходят процессы транскрипции и трансляции.
- Гаплотип - набор аллелей на одной хромосоме наследуемых вместе целыми блоками.
- Нартар - международный проект по идентификации гаплотипов, обеспечивающих определенную информацию относительно признака SNP.
- Уравнение Харди-Вайнберга. Этот закон связывает частоту гена с частотой генотипа и поэтому может использоваться для определения частоты аллелей и гетерозиготной частоты, когда известно генетическое нарушение. Предсказание частоты генотипа через частоту аллелей недействительно в случае эволюционного превосходства.
- Гетерозигота - индивидуум, имеющий различные аллели, то есть определенную версию данного гена на обеих гомологичных хромосомах.
- Гомозигота - индивидуум, имеющий ту же самую аллель, то есть определенную версию данного гена на обеих гомологичных хромосомах.
- Интрон - часть гена, не кодирующая последовательность ДНК. Интроны расщиповываются м-РНК и впоследствии объединяются в ядре.
- Мутация - постоянное изменение генетического материала посредством удаления, замены или вставки отдельных нуклеотидов до деления хромосом с частотой менее 1 % в популяции.
- Нарушение последовательности - возникновение комбинаций аллелей более часто, чем ожидаемо.
- Локус - место на хромосоме, где расположен ген, кодирующий определенный признак. Локус может включать больше одного гена.
- Шкала Lod - логарифм odds ratio; статистическая оценка вероятности наследования двух генов при близкой территориальной расположенности этих генов в пределах хромосомы.
- Маркер - физически идентифицируемое место на хромосоме, наследование которого может быть проверено. Нарушение равновесия маркера и невозможность его идентификации позволяет предсказать вероятность его наследования.
- Микросателлиты - повторяющиеся участки ДНК, состоящие из 2-5 нуклеотидов, рассеянные по всему геному в некодируемых участках между генами или в пределах генов (интроны), часто используются как маркеры для анализа связи вследствие высокой изменчивости между индивидуумами. Эти зоны генетически нестабильны и подвержены мутациям.
- Фенотип - полная характеристика человека, формируется под влиянием специ-

фических экологических факторов. Фенотип – результат взаимодействия между гено-типом и окружающей средой.

- Полиморфизм - генетическая вариация двух или более аллелей, встречающихся в популяции с частотой редкой аллели - более 1 %.

- Промотор - участок ДНК, к которой присоединяется ДНК-полимераза до начала транскрипции. Промотор содержит связующие участки для белков молекулы ДНК, которые регулируют активность транскрипции.

- Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) - изменение одного нуклеотида в ДНК, приводящая к изменению аллеля.

- Переменное число tandemных повторений (VNTR) - линейное расположение многократных копий коротких последовательностей ДНК, которые варьируют по длине и очень полиморфны, что делает их полезными в качестве маркеров при анализе последовательностей.

Литература

1. Vogel F. Human Genetics. 3 ed. Berlin: Springer Verlag Berlin; 1997.
2. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. N Engl J Med 1988 Mar 24;318(12):727-32.
3. Devlin B, Roeder K, Wasserman L. Genomic control, a new approach to genetic-based association studies. Theor Popul Biol 2001 Nov;60(3): 155-66.
4. Liem EB, Lin CM, Suleman MI, Doufas AG, Gregg RG, Veauthier JM, et al. Anesthetic requirement is increased in redheads. Anesthesiology 2004 Aug; 101 [2]:279-83.
5. Yeh HM, Tsai MC, Su YN, Shen RC, Hwang JJ, Sun WZ, et al. Denaturing high performance liquid chromatography screening of ryanodine receptor type 1 gene in patients with malignant hyperthermia in Taiwan and identification of a novel mutation [Y522C]. Anesth Analg 2005 Nov;101(5):1401-6.
6. Talke P, Stapelfeldt C, Lobo E, Brown R, Scheinin M, Snapir A. Alpha-26 adrenoceptor polymorphism and peripheral vasoconstriction. Pharmacogenet Genomics 2005 May;15(5):357-63.
7. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, Grandone E, et al. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vase Biol 1998 Feb;18(2): 152-6.
8. Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, et al. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. Blood 1993 Dec 1;82(11):3350-7.
9. Wachtfogel YT, Kettner C, Hack CE, Nuijens JH, Reilly TM, Knabb RM, et al. Thrombin and human plasma kallikrein inhibition during simulated extracorporeal circulation block platelet and neutrophil activation. Thromb Haemost 1998 Oct;80(4):686-91.
10. Schroeder S, Borger N, Wrigge H, Welz A, Putensen C, Hoeft A, et al. A tumor necrosis factor gene polymorphism influences the inflammatory response after cardiac operation. Ann Thorac Surg 2003 Feb;75(2):534-7.
11. Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. Pain 2003 Sep;105(1-2):231-8.
12. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH, et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? Anesthesiology 2005 Mar;102(3):543-9.
13. Inomata S, Nagashima A, Itagaki F, Homma M, Nishimura M, Osaka Y, et al. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. Clin Pharmacol Ther 2005 Dec;78(6):647-55.

КАРДИОПРОТЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ АНЕСТЕТИКОВ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

С. ДеХерт (Бельгия)

Термин ишемическое повреждение означает повреждение ткани, вызванное ишемией. Степень такого повреждения определяется длительностью периода ишемии. Реперфузия ознаменует собой окончание периода ишемии, она играет важную роль в жизнедеятельности тканей и их возвращению к нормальному функционированию. Тем не менее, данный период может сопровождаться тяжелыми функциональными нарушениями, получившими общее название реперфузионное повреждение. Поскольку миокардиальная ишемия и последующая реперфузия могут привести к тяжелым осложнениям, часть периоперативного ведения пациента должно быть направлено на профилактику и лечение подобных осложнений. Кардиопротективные стратегии должны использоваться до возникновения периода ишемии, во время данного периода, либо после его развития, а также в реперфузионный период (рис. 1). Недавние исследования показывают, что анестетики могут обладать кардиопротективным эффектом. Данное свойство может давать анестезиологу дополнительную возможность защиты пациента от миокардиальной ишемии в периоперативном периоде.

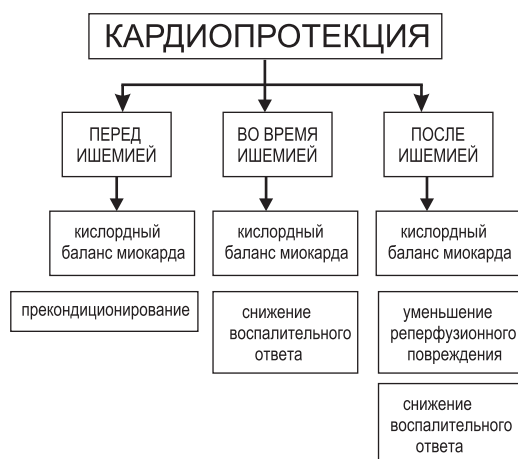


Рисунок 1. Механизмы, с помощью которых анестетики проявляют свой кардиопротективный эффект до, во время и после периода миокардиальной ишемии

Стратегии кардиопротекции: эффекты анестетиков

Сердце можно защитить путем поддержания или оптимизации кислородного баланса миокарда перед тем, как разовьется его ишемия. В дополнение к этому, можно использовать preconditioning миокарда. Термин preconditioning определяет феномен, при котором начальное воздействие с помощью потенциально вредоносного стрессорного стимула может повысить толерантность клеток к последующим, более выраженным по силе стимулам. Во время периода ишемии степень кардиопротекции зависит от оптимизации кислородного баланса миокарда. Кроме этого, можно использовать и дополнительные меры, такие как обеспечение высокоэнергетическими фосфатными соединениями или субстратами для метаболизма. Помимо этого, кардиопротекцию можно осуществить при адекватной терапии во время реперфузионного периода, что может способствовать снижению выраженности повреждения миокарда на данном этапе.

Кислородный баланс миокарда

Всякий раз, когда потребление миокардом кислорода превышает уровень его доставки, может развиваться ишемия. Таким образом, суть всех терапевтических подходов по предотвращению или лечению ишемии миокарда сводится к сохранению или восстановлению снабжения миокарда кислородом, а также к снижению потребления кислорода сердечной мышцей. Первая из перечисленных тактик (поддержание адекватной доставки кислорода) осуществляется путем поддержания или восстановления кровотока ишемизированных областей или участков миокарда, находящихся в «группе риска» по развитию ишемии. Тактика, направленная на снижение потребления кислорода миокардом, осуществляется с помощью снижения основных «детерминант» высокого потребления кислорода, таких как ЧСС, сократимость и диастолическое наполнение желудочков. Для достижения данных эффектов предложено множество терапевтических методик и подходов. Среди них можно выделить и использование анестетиков, которые, влияя на потребление кислорода, могут демонстрировать эффект «сбережения» кислорода, что может быть весьма полезно для профилактики возникновения ишемии миокарда.

Преко́ндициони́рование

На уровне миокарда ишемическое преко́ндициони́рование (ИП) представляет собой адаптивный эндогенный ответ на короткие сублетальные эпизоды ишемии, приводящие к выработке защиты против дальнейших летальных ишемических атак. Протективный эффект, возникающий в результате феномена преко́ндициони́рования, имеет ограниченную продолжительность и делится на 2 фазы. Ранняя фаза имеет место сразу же после начального эпизода ишемии и способствует выработке сильной защитной реакции, однако, ограниченной по времени (1 – 3 часа), в то время как поздняя фаза развивается через 24 часа после первичного эпизода ишемии, формируя менее выраженную защитную реакцию, но длящуюся до 3 дней.

Хотя многие механизмы, лежащие в основе развития данного феномена неизвестны, основные механизмы, ответственные за данную реакцию, включают в себя активацию рецепторов, которая ведет к активации внутриклеточных сигнальных путей, приводящих, в свою очередь, к активации одного или нескольких биологически активных веществ, обеспечивающих формирование защитной реакции от последующих ишемических атак. Развитие ИП может быть усилено или разрушено с помощью различных фармакологических средств, способных усиливать или блокировать различные этапы внутриклеточного каскада. Это привело к формированию концепции фармакологического преко́ндициони́рования (ФП). С позиций клинической медицины ФП предпочтительнее ишемического, поскольку сводит к минимуму риск повреждения миокарда. Тем не менее, клиническое использование ФП ограничено ввиду возникновения значимых побочных эффектов.

За последние годы большое количество экспериментальных работ показало, что летучие анестетики способны защищать от возникновения ишемии миокарда. Данный эффект не связан с влиянием анестетиков на потребление миокардом кислорода. Похоже, что протективный эффект летучих анестетиков как раз и связан с феноменом ФП. Механизмы, вовлеченные в анестетическое преко́ндициони́рование, очень напоминают таковые при ИП. В последнее время вышло несколько обзоров, посвященных данной проблеме [1, 2]. В сигнальный путь трансдукции (переноса), имеющем место при использовании анестетиков, вовлекается целый ряд веществ и механизмов:

аденозиновые рецепторы, ингибиторные гуаниннуклеотид – связывающие протеины, протеинкиназа С, протеинтирозинкиназа, активация K^+ каналов митохондрий и сарколеммы. Дополнительные пути, ответственные за формирование данного эффекта еще не установлены. Конечная цель прекондиционирования с помощью анестетиков – открытие митохондриальных K^+ каналов, что приводит к деполяризации митохондриальной мембраны и улучшению ее биоэнергетических свойств. Отдаленным результатом этого должно быть снижение загрузки кальция в цитозоле и митохондриях с улучшением их структуры и функции.

В дополнение к прямому воздействию на кардиомиоциты, как ИП, так и анестетическое, защищает эндотелий коронарных (и других) сосудов. Один из эффектов протективного действия на сосуды заключается в стимуляции выработки оксида азота и потенцировании вазодилатации.

Величина реперфузионного повреждения

Уменьшение площади реперфузионного повреждения (РП) – одна из основных задач профилактики и лечения миокардиальной ишемии. В течение последних лет было предложено множество методик и фармакологических способов, направленных на уменьшение выраженности РП в период ишемии. Целью данного обзора не является рассмотрение всех этих методик, однако, стоит отметить ингибиторную способность летучих анестетиков среди других препаратов по отношению к индуцированной ишемией адгезии полиморфноядерных нейтрофилов в системе коронарного кровотока.

По данным других исследований, раннее назначение летучих анестетиков в период ишемии способно уменьшить величину РП. Однако, механизмы, лежащие в основе данного эффекта, до конца не выяснены. Предполагается, что один из основных защитных механизмов включает в себя предотвращение вызванного реоксигенацией клеточного сокращения. Другим возможным механизмом является воздействие на активированные лейкоциты и агрессивные кислородные радикалы. Активация нейтрофилов, их адгезия и высвобождение свободных кислородных радикалов играют важную роль в возникновении РП.

Прямое кардиопротективное действие, демонстрируемое летучими анестетиками и опиоидами, связано как с феноменом прекондиционирования, так и с эффектом, имеющим место при назначении в период ишемии и/или реперфузионный период. Вероятность формирования кардиопротективного эффекта при использовании внутривенных анестетиков менее очевидна. На модели изолированных миоцитов желудочка взрослой крысы было показано, что анестетики оказывают различный эффект на активность митохондриальных K^+ каналов и защиту кардиомиоцитов [3]. В нескольких исследованиях было обнаружено антиоксидантное свойство пропофола, что, как полагают, может способствовать защите миокарда. Тем не менее, реальное применение данного свойства пропофола для сохранения нормальной функции тканей еще необходимо продемонстрировать.

Клиническое использование кардиопротекции

Использование кардиопротективного эффекта анестетиков во время проведения анестезии может предоставлять дополнительный инструмент для лечения и/или предотвращения дисфункции сердца в периоперационном периоде. В клинической практике эти эффекты должны сопровождаться улучшением функции сердца, что ведет к улучшению выживаемости среди пациентов с поражением коронарных артерий.

Не совсем правильно было бы упоминать о миокардиальной ишемии в свете обычной клинической ситуации, поскольку для возникновения и развития данной патологии необходимо выполнить ряд определенных условий. Однако, в условиях оперативного вмешательства (операция на сердце) ишемия миокарда может возникнуть, например, во время полного пережатия аорты. Все это означает, что различные возможные экспериментальные протоколы (прекондиционирование – ишемия - реперфузия) также могут быть использованы применительно к клиническим условиям (рис.2). Однако, в то время как результаты экспериментальных исследований кардиопротективных эффектов были четко доказаны, результаты клинических испытаний разочаровывают.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОТОКОЛЫ



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ

операция в условиях АИК



АКШ на работающем сердце



Рисунок 2. Различные экспериментальные и клинические протоколы, используемые в исследованиях кардиопротективных свойств анестетиков. Экспериментальный протокол preconditionирования, в котором используются стимулы preconditionирования различной модальности (прерывистый против непрерывного) временного периода, сопровождающиеся или нет периодами «вымывания». Протокол реперфузии включает в себя назначение анестетиков в течение различного времени в ранний реперфузионный период. В клиническом протоколе все время операции на сердце можно разделить на период ишемии, которому предшествует период, во время которого можно применить стимулы для индукции феномена preconditionирования, а после ишемии наступает период реперфузии. В условиях проведения операции на коронарных сосудах бывает довольно сложно отделить период ишемии от реперфузионного периода, поскольку реперфузия часто перемежается с периодом ишемии. Особенно это характерно для операции АКШ на работающем сердце. (ИК – искусственное кровообращение)

Несколько клинических исследований проанализировали эффект анестетиков при их использовании в фазу preconditionирования (табл. 1) [4-8]. Самое крупное исследование (72 пациента) было проведено Julier и соавт. [9]. В данном исследовании 4% севофлюран назначали в течение первых 10 минут искусственного кровообращения до момента поперечного пережатия аорты. По сравнению с контрольной группой, у группы севофлюрана наблюдалось меньшее выделение мозгового натрийуретического пептида (МНП), который считается маркером дисфункции сократительной способности миокарда. Однако не было различий между группами по таким параметрам, как изменения сегмента ST, частоте возникновения аритмий, МВ фракции креатинкиназы, и высвобождению тропонина Т. В данном исследовании не демонстрируется динамика параметров гемодинамики, но показано, что preconditionирование с использованием севофлюрана связано с транслокацией протеинкиназы С в специфичные внутриклеточные локусы. Точно такие же данные были получены в экспериментальных исследованиях.

Обобщая все эти данные, полученные с помощью клинических различных протоколов «прекондиционирования», мы получаем достаточно разрозненные данные. Частично это может быть связано с использованием различных дизайнов исследования, все - таки достаточно часто все эти данные могут наводить нас на мысль о том, что доказанные в экспериментальных исследованиях выраженные кардиопротективные эффекты анестетиков плохо проявляются и работают в реальных клинических условиях.

Клинические испытания кардиопротективных свойств летучих анестетиков при назначении препаратов в период ишемии или в реперфузионный период проводятся более редко по сравнению с исследованиями феномена preconditionирования. В одном из таких исследований назначение севофлюрана с раствором для кардиopleгии в период ишемии приводило к снижению системного воспалительного ответа, меньшему послеоперационному высвобождению тропонина I и лучшей функциональной способности миокарда по сравнению с контрольной группой [10].

Отсутствие четкого и воспроизводимого протективного эффекта в клинических условиях дает повод задать вопрос о том, является ли выбор анестетика важным для послеоперационной модуляции функции сердца. В нескольких статьях приводятся данные исследований, в которых сравнивали (на пациентах, прооперированных на сердце) эффект и влияние на функцию сердца и степень повреждения миокарда при использовании тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) и летучих анестетиков. Во всех этих исследованиях при использовании летучих анестетиков наблюдалась более быстрое восстановление функции сердца в послеоперационном периоде, а также низкая частота послеоперационного высвобождения тропонина, указывающего на лучшее сохранение функциональной способности миокарда после периода ишемии [11 - 15].

Положительные результаты данных исследований контрастируют с отсутствием очевидных положительных результатов в клинических испытаниях, где летучие анестетики назначались с целью индуцирования феномена preconditionирования. Принимая во внимание те различия, которые были получены при использовании различных протоколов, необходимо помнить о том, что степень кардиопротективного эффекта, вызываемого анестетиками, напрямую зависит от длительности и времени их назначения. В недавнем исследовании была выдвинута гипотеза о меньшем повреждении миокарда и лучшем послеоперационном восстановлении функциональности миокарда при использовании летучих анестетиков в течение всего хирургического вмешательства, по сравнению с ситуацией, когда анестетики используются в определенные моменты, например до периода ишемии или после наложения коронарных анастомозов [16]. В этом исследовании на пациентах, перенесших операцию на сердце, были проанализированы уровни тропонина I и индексы функции миокарда в послеоперационном периоде. Пациенты были рандомизированы в зависимости от типа анестезии: ТВВА (пропофол в течение всей операции) (1); ТВВА + севофлюрановая анестезия (назначался до перехода на АИК) (2); ТВВА + севофлюран назначался только после наложения коронарных анастомозов (3); севофлюран в течение всего оперативного вмешательства (4). Наилучший кардиопротективный эффект летучий анестетик продемонстрировал в 4 группе. Также в данной группе наблюдалась меньшая концентрация тропонина I и лучшая сохранность функции сердца по сравнению с 1 группой. Во 2 и в 3 группах восстановление функции миокарда было более быстрым по сравнению с 1 группой, однако, различий в уровнях тропонина I между 1, 2 и 3 группами обнаружено не было.

ТАБЛИЦА 1: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ (П) У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ НА СЕРДЦЕ

Анестетик	Протокол	Эффект	Статья
Изофлюран (2,5 МАК) в условиях АИК перед поперечным пережатием аорты	• Контрольная группа (n = 10) • Группа сравнения (n = 10), 5 минут П – 10 минут период промывания	• Более низкий (по сравнению с контрольной группой) уровень тропонина I и СК-МВ (разница недостоверна) • Выше активность 5' нуклеотидазы	4
Энфлюран перед началом проведения ИК	• Контрольная группа (n = 8) • Группа сравнения (n = 8), 5 минут П перед началом АИК	• Сохраненная функция миокарда в группе сравнения • Уровни тропонина I и СК-МВ не отличаются	5
Изофлюран перед началом проведения ИК	• Контрольная группа (n = 20) • Группа сравнения (n = 20), 15 минут П – 10 минут период промывания	• Миокардиальная функция не различается между группами • Уровни тропонина I и СК-МВ не отличаются	6
Изофлюран перед началом проведения ИК	• Контрольная группа (n = 21) • Группа сравнения (n = 28), изофлюран отключается перед началом АИК	• Сердечный индекс выше в группе сравнения	7
Севофлюран (2,5 МАК) в условиях АИК перед поперечным пережатием аорты	• Контрольная группа (n = 10) • Группа сравнения (n = 10), 10 минут П без периода промывания	• Возросшая активность ТК в группе сравнения • Повышение уровня РКС и p38 MAPK в двух группах	8
Севофлюран (2 МАК) в условиях АИК перед поперечным пережатием аорты	• Контрольная группа (n = 35) • Группа сравнения (n = 37), 10 минут П без периода промывания	• Снижение высвобождения BNP в группе сравнения • TnT и СК-МВ не различаются в двух группах • Активация РКС (δ и ϵ - изоформ)	9

АИК – аппарат искусственного кровообращения, МАК – минимальная альвеолярная концентрация, Tn – тропонин, СК – креатинкиназа, РКС – протеинкиназа С, ТК – тирозинкиназа, MAPK – митоген активированная протеинкиназа, BNP – мозговой натрийуретический пептид

Влияние на клинический исход

Хотя все вышеперечисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что летучие анестетики защищают миокард во время оперативных вмешательств на сердце, до сих пор остается неуточненным влияние данного феномена на послеоперационную заболеваемость и клинический исход. Совсем недавно было завершено одно крупное популяционное исследование [17]. 320 пациентов, которым планировалось проведение оперативного вмешательства на сердце, были разделены в зависимости от вида анестезии: группа тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) и группа анестезии с использованием летучих анестетиков (ЛА). Группа ЛА показала более короткую длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и госпитале в целом. Множественный регрессионный анализ выявил, что длительность нахождения в отделении интенсивной терапии в данном исследовании зависела от следующих независимых переменных: возникновение фибрилляции предсердий, повышение в послеоперационном периоде уровня тропонина I более 4 нг/мл, инотропная зависимость более 12 часов послеоперационного периода. В то время как частота возникновения предсердных фибрилляций достоверно не различалась между группами, послеоперационный уровень тропонина I и длительность инотропной поддержки были достоверно меньше в группе ЛА. Возможно, это было связано с лучшей функцией миокарда в первые часы послеоперационного периода. Авторы также связывают более короткий период нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии и в госпитале имен-

но с лучшим ранним послеоперационным восстановлением гемодинамики, что способствует лучшей перфузии органов и тканей в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, достаточно очевиден тот факт, что летучие анестетики обладают положительным влиянием на органы и ткани. В исследовании 20 пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству на сердце, El Azab и соавт. [18] выяснили, что использование в качестве анестетика севофлюрана связано с более низким высвобождением фактора некроза опухоли α и более коротким нахождением пациентов в отделении интенсивной терапии. Julier в своем исследовании [7] использования севофлюрана в протоколе preconditionирования отметил более низкое выделение цистатина С (маркер почечной дисфункции) в послеоперационном периоде. Та же группа опубликовала отдаленные результаты исследования пациентов, 1 год назад прооперированных на сердце, где отметила более низкую частоту возникновения кардиальных осложнений при использовании севофлюрана в качестве анестетика [19]. Кроме того, другое исследование показало, что при использовании севофлюрана ниже частота возникновения фибрилляций предсердий в послеоперационном периоде [20].

Заключение

В течение последнего десятилетия ряд экспериментальных исследований продемонстрировал, что анестетики обладают прямым кардиопротективным эффектом. Несмотря на то, что частично выяснены те механизмы и пути, ведущие к возникновению феномена кардиопротекции, общая картина до сих пор остается неизвестной. Большое количество исследований в последнее время направлено на перенос данных, полученных в ходе эксперимента, в реальные клинические условия. Начальный этап таких исследований действительно продемонстрировал наличие данного эффекта у анестетиков в клинических условиях, что весьма обнадеживает. Эти данные были получены в специфических условиях оперативного вмешательства на сердце, они связаны с улучшением ранней послеоперационной функции миокарда и меньшим высвобождением биохимических маркеров повреждения миокарда. Однако, до сих пор неясен эффект анестетиков в других областях, отличных от сердечно-сосудистой хирургии.

Литература

1. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Wartier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anaesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100: 707-21.
2. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe D. Cardioprotection with volatile anaesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005; 100: 1584-93.
3. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Garcia C, Schaub MC. Differential effects of anaesthetics on mitochondrial KATP channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology* 2002; 97: 15-23.
4. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 100: II 340-4.
5. Penta de Peppo A, Polisca P, Tomai F, De Paulis R, Turani F, Zupancich E, Sommariva L, Pasqualetti P, Chiariello L. Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 112-28.
6. Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A, Colagrande L, Caprara E, Polisca P, De Matteis G, Ghini AS, Forlani S, Colella D, Chiariello L. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1007-14.
7. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, Kassas CM, Baraka A. Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? *J Cardiothor Vasc Anesth* 2001; 15: 418-21.
8. Pouzet B, Lecharny JB, Dehoux M, Paquin S, Kitakaze M, Mantz J, Menasche P. Is there a place for preconditioning during cardiac operations in human? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 843-8.
9. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, Chassot P, Schmid ER, Turina MI, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. 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.
10. Nader ND, Li CM, Khandra WZ, Reedy R, Panos AL. Anaesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2004; 18: 269-74.
11. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 42-9.
12. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Effects of propofol, desflurane and sevoflu-

- rane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99: 314-23.
13. Van Der Linden PJ, Daper A, Trechant A, De Hert SG. Cardioprotective effects of volatile anesthetics in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: 516-7.
 14. Conzen PF, Fisher S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: 826-33.
 15. Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, Zaehle W, Tonner PH. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 610-6.
 16. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004; 101: 299-310.
 17. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Choice of the primary anaesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004; 101: 9-20.
 18. El Azab SR, Rosseel PMJ, De Lange JJ, Groeneveld ABJ, Van Strik R, Van Wijk EM, Scheffer GJ. Effect of sevoflurane on the ex vivo secretion of TNF- α during and after coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 380-4.
 19. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 159-65.
 20. Cromheecke S, ten Broecke PW, Hedrickx E, Meeus R, De Hert SG. Incidence of atrial fibrillation after cardiac surgery: can choice of the anaesthetic regimen influence the incidence? *Acta Anaesth Belg* 2005; 56: 147-54.

КРАНИОТОМИЯ В СОЗНАНИИ

П. Ганс, В. Бономм (Льеж, Бельгия)

Введение

Нейрохирургические операции без общей анестезии не являются новшеством. Во второй половине девятнадцатого века краниотомия в сознании под местной анестезией выполнялась у больных эпилепсией. На сегодняшний день проведение нейроопераций у бодрствующих пациентов (или пробуждаемых во время операции) получило значительное развитие, вслед за успехами в нейрохирургической технологии и совершенствованием анестезиологических методик, мониторинга и лекарственных препаратов. В эту область хирургии вовлечены преимущественно квалифицированные и опытные анестезиологи. Главная цель этой лекции заключается в определении роли анестезиолога в лечении пациентов, подвергающихся нейрохирургическому вмешательству без общей анестезии.

Показания и задачи

Показания

Существуют три основных причины для выполнения нейрохирургических операций без общей анестезии: отсутствие каких-либо преимуществ у общей анестезии, предотвращение влияния анестезиологических препаратов на электрофизиологическую активность мозга и возможность воспользоваться преимуществами сотрудничества с пациентом в ходе операции. В настоящее время к хирургическим показаниям для краниотомии в сознании относят минимально инвазивные операции, такие как вентрикулостомия, стереотаксическая биопсия мозга, простые эндоскопические операции, электрофизиологическая стимуляция в дополнение к хирургической краниотомии при удалении эпилептических очагов, опухолей или сосудистых мальформаций, расположенных близко к функциональным зонам мозга, включая зрительные, речевые и моторные зоны. При удалении опухоли мозга нейрохирург стоит перед лицом трудной дилеммы: широкая резекция должна уменьшить риск рецидива, однако при этом увеличивается опасность возникновения неврологического дефицита, влияющего на функцию мозга и качество жизни. Поэтому поддержание контакта с пациентом может быть очень полезным при локализации функциональных зон во время осуществления хирургического доступа к патологическому очагу. При установке электродов для нейростимуляции (например, глубокая стимуляция мозга при болезни Паркинсона) появляется возможность оценить терапевтическую эффективность и установить электроды в требуемое положение. Минимально инвазивные операции могут быть выполнены под местной анестезией или с использованием седации и анальгезии. Для краниотомии обычно необходим анестезиолог, чтобы обеспечить седацию и анальгезию или выполнить общую анестезию во время вскрытия и закрытия черепа, используя так называемую методику «заснул - проснулся - заснул».

Задачи

Какой бы ни была анестезиологическая стратегия, лечение имеет двойную задачу: позволить нейрохирургу воспользоваться преимуществами сотрудничества с пациентом и сохранить общий гомеостаз. Первая задача должна быть достигнута обеспечением оптимальной анальгезии и седации, отсутствием тревоги, неподвижностью и комфортом пациента, а также предотвращением возникновения побочных эффектов

или неприятных ощущений. Вторая задача включает в себя поддержание проходимости дыхательных путей, адекватной вентиляции, гемодинамической стабильности и предотвращение выбухания головного мозга. Кроме того необходимо избегать воздействия анестезиологических препаратов на электрофизиологическую активность мозга.

Предоперационная фаза

Оценка

При оценке пациента необходимо обратить внимание на специфические проблемы, такие как проходимость дыхательных путей, судороги, тошноту и рвоту, внутричерепную гипертензию и риск кровотечения. Также анестезиолог должен оценить тревожность пациента, его толерантность к боли и наличие какого-либо неврологического дефицита, который может препятствовать контакту с пациентом в ходе операции.

Подготовка пациента

Психологическая подготовка пациента достигается командными усилиями и должна вовлекать всех участников лечебного процесса. Пациент должен быть информирован о последовательности этапов в ходе операции, специфических периодах, во время которых может потребоваться общение с пациентом, а также потенциальных побочных эффектах и мерах, необходимых для устранения этих эффектов [1].

Премедикация

Нет общего правила для выбора премедикации, этот вопрос должен решаться на индивидуальной основе. Для устранения тревоги спокойная беседа с пациентом и хорошая психологическая подготовка могут быть эффективней, чем любая медикаментозная терапия. При использовании медикаментов обычно назначают бензодиазепины и клонидин. Пациентам, которым планируется операция по поводу опухоли мозга, должна быть продолжена рутинная противосудорожная терапия. Стероиды используются при наличии отека мозга, а также для предотвращения тошноты и рвоты в комбинации со специфическими противорвотными препаратами [1]. При оперативных вмешательствах по поводу болезни Паркинсона и эпилепсии специфическое лечение в день операции проводиться не должно, так как это может препятствовать регистрации электрофизиологической активности и оценке реакций пациента на стимуляцию мозга.

В операционной

Действия анестезиолога в операционной включают подготовительную фазу, выбор стратегии анестезии, управление дыхательными путями пациента и, наконец, диагностику и лечение осложнений.

Подготовка

Препараты и оборудование должны быть подготовлены заранее. Мониторинг за состоянием пациента должен осуществляться с помощью ЭКГ, прибора для измерения артериального давления, пульсоксиметра и, в идеале, монитора оценки глубины анестезии. Кроме того, обычно катетеризируется мочевого пузыря и устанавливается температурный датчик. Подушки, матрасы и согревающее одеяло обеспечивают комфорт пациенту и помогают предотвратить позиционную травму [1].

Анестезия

Анестезиологическое пособие должно отвечать следующим критериям: достаточная глубина анестезии во время вскрытия и закрытия черепа, ясное сознание в ходе электрического картирования и функционального тестирования, гладкий переход между состоянием анестезии и ясным сознанием, адекватная вентиляция, неподвижность и комфорт в течение всей операции [2]. Самыми часто используемыми препаратами являются местные анестетики, суфентанил и ремифентанил, пропофол и $\alpha 2$ агонисты дексметомидин и клонидин. Местная анестезия хирургического поля является безопасной и эффективной методикой [3]. Также предлагается использовать регионарные блокады для предотвращения непроизвольных движений у пациентов, подвергающихся краниотомии в сознании [4]. Из опиоидов по-прежнему используются три классических синтетических препарата: альфентанил, суфентанил и фентанил [5-11]. Сообщалось, что они одинаково безопасны и эффективны у пациентов, подвергающихся операции по поводу эпилепсии [12]. Однако все большую популярность получает ремифентанил [13-15]. Он обладает хорошо известными преимуществами в сравнении с другими синтетическими опиоидами, но может вызывать депрессию дыхания [16]. Гипнотиком первого выбора является пропофол. Препарат может вводиться по методике целевой контролируемой инфузии. При подборе дозы пропофола лучше ориентироваться по монитору глубины анестезии и введение препарата можно сочетать с инфузией ремифентанила [13-16]. Дексметомидин доступен не во всех странах, но этот препарат представляет интерес для использования у пациентов, подвергающихся краниотомии в сознании [17]. В дополнение к седативному, анксиолитическому и обезболивающему эффектам, он снижает потребность в опиоидах и антигипертензивных препаратах и не вызывает клинически значимого угнетения дыхания.

Дыхательные пути

Обеспечение проходимости и защита дыхательных путей представляют самую актуальную проблему, решение которой обычно во многом зависит от типа операции и стратегии анестезии [11]. Хотя не всегда возможно, но спонтанное дыхание вполне приемлемо, особенно при минимально инвазивных вмешательствах. Спонтанное дыхание подразумевает некоторый риск обструкции верхних дыхательных путей и угнетения дыхания, при этом для защиты дыхательных путей могут использоваться орофарингеальный или назофарингеальный воздуховоды и лицевая, назальная или ларингеальная маски. Искусственная вентиляция легких является более частым, хотя и не универсальным подходом в методике «заснул проснулся заснул». Традиционно выполняют интубацию трахеи на время вскрытия и закрытия черепа и экстубируют пациента для проведения тестирования и электрического картирования. При этом предотвращается риск аспирации и гарантируется адекватная вентиляция легких, однако данную методику не всегда легко исполнить. Может возникнуть необходимость в использовании фиброоптического проводника, что достаточно неудобно для пациента. Для предупреждения кашля и рвотного рефлекса верхние дыхательные пути можно обработать лидокаином [7]. Менее агрессивным и более комфортным альтернативным решением проблемы защиты дыхательных путей является постановка под общей или местной анестезией ларингеальной маски, либо использование назальной маски, которая позволяет проводить неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением [2,8,11,16,18]. Наконец, принудительная вентиляция легких может проводиться только во время вскрытия черепа, а завершение операции после электрического картирования или функционального тестирования может осуществляться под седацией и анальгезией на спонтанном дыхании пациента без каких либо трахеальных или ларингеальных приспособлений.

Осложнения

Потенциальные осложнения краниотомии в сознании включают нарушение проходимости верхних дыхательных путей и угнетение дыхания, тошноту и рвоту, судороги и потерю контакта с пациентом [1]. В данных условиях профилактика осложнений лучше, чем их лечение и анестезиолог играет здесь ключевую роль. Предотвращение осложнений со стороны системы дыхания обеспечивается, во-первых, предоперационным выявлением факторов риска и отбором пациентов, а также соответствующим выбором и дозированием анестезиологических препаратов, мониторингом частоты дыхания и содержания CO₂ в выдыхаемом воздухе, тщательной укладкой головы пациента и постоянным свободным доступом к дыхательным путям. Анестезию должен проводить опытный анестезиолог [16]. Частота возникновения тошноты и рвоты варьирует и зависит от данных анамнеза пациента, типа поражения нервной системы и применяемых медикаментов. Риск возникновения тошноты и рвоты может быть минимизирован подбором препаратов для анестезии, а также использованием стероидов и других специфических противорвотных средств. Судорожные припадки у пациентов с опухолью мозга могут возникнуть в любое время. Лучшим способом их профилактики является соответствующая терапия перед операцией. Если судороги возникают во время операции, используются антиконвульсанты, при этом необходимо обеспечить адекватную вентиляцию легких. Возможен переход на общую анестезию. Наконец, причины потери контакта с пациентом могут включать плохую предоперационную подготовку, слишком поверхностную или избыточную седацию, недостаточное обезболивание, неудобное положение пациента и увеличение продолжительности хирургического вмешательства. Некоторые из перечисленных причин можно предотвратить, но для того, чтобы завершить операцию, может потребоваться переход на общую анестезию.

Заключение

Нейрохирургические вмешательства у пациентов в сознании являются серьезным достижением и в некоторых нейрохирургических центрах уже много лет они внедрены в обычную практику [9,15,19]. Лечение данной категории пациентов является командным усилием и требует участия квалифицированных и опытных анестезиологов. Сотрудничество с пациентом является главным фактором, определяющим успех. Выбор стратегии анестезии должен быть сделан до операции, осложнения необходимо предупреждать, а при их возникновении лечить в соответствии с ранее утвержденным алгоритмом действий. В заключение необходимо отметить, что для повышения безопасности и эффективности данной методики, а также обоснования ее преимуществ в сравнении с традиционными подходами, существует настоятельная потребность в проведении высококачественных клинических исследований.

Литература

1. Manninen P, Contreras J. *International Anesthesiology Clinics* 1986; 24: 157-74
2. Yamamoto F, Kato R, Sato J, Nishino T. *British Journal of Anaesthesia*. 2003; 90: 382-5
3. Costello TG, Cormack JR, Hoy C, Wyss A, Braniff V, Martin K, Murphy M. *J Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2004; 16: 147-50
4. Gebhard RE, Berry J, Maggio WW, Gollas A, Chelly JE. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 91: 1230-1
5. Archer DP, McKenna JM, Morin L, Ravussin P. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1988; 35: 338-44
6. Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, Miller LA, Kubu CS, Girvin JP, Parrent AG, Eliasziw M, Kirkby J. *Anesthesia and Analgesia* 1997; 84: 1285-91
7. Huncke K, Van de WB, Fried I, Rubinstein EH. *Neurosurgery* 1998; 42: 1312-6
8. Tongier WK, Joshi GP, Landers DF, Mickey B. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 12: 592-4
9. Bernstein M. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2001; 28: 120-4
10. Blanshard HJ, Chung F, Manninen PH, Taylor MD, Bernstein M. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 92: 89-94
11. Sarang A, Dinsmore J. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90: 161-5
12. Gignac E, Manninen PH, Gelb AW. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1993; 40: 421-4

-
13. Johnson KB, Egan TD. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 1998; 10: 25-9
 14. Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhout A, Brichant JF, Dewandre PY. Anaesthesia 2000; 55: 255-9
 15. Keifer JC, Dentchev D, Little K, Warner DS, Friedman AH, Borel CO. Anesthesia and Analgesia 2005; 101: 502-8, table
 16. Berkenstadt H, Perel A, Hadani M, Unofrievich I, Ram Z. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2001; 13: 246-9
 17. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2004; 16: 20-5
 18. Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, Kobayashi K, Kasai M, Yamamoto T. Journal of Clinical Neuroscience 2001; 8: 253-5
 19. Taylor MD, Bernstein M. Journal of Neurosurgery 1999; 90: 35-41

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ ГЕМОСТАЗА: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АНЕСТЕЗИОЛОГ

Ж. Бовил (Лейден, Нидерланды)

Гемостаз представляет собой физиологический ответ на сосудистое повреждение, направленный на предельное уменьшение кровопотери. Остановка кровотечения регулируется при сложном взаимодействии факторов, активирующих и подавляющих образование сгустка. Нормальное функционирование данной системы необходимо для выживания организма. Активация системы происходит под воздействием множества патологических состояний. Венозные тромбы, формирующиеся в условиях медленного кровотока, в основном состоят из фибрина и эритроцитов. Они могут локализоваться в любом отделе венозной системы, но чаще образуются в глубоких венах нижних конечностей. Наиболее частая причина артериального тромбоза – спонтанный или происходящий вследствие механического воздействия разрыв атеросклеротической бляшки. Основу тромбов, формирующихся в этих условиях, составляют тромбоциты и нити фибрина. Артериальный тромбоз является наиболее частой причиной инсульта и инфаркта миокарда. Фармакологическое воздействие на систему гемостаза в основном направлено на предотвращение патологического тромбообразования и подавление роста уже существующих тромбов.

Коагуляционный каскад

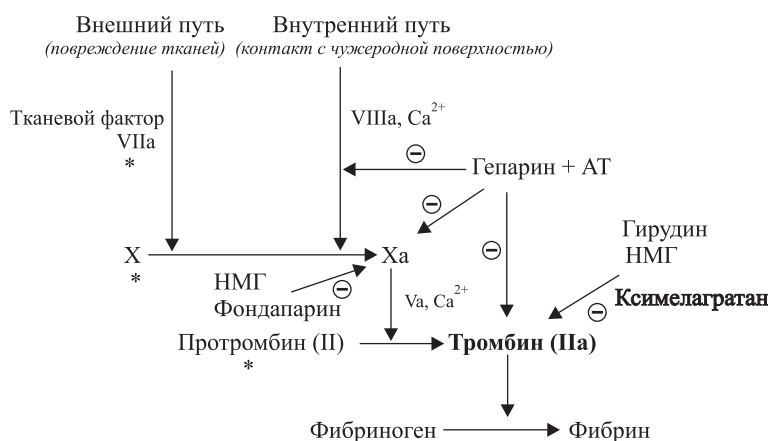
Механизм, запускающий систему коагуляции, заключается в образовании комплекса тканевой фактор/фактор VIIa в участке повреждения сосуда. Скопление и агрегация тромбоцитов являются первичным элементом, участвующим в процессе остановки кровотечения после сосудистого повреждения. Во вторую очередь запускается коагуляционный каскад. Последний представляет собой сложную последовательность биохимических реакций, в которых принимают участие множество факторов, циркулирующих в крови в неактивной форме до тех пор, пока равновесное состояние не нарушается. Конечный этап коагуляционного каскада включает расщепление протромбина на 2 фрагмента, один из которых тромбин. Данный фактор превращает фибриноген в фибрин, позже подвергающийся полимеризации с образованием нерастворимого фибрина (рис.1).

Коагуляционная активность уравнивается фибринолитической системой, которая активируется при накоплении фибрина. Фибринолиз запускается при активации плазминогена, который превращается в плазмин под воздействием тканевого активатора плазминогена, высвобождающегося из поврежденного эндотелия. Плазмин расщепляет фибрин, при этом образуются растворимые продукты деградации фибрина. Как и для процессов коагуляции, на фибринолиз также можно повлиять при помощи фармакологических агентов.

Гепарин

Гепарин представляет собой смесь отрицательно заряженных молекул полисахаридов с различной длиной цепи. Антикоагуляционный эффект гепарина осуществляется за счет связывания специфических пентасахаридных остатков с антитромбином. Комплекс гепарин/антитромбин подавляет некоторые факторы коагуляции, включая тромбин, IXa и Xa факторы. Пациенты с дефицитом антитромбина резистентны к антикоагулянтному эффекту гепарина. Данная форма гепаринорезистентности может быть устранена введением человеческого антитромбина, который разрешен для клинического применения в Европе.

РИСУНОК 1. КОАГУЛЯЦИОННЫЙ КАСКАД



* Факторы, через которые осуществляют свой эффект антагонисты витамина К.

Период полужизни нефракционированного гепарина в плазме крови составляет около 90 минут (варьирует от 30 до 360 минут). Поглощение гепарина эндотелием и ретикулоэндотелиальной системой является основным фактором, определяющим регрессию антикоагулянтного эффекта, так как выведение гепарина почками происходит значительно медленнее. Мониторинг гепаринотерапии осуществляется по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) или активированному времени свертывания (АВС). Антикоагулянтный эффект гепарина быстро нейтрализуется эквивалентными дозами протамина.

Нефракционированный гепарин в основном применяется в лечении тромбоэмболического синдрома, в том числе тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда и подтвержденного тромбоза глубоких вен, и для создания состояния гипокоагуляции во время операций на сердце и сосудах. Для профилактики тромбоза глубоких вен в настоящее время применяются низкомолекулярные гепарины.

Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) представляют собой фракции гепарина со средней молекулярной массой 4000-6000 Да. НМГ также связывается с антитромбином, но активность данного комплекса значительно ниже, чем активность комплекса антитромбин/нефракционированный гепарин. Однако НМГ обладают более высокой анти-Xa активностью по сравнению с нефракционированными гепаринами. АВС и АЧТВ практически не изменяются под воздействием НМГ. Хотя протамин частично нейтрализует НМГ, 60-80% антикоагулянтного эффекта сохраняется. Это обусловлено тем, что связывание протамина с НМГ происходит менее активно, кроме того, только анти-IIa активность препарата нейтрализуется полностью, а анти-Xa эффект – лишь частично. В отличие от НФГ, НМГ слабо связываются с эндотелием и, в основном, клиренс НМГ происходит за счет почечной экскреции. Как следствие, риск кумуляции НМГ увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. У данной группы пациентов рекомендуется контролировать анти-Xa активность.

Побочные эффекты гепарина

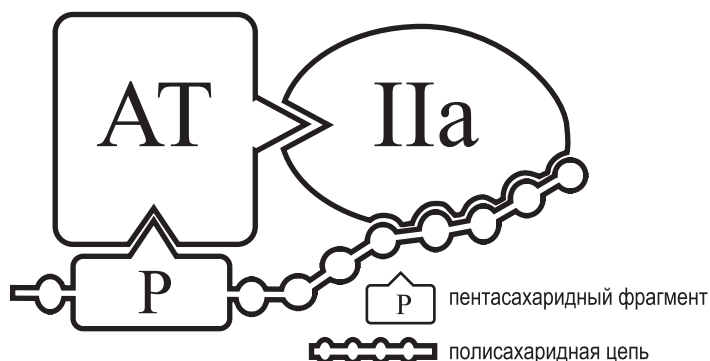
При использовании профилактических доз НФГ или НМГ кровотечение встречается редко, однако риск данного осложнения увеличивается у пациентов, получающих терапевтические дозы. В отличие от варфарина, гепарин не проникает через плацен-

тарный барьер и не обладает тератогенным действием. Поэтому гепарин применяется в качестве антикоагулянтной терапии у беременных. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) встречается у 1-3% пациентов, получающих гепарин внутривенно в терапевтических дозах. Выделяют 2 вида ГИТ [1]. Первый тип тромбоцитопении редко сопровождается снижением количества тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом оно возвращается к нормальному уровню даже при продолжающейся гепаринотерапии. При втором типе тромбоцитопении количество тромбоцитов снижается ниже $60 \cdot 10^9/\text{л}$, обычно на 4-14 день после начала гепаринотерапии. При данном типе тромбоцитопении количество тромбоцитов не восстанавливается, если не прекратить введение гепарина. Тромбоцитопения первого типа, вероятно, связана с агрегационным эффектом собственно гепарина. Считается, что механизм второго типа тромбоцитопении иммунный. Риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении меньше при использовании НМГ.

Пентасахариды

Фондапарин натрия является синтетическим аналогом функционально активной части молекулы гепарина. Антикоагулянтная активность гепарина зависит от связывания антитромбина именно с этим участком молекулы. Последний увеличивает скорость инактивации фактора Ха под воздействием антитромбина, таким образом, блокируя образование тромбина [2]. Фондапарин обладает предсказуемым антикоагулянтным эффектом, так что его применение обычно не требует проведения мониторинга. В отличие от гепарина, фондапарин не связывается с тромбоцитами и не оказывает влияния на их функцию. Период полужизни препарата составляет 17 часов, что позволяет назначать фондапарин один раз в сутки. В лечении тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии фондапарин имеет одинаковую эффективность с гепарином [3]. Препарат практически полностью выводится почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности наблюдается замедленный клиренс фондапарина. Недостаток данного препарата заключается в отсутствии антагонистов его антикоагулянтного эффекта, что может привести к тяжелому кровотечению. Действие препарата не устраняется протамином. В данной ситуации эффективен рекомбинантный фактор VIIa, однако это очень дорогой препарат, доступный не во всех стационарах, кроме того, опасный тромботическими осложнениями.

РИСУНОК 2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЕПАРИНА



На рисунке схематически представлено взаимодействие гепарина, антитромбина, тромбина и фактора Ха, демонстрирующее роль пентасахаридного фрагмента гепарина и полисахаридной цепи.

Идрапарин представляет собой метилированное производное фондапарина. Так как идрапарин обладает очень высокой афинностью к антитромбину, период полужизни данного препарата равняется периоду полужизни антитромбина и составляет 80 часов, поэтому он назначается подкожно раз в неделю. Как и для фондапарина, необходима коррекция дозы идрапарина у пациентов с нарушением функции почек, при почечной недостаточности препарат не должен применяться.

Ингибиторы образования фибрина

Превращение фибриногена в фибрин может быть заблокировано как при воздействии на сам тромбин, так и подавляя процесс его образования. Непрямые ингибиторы тромбина, такие как НФГ или НМГ действуют как катализаторы естественных ингибиторов тромбина – антитромбина и/или кофактора гепарина II. В отличие от них прямые ингибиторы тромбина связывается напрямую с тромбином и блокируют его взаимодействие с субстратами, таким образом, предотвращая образование фибрина и тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Прямые ингибиторы тромбина связываются с активным центром тромбина без взаимодействия с кофактором антитромбином III. Антикоагулянтный эффект данных препаратов более предсказуемый по сравнению с гепаринами, так как они не связываются с белками плазмы [4]. В настоящее время доступно 4 препарата из группы прямых ингибиторов тромбина: гирудин, аргатробан, лепирудин и бивалирудин. Данные препараты обладают важным преимуществом в лечении пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [5].

Гирудин, первоначально выделенный из слюны медицинской пиявки, *Hirudo medicinalis*, в настоящее время производится при помощи рекомбинантной ДНК технологии. Гирудин является мощным и специфичным ингибитором тромбина. Он используется в кардиохирургии у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [6]. Основным недостатком гирудина и других прямых ингибиторов тромбина заключается в отсутствии антидота и доступного клинического мониторинга [7].

Лепирудин и аргатробан эффективны в лечении гепарин-индуцированной тромбоцитопении, данные препараты быстро восстанавливают количество тромбоцитов и снижают частоту тромботических осложнений [8, 9]. Вследствие различий в механизме выведения, аргатробан предпочтителен у пациентов с почечной недостаточностью, а лепирудин – при недостаточности функции печени. Бивалирудин, парентеральный прямой ингибитор тромбина, используется вместо гепарина при чрескожных коронарных вмешательствах. В США он также одобрен в качестве альтернативы гепарина при кардиохирургических операциях. Так как только 20% препарата выводится почками, бивалирудин является альтернативой гирудина у пациентов с почечной недостаточностью.

Ксимелагатран является пероральным прямым ингибитором тромбина. Он представляет собой пролекарство с небольшой собственной активностью, но попадая в печень быстро метаболизируется, превращаясь в активную форму – мелагатран. Мелагатран доступен в форме парентерального препарата. Пероральный ксимелагатран и препарат для подкожного введения мелагатран используются в Европе для предотвращения венозного тромбоза у пациентов, подвергающихся протезированию тазобедренного или коленного сустава. Ксимелагатран не подавляет ферменты, имеющие в составе цитохром-450, и поэтому слабо взаимодействует с другими препаратами [10]. Он обладает предсказуемым антикоагулянтным эффектом после перорального

назначения, поэтому в мониторинге терапии данным препаратом нет необходимости. Так как мелагатран, активная форма препарата, выводится почками, у пациентов с тяжелым нарушением функции почек необходима коррекция дозы. Повышение уровня печеночных трансаминаз наблюдается примерно у 8% пациентов, получающих длительную терапию. Обычно, уровень печеночных ферментов повышается спустя 6 недель - 4 месяца после начала терапии, причем это состояние протекает бессимптомно и является обратимым, даже если терапия продолжается. Как и для других прямых ингибиторов тромбина, для ксимелагатрана не найден антидот. Однако короткий период полужизни препарата снижает вероятность геморрагических осложнений. Дабигатран этексилат – еще один пероральный ингибитор тромбина, в настоящее время находящийся на стадии клинических исследований, также представляет собой пролекарство, которое превращается в активный метаболит дабигатран [11]. Предварительные результаты его использования обнадеживают, однако необходимы дальнейшие исследования для определения безопасности и эффективности данного препарата [12].

Оральные антикоагулянты

Варфарин является типичным оральным антикоагулянтом группы кумарина. Механизм антикоагулянтного эффекта препаратов данной группы одинаков, различия связаны с мощностью и продолжительностью действия препарата. Кумарины являются конкурентными ингибиторами витамина К, необходимого для образования в печени гамма-карбоксиглутаминовой кислоты. Данная аминокислота необходима для синтеза протромбина и факторов VII, IX и X (рис. 1). После начала терапии антикоагулянтный эффект препарата развивается медленно, так как для его манифестации необходимо снижение уровня коагуляционных факторов до 36-72% от нормальной плазменной концентрации. Эффект препарата можно устранить при помощи витамина К (медленно, максимальный эффект спустя только 3-6 часов) или трансфузии СЗП (быстро).

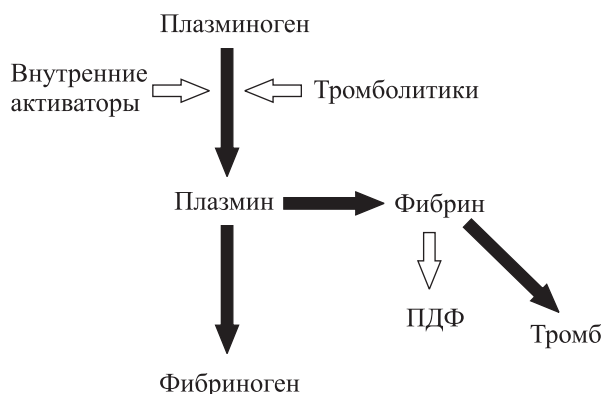
Протромбиновое время (ПВ) используется для контроля терапии варфарином. Данный показатель в настоящее время почти во всех клиниках представлен в виде МНО (Международной нормализованной отношение) – отношение между ПВ пациента и ПВ контроля, полученное при использовании стандартного (человеческого) тромбопластина. Терапевтический эффект варфарина наблюдается при МНО на уровне 2,5-3,5, хотя для пациентов с протезированными клапанами сердца рекомендуется поддерживать МНО на уровне 3,5-5,0.

Антиагреганты

Аспирин

Все НПВС влияют на функцию тромбоцитов, что обусловлено подавлением циклооксигеназы. Блокада данного фермента приводит к снижению образования не только эйкозаноидов, активирующих тромбоциты, таких как PGO_2 PGH_2 и тромбоксан, но также и ингибиторов тромбоцитов PGD_2 и PGI_2 . Все НПВС, за исключением аспирина, обратимо блокируют ЦОГ, и их антиагрегантный эффект сохраняется только при наличии препарата в плазме крови в достаточной концентрации. Эффект аспирина продолжается в течение 5-11 дней и соответствует периоду жизни тромбоцитов. Это обусловлено необратимым ацетилированием ЦОГ тромбоцитов и неспособностью последних к синтезу нового фермента. Аспирин в низких дозах широко используется при сердечно-сосудистых заболеваниях, снижая риск развития инфаркта миокарда и инсульта. Даже в дозе 40 мг в сутки аспирин вызывает максимальное подавление синтеза тромбоксана и простациклина.

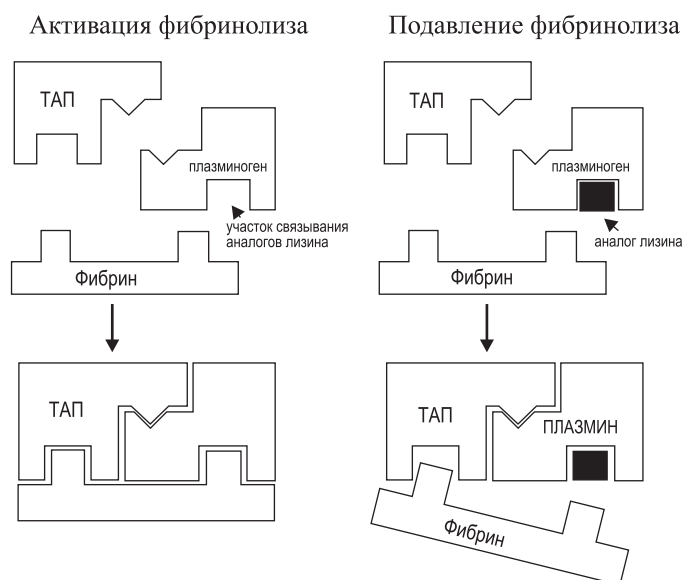
РИСУНОК 3. СИСТЕМА ФИБРИНОЛИЗА



Клопидогрель

Клопидогрель, являясь производным тиаенопиридина, действует за счет подавления АДФ-зависимой активации GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Препарат является пролекарством, поэтому начало его эффекта отсрочено. Так максимальный эффект развивается спустя 4-7 дней после начала терапии. Препарат широко применяется в комбинации с низкими дозами аспирина у пациентов с поражением коронарных артерий и цереброваскулярной патологией. Регрессия эффекта препарата после прекращения его использования происходит медленно за счет смены поколения тромбоцитов. Это также обусловлено необратимым антиагрегационным эффектом клопидогреля.

РИСУНОК 4. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ



Антифибринолитическое действие аналогов лизина. В обычных условиях фибрин связывается с определенным участком молекулы плазминогена, и в присутствии тканевого активатора плазминогена (ТАП) последний превращается в плазмин. Аналоги лизина блокируют данный участок плазминогена и предотвращают его связывание с фибрином.

Прием препарата должен быть прекращен, по крайней мере, за 7 дней до «больших» операций для предотвращения интра- и послеоперационных геморрагических осложнений. Тем не менее, период полужизни препарата в плазме относительно короткий (24 часа), так что его концентрация быстро опускается ниже уровня, при котором препарат не способен подавлять вновь образующиеся тромбоциты. В экстренных ситуациях, например, тяжелое кровотечение или срочная операция, нормальная агрегационная активность тромбоцитов может быть восстановлена при помощи трансфузии тромбоконцентрата в течение нескольких часов после последнего приема препарата.

Антагонисты GPIIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов

Гликопротеиновые GPIIb/IIIa рецепторы на поверхности тромбоцитов играют важную роль в агрегации, поэтому они получили название «финального общего пути» активации тромбоцитов.

Адгезия и агрегация тромбоцитов опосредуется через взаимодействие рецепторов с фибриногеном, в результате чего формируется мостики между соседними тромбоцитами. Антагонисты GPIIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов являются новым классом препаратов, которые все шире используются при остром коронарном синдроме и ишемии головного мозга [13].

Абсиксимаб, первый препарат данного типа, широко используемый в клинической практике, представляет собой Fab-фрагмент моноклональных антител к GPIIb/IIIa рецепторам. Вследствие своей высокой афинности препарат быстро связывается с GPIIb/IIIa рецепторами и вызывает немедленное подавление активности тромбоцитов (в течение минут). Блокада всех рецепторов осуществляется в течение 15 минут после болюсного введения абсиксимаба. Период полужизни абсиксимаба составляет 10-26 минут, однако продолжительность блокады GPIIb/IIIa рецепторов зависит от скорости появления новых тромбоцитов. Спустя 24 часа после назначения препарата 50-60% рецепторов все еще заблокированы, а абсиксимаб может быть найден на поверхности циркулирующих тромбоцитов в течение более 15 суток. Абсиксимаб пролонгирует АВС и АЧТВ.

Эптифибатид связывается с GPIIb/IIIa рецепторами в участке между IIb и IIIa цепями внеклеточной части рецептора и предотвращает его связывание с фибриногеном. Препарат также обладает быстрым эффектом и быстрой регрессией антиагрегантного действия после прекращения введения препарата. Спустя 4 часа после прекращения инфузии эптифибатида агрегационная активность тромбоцитов восстанавливается примерно до 70% от исходного уровня. Использование препаратов данного класса у пациентов с почечной недостаточностью требует снижения дозировки, так как большинство препаратов выводятся почками.

Тирофибан представляет непептидный препарат, обладающий высокой афинностью к GPIIb/IIIa рецепторам. Клиренс тирофибана значительно снижается у пациентов с почечной дисфункцией. Ламифибан – препарат для внутривенного введения, также относящийся к непептидным антагонистам GPIIb/IIIa рецепторов, обладает обратимым эффектом. Сибрафибан – пероральный препарат, который превращается в печени в активную форму.

Если клиническое состояние пациента позволяет, рекомендуется отложить выполнение операции, по крайней мере, на 12 часов после введения абсиксимаба и на 4-6 часов после назначения эпифибатида и тирофибана. Профилактическая трансфузия

тромбоконцентрата с целью предотвращения кровотечения оправдана после применения абсиксимаба, но не эффективна у пациентов, получавших эптифибатид и тирофибан. Мы не нашли литературных данных о частоте осложнений при выполнении центральной нейроаксиальной блокады при применении данных препаратов. Поэтому мы рекомендуем избегать спинальной и эпидуральной анестезии у пациентов, недавно получающих ингибиторы GPIIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов.

Тромболитики (фибринолитики)

Тромболитические препараты ускоряют и усиливают превращение плазминогена в плазмин (рис. 3). Они используются для восстановления проходимости коронарных артерий в течение 12 часов после инфаркта миокарда. Использование данных препаратов в острый период инсульта все еще вызывает споры. Стрептокиназа и урокиназа относятся к первому поколения тромболитиков. Урокиназа менее эффективна, чем стрептокиназа и ее клиническое использование ограничено. Стрептокиназа не является ферментом, данный белок вырабатывается гемолитическим стрептококком. Препарат быстро элиминируется из циркулирующей крови, так как, период полужизни стрептокиназы составляет 15 минут.

Анистреплаза представляет собой комплекс человеческого плазминогена и стрептокиназы, который можно вводить внутривенно болюсно, в то время как стрептокиназа может назначаться только в виде инфузии. Новые тромболитики, такие как альтеплаза, дюплаза, ретеплаза и ланоплаза являются рекомбинатными аналогами естественных тканевых активаторов плазминогена (ТАП). Как и для ТАП, активность данных препаратов значительно увеличивается в присутствии фибрина. Так как эти препараты больше активируют плазминоген, связанный с фибрином, чем свободный плазминоген плазмы крови, они относятся к группе селективных препаратов. Главный неблагоприятный эффект всех тромболитиков – кровотечение.

Антифибринолитики

Транексамовая кислота

Транексамовая кислота является аналогом лизина, который подавляет катализируемый плазмином разрыв поперечно связанных нитей фибрина (рис. 4). Гемостатический эффект обусловлен подавлением фибринолиза, замедлением высвобождения ТАП и усилением функции тромбоцитов. Опасения относительно неблагоприятных эффектов транексамовой кислоты связаны с возможностью патологического тромбообразования. Однако в настоящее время нет доказательств повышения тромбообразования при кратковременном назначении транексамовой кислоты.

Апротинин

Апротинин является естественным ингибитором плазмина и калликреинов. Препарат обладает эффектом только при внутривенном назначении и выводится, в основном, почками. Подавление плазмина и образование тромбина, возможно, обуславливает усиление функции тромбоцитов и остановку периперационного кровотечения. Апротинин также снижает потребность в гемотрансфузии у пациентов, принимающих аспирин. Высокие дозы апротинина при операциях на открытом сердце снижают объем периперационной кровопотери примерно на 50%, однако положительный эффект препарата у пациентов, подвергающихся трансплантации печени, не так очевиден [14].

Десмопрессин

Десмопрессин (1-деамино-8-аргинин вазопрессин, DDAVP) является синтетическим аналогом вазопрессина. Его гемостатические эффекты опосредуются через внепочечные V2 рецепторы. В течение уже 30 лет данный препарат используется в лечении болезни Виллебранда 1 типа, умеренного дефицита фактора VIII (гемофилия А) и внутреннего дефекта функции тромбоцитов. Десмопрессин повышает адгезивную способность тромбоцитов за счет механизмов, которые, хотя полностью не известны, вероятно, включают тромбоцитарный фактор фон Виллебранда и GPIIb/IIIa гликопротеиновые рецепторы. Десмопрессин укорачивает время кровотечения при его удлинении под влиянием таких препаратов, как аспирин. Десмопрессин может назначаться внутривенно, подкожно или применяться в виде интраназального спрея. Так как он не оказывает влияния на V1 рецепторы, препарат практически не обладает вазоконстрикторным эффектом. Хотя десмопрессин не снижает потребность в гемотрансфузии в кардиохирургической практике, он может применяться при уремии, уменьшая тенденцию к кровоточивости у данных пациентов, которая частично обусловлена дисфункцией тромбоцитов. Десмопрессин обладает мощным антидиуретическим действием и, хотя при его применении в клинической практике задержка жидкости в организме встречается редко, препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Литература

1. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;89:431-9.
2. Weitz J, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1843-53.
3. Nijkeuter M, Huisman Mv. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: A systemic review. *Curr Opin Pulmonology Med* 2004; 10:338-44.
4. Weitz J, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; 86: 385-91.
5. Becker RC. Hirudin-based anticoagulant strategies for patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary interventions and bypass grafting. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;10 Suppl:5968.
6. Latham P, Revelis AF, Joshi GP, et al. Use of recombinant hirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis requiring cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2000;92:263-6.
7. Kam PCA, Kaur N, Thong CL. Direct thrombin inhibitors: Pharmacology and clinical relevance. *Anaesthesia* 2005; 60: 565-74.
8. Francis CW. Direct thrombin inhibitors for treatment of heparin induced thrombocytopenia, deep vein thrombosis and atrial fibrillation. *Curr Pharm Des* 2005;11:3931-41.
9. Hyers MM. Heparin and other rapidly acting anticoagulants. *Semin Vasc Surg* 2005;18:130-3.
10. Bredberg E, Andersson MB, et al. Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 765-77.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Bullem HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103-11.
12. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1573-80.
13. Kam PCA, Egan MK. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists. *Pharmacology and Clinical Developments*. *Anesthesiology* 2002; 96: 1237-49.
14. Lentschener C, Roche K, Ozier Y. A review of aprotinin in orthotopic liver transplantation: can its harmful effects offset its beneficial effects? *Anesth Analg* 2005;100:1248-55.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОКОНЦЕНТРАТА В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Рекомендации агентства по контролю качества фармакологических препаратов Франции (AFSSAPS) 2003

Чарльз Марк Самама, Рашид Джоди, Томас Лекомпте, Натали Натан, Жан-Франк Швед – экспертная группа AFSSAPS

Пороговое количество тромбоцитов, при котором дальнейшее снижение их уровня является показанием к трансфузии тромбоконцентрата (ТК), четко не определено. Поэтому при выборе тактики следует ориентироваться на следующие факторы риска кровотечения:

- Наличие и выраженность синдрома спонтанной кровоточивости или кровотечения, вызванного минимальной травмой
- Кровотечение или потребность в гемотрансфузии во время малых операций или инвазивных процедур в прошлом
- Сопутствующая патология системы гемостаза, особенно в случае ДВС
- Изменения функции тромбоцитов, вызванные приемом препаратов или сопутствующей патологией: заболевания крови (моноклональная гаммапатия, миелодисплазия) и почек
- Гипотермия, анемия, спленомегалия
- Персистирующий шок, инфекция
- Гипертензия

Вне зависимости от риска кровотечения:

- Трансфузию ТК должен выполнять опытный специалист
- Следует обеспечить быстрый доступ к препаратам крови
- Устранимые факторы риска кровотечения должны быть скорректированы
- Рекомендуется, особенно во время хирургических операций, применять неспецифические способы остановки кровотечения (мнение экспертов)
- Следует выбирать метод, который обеспечивает оптимальный хирургический гемостаз
- Поддержание нормотермии
- Ограничение гемодилюции
- Раннее выявление геморрагического синдрома, требующего дополнительного хирургического гемостаза
- Ограниченное (строго по показаниям) использование препаратов, оказывающих влияние на гемостаз (антикоагулянтов, антиагрегантов и т. д.) [1].
- Трансфузия ТК при наличии тромбоцитопении перед операцией или инвазивной процедурой.

Инвазивные процедуры

При выполнении обычных инвазивных процедур (таких как чрескожная биопсия печени, люмбальная пункция, бронхоскопия с биопсией, фиброгастродуоденоскопия с биопсией, катетеризация крупных сосудов и т. д.) у пациентов с тромбоцитопенией рекомендуется проводить трансфузию ТК до достижения уровня тромбоцитов в крови выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ (Класс достоверности C) [2, 3]. После трансфузии ТК исследование количества тромбоцитов выполняется перед процедурой однократно. Нет необходимости в систематическом мониторинге времени кровотечения [4].

Операции

В отсутствие дисфункции тромбоцитов при их количестве выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$, вне зависимости от вида операции отсутствует риск кровотечения, обусловленный тромбоцитопенией. При уровне тромбоцитов от 50 до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ риск кровотечения вследствие различных причин невелик. Для хирургических операций, в том числе операций на сердце с использованием искусственного кровообращения, стандартное пороговое количество тромбоцитов, ниже которого возрастает риск кровотечения, составляет $50 \cdot 10^9/\text{л}$ (мнение экспертов) [5, 6].

Не существует доказательности того, что безопасный уровень тромбоцитов различен для разных видов операций.

При нейрохирургических и офтальмологических операциях на заднем сегменте глаза безопасным считается уровень тромбоцитов выше $100 \cdot 10^9/\text{л}$ [7].

Нейроаксиальная блокада

Количество тромбоцитов выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ достаточно для выполнения спинальной анестезии.

Для эпидуральной анестезии считается достаточным уровень тромбоцитов выше $80 \cdot 10^9/\text{л}$, однако следует учитывать наличие дополнительных факторов риска кровотечения, особенно перечисленных выше, а также прогрессирующий характер тромбоцитопении [8, 9].

Кроме случаев массивной гемотрансфузии, трансфузию ТК рекомендуется выполнять при кардиохирургических операциях и обширных операциях на печени (особенно трансплантация печени и портокавальное шунтирование).

Во время кардиохирургических вмешательств трансфузия тромбоцитов оправдана при количестве тромбоцитов $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ (мнение экспертов). Введение тромбоконцентрата показано также при наличии микроваскулярного кровотечения, если уровень тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ (Класс достоверности В).

При операциях на печени, в частности при ее трансплантации, терапевтическая трансфузия тромбоцитов показана при уровне $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ (Класс достоверности С). Устранение других факторов, способствующих кровотечению, таких как гиповолемия, гипотермия и анемия является необходимой составляющей терапевтической трансфузии тромбоцитов.

В акушерской практике показания для применения трансфузии тромбоцитов при обусловленной гестозом тромбоцитопении на поздних сроках беременности (тромбоцитопеническая пурпура) не определены [10] (мнение экспертов).

Если тромбоцитопения связана с синдромом HELLP или преэклампсией, трансфузию тромбоконцентрата проводят непосредственно перед кесаревым сечением, чтобы поддерживать уровень тромбоцитов не ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$, или перед вагинальным родоразрешением, если количество тромбоцитов $<30 \cdot 10^9/\text{л}$ (мнение экспертов).

При аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре происходит быстрое разрушение введенных тромбоцитов. Поэтому трансфузия тромбоконцентрата не показано, за исключением случаев опасных для жизни кровотечений (мнение экспертов). В данном

случае ее комбинируют с внутривенным введением поливалентного иммуноглобулина и высокими дозами кортикостероидов.

Трансфузия ТК при инвазивных процедурах при тромбопатиях

Гематологическая тромбопатия

Лечение конституциональной или гематологически приобретенной тромбопатии проводится с участием специалистов после углубленного обследования. При этом ни один из специфических тестов (в особенности время кровотечения) не может определить степень риска кровотечений у таких пациентов.

Лекарственная тромбопатия

Тромбопатии, связанные с приемом лекарств, в группе приобретенных относятся к наиболее часто встречающимся [1,11,12]. Основными препаратами, вызывающими данные нарушения, являются ингибиторы тромбоцитарной функции и нестероидные противовоспалительные препараты, обладающие воздействием на деятельность тромбоцитов (зависит от вида препарата и дозы) [19].

Предшествующая терапия [6]

Риск геморрагических осложнений в зависимости от принимаемых препаратов с антикоагулянтным эффектом и вида хирургического вмешательства представлен в таблице 2 в конце лекции.

Профилактика

Проведение профилактической трансфузии ТК перед инвазивными процедурами без своевременной отмены антикоагулянтной терапии не рекомендуется (мнение экспертов) [1].

Роль трансфузии

До настоящего времени нет клинических исследований, подтверждающих благоприятное воздействие трансфузии тромбоцитов в отношении снижения риска развития геморрагических осложнений (профилактическое введение) или остановки начавшегося кровотечения (терапевтическое введение) у пациентов с лекарственной тромбопатией. Однако при тяжелом кровотечении данная терапевтическая мера остается средством выбора (мнение экспертов).

Трансфузия ТК при массивной трансфузии

Существует несколько определений массивной трансфузии [13,15]:

- Замена полного объема ОЦК менее, чем за 24 часа.
- Замена 50% ОЦК и более меньше, чем за 3 часа.
- Кровопотеря более 150 мл в мин

Основные мероприятия:

- Восполнение объема крови для поддержания перфузии и оксигенации тканей.
- Устранение причины кровотечения и коррекция коагулопатии с использованием соответствующих препаратов крови.

Профилактическая трансфузия ТК, основанная на объемозамещении

Профилактическая инфузия тромбоконцентрата не показана за исключением случаев, когда происходит замещение 2 ОЦК за 24 часа (мнение экспертов)

Важно в каждом конкретном случае оценить клиническую ситуацию и причину кровотечения. Очень вероятно, хотя и не доказано, что профилактическое введение при отсутствии кровотечения практически бесполезно.

Одновременно с ТК проводят переливание свежезамороженной плазмы.

Трансфузия ТК как терапевтическая мера

Патологическая кровоточивость определяется как неконтролируемое кровотечение, не купирующееся при компрессии или электрокоагуляции тканей. Хотя клиническая оценка остается важным элементом в процессе принятия решений, ее одной недостаточно для определения показаний к гемотрансфузии.

Трансфузия свежезамороженной плазмы или ТК

Перед трансфузией следует стремиться подтвердить дефицит тромбоцитов результатами лабораторных тестов (количество тромбоцитов и уровень фибриногена).

Желательно мониторировать количество тромбоцитов и уровень фибриногена, а также начинать трансфузию препаратов крови с трансфузии ТК (мнение экспертов). Некоторые авторы предлагают использовать портативные коагулометры при кровотечении в периоперационный период [16].

Другие нарушения гемостаза, связанные с массивной гемотрансфузией

Гипотермия также оказывает влияние на систему гемостаза. Все возможные методы согревания пациента, в том числе и нагревание инфузионных растворов и препаратов крови, должны использоваться для поддержания нормотермии [17]. Падение гематокрита повышает риск кровотечения, особенно в присутствии тромбоцитопении. Трансфузию эритроцитарной массы не следует откладывать. Проблемы гемостаза, связанные с массивной гемотрансфузией, усугубляются шоком. Оптимизация гемодинамики является важной частью терапии нарушений гемостаза [18]. Если пациент с сочетанной травмой имеет черепно-мозговую травму, периоперационный контроль системы гемостаза должен быть еще более жестким (ранняя трансфузия СЗП и ТК).

В таблице 1 представлены рекомендации по трансфузии ТК с терапевтической целью на основании клинических данных и лабораторных тестов.

ТАБЛИЦА 1. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАНСФУЗИИ ТК

		Наличие клинически выраженного продолжающегося кровотечения	
		Да	Нет
Наличие аномальных значений лабораторных тестов*	Да	Принятие решения о трансфузии ТК и СЗП базируется на результатах лабораторной оценки системы гемостаза (начинать с трансфузии ТК)**	Принятие решения о трансфузии базируется на оценке факторов риска в зависимости от вида процедуры (например, в нейрохирургии Tt $100 \cdot 10^9/l$)
	Нет	Ищите другую причину кровотечения, кроме нарушений гемостаза	Нет показаний к трансфузии
		В случае массивной гемотрансфузии выполните трансфузию ТК и СЗП, если объем кровопотери превышает ОЦК (начинайте с трансфузии ТК)** Мониторинг лабораторных тестов	
	Неизвестно	Выполняйте трансфузию препаратов крови ориентируясь на наиболее вероятный тип нарушений гемостаза	Нет показаний к гемотрансфузии Повторить лабораторные тесты

*Количество тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/l$, фибриноген менее 0,5-0,8 г/л, АВС в 1,5-1,8 раза превышает референтные показатели

**Трансфузию тромбоконцентрата рекомендуется выполнять перед трансфузией СЗП. Хотя данное мнение возникло в результате обсуждения экспертов, оно не подтверждено рандомизированными исследованиями.

Для операций на сонных артериях только одно рандомизированное плацебо контролируемое исследование было посвящено изучению эффектов низких доз аспирина (75 мг), назначаемых однократно в пред- и послеоперационный период. В данном исследовании назначаемый перед операцией гепарин нейтрализовался протамином после операции.

ТАБЛИЦА 2. ПРЕПАРАТЫ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЗЫВАЮЩИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вид операции	Препараты	Период	Риск кровотечения	Класс
Операции на бедре	Аспирин 100 мг в сочетании с гепарином (с профилактической целью)	Перед операцией	Повышенный риск кровотечения и увеличение потребности в гемотрансфузии	1
	Аспирин и другие НПВС (без гепарина)	Перед операцией	Возможно увеличение риска и потребности в гемотрансфузии	3
	Аспирин (монотерапия)	После операции	Риск кровотечения и потребность в гемотрансфузии не увеличены	1
	НПВС и гепарин с профилактической целью	После операции	Риск кровотечения и потребность в гемотрансфузии не увеличены	1
	НПВС	После операции	Риск кровотечения и потребность в гемотрансфузии не увеличены	2
Операции на коленном суставе	Аспирин (монотерапия)	После операции	Риск кровотечения и потребность в гемотрансфузии не увеличены	1
	НПВС	После операции	Риск кровотечения и потребность в гемотрансфузии не увеличены	2
Кардио-хирургия	Аспирин и другие НПВС	Перед операцией	Умеренное увеличение риска и небольшое увеличение потребности в гемотрансфузии	2-4
	Абиксимаб (в комбинации с аспирином)	Перед операцией	Возможное увеличение риска и потребности в гемотрансфузии	3
	Эптитибатид, тирофибан (в комбинации с аспирином)	Перед операцией	Возможное увеличение риска и потребности в гемотрансфузии, однако выражено меньше, чем для абиксимаба	3
	Тиенопиридины	Перед операцией	Возможное увеличение риска и потребности в гемотрансфузии	4
Операции на сонных артериях	Аспирин	Перед операцией	Отсутствие увеличения риска шейной гематомы или внутричерепного кровотечения*	3
Тонзил-эктомия	НПВС, включая аспирин	Перед и после операции	Возможное повышение риска кровотечения и частоты повторных операций для обеспечения гемостаза	1-3
Офтальмо-хирургия Операции на передней камере, хрусталике роговице Операции по поводу страбизма	Аспирин	Перед операцией	Небольшое увеличение риска	2
	НПВС	После операции	Отсутствие увеличения риска	2
Интракраниальные операции	Все ингибиторы функции тромбоцитов	Перед операцией	Увеличение риска	3-4
Операции на простате через переднюю брюшную стенку Транс-уретральная резекция простаты	НПВС	После операции	Небольшое увеличение риска кровотечения без повышения потребности в гемотрансфузии	3
	Аспирин	Перед операцией	Возможное увеличение риска и потребности в гемотрансфузии	3
	Тиклопидин	Перед и после операции	Увеличение риска кровотечения и потребности в гемотрансфузии	2
	Аспирин и другие НПВС	Перед операцией	Противоречивые данные	2-3
Абдоминальная и общая хирургия	НПВС у пациентов до 75 лет	После операции в течение не более 5 суток	Отсутствие увеличения риска кровотечения и частоты повторных вмешательств для осуществления гемостаза	3
	Тиенопиридины	Перед операцией	Значительное увеличение риска кровотечения	3-4
Роды через естественные родовые пути Кесарево сечение	Аспирин	До родов	Отсутствие увеличения частоты и тяжести кровотечения во время родов	2
	НПВС	?	Отсутствие увеличения риска кровотечения	2

Литература

1. Samama CM, Bastien O, Forestier F, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 - summary statement. *Can J Anesth* 2002; 49: S26-35.
2. Cadranet JF, Rufat P, Degos E. Pratiques de la ponction-biopsie hépatique transparietale en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 77-80.
3. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104: 1025-28.
4. O'Kelly SW, Lawes EG, Luntley JB. Bleeding time: is it a useful clinical tool? *Br J Anaesth* 1992; 68: 313-5.
5. College of American Pathologists. Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994; 271: 777-81.
6. Rebutta P. Trigger for platelet transfusion. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2: 179-82.
7. Hay A, Olsen KR, Nicholson OH. Bleeding complications in thrombocytopenic patients undergoing ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 482-3.
8. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 /mm³. *Anesth Analg* 1997; 85: 385-8.
9. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anaesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-77.
10. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 731-4.
11. Patrono C. Antiplatelet strategies. *Eur Heart J* 2002; 4: A42-7.
12. Mopol EJ, Byzova MY, Plow EE. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353: 227-31.
13. Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox sanguinis* 1998; 74: 399-407.
14. Hakala P, Hiippala S, Syrjala M, Randell M. Massive blood transfusion exceeding 50 units of plasma poor red cells or whole blood: the survival rate and the occurrence of leukopenia and acidosis. *Injury* 1999; 30: 619-22.
15. Reed RL, Ciavarella O, Heimbach OM, et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 1986; 203: 40-8.
16. Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 271-9.
17. Rohrer MJ, Natale AM. Effects of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992; 20: 1402-5.
18. Hewson JR, Neame PB, Kumar N, et al. Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med* 1985; 13: 387-91.
19. Experts' conference organized as an initiative of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) on "Antiplatelet agents in the perioperative period", available on the SFAR web site (www.Sfar.org).

КАК ВЕСТИ ПАЦИЕНТА С МАССИВНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

А. Пене, Й. Мейер, Б. Цвисслер, О. Хаблер (Франкфурт, Германия)

Введение

Массивная интраоперационная кровопотеря все еще представляет большую проблему для хирургов, анестезиологов, специалистов по гемотрансфузиологии и сестринского персонала. Краеугольными камнями в данном вопросе остаются раннее распознавание массивного кровотечения, быстрое начало проведения целенаправленной терапии, обеспечение для дальнейшего ведения пациента, а также эффективное взаимодействие всей команды врачей и персонала для достижения наилучшего результата.

Специфическими терапевтическими мероприятиями являются восстановление и поддержание нормоволемии, адекватной оксигенации тканей и нормального функционирования системы гемостаза. Для предотвращения повторного эпизода кровотечения и избегания осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы нужно обеспечить нормотермию и постоянство электролитного и кислотно-основного состояний.

Определение

Массивная кровопотеря недостаточно последовательно и однозначно освещена в литературе. Не беря в расчет традиционное, связанное с гемотрансфузией (переливание около 3000 мл или 10 единиц эритроцитарной массы в течение 24 часов) определение, массивная кровопотеря имеет место при потере [1 - 3]:

- 100% ОЦК в течение 24 часов или
- 50% ОЦК за 3 часа или
- 150 мл/мин или
- 1,5 мл/кг/мин в течение, как минимум, 20 минут.

Нормоволемия

Поддержание нормоволемии является ключевым фактором в предотвращении развития геморрагического шока и тканевой гипоксии: опасность развития гиповолемического шока существует при наличии некорригированной 30% кровопотери.

В противоположность этому, здоровый организм способен перенести потерю 70% эритроцитов при условии поддержания нормоволемии путем инфузии коллоидных или кристаллоидных растворов. Достаточная тканевая перфузия может поддерживаться за счет повышения сердечного выброса, который увеличивается путем усиления венозного возврата вследствие снижения вязкости крови [4].

Какие из препаратов – коллоиды или кристаллоиды предпочтительнее использовать при кровопотере, все еще остается предметом споров. Использование только кристаллоидов требует утроенного объема инфузии относительно кровопотери ввиду значительной степени экстравазации. Вследствие этого, при использовании таких объемов кристаллоидов неизбежно формирование отека или избыточной гидратации тканей. С другой стороны, побочные эффекты использования синтетических коллоидов (декстраны, желатины, ГЭК) включают в себя анафилактические реакции, воздействие на почечные функции и систему гемостаза. Однако в настоящее время в Европе используют комбинацию этих препаратов, коллоидов и кристаллоидов.

Оксигенация тканей

Доставка кислорода

Доставка кислорода (ДК) зависит от сердечного выброса и содержания кислорода в артериальной крови, последнее состоит из кислорода, переносимого гемоглобином и кислорода, растворенного в плазме крови. Поскольку нормоволемия требуется для поддержания нормального сердечного выброса и перфузии тканей, восполнение объема с помощью обычных (не содержащих клеток) растворов ведет к разведению клеточной массы, оставшейся в сосудистом русле (дiluционная анемия), что в конечном итоге способствует падению уровня гемоглобина и содержания кислорода в артериальной крови, и соответственно, падению ДК. Однако, в физиологических условиях, ДК выше в 3 – 4 раза кислородной потребности организма, характеризующейся потреблением кислорода (ПК) в состоянии покоя. Пока ДК достаточна для поддержания потребностей организма в кислороде, ПК остается на постоянном уровне (ПК независимо от доставки кислорода, рис. 1). Когда ДК падает ниже критического уровня (ДК_{крит}), то становится недостаточной для обеспечения потребностей организма. ПК становится зависимым от ДК (ПК зависит от доставки кислорода), что может приводить к тканевой гипоксии. Таким образом, ДК_{крит} представляет из себя важный критерий толерантности организма по отношению к острой нормоволемической анемии [5].

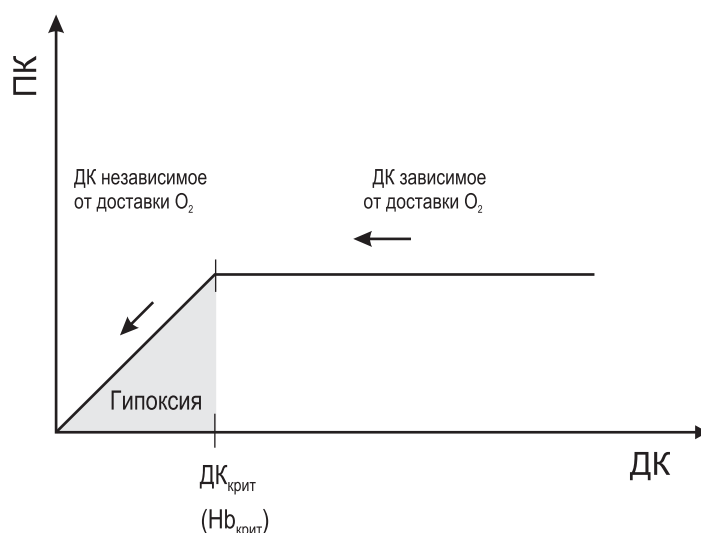


Рисунок 1. Отношения между потреблением кислорода (ПК) и его доставкой (ДК). В физиологических условиях, ДК в 3 – 4 раза превышает его потребление. Длительное время ПК может быть независимо от ДК, несмотря на падение последнего в результате развития анемии. При достижении критической концентрации гемоглобина (Hb_{крит}) происходит быстрое падение ДК, что приводит к снижению его потребления (ПК, зависимое от его доставки).

Гипероксическая вентиляция

В период кровопотери необходимо повысить содержание кислорода в крови раньше падения ДК до критического уровня. Для достижения этой цели первый шаг, который можно сделать – повышение фракции вдыхаемого кислорода (FiO₂) до 1,0 (гипероксическая вентиляция - ГВ), что позволит повысить общее содержание растворенного в плазме кислорода. В эксперименте на анестезированных свиньях с уровнем ДК, сниженным до критического путем гемодилуции, показали, что нормобарическая ГВ улучшает выживаемость в присутствии критических значений концентрации Hb 31 г/л [6]. Раннее использование ГВ с FiO₂ 0,6 оправдано для достижения более низких критических концентраций Hb (15 г/л) по сравнению с обычной вентиляцией [7].

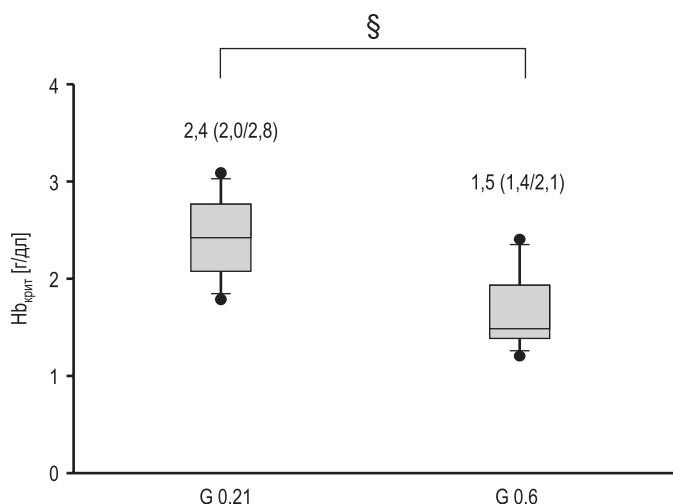


Рисунок 2. Критическая концентрация Hb (Hbкрит), достигнутая во время эксперимента на животной модели с гемодилюцией, с использованием обычной вентиляции (FiO₂ 0,21; G0,21) и ГВ с FiO₂ 0,6 (G0,6). Видно, что ГВ приводит к увеличению количества кислорода, растворенного в плазме, что увеличивает ДК тканям. Наблюдаемый эффект отсрочки наступления потребления кислорода, зависящего от его доставки, обусловлен снижением Hbкрит в группе G0,6 ($p < 0,05$ G0,21 против G0,6).

Трансфузия эритроцитарной массы (ЭМ)

Повышение уровня содержания кислорода в артериальной крови может быть достигнуто путем трансфузии ЭМ, при этом должно быть совпадение эритроцитов по системам АВ0 и Rh. Кроме того, рекомендуется переливать ЭМ, обедненную лейкоцитами (ЭМОЛТ), для снижения риска возникновения полиорганной недостаточности в результате высвобождения цитокинов. В случае предстоящего хирургического вмешательства с предполагаемой массивной кровопотерей служба крови должна быть оповещена заранее для подбора крови соответствующей группы и резус-принадлежности до момента начала операции. В случае массивной интраоперационной кровопотери в условиях срочного оперативного пособия возможно переливание ЭМ 0(I) группы, до того момента, пока не будет подготовлена ЭМ, соответствующая группе крови больного. Время необходимое для определения группы крови, ее заказа на станцию переливания, доставки, определения и начала переливания варьирует, но в среднем занимает от 45 до 60 минут. Отсюда очевидно, что для сокращения этого времени необходимо эффективное взаимодействие между операционной бригадой и сотрудниками станции переливания крови.

Переливание одной единицы ЭМ взрослому весом 70 кг обычно повышает концентрацию Hb на 10 г/л и гематокрита на 3%. При переливании крови важно поддерживать концентрацию гемоглобина на уровне 60 г/л у практически здоровых пациентов и выше 80 – 100 г/л у пациентов с повышенным риском осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы [8].

Хотя здоровые пациенты могут быть толерантны к снижению гемоглобина до 60 г/л, тем не менее, дальнейшее его снижение необходимо устранять. Во-первых, скорость кровопотери может превышать скорость вливания ЭМ; при параллельном назначении инфузионных сред это может вызвать дилуционную анемию с падением ДК ниже критического уровня. Таким образом, пограничной границей уровня гемоглобина является 60 г/л. Во-вторых, эритроциты содержат на своей мембране фосфолипиды с прокоагулянтной активностью, что говорит об участии эритроцитов в системе ге-

мостаза [9]. В-третьих, поврежденная транспортная функция клеток красной крови в ЭМ может потребовать достижения концентрации выше 60 г/л для обеспечения адекватной ДК. Так называемое повреждение от хранения ЭМ ввиду наличия анаэробной среды и развития ацидоза повышает ригидность мембраны эритроцитов, вызывает гемолиз, что сокращает продолжительность жизни клеток. Кроме того, низкое содержание АТФ и снижение количества 2,3-ДФГ повышает сродство гемоглобина к кислороду и уменьшает экстракцию кислорода в тканях. Обычно транспорт кислорода в ЭМ восстанавливается через 36 – 48 часов после их переливания. Недавно проведенные исследования 57 пациентов, подвергшихся процедуре переливания ЭМ, хранившейся менее 8 дней, не показали различий в уровне заболеваемости и смертности по сравнению с теми пациентами, кому переливали ЭМ обычных сроков хранения [10].

Сохранение клеток как альтернатива трансфузии эритроцитарной массы

Гемотрансфузия компонентов крови очень часто связана с риском для пациента (ошибка при определении группы, перенос инфекционных заболеваний, иммуномодуляция, ОПЛ, вызванное переливанием крови и т.д.) [11]. Тем не менее, стоимость препаратов крови продолжает неуклонно расти вследствие несоответствия между числом доноров и реципиентов. Для снижения, как стоимости, так и числа возможных осложнений необходимо ограничить до минимума число переливаний аллогенной крови, даже в случае массивной интраоперационной кровопотери.

Переливание аллогенных сохраненных клеток крови – это высокоэффективный метод, позволяющий снизить необходимость проведения гемотрансфузии при интраоперационной кровопотере. Обычно кровь, потерянная пациентом, аспирируется через трубку, промытую гепарином в резервуар коллектора. Эритроциты отделяются путем центрифугирования и последующей промывки 0,9% физиологическим раствором, в то время как вредные компоненты, такие как фибрин, микроагрегаты, осколки клеток, жир, свободный Hb и гепарин, удаляются. В зависимости от режима отмывания, уровень гематокрита в сохраненных клетках варьирует от 55 до 80% [12].

Качество сохраненной крови превосходное: в сравнении со стандартно заготовленной ЭМ, свежесохраненная кровь имеет более низкое сродство к кислороду, связанное с наличием более физиологического рН и высокого содержания АТФ и 2,3-ДФГ. Однако, производители устройств для сохранения клеток установили ряд противопоказаний (Табл. 1).

Все эти противопоказания были рассмотрены в литературе. Доказано, что облучение концентрата клеток, забранных у больных со злокачественными заболеваниями, является безопасным и надежным методом полного уничтожения опухолевых клеток [13]. Другие авторы в своих работах предлагают использовать комбинацию устройств для сохранения клеток крови (селлсейверов) и лейкоцитарных фильтров (PAL) для удаления бактерий и злокачественных клеток из сохраненной крови [14]. Комбинация селлсейвер + фильтр PAL применима даже в акушерской практике. Недавно проведенное исследование показало, что лейкоцитарные фильтры эффективно удаляют сквамозные клетки и другие составляющие амниотической жидкости из сохраненной крови больных во время кесарева сечения [15]. Тем не менее, в данной ситуации ретрансфузия сохраненной крови чревата возникновением резус иммунизации, что может потребовать адекватных профилактических мероприятий. Кроме того, эффективность PAL – фильтров должна быть изучена в ситуации, когда необходимо быстро восполнить массивный объем кровопотери. Фильтр, помещенный в контур трансфузионной системы, повышает ее сопротивление, приводя к замедлению потока.

ТАБЛ. 1. СПИСОК ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО СОХРАНЕНИЯ КЛЕТОК (ИЗ [25])

Фармакологические агенты	Факторы свертывания
	Использование растворов для местного применения
	Метилметакрилат
Загрязняющие вещества	Мочевина
	Жир
	Содержимое желудка
	Инфекционные агенты
	Амниотическая жидкость
Беременность	
Гематологические расстройства	Серповидноклеточная анемия
	Талассемия
Разное	Оксись углерода (при использовании электроножа)
	Катехоламины (феохромоцитома)
	Оксиметазолин

Необходимо всегда принимать во внимание те противопоказания, которые определены производителем и оценивать отношение индивидуальный риск/положительные эффекты.

Коагуляция

Физиология

Одной из основных целей адекватного ведения пациента с кровопотерей является поддержание нормальной функции системы гемостаза, поскольку нарушения гемостаза сами по себе могут приводить к возникновению диффузного кровотечения и увеличивать кровопотерю. Во время массивной гемотрансфузии функция системы гемостаза повреждается в результате:

- Разведения тромбоцитов и факторов свертывания, оставшихся в кровеносном русле (дильуционная коагулопатии)
- Гипотермии и ацидоза
- ДВС – синдрома (например, у пациентов со скелетной травмой)

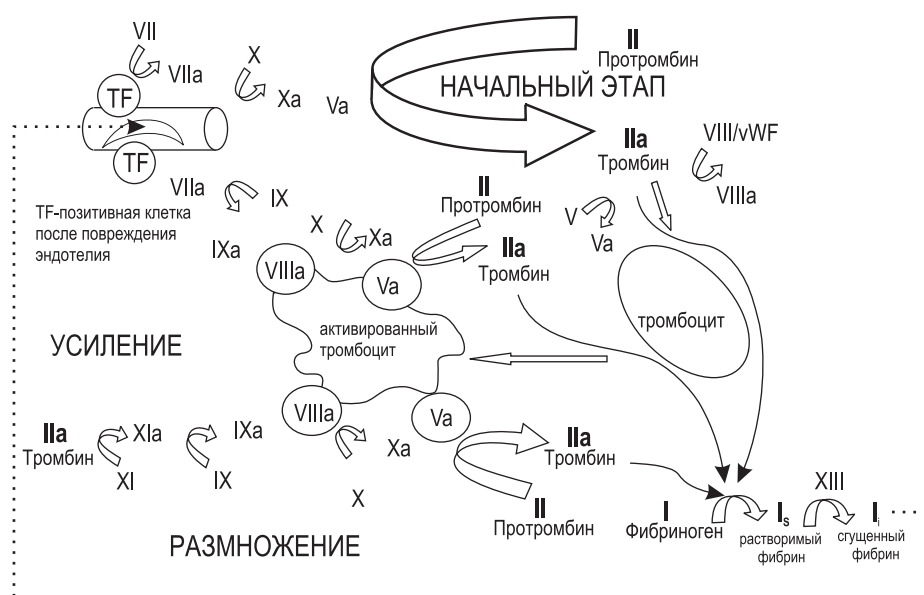


Рисунок 3. Современная модель коагуляционного каскада, включающая в себя три стадии образования тромбина (начальный этап, усиление и размножение) с последующим формированием фибрина и стабилизацией фибрин – полимера.

В настоящее время понимание коагуляционного каскада базируется на рассмотрении взаимодействия между тромбоцитами и факторами коагуляции. В начальной фазе комплекс, состоящий из тканевого фактора (ТФ), расположенного на эндотелии, при его повреждении активирует тромбин, совместно с VIIa, Xa и Va факторами. Тромбин активирует Va и VIIa факторы, и дальше выступает в роли мощного активатора тромбоцитов. В активированных тромбоцитах, IXa фактор (активированный комплексом ТФ/VIIa-фактор) увеличивает содержание тромбина через активацию Xa фактора (эффект усиления). Продукция тромбоцитами тромбина поддерживается так называемым размножением, сцепленным с активацией XI фактора (см. рис 4). Тромбин полученный таким образом (начальный этап, усиление и размножение) в конце концов способствует превращению фибриногена в фибрин, который стабилизируется при участии XIII фактора, участвующего также в обеспечении нормального гемостаза [16].

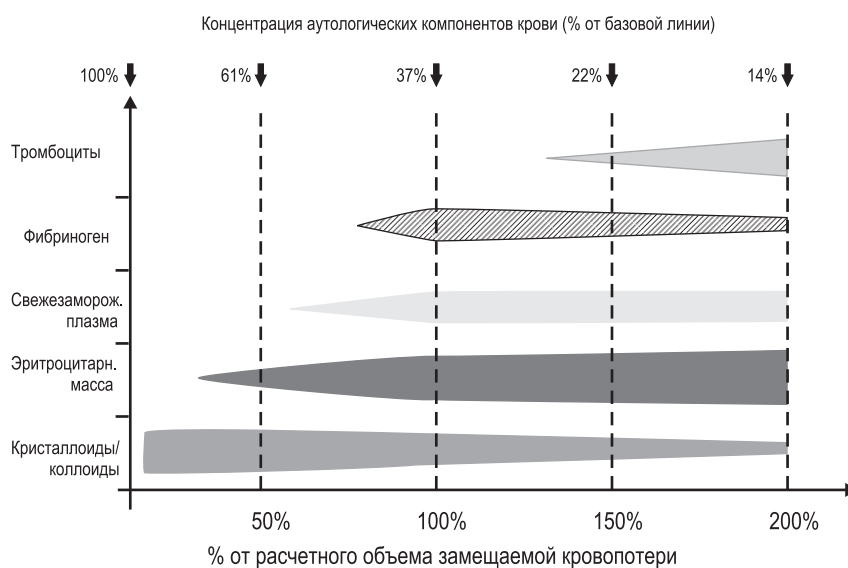


Рисунок 4. Трансфузионная терапия при кровотечении. При условии продолжающегося кровотечения содержание компонентов аутологичной крови (т.е. ЭМ, факторов коагуляции, тромбоцитов) снижается на 14% по сравнению с начальным уровнем после переливания 2-х объемов ОЦК.

Дилузионная коагулопатия (ДК)

После переливания объема, равного одному ОЦК, концентрация плазменных факторов коагуляции снижается на 37% от начальных значений (дилузионная коагулопатия). Первым в данной ситуации снижается содержание фибриногена, таким образом, тяжесть ДК может быть оценена по концентрации фибриногена, если отсутствуют другие причины, способствующие его снижению (например, ДВС - синдром) [1].

Оценка коагуляционного гемостаза у пациента с массивным кровотечением

Оценку коагуляционного гемостаза обычно осуществляют с помощью стандартных лабораторных тестов. Используются такие параметры, как протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, активность антитромбина III (АТ III), содержание продуктов деградации фибрина (Д-димер). Кроме того, для общей оценки функции коагуляционного гемостаза можно определить активированное время свертывания (АВС).

Количество тромбоцитов можно быстро определить с помощью автоматического подсчета. При массивной кровопотере трудно предсказать разрушение тромбоцитов до тех пор, пока незрелые тромбоциты будут высвобождаться из селезенки, костного мозга и легких. Сниженное количество тромбоцитов при массивном кровотечении указывает на то, что компенсаторные возможности организма истощены, отражая тяжелую степень дилузионной коагулопатии и необходимость к переливанию тромбоцитов (см. ниже). Тем не менее, само по себе снижение количества тромбоцитов не позволяет сделать выводы о функции тромбоцитов или активности факторов свертывания, не являясь специфическим индикатором развития дилузионной коагулопатии [17].

Физиологические значения АЧТВ или ТВ (МНО) являются одними из ключевых показателей при оценке коагуляционного гемостаза у пациента. Однако в случае тяжелого кровотечения необходимо внести некоторые поправки. Во-первых, их значения всегда сообщаются со значительной задержкой, ввиду некоторой отдаленности лаборатории от операционной. Для получения значений ТВ, характерных для данного периода времени и состояния пациента, необходим постоянный мониторинг. Во-вторых, для проведения общепринятых тестов для ТВ и АЧТВ необходимо выполнение стандартных условий (т.е. температура 37°C, pH 7,4). Однако, у пациентов с массивным кровотечением нередко развивается гипотермия и ацидоз, поэтому значения ТВ и АЧТВ будут отличаться от физиологических, полученных в тесте-in vitro. В-третьих, ТВ и АЧТВ могут лишь дать представление о скорости ферментных реакций в плазматическом коагуляционном каскаде, несмотря на реальную эффективность системы гемостаза, представленную, например, устойчивостью тромба.

В дополнение к стандартным тестам, с целью более детального изучения коагуляционного гемостаза может использоваться тромбоэластография (ТЭГ). Применительно к клиническим условиям, ТЭГ может предоставить необходимую информацию в течение 10 минут.

Удлинение ТВ и АЧТВ в совокупности со сниженным уровнем фибриногена указывают на возможное развитие ДВС-синдрома. Острое удлинение фибринолиза, как более специфичный параметр, может быть установлено с помощью ТЭГ.

Лечение коагулопатии

Как уже упоминалось выше, эритроциты вносят свой вклад в систему гемостаза, так что адекватный уровень гематокрита – необходимое условие для назначения гемостатиков. Оптимальная концентрация гемоглобина, необходимая для поддержания адекватного гемостаза точно неизвестна, однако она должна быть выше, чем критическая концентрация гемоглобина, необходимая для поддержания адекватной доставки кислорода [17].

Начальный этап лечения недостаточности факторов свертывания заключается в переливании свежемороженой плазмы (СЗП), содержащей все основные факторы свертывания, белки плазмы и ингибиторы в физиологических концентрациях. Переливание одной единицы СЗП (объем около 250 – 300 мл) пациенту весом 70 кг обычно повышает ТВ на 5 – 6% и АЧТВ на 1%. Рекомендуются большая начальная доза СЗП (5 – 20 мл/кг) с целью достижения и поддержания концентрации факторов свертывания на уровне выше критического [3].

При развитии дилуционной анемии параллельно снижается уровень фибриногена. После переливания 1,5 объемов крови фибриноген снижается до концентрации 1 г/л, что вызывает удлинение ТВ [1]. В то время как трансфузия 15 мл/кг СЗП увеличивает активность факторов свертывания на 8 – 10%, необходим в два раза больший объем СЗП для увеличения концентрации фибриногена на 5 г/л, так как концентрация фибриногена в СЗП составляет в среднем 120 мг/дл [18]. В связи с этим, у пациента с массивной кровопотерей одной лишь трансфузии СЗП для поддержания нормальной концентрации фибриногена может быть недостаточно. В данной ситуации предпочтение должно быть отдано переливанию концентрата фибриногена. Рекомендованные производителем дозы составляют 2 – 4 г, максимальная суточная доза – 8 г. Альтернативным источником фибриногена является криопреципитат, комбинация фибриногена, факторов VIII и XIII, а также фактора фон Виллебранда. Криопреципитат может использоваться в качестве средства для поддержания адекватного коагуляционного гемостаза при массивном кровотечении, однако в континентальной Европе данный препарат недоступен.

Другой терапевтический подход предполагает восполнение факторов свертывания путем использования концентрата протромбинового комплекса (КПК), состоящего из тромбоцитов, факторов II, VII, X и IX. Кроме того, КПК содержит протеины C, S и Z, гепарин и антитромбин III (АТ III). Основной целью при использовании КПК должно быть поддержание АЧТВ на уровне, равном 50 – 100% от нормального [18].

Хотя повреждение тромбоцитов предсказать достаточно трудно, у большинства из пациентов с массивным кровотечением развивается тромбоцитопения после переливания удвоенного ОЦК [3]. При обширных оперативных вмешательствах нижняя граница уровня тромбоцитов не должна быть ниже 50000. При интракраниальных вмешательствах рекомендуется поддержание количества тромбоцитов на уровне более 100000 [8]. Таким образом, для поддержания оптимального количества тромбоцитов можно использовать переливание тромбоконцентрата. Переливание одной единицы увеличивает количество тромбоцитов на $5000 \times 10^9/\text{л}$. Хотя рекомендуется переливать препарат, совместимый по системе АВО с кровью реципиента, в экстренных случаях данным обстоятельством можно пренебречь ввиду незначительной антигенной активности тромбоцитов [19]. Кроме того, необходимо проводить профилактику резус конфликта у женщин детородного периода с отрицательным резус-фактором после переливания резус положительного тромбоконцентрата.

Одним из многообещающих новых препаратов для лечения расстройств гемостаза является рекомбинантный активированный фактор VII (rVIIa), который используется, в частности, для лечения больных гемофилией. rVIIa связывается с тканевым фактором (ТФ) и активированными тромбоцитами, что приводит к усилению продукции тромбина («тромбиновый взрыв»). Поскольку ТФ выделяется только эндотелием поврежденного сосуда, его прокоагулянтный эффект ограничен областью повреждения и не распространяется на системную циркуляцию [16]. При попытке фармакологической коррекции нарушений гемостаза, назначение rVIIa должно быть как можно более ранним, поскольку при выраженных и глубоких нарушениях гемостаза данный препарат может оказаться неэффективным [20].

Антифибринолитические агенты (транексамовая кислота, аprotинин) ингибируют, соответственно, активацию плазминогена и активность пламина. Профилактическое использование данных препаратов в кардиохирургии и при трансплантации печени позволяет снизить кровопотерю [16].

В случае развития ДВС-синдрома усиление фибринолиза может купироваться путем назначения антитромбина III (АТ III) и восстановления активности антикоагулянтных механизмов. Активность АТIII должна поддерживаться на уровне 80 – 100%.

Поддержание температуры тела и водно–электролитного баланса организма

Гипотермия

Быстрое переливание большого объема крови обычно вызывает развитие гипотермии. Переливание 7 литров жидкости с температурой 4°C (температура хранения эритроцитарной массы) снижает центральную температуру тела на 4°C. Гипотермия ухудшает функции тромбоцитов и замедляет активность ферментов коагуляционного каскада на 10% на каждый градус падения температуры. Кроме того, гипотермия ухудшает производительность сердца, транспорт кислорода (кривая диссоциации оксигемоглобина смещается влево), а также элиминацию препаратов печенью. Эти нежелательные эффекты подтверждают важность согревания пациента (например, с использованием специальных одеял) и инфузионных сред вместе с препаратами крови, переливаемых пациенту.

Водно-электролитный баланс организма

В зависимости от сроков хранения эритроцитарной массы (ЭМ) в ней происходит процесс гемолиза, приводящий к увеличению содержания калия. Возникшая в результате этого гиперкалиемия может потребовать фармакологической коррекции.

В дополнение к этому, кислая среда ЭМ и расстройства микроциркуляции могут привести к развитию ацидоза различной степени тяжести. Возникающая ацидемия приводит к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, снижению чувствительности адренорецепторов и дополнительному повреждению системы гемостаза, поскольку для факторов свертывания оптимальным считается pH 7,4. Ацидоз необходимо корректировать путем коррекции параметров вентиляции и, если необходимо, введением буфера (сода).

Кроме того, при переливании препаратов крови пациент получает большое количество цитрата, который используется в качестве антикоагулянта в процессе заготовки всех препаратов крови, содержащих плазму. При ионизации кальция цитратом может

развиться временная гипокальциемия. При необходимости, можно назначить кальций, однако следует помнить о том, что связанный кальций будет доступен после метаболизма цитрата в организме.

Выводы

Массивное кровотечение является комплексной проблемой, требующей мультидисциплинарного подхода, работы в команде и координирования действий, а также строгой иерархической последовательности в назначении препаратов (см. рис.4). Это подразумевает восстановление и поддержание нормоволемии, кислородной емкости крови и оксигенации тканей, а кроме того, адекватной функции системы свертывания и постоянства температуры и водно-электролитного баланса организма.

Литература

1. Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apheresis Sci* 2002; 27 (1): 83-92.
2. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000; 85 (3): 487-491.
3. Hiippala S. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl. 2): 399-407.
4. Messmer K, Sunder-Plassmann L. Hemodilution. *Prog Surg* 1974; 13: 208-245.
5. Habler OP, Pape A, Meier JM, Zwissler B. Perioperative limits of anaemia. 2005; 6RC2: 179-183.
6. Meier JM, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wolkhammer S, Habler OP. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004; 100 (1): 70-76.
7. Pape A, Meier J, Kertscho H, Steche M, Laout M, Schwerdel F, Wedel M, Zwissler B, Habler OP. Hyperoxic ventilation increases the tolerance of acute normovolemic anaemia in anesthetized pigs. *Crit Care Med* 2005, In press
8. Weiskopf RB. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84 (3): 732-747.
9. Peyrou V, Lormeau JC, Hérault JP, Gaich C, Pflieger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost* 1999; 81 (3): 400-406.
10. Herbert JM, Chin-Yee I, Fergusson D, Blajchman M, Marneau R, Clinch J, Olberg B. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. *Anesth Analg* 2005; 100 (5): 1433-8.
11. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000; 93 (1): 242-255.
12. Dai B, Wang L, Djaiani G, Mazer CD. Continuous and discontinuous cell-washing autotransfusion systems. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18 (2): 210-217.
13. Hansen E, Bechmann V, Altmeppen J. Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective? *Transfus Apher Sci* 2002; 27 (2): 153-157.
14. Waters JH. Indications and contraindications of cell salvage. *Transfusion* 2004; 44 (12 Suppl): 40S-44S.
15. Waters JH, Biscotti C, Potter PS, Phillipson E. Amniotic fluid removal during cell salvage in the cesarean section patient. *Anesthesiology* 2000; 92 (6): 1531-1536.
16. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93 (2): 275-287.
17. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: Pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004; 51 (4): 293-310.
18. Blauhut B. Indications for prothrombin complex concentrates in massive transfusions. *Thromb Res* 1999; 95 (4 Suppl 1): S63-S69.
19. Lin Y, Callum JL, Coovadia AS, Murphy PM. Transfusions of ABO-nonidentical platelets is not associated with adverse clinical outcomes in cardiovascular surgery patients. *Transfusion* 2002; 42 (2): 166-172.
20. Clark AD, Gordon WC, Walker ID, Tait RC. "Last-ditch" use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective. *Vox Sang* 2004; 86 (2): 120-124.

АНЕСТЕЗИЯ И АНАЛЬГЕЗИЯ ПРИ ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМЕ

Бернард Рили (Ноттингем, Великобритания)

Введение

В Северной Америке один из четырех случаев летальных исходов, вызванных травматическими повреждениями, связан с торакальной травмой [1]. Тупая травма более распространена по сравнению с проникающей, но в обоих случаях могут развиваться нарушения функции дыхания, связанные с нарушениями со стороны грудной клетки, дыхательных путей или легочной паренхимы. Возможные механизмы повреждения включают ушиб (контузию), переломы ребер, разрывы, проникающие повреждения, а также термическое или химическое ингаляционное поражение. Взрывная травма, термическое или химическое повреждение легких приводит к тканевому повреждению легких, которое может быстро прогрессировать в острое повреждение легких (ОПЛ) или острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Ушиб легких может также быть связан с взрывной или тупой травмой, вызывающей компрессионное повреждение. В обоих случаях энергия, переданная легочной ткани, вызывает локализованный интерстициальный отек и кровотечение. Распределение повреждения не подчиняется анатомическим границам сегментов легких и напрямую отражает область повреждения грудной клетки. Торакальная травма является относительно частым поражением и встречается у 17% пациентов с тяжелой сочетанной травмой (Шкала тяжести повреждений > 15). Кровотечение в альвеолы и повреждение паренхимы максимально выражены в первые 24 часа после травмы, в то время как гипоксемия и гиперкапния достигают максимума приблизительно 72 часа спустя [2].

Хотя торакальная травма относительно распространенный вид повреждения, частота изолированного повреждения, требующего торакотомии, невелика. Межреберное плевральное дренирование необходимо у приблизительно 18% пациентов, а торакотомия требуется в 2,5% случаев. Общая летальность составляет около 9%. Независимыми факторами, предсказывающими неблагоприятный исход, являются низкая оценка по шкале комы Глазго, возраст, наличие проникающего повреждения груди, переломы длинных костей, переломы более чем пяти ребер, а также повреждение печени и селезенки.

Оценка перед проведением анестезии

В неотложной терапии при торакальной травме следует руководствоваться стандартными рекомендациями по Квалифицированному поддержанию жизни при травме (ATLS), ставящих своей целью выявление наиболее опасных для жизни повреждений в порядке нарастания их опасности. Кислород в высокой концентрации назначается всем пострадавшим с торакальной травмой. При сохранении гипоксемии может быть полезным создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР). При наличии какого-либо нарушения целостности дыхательных путей СРАР будет сопровождаться развитием хирургической эмфиземы.

Повреждения, подлежащие выявлению во время предоперационного осмотра

Существует 12 типов летальных или потенциально летальных торакальных нарушений:

- Обструкция дыхательных путей
- Напряженный пневмоторакс
- Открытый пневмоторакс
- Массивный гемоторакс
- Флотационное повреждение
- Тампонада сердца
- Травматический разрыв аорты
- Трахеобронхиальный разрыв
- Ушиб (контузия) миокарда
- Разрыв диафрагмы
- Разрыв пищевода
- Ушиб (контузия) легочной ткани

Обструкция дыхательных путей

Повреждение гортани или трахеи в результате тупой или проникающей травмы может быть настолько серьезным, что пациент погибает на месте происшествия. При нарушении целостности дыхательных путей общей анестезии должно предшествовать надлежащее восстановление их проходимости. В настоящее время чаще используется фиброоптическая интубация, нежели прямая ларингоскопия в условиях местной анестезии [4].

Напряженный пневмоторакс

- Диагноз напряженного пневмоторакса в большей мере основывается на клинических, чем на рентгенологических признаках:
- Отсутствие дыхательных шумов
- Высокий (сверх-резонирующий) перкуторный звук
- Нет движения грудной клетки
- Отклонение трахеи от поврежденной стороны
- Набухание шейных вен (может не наблюдаться при гиповолемии)
- Тяжелая одышка, тахикардия и гипотензия

deviationНеобходимо выполнение немедленной декомпрессии путем установки канюли с широким просветом во втором межреберном промежутке с пораженной стороны. Этим достигается декомпрессия грудной клетки и восстановление нормального положения средостения. Требуется установка простого межреберного дренажа. В случаях, когда напряженный пневмоторакс развивается во время анестезии, возникают трудности с проведением искусственной вентиляции, что связано с повышением внутригрудного давления. При вентиляции, контролируемой по давлению, будет наблюдаться прогрессивное снижение дыхательного объема и «обструктивная» форма капнографической кривой ($etCO_2$). На фоне вентиляции, контролируемой по объему, отмечается быстрый рост пикового давления в дыхательных путях с риском несостоятельности ИВЛ. Декомпрессия с помощью иглы менее эффективна в устранении напряженного пневмоторакса при вентиляции с положительным давлением, поскольку каждый доставленный дыхательный объем гораздо выше объема, который может быть сброшен через канюлю большого диаметра. В этом случае требуется выполнить торакостомию в стандартной точке установки дренажа. После этого дренаж устанавливается как обычно. Простой пневмоторакс должен дренироваться перед анестезией по выбору. Даже в случае установленного плеврального дренажа избегайте использования закиси азота и следите за возможным перегибанием или непроходимостью дренажа, ведущим к повторному нарастанию пневмоторакса. Межреберные дренажи обычно устанавливаются между средней и передней подмышечными линиями на уровне 4-5 межреберного промежутков [5].

Открытый пневмоторакс

Любое отверстие в грудной стенке, превышающее $2/3$ диаметра трахеи позволяет воздуху преимущественно выходить через дефект, нежели через естественные дыхательные пути. Это приводит к развитию парадоксального дыхания со спадением легкого на стороне повреждения во время вдоха, колебания средостения и так называемое маятникообразное (pendulum) движение воздуха между поврежденной и интактными сторонами. Следствием этих нарушений являются повышенное внутрилегочное шунтирование, сниженный венозный возврат, а также прогрессирующая гипоксемия и гиперкапния. Интубация и вентиляция с положительным давлением быстро устраняют создавшиеся проблемы. Первая неотложная помощь включает ингаляцию кислорода, перевязку раны и установку плеврального дренажа. Рутинная торакотомия обычно не требуется, за исключением случаев, когда рана очень велика [6].

Флотационное повреждение грудной клетки

Развивается когда два или более ребер сломаны в двух или более местах. Чем больше число вовлеченных ребер, тем больше площадь подвижного участка, который более не связан с неповрежденными костными структурами грудной клетки. Флотирующий участок движется парадоксальным образом, втягиваясь внутрь при вдохе и выступая наружу во время выдоха. Энергия травматического воздействия, вызвавшего флотационное повреждение, весьма значима и часто передается на легочную ткань с развитием выраженного ушиба легкого. Интубация и вентиляция с положительным давлением позволяет стабилизировать подвижный сегмент за счет внутреннего шинирующего эффекта и корректировать гипоксемию, возникшую на фоне контузии, и гиперкапнию, развивающуюся вследствие гиповентиляции. Такие повреждения часто сопровождаются выраженными болями: пациенты крайне боятся движений, кашля или глубокого дыхания. Применение масочной вентиляции с непрерывным положительным давлением (СРАР) и эпидуральной анестезии может позволить избежать вентиляции у некоторых пациентов. Некоторые медицинские центры придерживаются тактики оперативной фиксации больших флотирующих сегментов. Малый пневмоторакс не всегда выявляется на рентгенограмме и может нарастать или переходить в напряженный во время вмешательства. Не используйте закись азота и устанавливайте плевральный дренаж с профилактической целью, особенно, если оперативное вмешательство, вероятно, будет длительным или грудная клетка будет малодоступна для манипуляций во время операции [7].

Массивный гемоторакс

Каждая плевральная полость (гемиторакс) взрослого может вместить 1,5 литра крови в случае кровопотери, развивающейся из межреберных сосудов, легочных артерий или вен, надрывов медиастинальных сосудов или проникающего ранения сердца. Массивный гемоторакс может несколько напоминать по клинической картине напряженный пневмоторакс, но перкуссионный звук становится тупым, а не резонирующим. Выбор и дозировка препарата для индукции анестезии определяется тяжестью шока и наличием какой-либо сопутствующей патологии. Для быстрого и безопасного восстановления проходимости дыхательных путей на начальном этапе должна быть использована однопросветная интубационная трубка. Если впоследствии потребуются торакотомия и однологочная вентиляция, в более спокойной обстановке может быть установлена двухпросветная интубационная трубка. Перед установкой плеврального дренажа необходимо обеспечить качественный венозный доступ. По мере дренирова-

ния плевральной полости место кровотечения перестает сдавливаться с возможным возобновлением кровотечения. При полном заполнении плеврального дренажа он вновь пережимается с немедленным выполнением торакотомии. Торакотомия может быть необходима, если дренажная кровопотеря превышает 250 мл/час, или в случаях, когда состояние пациента продолжает ухудшаться несмотря на инфузионную терапию. Закрытая система плеврального дренирования дает возможность проведения аутогемотрансфузии. Проникающие ранения, расположенные медиальнее среднеключичной линии спереди или медиальнее лопатки сзади, опасны в связи с ростом частоты повреждений сердца, крупных сосудов или лимфатических структур [8].

Тампонада сердца

Тампонада сердца в большинстве случаев наблюдается при проникающих повреждениях. Объем перикардального пространства мал, а перикардиальный мешок состоит из фиброзных структур и относительно мало растяжим. По мере того как происходит накопление крови, наблюдается снижение венозного возврата в связи со сдавлением предсердий и сердечный выброс падает. Диагностика затруднительна, поскольку два из трех признаков триады Бека (Beck): повышение яремного венозного давления и приглушение сердечных тонов часто упускаются из вида, а третий – гипотензия – не является специфичным признаком. Парадоксальный пульс может наблюдаться и при других нарушениях, но признак Куссмауля (Kussmaul) – повышение яремного венозного давления на вдохе во время спонтанного дыхания имеет диагностическую ценность. Обычно диагноз устанавливается на основании механизма повреждения, положения раны и низкого сердечного выброса в отсутствие гиповолемии или напряженного пневмоторакса. Эхокардиографическое исследование обеспечивает точную диагностику тампонады. Аспирация 15-20 мл крови из полости перикарда может сопровождаться немедленным улучшением сердечного выброса. При стандартной хирургической перикардиотомии при проведении анестезии используется однопросветная трубка. Обязательным является мониторинг центрального венозного давления – его значение неопределимо для диагностики рецидива тампонады в послеоперационном периоде [9].

Анестезии при реанимационной торакотомии

Проникающие повреждения сердца могут быстро привести к остановке кровообращения. В избранных случаях проведение торакотомии в условиях приемного покоя позволяет осуществить хирургическую остановку кровотечения из сердца и провести эффективные реанимационные мероприятия. Для интубации используется однопросветная трубка с вентилицией 100% кислородом. Пациенты с травматической остановкой кровообращения не требуют индукции анестезии перед выполнением интубации и торакотомии. В случае гипотензии у пациентов в сознании применяется модифицированная быстрая последовательная индукция. Индукция анестезии может сопровождаться выраженным падением артериального давления, в связи с чем необходимо внимательно относиться к выбору индукционного агента. Следует использовать кетамин и/или опиоиды (фентанил или суфентанил). Поддержание анестезии может осуществляться путем инфузии или болюсного дробного введения внутривенных анестетиков. В течение всего периода стабилизации необходима миорелаксация. Устранение напряженного пневмоторакса должно быстро выполняться путем выполнения торакостомии с обеих сторон. Необходимо помнить, что в случае двухстороннего напряженного пневмоторакса классические признаки этого состояния могут отсутствовать. В связи с этим во всех случаях травматической остановки кровообращения подразумевается на-

личие двухстороннего напряженного пневмоторакса, при этом декомпрессия должна обязательно выполняться с обеих сторон.

Выполнение дренирования плевральной полости с обеих сторон имеет свои преимущества, поскольку позволяет выявить значимое кровотечение и быстро распознать, с какой стороны грудной клетки оно развилось. Наконец, это позволяет решить вопрос о необходимости срочной торакотомии. В основе лечения массивного торакального кровотечения лежит хирургический гемостаз, а не проведение инфузионной терапии. Активная инфузионная терапия перед хирургической остановкой кровотечения ухудшает исходы при проникающих торакальных повреждениях. В отсутствие ответа на небольшую (500 мл) инфузионную нагрузку, назначение инфузионных сред должно быть приостановлено до достижения хирургического контроля кровотечения.

Как только кровотечение контролируется, пациенту потребуются быстрая коррекция гиповолемии для поддержания заполнения сердца и восстановления перфузии органов систем вторичной важности. Наблюдается снижение температуры пациента и выраженная коагулопатия. Кровь и компоненты крови должны быть подогреты и быстро вводиться только ПОСЛЕ хирургической остановки кровотечения. После гемостаза могут потребоваться внутренняя дефибрилляция и инотропная поддержка [10].

Разрыв аорты

У тех пациентов, которые выживают при данном повреждении и доставляются в больничное учреждение, наблюдаются развившиеся в результате быстрого торможения небольшой разрыв или неполный надрыв аорты на уровне артериальной связки (*ligamentum arteriosum*). Расширение тени средостения на рентгенограмме может быть единственным признаком этой разновидности травмы. В настоящее время спиральная компьютерная томография с контрастированием выполняется все чаще, чем ангиография, которая, тем не менее, все еще востребована многими хирургами перед выполнением восстановительного вмешательства. Анестезиолог должен быть готов к тщательному контролю артериального давления и к проведению общей анестезии при торакотомии, срединной стернотомии и искусственном кровообращении [11, 12].

Повреждения трахеобронхиального дерева

Сила передаточной энергии, которая необходима для повреждения трахеи, разрыва бронхов или отделения долей легкого от бронхов настолько велика, что большинство пострадавших погибают на месте происшествия. Даже те, кто выживает, доставляется в больничное учреждение и подвергается успешному реконструктивному вмешательству, имеют крайне высокий уровень летальности. При тупой травме большинство повреждений развивается на расстоянии 2-3 см от карины. Признаки повреждений включают кровохарканье, подкожную эмфизему и персистирующий пневмоторакс или бронхоплевральную фистулу после установки плеврального дренажа. Вентиляция с высокими инспираторными давлениями, увеличенным временем вдоха и высоким уровнем ПДКВ увеличивают скорость и объем утечек воздуха через область повреждения. До проведения хирургического вмешательства требуется поддержание низкого дыхательного объема с соблюдением стратегии допустимой гиперкапнии. Может потребоваться установка нескольких плевральных дренажей, а в случае большой утечки после разрывных повреждений единственным способом сохранить жизнь пациента до выполнения операции является одноканальная вентиляция и изоляция области повреждения. После интубации для выявления области утечки требуется проведение фиброоптической бронхоскопии [13].

Разрыв пищевода

Травматический разрыв пищевода встречается крайне редко и в большинстве случаев развивается в нижней его части вследствие удара в верхние отделы живота. Большинство проникающих повреждений связано с мелкими перфорациями после проглатывания острых частиц с пищей. Может развиваться медиастинит, при этом боль и шок часто не соответствуют тяжести случившейся травмы. В этом отношении должен вызывать подозрения персистирующий левосторонний пневмоторакс при отсутствии каких-либо переломов ребер. Если хирургическое вмешательство выполняется путем торакотомического доступа, требуется односторонняя вентиляция, хотя при торакоабдоминальном доступе интубация может производиться однопросветной трубкой.

Разрыв диафрагмы

Этот тип повреждений обычно развивается после тупой травмы живота, как правило, с левой стороны. В классических случаях, при рентгенологическом исследовании в левой половине грудной клетки могут быть замечены желудок, назогастральный зонд или ободочная кишка. Признаки могут быть и не столь очевидны и иногда упускаются даже при компьютерной томографии органов брюшной полости или лапаротомии. Восстановление выполняется абдоминальным доступом и характеризуется соответствующими анестезиологическими принципами [14].

Посттравматическое острое повреждение легких и ОРДС

Торакальная травма ведет к повреждению легких или за счет непосредственной их контузии или опосредованно, как результат выброса цитокинов при системном воспалительном ответе. Поврежденное легкое характеризуется особым риском развития вторичного поражения вследствие нецелесообразно агрессивных подходов к респираторной поддержке. Попытки достичь «нормального» газового состава крови часто сопровождаются использованием крайне высоких дыхательных объемов, высокой частоты дыхания и высокого пикового давления на вдохе, что приводит к утяжелению травмы легких. Перерастяжение легких вследствие установки избыточно высокого дыхательного объема известно как волюмотравма, а перерастяжение в результате чрезмерного давления носит название баротравма. В крайне тяжелых случаях баротравмы газ из перерастянутых разорванных альвеол формирует интерстициальную эмфизему легких и распространяется вдоль адвентиции внутрилегочных кровеносных сосудов. В конечном итоге, пузырьки дыхательной смеси сливаются и мигрируют в центральном направлении с развитием медиастинальной эмфиземы. Если этот процесс поддерживается, газ прорывается через медиастинальную плевро с развитием пневмоторакса. Нераспознанный пневмоторакс является серьезным осложнением при проведении вентиляции с положительным давлением, при этом объем пневмоторакса нарастает с каждым последующим вдохом. В этих обстоятельствах существует риск внезапного развития напряженного пневмоторакса.

Повторное перерастяжение альвеол при приложении высокого дыхательного объема может вносить вклад в тяжесть исходного легочного повреждения. Циклическое раскрытие и спадение альвеолы ведет к «повреждению срезающего напряжения» («поперечного сдвига» – shear stress). Повреждение легких усиливается при высоком дыхательном объеме, вентиляции с высоким давлением на вдохе и сформированном раскрытии ателектазированных альвеол во время вдоха с последующим спадением

их на выдохе. С образованием эксудативного отека легких снижается податливость легочной ткани и дыхательный объем перераспределяется к менее поврежденным альвеолам с прогрессированием легочных нарушений. Таким образом, вентилятор-индуцированное повреждение легких состоит в комбинации волюмотравмы, баротравмы и повреждения «поперечного сдвига».

Стратегия защиты легких во время вмешательства

Протективная вентиляция легких

Снижение волюмотравмы может быть достигнуто при использовании низких дыхательных объемов и низких пиковых давлений в дыхательных путях. Классические относительно высокие дыхательные объемы (10-12 мл/кг) использовались для поддержания нормокапнии. Снижение дыхательного объема до 6-8 мл/кг и ограничение пикового инспираторного давления ведет к снижению частоты перерастяжения и падению трансальвеолярного давления. Перерастяжение, скорее всего не развивается, если трансальвеолярное давление поддерживается на уровне ниже 35 см H₂O (давление плато 35-40 см H₂O). Вентиляция травмированного легкого с ограничением давления может вести к падению минутного объема вентиляции и последующей гиперкапнии. Существует мнение, что при использовании низкого дыхательного объема альвеолы более склонны к коллабированию и этот эффект должен быть нивелирован параллельной стратегией рекрутмента.

Рекрутмент легочной ткани во время вмешательства

Внешнее положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) поддерживает альвеолы в раскрытом состоянии, предотвращает их полное спадение в конце выдоха и ограничивает силы поперечного сдвига. Уровень ПДКВ, которое требуется для предупреждения коллапса и рекрутирования вновь раскрытых альвеол, нелегко рассчитать на индивидуальной основе. Наилучшим приемом оценки является использование кривой податливости легких пациента, на восходящем отрезке которой находят точку нижнего перегиба или точку верхнего перегиба, которая, напротив, расположена на нисходящем отрезке. Альтернативные подходы к рекрутменту (вовлечению) полностью или частично коллабированных альвеолярных единиц состоят в приложении однократного вдоха высокого объема с поддержанием инспираторной паузы (на высоте вдоха) в течение 20 секунд.

Однолегочная анестезия и альтернативные приемы

Однолегочная анестезия

Показанием к однолегочной анестезии (ОЛА) при торакальной травме является необходимость коллабирования одного легкого для обеспечения доступа к прочим структурам, таким как трахея, пищевод, крупные сосуды или сердце, для изоляции источника кровотечения в легком или выделения разрыва бронха. Изоляция одного легкого может быть достигнута либо путем установки двухпросветной трубки, либо за счет бронхиального блокатора. Детальное описание установки двухпросветной трубки и физиология ОЛА представлены в Интернете:

www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100575 или
www.fleshandbones.com/readingroom/pdf/579.pdf

Частные проблемы, связанные с установкой двухпросветных интубационных тру-

бок при торакальной травме включают:

- Иммобилизация шейного отдела позвоночника у пациента с травмой (воротник);
- Наличие травмы верхних дыхательных путей, верхней и нижней челюстей;
- Кровотечение в трахею/бронхи может сопровождаться ухудшением визуализации при бронхоскопии;
- Необходимость в применении правосторонних трубок при некоторых состояниях, например, при трахеобронхиальном повреждении с левой стороны;
- Сопутствующий ушиб легкого, усугубляющий внутрилегочное шунтирование при ОЛА.

Некоторые из этих проблем можно преодолеть при помощи бронхиальных блокаторов. После установки блокатора трахея интубируется однопросветной трубкой, таким образом, что полый стержень блокатора лежит либо вне трубки, либо находится в ее просвете. Как только баллончик на конце бронхиального блокатора надувается, вентиляция дистально расположенных отделов легкого прекращается.

Высокочастотная вентиляция

Высокочастотная струйная вентиляция (ВЧС ИВЛ) или высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧО ИВЛ) являются полезными режимами респираторной поддержки при торакальной травме. Высокочастотная осцилляторная ИВЛ основана на дыхательных объемах менее объема мертвого пространства, генерируемых поршневыми устройствами или электромагнитной диафрагмой для образования осцилляторного газотока, колеблющегося с частотой от 150 до 3000 раз в минуту. Низкие дыхательные объемы и низкое среднее давление в дыхательных путях сочетаются с режимами альвеолярного рекрутмента с целью предупреждения коллапса альвеол. Этот вид респираторной терапии полезен у пациентов с подтвержденной баротравмой или бронхоплевральной фистулой, когда очень низкое среднее давление выгодно. Данные режимы вентиляции используются интраоперационно во время реконструктивных вмешательств на трахее на фоне тотальной внутривенной анестезии [16]. Недостатки ВЧС ИВЛ и ВЧО ИВЛ включают трудности с увлажнением, невозможность мониторинга доставленных объемов и давлений, а так же риск быстрого нарастания давления в дыхательных путях или задержки воздуха в случаях обструкции потока экспираторной фазы дыхательного цикла.

Анальгезия

Поддержание нормальной механики дыхания требует координированного движения мускулатуры грудной клетки, ребер, легких и диафрагмы. Все из перечисленных структурных образований обладают развитой сенсорной и моторной иннервацией. Боль, связанная с повреждением любого из этих звеньев, может быть связана с повреждением тканей или нервных стволов, неестественной подвижностью или возникает в результате лечебных процедур, таких как установка плеврального дренажа или торакотомии. Болевые ощущения, возникающие в результате торакотомии, обычно более интенсивны, чем в случае стернотомии, поскольку сопровождаются травматизацией мышечных массивов, рассечением париетальной плевры и резекцией/ретракцией ребер, которые могут осложниться непосредственным повреждением межреберных нервов. Закрытие стернотомического доступа сопровождается тесным сведением костных краев, и таким образом, не влечет за собой расхождения или подвижности во время дыхания. В случае прямой травмы диафрагмы или раздражения в результате скопления жидкости отмечаются боли, иррадиирующие в плечо, которые сложно купи-

ровать без применения системных анальгетиков. Помимо очевидной потребности в проведении анальгезии по чисто гуманистическим соображениям, неадекватное обезбоживание оказывает нежелательные эффекты, которые особенно выражены у больных с сопутствующими заболеваниями дыхания или кровообращения:

- боль подавляет способность или желание пациента к глубокому дыханию, кашлю или восстановлению двигательной активности;
- снижение функциональной остаточной емкости
- снижение дыхательного объема
- снижение рекрутирования альвеол
- повышенное ателектазирование, задержка мокроты и инфицирование;
- гипоксемия и гиперкапния;
- тахикардия и гипертензия;
- повышение потребности и снижение доставки кислорода, ведущие к ишемии миокарда и созданию фона для развития аритмий.

Методы анальгезии

Системная анальгезия

В соответствии с классификацией анестезия может проводиться ингаляционным, пероральным, ректальным, подкожным, внутримышечным или внутривенным путями.

- Для ингаляционной анальгезии часто используется Entonox (смесь закиси азота и кислорода – прим. перев.). Препарат не должен использоваться при любом подозрении на торакальную травму, поскольку не представляется возможным полностью исключить наличие малого пневмоторакса на основании лишь клинического исследования и рентгенографии. Закись азота диффундирует в полость пневмоторакса со значительным увеличением его объема, что может вести к развитию напряженного пневмоторакса.
- Пероральная анальгезия обычно противопоказана на начальном этапе лечения торакальной травмы, поскольку может потребоваться интубация и/или общая анестезия. Могут наблюдаться замедленное опорожнение желудка или сопутствующее повреждение органов брюшной полости.
- Фармакокинетика препаратов при ректальном пути введения является трудно предсказуемой. Поступление препарата в кровь слишком медленное в экстренной ситуации. Тем не менее, метод может быть рассмотрен как компонент комбинированной анальгезии в послеоперационном периоде
- При введении подкожным или внутримышечным путем отмечается медленное наступление эффекта анальгетиков. Абсорбция препаратов непредсказуема при гипотермии или низком сердечном выбросе.
- Внутривенное введение анальгетиков остается единственным методом выбора. Болюсное введение опиоидов, таких, как морфин, должно титроваться с учетом ответа пациента, частоты дыхания и уровня седации. Несмотря на обеспечение мощной анальгезии, опиоиды подавляют дыхание, кашель и вызывают седацию. Практикуемые в условиях отделений интенсивной терапии широкую известность получили системы для анальгезии, контролируемой пациентом (РСА). При использовании этих систем не должна проводиться постоянная фоновая инфузия, поскольку она значительно повышает риск депрессии дыхания. Раннее начало послеоперационной системной анальгезии опиоидами может быть опасно, если во время операции опиоиды вводились в эпидуральное или интратекальное пространства.

Эпидуральное или интратекальное введение опиоидов

Имеются сообщения об эффективности однократного интратекального введения не содержащих консервантов растворов морфина или диаморфина на поясничном уровне для послеоперационной анальгезии после торакотомии. Однако подобный подход сопровождается следующими проблемами:

- отсроченное развитие анальгезии
- поздняя депрессия дыхания, связанная с ростральным распространением опиоидов в цереброспинальной жидкости
- качество анальгезии весьма вариабельно
- по прошествии приблизительно 18 часов необходимы альтернативные методы анальгезии.

Блокада межреберных нервов [17]

Преимущества	Недостатки
Местный анестетик может быть введен непосредственно в области поврежденных при торакотомии межреберных нервов	Множественные или двухсторонние переломы ребер или флотирующие сегменты могут требовать введения анестетика в нескольких точках
Блокада нескольких нервов чрескожным доступом	Введение токсической дозы местного анестетика
Проста в исполнении	Малая длительность действия
Быстрое развитие блока	Риск пневмоторакса

Паравертебральный блок [18]

Преимущества	Недостатки
Односторонний блок	Наличие повреждений на нескольких уровнях требует введения большого объема анестетика
По сравнению с эпидуральной анальгезией меньше выражена гипотензия	Метод не может быть использован при двухстороннем повреждении грудной клетки
Катетер устанавливается во время хирургического вмешательства	Отсутствует опиоид-сберегающий эффект
Чрескожная установка катетера	
Используется продленная инфузия	
Применяются чистые растворы местных анестетиков, поскольку в паравертебральном отделе отсутствуют опиоидные рецепторы	

Эпидуральная анальгезия на грудном уровне [19]

Преимущества	Недостатки
Эпидуральные катетеры могут «тунеллироваться»	Требует специальных навыков для проведения
Используется продленная инфузия	Риск инфекционных осложнений / кровотечения
Смесь опиоидов и местных анестетиков уменьшает потребность в последних	Устанавливается для захвата дерматомов, поврежденных при травме или торакотомии
Меньше выражен моторный блок	С повышением уровня постановки катетера все чаще может быть необходим парамедианный доступ
Может использоваться в течение нескольких суток послеоперационного периода	Частота гипотензии выше при проведении эпидуральной анальгезии на грудном уровне в связи с более развитым симпатическим блоком

Литература:

1. Thoracic Trauma. In Advanced Trauma Life Support for Doctors, 6th edn. Chicago: American College of Surgeons, 1997:147-63
2. Cohn SM. Pulmonary Contusion: Review of the clinical entity. J Trauma 1997; 42: 973-79
3. Kulshreshi P, Munshi I, Wait R. J. Profile of chest trauma in a level 1 trauma centre. J Trauma 2004; 57: 571-81
4. Woodall N. Fibre-optic intubation including local anaesthesia for awake intubation. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2005; 6: 273-276
5. Lim E, Goldstraw P. Insertion of a chest tube to drain pneumothorax. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2005; 6: 416-417
6. Open pneumothorax: www.trauma.org/thoracic/CHESTopen.html
7. Flail chest: www.trauma.org/thoracic/CHESTflail.html
8. Haemothorax: www.trauma.org/thoracic/CHESThaemo.html
9. Spodick DH. Acute cardiac tamponade NEJM 2003; 349: 684-690
10. Resuscitative thoracotomy: www.trauma.org/thoracic/EDTintro.html
11. Blunt Aortic Injury Guidelines 2000: www.east.org/tpg/chap8.pdf
12. Aortic injury: www.trauma.org/thoracic/CHESTaorta.html
13. Glinjonjo C, Bussaba P. Management of tracheobronchial injuries: a 10-year experience at Ratchaburi Hospital. J Thai Med Assoc 2005; 88: 32-38
14. Diaphragmatic rupture: www.trauma.org/cases/classic002.html
15. Campos JH. An update on bronchial blockers during lung separation techniques in adults. Anesth Analg. 2004 Jan; 98(1): 131
16. Magnusson L, Lang FJ, Monnier P, Revussin P. Anaesthesia for tracheal resection. Can J Anaesth 1997; 44: 1282-5
17. Intercostal nerve block. Textbook of Anaesthesia (4th edition) Eds Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G, chapter 43, 572-573. Churchill Livingstone 2001
18. Hadzic, J. D. Vloka: Thoracic Paravertebral Block: Provided By Nysora - New York School Of Regional Anesthesia. The Internet Journal of Anesthesiology. 2002. Volume 5 Number 4.
19. Williams B, Wheatley R. Epidural Analgesia for Post-operative Pain Relief. BJA: CEACCP 2005 4; 16-19

НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ В МЕТОДИКЕ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Бюшец С. (Гент, Бельгия)

Чреспищеводная эхокардиоскопия (ЧПЭКС) в ходе операционных вмешательств используется в клинической практике уже более 25 лет. Достоинства ЧПЭКС в кардиохирургии хорошо изучены, также этот метод широко внедряется в стратегию мониторинга и диагностики при некардиохирургических вмешательствах, в особенности у пациентов высокого риска с сердечнососудистыми заболеваниями. ЧПЭКС имеет три основные направления исследования: первое - оценка нормальной анатомии и физиологии сердца, а также выявление патологии; второе - мониторинг изменений сократимости миокарда, который может использоваться для целенаправленной терапии сердечной недостаточности; и третье - направляющий механизм для анестезиолога и хирурга в кардиохирургии; катетеры и канюли могут быть установлены под непосредственным эхокардиоскопическим контролем. ЧПЭКС дает возможность анестезиологу проводить целенаправленную терапию в ходе хирургического вмешательства и позволяет принимать взвешенные решения, тем самым повышая междисциплинарное взаимодействие в ходе лечебного процесса. Факт ухудшения врачебных навыков по обследованию пациента хорошо известен и некоторые исследования показали, что эхокардиография обеспечивает более высокую диагностическую точность, чем при использовании обычных методик обследования. Кроме того, последние доказательства показывают, что портативные устройства для ЧПЭКС позволяют получать информацию такой же достоверности, как и стационарные при использовании их врачами общей практики [1]. Таким образом, ЧПЭКС становится стандартом мониторинга, диагностики и методом принятия решения в ходе периоперационного процесса, а также стала интегральной частью анестезиологического пособия у пациентов высокого риска. Данная статья описывает практическое пособие для анестезиолога в проведении ЧПЭКС, используя современные аппараты и устройства.

Функция левого желудочка

Использование ЧПЭКС как в общей практике, так и в кардиохирургии, показало, что это эффективный и точный метод определения глобальной и локальной сократимости желудочков, как левого, так и правого, что не менее важно у пациентов высокого риска при проведении высокотравматичных вмешательств.

Функция глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ)

Цели исследования:

1. Выявить наличие сердечной недостаточности
2. Оценить давления наполнения камер сердца
3. Проведение дифференциальной диагностики при гипотонии

Три основных доступа для определения функции глобальной сократимости ЛЖ при ЧПЭКС [2].

1. Среднепищеводный доступ для четырехкамерной позиции
2. Среднепищеводный доступ для двухкамерной позиции
3. Чресжелудочный доступ для краткородольной позиции

Определение глобальной сократимости левого желудочка является фундаментальной основой для принятия решения в ходе операции. Первичной целью явля-

ется определение наличия или отсутствия сердечной недостаточности (СН). При наличии СН следующая цель определить, какая систолическая, диастолическая, право-, левожелудочковая или бивентрикулярная дисфункция имеет место. Левый и правый желудочки также оценивают на предмет дилатации и гипертрофии. Наиболее частыми причинами гипертрофии левого желудочка являются артериальная гипертензия и аортальный стеноз. И последней задачей является характеристика тяжести поражения.

ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА (ФВ), ФРАКЦИЯ СОКРАЩЕНИЯ (ФС) И ФРАКЦИЯ ЗОНЫ СОКРАЩЕНИЯ (ФЗС)

В общей клинической практике производительность левого желудочка определяется фракцией выброса, которая высчитывается делением разницы конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объема на конечно-диастолический объем. ФВ является важным независимым прогностическим показателем исхода у пациентов с коронарной или клапанной патологией [3]. ФВ – это объем зависимый индекс функции левого желудочка. Данный показатель напрямую зависит от преднагрузки (прямая зависимость), постнагрузки (обратная зависимость) и сократимости (прямая зависимость).

Двухмерная картина по короткой эхокардиографической оси обеспечивает хорошую оценку глобальной функции левого желудочка. Вычисленные конечно-диастолический объем и конечно-систолический объем являются эхокардиографическими аналогами объема ЛЖ.

Частичная область сокращения (ЧОС) может использоваться как метод подсчета фракции выброса и рассчитывается как $\text{ЧОС ЛЖ} = (\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}) / \text{КДО ЛЖ}$. Объемы рассчитываются измерением на экране полости ЛЖ в конце диастолы и систолы. Важно иметь хорошо отлаженный подход к измерению этих объемов, так как от этого зависит точность измерения. Многие врачи умножают ЧОС на 100 и называют полученную цифру фракцией изгнания. Несколько исследований, в которых применялась методика оценки по короткой оси, показали тесную корреляцию между фракцией изгнания, определенной таким методом и значениями, полученными методом радионуклидной ангиографии и сцинтиграфии [4, 5]. Так как интраоперационное определение часто лишь визуальное или оценочное, анестезиологу требуется научиться определять функцию ЛЖ «на глаз». Используя оценку ФВ «на глаз», требуется периодическое более глубокое определение функции сердца, для исключения ошибки. Кроме того, желательно выявлять такую патологию как дилатация полости и аневризмы стенок ЛЖ.

Еще один способ оценки фракции изгнания это одномерный метод определения фракции сокращения (ФС). ФС может быть определена в М режиме чресжелудочным доступом по короткой оси. Конечносистолический размер вычитается из конечнодиастолического размера, а полученное значение делится на конечнодиастолический размер. Нормальные значения фракции сокращения находятся в пределах 25 – 40 %. Существует также метод определения объемов левого желудочка, который несколько более сложен и не всегда доступен.

Чресжелудочный доступ по короткой оси является наиболее часто используемым, однако он имеет некоторые недостатки. Этот метод не вполне приемлем для определения общей функции левого желудочка. Если использовать этот метод изолированно, то участки гипокинезии или акинезии могут приводить к неправильному определению глобальной функции левого желудочка.

Нормальные значения глобальной функции левого желудочка (ГФЛЖ) были полу-

чены при проведении чреспищеводной эхокардиографии (чресжелудочный доступ по короткой оси) у здоровых добровольцев. Они представлены в таблице 1. Значение ГФЛЖ отклоняются от нормы у пациентов с заболеваниями сердца, в условиях анестезии или при приеме препаратов, обладающих кардиодепрессивным действием, таких как бета-блокаторы. Шунт справа налево и регургитация на клапанах это основные патологические факторы, которые определяются при эхокардиографии. Фракция выброса менее 30 % и наличие митральной регургитации III степени считается тяжелой дисфункцией левого желудочка.

ТАБЛИЦА 1: РАЗМЕРЫ И ЗНАЧЕНИЯ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЧРЕЗЖЕЛУДОЧНОМ ДОСТУПЕ ПО КОРОТКОЙ ОСИ [10].

ПОКАЗАТЕЛИ	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ
КДП ЛЖ, см ²	14,6 – 17,6	11,4 – 14,0
КСП ЛЖ, см ²	5,8 – 7,6	4,2 – 5,6
КДИ ЗСЛЖ, мм	< 11	< 11
ФС, %	30 - 38	34 - 40
ЧОС, %	56 - 62	59 - 65

КДП ЛЖ – конечнодиастолическая площадь левого желудочка; КСП ЛЖ – конечносистолическая площадь левого желудочка; КДИ ЗСЛЖ – конечнодиастолическое истончение задней стенки левого желудочка; ФС – фракция сокращения; ЧОС – частичная область сокращения.

Движение основания вниз

Во время систолы движения стенок левого желудочка направлено внутрь. В среднепищеводной четырехкамерной позиции это движение латеральной стенки и межжелудочковой перегородки хорошо видно. Верхушка левого желудочка остается неподвижной, в то время как основание сердца, т.е. фиброзное кольцо митрального клапана движется по направлению к верхушке. В среднепищеводной четырехкамерной позиции движения верхушки, как правило, отсутствуют. Если же верхушка движется при каждом сокращении сердца, это говорит о том, что эхокардиографическая визуализация направлена под углом; этот феномен называется укорочением или усечением верхушки. Поршнеобразные движения фиброзного кольца митрального клапана не только помогают вытолкнуть кровь из левого желудочка, но приводят к засасыванию крови в левое предсердие из легочных вен. Количественная оценка движения основания вниз возможна при среднепищеводной четырехкамерной двухмерной позиции или в М режиме. В проведенных ранее исследованиях использовались оба метода, и был показан значительный вклад этого продольного вектора сокращения в глобальную функцию ЛЖ. Амплитуда движения основания сердца вниз более 0,8 см является нормальной; меньшая амплитуда указывает на левожелудочковую недостаточность.

Давление наполнения левого предсердия

Большинство пациентов с тяжелой левожелудочковой недостаточностью имеют нормальные или низкие показатели давления в левом желудочке. Отек легких также может развиваться у пациентов с нормальной фракцией изгнания. Основная проблема

у этих пациентов проявляется в диастолу, когда растяжимость ЛЖ значительно снижена. Систолическая функция может оставаться стабильной в течение достаточно долгого времени, в то время как диастолическая функция прогрессивно ухудшается. Типичным примером является ишемия миокарда, которая в первую очередь проявляется диастолической дисфункцией. Сниженная растяжимость ЛЖ диагностируется при повышении давления в левом предсердии.

Определение давления в левом предсердии

Межпредсердная перегородка способна предоставить полезную информацию относительно давления наполнения правого и левого желудочков. Направление движения и изгиб перегородки отражают соотношение давлений между левым и правым предсердиями. Обычно, несколько более высокое давление в левом предсердии (ЛП) объясняет выбухание межпредсердной перегородки вправо (тем не менее, при ИВЛ отмечается кратковременное смещение ее влево). Фактически, при пассивном выдохе давление в правом предсердии кратковременно превышает давление в левом. Если данное обратное движение отсутствует, то можно говорить о том, что давление в левом предсердии превышает 15 мм рт. ст [6].

Доплеровское сканирование трансмитрального кровотока позволяет определить конфигурацию двух волн скорости кровотока. Е – волна является первой волной, которая отражает быстрый пассивный кровоток в левый желудочек при открытии митрального клапана, когда давление в левом предсердии превышает давление в левом желудочке. Далее следует А – волна, которая является следствием сокращения левого предсердия. При нарастании диастолической дисфункции повышается давление в левом предсердии, следовательно соотношение Е и А – волн изменяется. Увеличение соотношения волны Е к А означает увеличение давления в ЛП. Необходимо помнить о том, что эти показатели очень чувствительны к условиям преднагрузки. Интерпретация степени диастолической дисфункции остается очень сложной проблемой. Диагностика диастолической дисфункции невозможна при использовании только Доплер эхокардиографии; пульсирующий Доплер должен сочетаться с тканевым Доплером. Подробное описание различных методов не является задачей данной лекции и доступно в литературных источниках [7].

Тканевое доплеровское исследование (ТДИ) включает измерение скорости сокращения миокарда, которая отличается от трансмитральной скорости кровотока. Различные структуры сердца движутся приблизительно в десять раз медленнее, чем кровь. Измерения производятся из среднепищеводного четырехкамерного доступа с фокусом на латеральной или септальной части митрального фиброзного кольца. Тканевой Доплер отражает скорость сокращения миокарда в ходе сердечного цикла, с движением от датчика в систолу, которое определяется как отрицательное отклонение. Существуют данные, которые подтверждают, что диастолические параметры ТДИ менее зависимы от преднагрузки, чем трансмитральные показатели. В период диастолы появляются два положительных отклонения, это Е – и А- скорости (названия - Е_м и А_м: м = миокард), которые соответствуют трансмитральным скоростям кровотока. Движение фиброзного кольца митрального клапана является характерной особенностью нормальной функции левого желудочка, а систолическая скорость сокращения миокарда отражает глобальную систолическую функцию ЛЖ и является менее зависимой от преднагрузки [8]. Пиковое значение амплитуды движения фиброзного кольца имеет прямую корреляцию с фракцией выброса ЛЖ при использовании радионуклидной вентрикулографии как золотого стандарта определения систолической

функции левого желудочка. Gulati и соавторы [9] получили формулу расчета фракции выброса, используя М-режим тканевого Доплера и определяя скорость систолического движения фиброзного кольца митрального клапана.

$$\text{ФВ ЛЖ} = 8,2 \times (\text{средняя скорость движения митрального кольца}) + 3 \%$$

Тканевое доплеровское исследование может также использоваться в дополнение к обычному доплеровскому исследованию для подсчета давления наполнения левого желудочка [10]. В некоторых исследованиях показано, что деление значения скорости Е-волны через митральное кольцо на значение скорости сокращения миокарда (Ем) позволяет получить значение давления наполнения левого желудочка. Соотношение Е/Ем более 9 отражает повышенное давление наполнения ЛЖ (то есть более 12 мм рт.ст.). Kim и Sohn [11] вывели простую формулу подсчета давления наполнения ЛЖ.

$$\text{Давление наполнения ЛЖ} = \text{Е/Ем} + 4$$

ТАБЛИЦА 2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ ГИПОТОНИИ

Фракция выброса	Конечнодиастолическая площадь ЛЖ	Давления наполнения	Диагноз
Повышается	Сокращается	Повышаются	Диастолическая дисфункция
Повышается	Сокращается	Сокращаются	Гиповолемия, низкое периферическое сосудистое сопротивление
Повышается	Повышается	Повышаются	Митральная регургитация, аортальная регургитация
Сокращается	Сокращается	Повышаются	Рестриктивная кардиомиопатия
Сокращается	Сокращается	Сокращаются	Тампонада сердца, правожелудочковая недостаточность
Сокращается	Повышается	Повышаются	Левожелудочковая недостаточность

Заключение

Эхокардиография оказывает большую помощь в диагностике большинства кардиологических заболеваний, а комбинированное использование двухмерной и Доплер эхокардиографии дает более подробную информацию о состоянии глобальной функции левого желудочка и давлении наполнения камер сердца в короткие сроки. Использование эхокардиографии у критически больных пациентов в периоперационном периоде требует различных подходов для оценки гемодинамических изменений. Давления наполнения оцениваются по кровотоку, используя физиологические константы. В конечном итоге, совокупность методов позволяет проводить дифференциальный диагноз при гипотонии в операционной.

Литература

1. Deblaere I., Ama R., Bouchez S., Heerman J., Poelaert J. Could we rely on a new portable echocardiograph to assess bedside: hemodynamics in the critically ill. *Eur J Anaesth* 2005;22: suppl. 34.
2. Shanewise J.S., Cheung A.T., Aronson S. et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for intraoperative echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anesth Analg* 1999;89(4):986-1006
3. Burns R.J., Gibbons R.J., Yi Q. et al. The relationship of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:30-36
4. Clements F.M., Harpole D.H., Quill T., Jones R.H., McCann R.L.: Estimation of left ventricular volume and ejection fraction by two-dimensional transesophageal echocardiography: comparison of short axis imaging and simultaneous radionuclide angiography. *Br J Anaesth* 1990;64(3):331-6
5. Urbnowicz J.H., Shaaban M.J., Cohen N.H., et al. Comparison of transesophageal echocardiographic and scintigraphic estimates of left ventricular end-diastolic volume index and ejection fraction in patients following coronary artery bypass grafting. *Anesth* 1990;72(4):607-12
6. Kusumoto F.M., Muhiudeen I.A., Kuecherer H.F., Cahalan M.K., Schiller N.B. Response of the interatrial septum to transatrial pressure gradients and its potential for predicting pulmonary capillary wedge pressure: an intraoperative study using transesophageal echocardiography in patients during mechanical ventilation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(3): 721-8
7. Poelaert J., Skarvan K. *BMJ Books*, 2nd edition: 2004. Transesophageal Echocardiography in Anesthesia and Intensive Care Medicine
8. Ama R., Segers P., Roosens C., Claessens T., Verdonck P., Poelaert J. The effects of load on systolic mitral annular velocity by tissue Doppler imaging. *Anesth Analg* 2004;99: 332-338
9. Gulati V.K., Katz W.E., Follansbee W.P., Gorcsan J. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77(11):979-84
10. Nagueh S., Middleton K., Kopelen H., et al: Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal American College of Cardiology* 1997; 30: 1527-33
11. Kim Y., Sohn D. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiography* 2000;13:980-5
12. Skarvan K., Lambert A., Filipovic M., Seeberger M. Reference values for left ventricular function in subjects under general anaesthesia and controlled ventilation assessed by two-dimensional transesophageal echocardiography. *Eur J Anaesth* 2001;18: 713-722

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В ХОДЕ АНЕСТЕЗИИ

Ваккури А. (Хельсинки, Финляндия)

Традиционно глубину анестезии оценивают по вегетативным или двигательным реакциям на хирургическую травму и пытаются поддерживать ее достаточный уровень соответственно гемодинамической стабильности и обездвиженности. Тем не менее, движения у пациентов в ходе анестезии без миорелаксации, как было доказано, связаны с рефлексом, замыкающимся на уровне спинного мозга [1, 2]. Обездвиженность пациента легко достигается использованием миорелаксантов. При использовании миоплегии ни обездвиженность, ни гемодинамическая стабильность не могут учитываться в качестве маркеров депрессии или наличия кортикальных функций, таких как сознание или реакция на хирургическую травму. Раньше уровень седации, то есть гипнотический компонент сбалансированной анестезии не оценивался с точки зрения мониторинга.

Электроэнцефалографические (ЭЭГ) сигналы в основном продуцируются пирамидальными клетками коры головного мозга; корковые глиальные и гранулярные клетки так же в некоторой степени могут проявлять электрическую активность. Эти клетки вырабатывают возбуждающие и угнетающие постсинаптические потенциалы, которые проявляются на ЭЭГ изменением электрической активности. В норме миллионы клеток проявляют асинхронную электрическую активность в различных отделах коры головного мозга, создавая тем самым комплексный сигнал.

Промежуток времени, в течение которого ЭЭГ имеет диагностическую значимость, это момент регистрации потенциалов (электрической амплитуды), которые регистрируются графически. Изменения частоты и амплитуды на ЭЭГ могут характеризоваться с использованием спектрального анализа силы тока. Сила спектра ЭЭГ рассчитывается из отдельных сегментов за время регистрации с использованием трансформации Фурье (ТФ) – математического метода, который применяется для разложения ЭЭГ кривой на составные компоненты. Проведя анализ, был сделан вывод, что информация, которая содержится в различных волнах ЭЭГ, может быть представлена при разложении волн по их частотным характеристикам. При этом выявляются характерные изменения, которые описывают ту или иную фазу активности головного мозга. Спектральная граница частоты 95 (СГЧ 95) представляет частотный промежуток, ниже которого 95 % волн не попадает в распределение [3]. Такой простейший способ описания ЭЭГ не является адекватным приемом описания ЭЭГ в ходе анестезии с точки зрения определения ее адекватности [4].

Несмотря на то, что ЭЭГ была первым методом электронного мониторинга в операционной, ее клиническое использование в качестве мониторинга анестезии до сих пор остается редким.

Влияние общих анестетиков на ЭЭГ

В изменении частоты и амплитуды волн электроэнцефалограммы под воздействием анестетиков имеются общие тенденции, которые имеют прямую зависимость от дозы как ингаляционного, так и внутривенного анестетика.

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОЛН ЭЭГ

Волна	Частота (Гц)
Дельта (δ)	$< 3,5$
Тета (θ)	$4 - 7,5$
Альфа (α)	$8,0 - 13,0$
Бета (β)	$> 13,0$

Низкие дозы анестетиков приводят к повышению амплитуды бета волн, в особенности в лобных областях, а также снижение амплитуды альфа волн. На этой стадии наркоза прекращаются помехи от движений глазных яблок. При увеличении дозы анестетика до достижения хирургического уровня на ЭЭГ отмечается снижение частотной активности до тета и дельта волн, в то время как их амплитуда увеличивается. При использовании таких анестетиков как изофлюран, десфлюран, севофлюран и пропофол, дальнейшее увеличение дозировки приводит к возникновению специфического энцефалографического паттерна, называемого вспышка/подавление. При этом высокоамплитудная активность прерывается периодами молчания (низкоамплитудной активности ЭЭГ), обычно не превышающими 5 мВ. Дальнейшее увеличение дозировок анестетиков приводит к развитию электрического молчания на ЭЭГ.

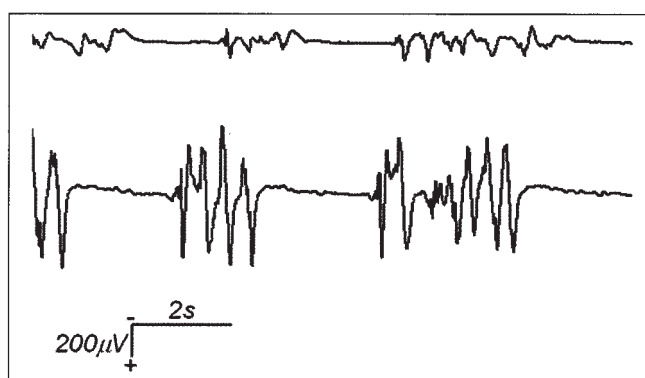


Рисунок 1. Паттерн вспышка/подавление

РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ЭЭГ МОНИТОРИНГА В ХОДЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Для количественного определения гипнотического эффекта анестетиков было разработано большое количество методов, основанных на электроэнцефалограмме. Наиболее распространенные из них представлены ниже. Определение и устранение артефактов являются основной составляющей этих методов. Только после удаления артефактов происходит расшифровка ЭЭГ и делается заключение. Ни один из ниже перечисленных методов не подходит для мониторинга глубины кетаминевой анестезии.

1. БИСПЕКТРАЛЬНЫЙ ИНДЕКС (БИС)

Биспектральный индекс является взвешенной суммой нескольких параметров, определяемых по ЭЭГ, и включает в себя временные переменные, значения частоты и другие высокоспецифичные субпараметры [5]. Метод был разработан в ходе частых

использований ЭЭГ в клинике. Большая база данных электроэнцефалограмм была накоплена при проведении 1500 анестезий у взрослых пациентов с использованием ЭЭГ наряду со стандартными методами мониторинга. Несколько субпараметров были подсчитаны и статистически оценены на предмет корреляции с наиболее важными клиническими показателями. Эти переменные были включены в комплексный метод оценки глубины анестезии БИС. При использовании временной переменной оценивается степень нарастания показателя вспышка/подавление (соотношение вспышка/подавление, СВП). Затем этот временной интервал рассматривается с точки зрения частотных характеристик. Показатели частоты за определенный промежуток времени затем подвергаются быстрой трансформации Фурье и рассчитываются биспектральные показатели. Определяются два основных субпараметра: бета соотношение и биспектральный компонент, который является степенью бикогерентности, то есть фазы сопряжения между частотами, полученными при быстрой трансформации Фурье. Бета соотношение является логарифмическим отношением частот двух эмпирически определенных волн: $\log(P30-47 \text{ Hz}/P11-20 \text{ Hz})$. Биспектральный индекс является логарифмом соотношения биспектральной активности в двух частотных промежутках; $\log(B0,5-47 \text{ Hz}/B40-47 \text{ Hz})$. Алгоритм подсчета БИС включает определение бета соотношения, когда регистрация ЭЭГ производится в условиях легкой седации. Биспектральный индекс является основным методом определения глубины анестезии в ходе операции. Биспектральное соотношение используется для определения глубины анестезии.

2. ЭНТРОПИЯ

Энтропия это физическое понятие, описывающее степень хаотичности в системе. Энтропия характеризует нерегулярность или непредсказуемость характеристик сигнала. К примеру, чистый синусоидальный сигнал полностью регулярен и имеет энтропию равную нулю. Несимметричный сигнал, такой как сильный шум, имеет высокую степень энтропии.

Когда энтропия измеряется при регистрации ЭЭГ, беспорядочность соответствует нерегулярности сигнала ЭЭГ. У пациента в сознании ЭЭГ имеет высокую нерегулярность и степень энтропии. При углублении анестезии ЭЭГ становится более регулярной и степень энтропии уменьшается. Большинство анестетиков при достаточной глубине анестезии изначально вызывают явление вспышка/подавление, а затем полное подавление на ЭЭГ. Энтропия полностью подавленного сигнала равняется нулю.

Для оптимизации скорости записи сигналов энцефалограммы используется комбинация временной и частотной характеристик, которые объединены в Модуле Энтропии [6]. Основу данного алгоритма составляет временная-частотная сбалансированная спектральная энтропия, в которой любой частотный интервал может быть подробно разделен.

Лобная электромиографическая активность (ЛЭМА) появляется в условиях глубокой анестезии. Лицевая мускулатура менее чувствительна к эффектам блокаторов НМДА рецепторов, чем мышцы кисти [7]. Несмотря на то, что блокаторы НМДА подавляют спонтанную лобную электромиографическую активность, они редко полностью подавляют сократимость лицевой мускулатуры и ее способность реагировать на болевые стимулы при использовании в терапевтических дозировках. Неадекватная анестезия во время высокотравматичных этапов вмешательства приводит к повышению лобной электромиографической активности. Пробуждение в конце анестезии сопровождается значительным повышением ЛЭМА и зачастую превышает исходную

величину [7]. Это свойство используется в алгоритме определения энтропии.

Параметры энтропии рассчитываются в различных частотных промежутках. Статус Энтропии (СЭ) определяется в частотном интервале от 0,8 до 32 Гц, который регистрируется ЭЭГ. Ответ Энтропии (ОЭ) включает дополнительные более высокочастотные переменные вплоть до 47 Гц, регистрируемые как при энцефалографии, так и при лобной электромиографии. Высокочастотный компонент в пределах 32 – 47 Гц фиксируется во временном промежутке 1,92 секунды и является результатом быстрого ответа статуса энтропии. Частотные компоненты статуса энтропии в основном регистрируются в течение 15 секунд, предшествующих энцефалографическим данным. Показатели энтропии находятся в пределах от 0 (статус полного подавления активности ЭЭГ) до 100 (полное сознание пациента) при Ответе Энтропии, и от 0 до 91 при Статусе Энтропии. Разница между ОЭ и СЭ соответствует вкладу лобной электромиографии. Во время периодов подавления на ЭЭГ регистрируется абсолютно регулярный сигнал, имеющий энтропию, равную нулю.

3. СЛУХОВЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ (СВП)

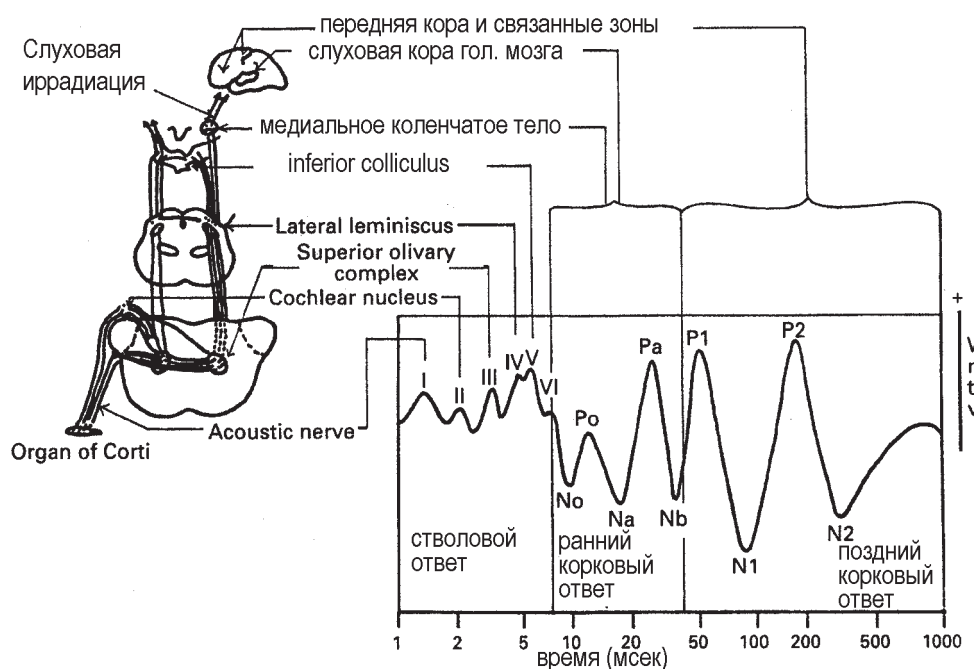


Рисунок 2. Слуховые вызванные потенциалы. СВП являются ответом мозга на звуковые стимулы. Они имеют очень небольшой потенциал (< 10 мВ) и происходят из слухового нерва (VIII пара черепных нервов), структур ствола и слуховой коры головного мозга. Слуховые Ответы Ствола Мозга (через 1,5 – 15 мсек после стимула) используются при изучении слуха у младенцев. Ответ Средней Латентности (ранний корковый ответ, 15 – 80 мсек после стимула) включает волны Na (имеющие происхождение их верхних отделов ствола и/или слуховой коры головного мозга) и Pa (положительные волны в интервале 30 мсек, происходящие из билатеральных отделов слуховой коры). Эти волны уменьшаются по амплитуде и увеличивается интервал задержки (промежуток времени между слуховым стимулом и волной ответа) при нарастании концентрации большинства анестетиков. Низкий вольтаж СВП в сочетании с электрическими помехами требуют высокочувствительной техники, которая позволяет их регистрировать. Традиционный метод, используемый для этого, носит название среднего времени движения. Для его проведения требуется от 500 до 1000 повторений стимула, чтобы

волна ответа могла быть зарегистрирована. Для его проведения требуется около двух минут. Монитор регистрации СВП использует новый эксклюзивный математический метод моделирования для более быстрой регистрации, который требует всего лишь 15 – 25 повторений стимула, сокращая время ответа до 5 – 6 секунд [9]. СВП используется для мониторинга глубины анестезии при достаточно глубоком уровне наркоза, но его достоверность резко снижается при поверхностной анестезии.

4. НАРКОТРЕНД

Монитор Наркотренд разработан путем использования визуальной системы классификации различных волн ЭЭГ, обычно регистрируемых на различных стадиях сна. Система классифицирует ЭЭГ на стадии: А (сознание), В (седация), С (поверхностная анестезия), D (общая анестезия), E (общая анестезия с глубоким гипнотическим компонентом), и F (общая анестезия с периодами вспышка/подавление). Дальнейшая классификация подразделяет 14 подстадий, которые в последующем были переведены в числовое значение в интервале от 100 (сознание) до 0 (глубокая анестезия).

Заключение

В каких ситуациях возникает необходимость использования этих устройств? Интраоперационное восстановление сознания может не проявляться тахикардией или гипертензией [10]. При проведении анестезии без использования миорелаксантов рефлексорные движения являются индикатором неадекватности анестезии, а вернее неадекватности анальгезии. В данном случае анестезиолог углубляет анальгетический или гипнотический или оба компонента анестезии. Тем не менее, когда анестезиолог использует в ходе анестезии миорелаксанты, возникает высокий риск интраоперационного восстановления сознания. Было показано, что ЭЭГ мониторинг уменьшает риск интраоперационного пробуждения как в группе пациентов высокого риска [11], так и в общей популяции больных [12]. Для уменьшения риска этого осложнения у пациентов высокого риска должен осуществляться подобный мониторинг.

Какие случаи должны считаться ситуациями высокого риска? В различных исследованиях ситуациями высокого риска считаются травмы, Кесарево сечение, кардиохирургия, ригидная бронхоскопия [11], экстренная хирургия и пациенты, оперируемые в условиях тотальной внутривенной анестезии [13]. Пациенты с плохой переносимостью к гипнотическим препаратам, такие как больные со скомпроментированной функцией сердца, должны оперироваться в условиях общей анестезии и ЭЭГ мониторинга. Больные, перенесшие интраоперационное восстановление сознания во время предыдущих вмешательств, должны мониторироваться с помощью ЭЭГ, также как и пациенты, имеющие высокую толерантность к седативным препаратам, связанную с предшествующим лечением или наркоманией. Если хирургическое вмешательство проводится в условиях полной миорелаксации, ЭЭГ мониторинг строго обязателен.

С другой стороны, ЭЭГ мониторинг позволяет проводить более управляемую, с точки зрения использования гипнотиков, анестезию, учитывая индивидуальные особенности каждого пациента, что приводит к использованию меньших доз анестетиков и более раннему послеоперационному восстановлению [14-17]. Эти методики могут использоваться в амбулаторной хирургии, при любых видах вмешательства для укорочения периода пробуждения после анестезии и удешевления стоимости лечения.

Литература

1. Rampil I.J. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transaction in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606-10.
2. Rampil I.J., Mason P., Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-12.
3. Hudson R.J., Stanski D.R., Saidman L.J., Meathe E. A model for studying depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental. *Anesthesiology* 1983; 59: 301-8.
4. Levy W.J. Intraoperative EEG patterns: implications for EEG monitoring. *Anesthesiology* 1984; 60: 430-4.
5. Rampil I.J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
6. Viertio-Oja H., Maja V., Sarkela M., Talja P., Tenkanen N., Tolvanen-Laakso H., Paloheimo M., Vakkuri A., Yli-Hankala A., Merilainen P. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 154-61.
7. Paloheimo M. Quantitative surface electromyography (qEMG): applications in anaesthesiology and critical care. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1990; 93: 1-83.
8. Thornton C., Sharpe R.M. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 81: 771-81.
9. Urhonen E., Jensen E.W., Lund J. Changes in rapidly extracted auditory evoked potentials during tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 743-8.
10. Domino K.B., Posner K.L., Caplan R.A., Cheney F.W. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053-61.
11. Myles P.S., Leslie K., McNeil J., Forbes A., Chan M.T. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63.
12. Ekman A., Lindholm M.L., Lennmarken C., Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-6.
13. Heier T., Steen P.A. Awareness in anesthesia: incidence, consequences and prevention. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1073-86.
14. Song D., Joshi J.P., White P.F. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-8.
15. Vakkuri A., Yli-Hankala A., Sandin R., Mustola S., Hoymork S., Nyblom S., Talja P., Sampson T., van Gils M., Viertio-Oja H. Spectral Entropy Monitoring Is Associated with Reduced Propofol Use and Faster Emergence in Propofol-Nitrous Oxide-Alfentanil Anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 274-9.
16. Kreuer S., Biedler A., Larsen R., Altmann S., Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41.
17. Recart A., White P.F., Wang A., Gasanova I., Byerly S., Jones S.B. Effect of auditory evoked potential index monitoring on anesthetic drug requirements and recovery profile after laparoscopic surgery: a clinical utility study. *Anesthesiology* 2003; 99: 813-8.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ

Д. Уилкинсон (Лондон, Великобритания)

Введение

Высокое качество амбулаторной хирургической помощи определяется тщательностью подготовки, квалифицированной работой, ориентированной на конкретного пациента, а также строгим контролем за проведением всего процесса. Лишь немногие клиники в мире могут похвастаться тем, что имеют отработанную систему, охватывающую все эти аспекты. Это лишь идеал, к которому стоит стремиться в повседневной практике. Фундамент, на котором базируется вся эта система, составляет тактика предоперационной подготовки. Данная статья основана на теоретических основах прошлого, существующей практике и перспективных разработках, которые делают эту сложную отрасль медицины наиболее интересной и ответственной.

Истоки

В 1949 году Альфред Ли опубликовал в журнале “Анестезия” свои заметки по поводу необходимости предварительной оценки пациентов и преимуществ организации для этой цели специальных отделений в клинике [1]. Он писал *«Для анестезиолога видеть пациента накануне или даже за два-три дня перед операцией недостаточно. Он должен встретиться с пациентом как можно раньше, сразу после того как будет назначен день операции. Цель такой встречи обратить внимание на индивидуальные особенности больного, дать подходящий совет и назначить лечение. Необходимо определить состояние дыхательной системы, зубов и десен, сердца и магистральных сосудов, крови, нутритивного статуса, оценить функцию печени и почек, психологические особенности, анестезиологический анамнез»*. Кто может поспорить с этим?

С развитием современной хирургии одного дня, обусловленного потребностями системы здравоохранения и внедрением в клиническую практику пропофола и ларингеальной маски, в 1970 – 80 – х годах стало очевидным, что высокое качество медицинской помощи нуждается в тщательной предоперационной подготовке. Многие отделения тогда не были в достаточной степени укомплектованы и испытывали трудности от большого количества отказов госпитализации в дневной стационар и отмен непосредственно в день операции, связанными с недостаточной оценкой исходного состояния пациентов [2].

Часто предоперационная подготовка была возложена на хирургов, с надеждой, что они смогут понять анестезиологические особенности каждого больного или даже провести предоперационную оценку с использованием опросника, подготовленного анестезиологом, при первом визите пациента. Организация дополнительных обследований проводилась медицинскими сестрами и ограничивалась определением роста, веса, пульса и АД в надежде, что этого будет достаточно, однако эта надежда не всегда оправдывалась. При этом многие отделения не имели и этого [3]. Стратегия работы хирургического дневного стационара практически отсутствовала, аудиторские проверки на местном и федеральном уровнях демонстрировали недовольство пациентов организацией процесса.

Постепенно отделения хирургии одного дня начали развивать собственные схемы предоперационной оценки пациентов. Обмениваясь опытом, различные клиники стимулировали развитие общих стандартов. Содержимое этих схем очень наглядно, каж-

дый анестезиолог знает, на какие вопросы он хотел бы получить ответ. Следующим шагом вперед было создание информационных плакатов, посвященных отдельным операциям, а также небольших буклетов, в которых объясняется ход операции и послеоперационное ведение [4]. Подобные руководства раздаются пациентам при поступлении и выписке из стационара. Однако до сих пор остаются проблемы, связанные с тем, что опытные хирурги неохотно тратят время на подробное заполнение “анестезиологического опросника”, а их стажеры редко посещают хирургические амбулатории, либо заняты другими обязанностями. У анестезиологов обычно нет времени для посещения поликлинических отделений, поэтому система амбулаторной хирургической помощи дает сбой.

Некоторые отделения разработали системы, в которых сложные с медицинской точки зрения случаи рассматриваются анестезиологами. Как правило, подобные консультации происходят в дневном стационаре, однако не всегда просто договориться между хирургами и анестезиологами, какие обследования необходимо проводить в условиях дневного стационара. Иногда бывает сложно принять даже простые решения о том, проводить или нет обычный анализ крови или рентген. К середине 90-х годов лишь отдельным клиникам удалось разработать инструкции анестезиологической предоперационной оценки для различных групп пациентов.

Оценка под руководством среднего персонала

Начиная с 1992 г. Королевский Колледж медицинских сестер города Лондона начал внедрять в практику концепцию сестер с высшим образованием. Специализированные медицинские сестры прошли курсы повышения квалификации и стали полноправными специалистами новых мультидисциплинарных отделений [5]. Предоперационная подготовка стала их основным занятием. В 2001 г. Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии опубликовала положение относительно роли анестезиолога в предоперационной подготовке [6]. В данном положении указывалось, что последней инстанцией для определения годности пациента для оперативного вмешательства является анестезиолог, при этом обращалось внимание на необходимость эффективной командной работы по отбору пациентов специально подготовленным персоналом. Основное внимание было уделено увеличению качества медицинского обслуживания, а в приложениях были изложены основные критерии отбора пациентов, которые могли быть приспособлены к условиям конкретного отделения. Департамент здравоохранения Соединенного Королевства в 2002 году опубликовал Оперативное руководство по организации хирургии одного дня, где была установлена перспектива на проведение 72 % плановых хирургических вмешательств в условиях дневных стационаров [7]. Это очевидно потребует повышения качества стандартов предоперационной подготовки и планирования. В этом же году Агентство по модернизации опубликовало руководство на эту тему [8]. Последний документ является обязательным для всех учреждений, которые пожелают развивать хирургию одного дня, в приложении к нему имеются полезные рекомендации для отбора пациентов на проведение амбулаторных вмешательств. Для осуществления данной стратегии был назначен Общенациональный лидер программы, объединены сторонники на местном уровне.

В США и Австралии, подобная практика существовала уже довольно давно и этот опыт с успехом стали применять в Великобритании [9, 10, 11]. В своем исследовании Kitts [9] определил три основные цели предоперационной подготовки: первая – получение соответствующей медицинской информации; консультации, лабораторные исследования необходимые для определения предоперационного риска. Вторая – ком-

пенсация хронических заболеваний, и разработка соответствующего плана периоперационного ведения пациента. И третья – информирование больного о варианте анестезиологического пособия и ходе вмешательства для снижения тревоги. Интересно наблюдать до каких размеров разгорелся фитиль, зажженный Lee 40 лет назад.

Подобная практика привела к развитию в некоторых отделениях специфических интегрированных подходов к лечению пациентов в амбулаторной хирургии. Интегрированный подход это механизм, который принимается мультидисциплинарно на местном уровне и основывается на рекомендациях и доказательной базе для определенной категории пациентов. Общий или частичный аудит клинической документации облегчает оценку клинических исходов. Британская ассоциация амбулаторной хирургии опубликовала практическое руководство на эту тему [12].

Появление медицинской литературы, посвященной предоперационной подготовке пациентов в амбулаторной хирургии, должно восприниматься с осторожностью, так как в каждой стране, более того в каждом регионе, социальные, медицинские и административные системы могут значительно различаться [13]. Существуют детализированные документы, которые доступны для помощи в обучении медицинского персонала и организации предоперационной подготовки в амбулаторной хирургии, что позволяет вновь открывающимся отделениям пользоваться уже имеющимся опытом. Проспекты и компьютерные диски, выпущенные Университетом Саусгамптона [14], содержат всеобъемлющую, незаменимую информацию, как для опытных, так и для начинающих врачей.

Современная практика

Многие, если не все, отделения амбулаторной хирургии в Объединенном Королевстве имеют анестезиологическое обеспечение, сестринские отделения предоперационной подготовки, в настоящее время эта модель является наиболее популярной во всей Европе. Существуют различные формы первичного скрининга, которые могут осуществляться при первом обращении пациента или по телефону, который в дальнейшем, при необходимости, сопровождается более детальным опросом. Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии в 2005 году опубликовала свое, модифицированное руководство по хирургии одного дня [15]. Его существенная часть посвящена предоперационной подготовке и содержит полноразмерные ссылки и примеры возможных опросников для общего пользования. Одной из основных проблем медицинской практики в современном городе является многонациональность его жителей, которая присутствует практически во всех странах Европы. Необходимость в обеспечении перевода на другие языки или услуги адвокатов с каждым годом все возрастает, а перевод опросников и брошюр на 40 – 50 языков очень дорогостоящее удовольствие, которое к тому же занимает много времени.

Ключевым аспектом является уделение достаточного времени на выяснение социальных аспектов пациента, так же как и медицинских. Бессмысленно оперировать пациента в стабильном состоянии без возможности отправить его домой в тот же день после вмешательства, с последующей консультативной помощью по телефону, когда они окажутся дома! Социальные аспекты часто сложны и требуют большого внимания, однако они жизненно необходимы для обеспечения стандартов и высокого качества медицинской помощи. Очевидно, что не существует абсолютных правил для обеспечения этого процесса для каждой страны, медицинского учреждения или отделения, в свою очередь это требует локальных систем, которые бы обеспечивали их потребности.

Кто выигрывает от развития амбулаторной хирургии? Этот вопрос до сих пор дискутируется. Несомненно, что нельзя отказывать пациентам по причине их возраста, умственных ограничений или другой причине для дискриминации. Важно реализовать определенную согласованность относительно каждого аспекта данной работы во всех странах Европейского союза. Представляется, что каждый анестезиолог делает определенные выводы относительно пациента на основании собственного опыта, несмотря на все возрастающее количество опубликованных региональных или даже национальных рекомендаций. К примеру, Национальный институт здоровья и клинической медицины (NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence) опубликовал практическое руководство, предназначенное для гематологической и рентгенологической предоперационной подготовки пациентов в зависимости от их возраста, статуса ASA (Американской Ассоциации Анестезиологов) и сложности предстоящей операции [16]. Это руководство было широко распространено в Соединенном Королевстве, однако редко использовалось в отделениях амбулаторной хирургии.

Эта тема постоянно затрагивается в публикациях, посвященным детальным аспектам этого процесса [17] и является объектом продолжающегося развития, как в отношении исследований, так и в отношении аудита. Несомненно, что это развитие будет продолжаться в дальнейшем, так как руководители здравоохранения стараются внедрить все более и более экономичные схемы в отношении лечебного процесса. В условиях нарастающей экономии средств жизненно важно иметь соответствующий персонал и возможности для предоперационного обследования пациентов. Обученный персонал требует постоянного совершенствования, которое должно соответствующе поощряться и финансироваться. Отделение подготовки должно иметь соответствующие специализированные службы, включая бухгалтерию, канцелярию и т.д.

Как и ожидалось, сейчас в Соединенном Королевстве существует ассоциация, которая занимается организацией и контролем за амбулаторной хирургией [18]. В процессе предоперационной подготовки участвуют врачи практически всех специальностей, поэтому в Великобритании было проведено две конференции, участие в которой приняли делегаты и докладчики со всего мира. Это привело к появлению необходимой сети для обмена идеями и опытом, а также более детализированными протоколами и руководствами. В этом сообществе регулярно участвуют хирурги, анестезиологи, медицинские сестры, фармакологи, терапевты и врачи общей практики.

Обучение и изучение

Отделение предоперационной подготовки очень подходящее место для обучения и исследования. Студенты медицинских университетов под руководством наставников могут обучаться процессам обследования и подготовки пациентов, они могут изучать истории болезни, обследовать пациентов и начинать понимать процесс принятия решения о том, кого можно оперировать, а кого еще необходимо обследовать. То же самое можно сказать и обо всех других специалистах здравоохранения, которые могут изучать основные методы взаимодействия, так необходимые в любой отрасли медицины.

Большинство исследований, проводимых в амбулаторной хирургии, посвящены проведению аудита и являются его составным компонентом, в частности, сбор материала. Требуются более развернутые исследования, посвященные этой проблеме. Нам необходимо знать необходимый минимум методов обследования перед операцией. Имеет ли проводниковая или местная анестезия какие-либо преимущества пе-

ред общей анестезией? Какая методика анестезии является наиболее подходящей для конкретного хирургического вмешательства? Как мы можем купировать предоперационное беспокойство и предотвратить послеоперационные осложнения? Кто может проводить анестезию или операцию? Вопросы бесконечны и лишь немногие из них разрешены на сегодняшний день.

Перспективы

В отделениях амбулаторной хирургии будут разрабатываться эффективные методы, направленные на упрощение процедур. Первичный отбор пациентов будет проводиться врачом общей практики, хирургом, анестезиологом или даже медицинской сестрой. Профессиональный статус не так важен, главное - наличие специальной подготовки. После того пациент пройдет первичный отбор, назначаются необходимые обследования, указанные в протоколе. Результаты в последующем должны быть проанализированы. На этом этапе могут понадобиться терапевтические вмешательства, которые улучшат состояние пациента и подготовят его к операции. В будущем планируется создать общеевропейскую базу данных здравоохранения, доступ к которой можно будет получить по электронной почте или через Интернет. Это позволит избежать повторных процедур отбора, обследований и сократит время поиска предыдущих историй болезни, уменьшит нагрузку на современную амбулаторную практику.

Необходимо определенное время для объяснения пациенту, какие исследования ему необходимо выполнить, когда и где это можно сделать, весь процесс периоперационного периода, а также условий выписки, а затем убедиться, что он все правильно понял. Данный аспект особенно актуален для пациентов эмигрантов и представителей этнических меньшинств. В будущем большая часть языковых проблем может быть решена посредством службы перевода через Интернет.

Заключительный этап предоперационной подготовки включает консультацию анестезиолога и индивидуальный подход в отношении анестезии. В будущем при принятии единых программ в Европе и достижении консенсуса между различными клиниками процесс подготовки пациентов станет более приемлемым и простым.

Некоторым пациентам все-таки будет отказано в хирургическом вмешательстве, некоторым даже в день операции в связи с острыми и обострениями хронических заболеваний, или какими-либо социальными проблемами. В идеале это будет случаться еще до поступления больного в отделение. Некоторые пациенты будут оперироваться раньше назначенного срока, при переносе, либо отмене вмешательств у других больных.

Все отделения будут самостоятельно вести статистические расчеты частоты осложнений, количества выполненных операций и отдаленных исходов. Информация также будет доступной для пациентов, для того чтобы они были более информированными и могли делать выбор между определенными клиниками, до того как будут поставлены в список ожидания операции. В будущем отделения амбулаторной хирургии станут такой же неотъемлемой частью здравоохранения, как сегодня стационарные отделения, в связи с ростом потребностей населения в хирургической помощи. Этап предоперационной подготовки является ключевым моментом, так как занимает не много времени, не требует постоянного нахождения пациента в отделении, эффективен как мера профилактики послеоперационных осложнений и удобен для большинства больных.

Разработка надежной системы обеспечения высокого уровня предоперационной

оценки в хирургии одного дня неизбежно станет нормой и для пациентов хирургических стационаров. Нелепо было бы предполагать, что должны существовать какие-либо различия в качестве медицинской помощи между амбулаторной и стационарной практикой. В ближайшем будущем все методы хирургической практики дневного хирургического стационара могут с успехом будут применяться у госпитализированных пациентов.

Литература

1. Lee J.A. The anesthetic out-patient clinic. *Anesthesia* 1949; 4: 169-174.
2. Audit Commission. All in a day's work. 1992. HMSO.
3. Audit Commission. Measuring quality: the patients view of a day surgery. 1991. HMSO.
4. Wilkinson D.J. modern Day Surgery in *Anesthesia Review* 10. Edited by Kaufman L. 1993. Churchill Livingstone. 163-182.
5. Competencies in nursing; Nurse practitioners. Royal College of Nursing. www.nursepractitioners.org.uk/documents/NursePractitioners.pdf
6. Pre-operative assessment: the role of the anesthetist. 2001 AAGBI.
7. www.aagbi.org
8. Day surgery: operational guide; waiting, booking and choice. Department of Health 2002.
9. National good practice guidance on pre-operative assessment for day surgery. Modernization agency. 2002.
10. Kitts J.B. The preoperative assessment, who is responsible? *Canadian Journal of Anesthesia* 1992; 39: 1051-1057.
11. Loadsman J. Preoperative assessment.
12. www.usyd.edu.au/su/anaes/lectures/Preop_JL.html
13. Ascah J. Preoperative assessment and medication. www.virtual-anesthesia-textbook.com/vat/preop.html
14. Fisher A., McMillan R. Integrated care pathways for day surgery patients: www.bads.co.uk/pdf%20files/IntegratedCarePathways.pdf
15. Wiklund R.A. (editor) Preoperative evaluation and cost containment. *International Anaesthesiology Clinics*. 2002; 40. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia.
16. Janke E., Chalk V., Kinley H. Preoperative assessment; setting a standard through learning. 2002. University of Southampton.
17. Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland. Day surgery 2005. www.aagbi.org
18. NICE guidelines on preoperative tests. www.nice.org.uk/page.asp?c=56818
19. Ferschi M.B., Tung A., Sweitzer B.J., Huo D., Glick D.B. preoperative clinic visits reduce operating room cancellations and delays. *Anaesthesiology* 2005; 103: 855-859.
20. The Preoperative Association. www.pre-op.org

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИИ

Н. Раваль (Эребро, Швеция)

Амбулаторная хирургия имеет существенные преимущества и для пациента, и для всей системы здравоохранения в целом, прежде всего заключающиеся в большем удобстве, меньшем числе осложнений и более низком риске развития госпитальной инфекции. Тем не менее, восстановление после амбулаторного оперативного вмешательства в условиях отсутствия наблюдения со стороны медицинского персонала требует от пациента способности к самостоятельному уходу, слежению за своим состоянием и правильной оценки имеющихся после операции симптомов.

Литературные данные свидетельствуют о том, что основное внимание в большинстве исследований по амбулаторной хирургии уделяется безопасности пациента при выписке и оценке ранних послеоперационных осложнений. Несмотря на отсутствие при амбулаторном оперативном вмешательстве таких хирургических осложнений, как кровотечение или воспаление, пациенты тем не менее могут в значительной степени страдать от боли, страха и чувства уязвимости [1]. Боль, астенизация, снижение общесоматического статуса могут сохраняться в течение многих дней послеоперационного периода и становятся основными факторами, влияющими на восстановление и возврат пациента к обычной жизни после амбулаторного оперативного вмешательства [1,2].

Выписка из стационара

Продолжительность нахождения пациента в блоке или отделении посленаркозного наблюдения (БПН) прежде всего зависит от риска развития хирургических или анестезиологических осложнений. Наиболее частыми причинами замедленного восстановления являются острая боль, синдром послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) и нарушение сна. Их развитие приводит к возрастанию нагрузки на медперсонал в БПН, и соответственно, к значительно большим затратам на амбулаторную хирургию в целом. Потенциальное влияние местной анестезии на продолжительность восстановления после операции хорошо известно. Раннее восстановление после операции способствует более быстрому переводу пациента из БПН, что, конечно же, более выгодно экономически.

Частота непредвиденных госпитализаций в стационар после амбулаторной операции составляет от 0,3 до 9,5%. Наиболее частыми причинами для экстренной госпитализации пациента в хирургическое отделение становятся послеоперационная боль, кровотечение, технические трудности при операции и необходимость в проведении более радикального оперативного вмешательства, чем планировавшееся первоначально. Несмотря на существование множества факторов, способных в той или иной степени повлиять на качество жизни и удовлетворенность пациента после операции, наиболее значимыми все же становятся отрицательные моменты периоперационного периода, такие, например, как выраженная послеоперационная боль. Человек с интенсивным, некупированным болевым синдромом никогда не будет удовлетворен проведенной ему операцией. Методы регионарной анестезии, обеспечивая великолепную анальгезию, способны увеличить и степень общей удовлетворенности пациента.

Результаты недавно проведенного обследования 2754 больных, перенесших оперативное вмешательство в амбулаторных условиях, показали, что почти 86% паци-

ентов имели те или иные симптомы дистресса в течение первых нескольких дней после операции, причем у 24% взрослых данные проявления сохранялись и на 7 день послеоперационного периода. Большинство взрослых наиболее часто жаловались на сохраняющуюся и беспокоящую их боль, а у детей частой общей жалобой было расстройство сна [3].

Невозможность обеспечить адекватный контроль над болью после оперативного вмешательства является главным ограничивающим фактором в выполнении операции в условиях стационара одного дня. Выраженная послеоперационная боль всегда связана с длительным временем восстановления после операции и высокой частотой непредвиденной госпитализации в стационар [4]. Адекватное купирование послеоперационного болевого синдрома – один из наиболее важных показателей в определении возможности безопасной выписки пациента из больницы, прежде всего влияющий на способность к ранней реабилитации и продолжения им обычного образа жизни или «полной функциональной активности».

Реабилитация на дому

Операции, которые традиционно требовали длительной госпитализации в стационар, сегодня выполняют в амбулаторных условиях. Прежде всего, это привело к тому, что стало чрезвычайно трудно справляться с послеоперационной болью теми анальгетиками, которые доступны сегодня. Одно из недавних исследований показало, что около 30% пациентов после операций в амбулаторных условиях испытывает умеренную и сильную боль дома, несмотря на мультимодальный характер анальгетической терапии. Обращает на себя внимание, что такие операции, как микродискэктомия и эндоскопическая холецистэктомия становятся рутинными амбулаторными вмешательствами [5].

Регионарная анестезия может обеспечить продолжительную анальгезию при инъекции местного анестетика в соответствующей зоне. При однократном введении анестетика блокада может длиться до 12-18 часов, а использование катетерной техники позволяет пролонгировать анальгезию до нескольких дней. Современные возможности и доступность катетеров и насосов различных видов не только позволяют обеспечить великолепную анальгезию после операции в стационаре, но и продолжить ее в домашних условиях. Местные анестетики вводятся постоянно через катетер, который может быть установлен перинеурально, внутрь сустава, непосредственно в операционную рану и периостально (например наднадкостнично и субальвеоларно) [6-8]. В ряде исследований продемонстрирована эффективность и безопасность продленных межлестничной, надключичной, подмышечной блокад, блокад седалищного, бедренного и запирательного нервов, паравerteбральной блокады [6-10].

Хроническая боль, возникающая после операции, является существенной проблемой. Особенно часто хронизация боли происходит после таких оперативных вмешательств, как ампутация конечности, торакотомия, резекция молочной железы и удаление паховой грыжи. Частота развития хронического болевого синдрома после таких амбулаторных операций, как грыжесечение и резекция молочной железы может превышать 50%. Исследование, проведенное в Дании, выявило, что у 29% пациентов после планового удаления паховой грыжи в течение года сохраняется болевой синдром, причем у трети из них хронизация боли является причиной различных функциональных нарушений [11]. Существует ряд факторов риска развития хронического болевого синдрома, причем неадекватная терапия острой послеоперационной боли

является наиболее важным из них. Кроме того, определенную роль могут играть как физические, так и психологические влияния. Установлено, что у половины пациентов с документированным интраоперационным повреждением нервных стволов хронический болевой синдром не развивается [11]. Тем не менее, адекватное лечение боли на дому после амбулаторной операции остается важным условием профилактики развития дисстресса у пациента, замедленного восстановления и его неудовлетворенности.

Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) – частое осложнение анестезии, которое может привести к замедленному восстановлению и выписке, непредвиденной продленной госпитализации и высоким материальным затратам в центрах амбулаторной хирургии. Синдром ПОТР значительно нарушает общее состояние пациента после операции и существенно снижает удовлетворенность пациента качеством амбулаторной анестезии. Carroll с соавт. обнаружили, что 35% пациентов всех центров амбулаторной хирургии испытывают после операции выраженную тошноту и рвоту, препятствующие их скорейшему возвращению к нормальной жизнедеятельности. Они также установили, что развитие ПОТР увеличивает затраты на лечение каждого пациента в центрах амбулаторной хирургии примерно на 415 долларов [12]. Gold с соавт. продемонстрировали, что развитие тошноты и рвоты является наиболее частым осложнением анестезии, приводящим к внеплановой продленной госпитализации после амбулаторных оперативных вмешательств [13]. К этиологическим моментам развития ПОТР относится общая анестезия, системное использование опиоидов, хирургический стресс-ответ и послеоперационная боль. В то же время, применение регионарной анестезии в амбулаторной хирургии способствует значительному снижению риска развития синдрома ПОТР.

В первую фазу восстановления после амбулаторной операции, которая протекает 2-3 дня, пациенты возвращаются к «основной жизнедеятельности». Большинство из них в это время способны самостоятельно есть, мыться, одеваться и проходить небольшое расстояние. Вторая фаза, «фаза полного восстановления функциональной активности», заключается в восстановлении возможности осуществлять более серьезную работу, как например, приготовление пищи, покупка продуктов и уборка дома [1]. Здесь происходит восстановление обычного образа жизни. В то же время, данные одного из исследований свидетельствуют, что у всех пациентов, подвергшихся лапароскопической холецистэктомии, к 7-му дню послеоперационного периода полностью восстанавливалась «основная жизнедеятельность», но ни один из них еще не возвратился на базовый уровень обычного для него образа жизни [2].

Способность сохранить или полностью восстановить свой дооперационный функциональный статус является для пациента наиболее важным исходом операции. Но, к сожалению, нередко после операции функциональный статус еще длительное время нарушен. Swan с соавт. продемонстрировали, что у пациентов, подвергающихся амбулаторным операциям, на протяжении первых 7-и послеоперационных дней функциональный статус сохранялся резко сниженным, и только 22% из них к 7-му дню приступали к своей работе с полной или с частичной занятостью. Стресс-индуцированная органная дисфункция, послеоперационная боль, невозможность ранней двигательной активности, синдром ПОТР и неправильное питание являются причинами медленной реабилитации и длительного возвращения к обычному образу жизни. В данном исследовании подчеркивается, что расходы в амбулаторной хирургии уменьшаются с увеличением количества хирургических процедур, но не являются истинными [2]. В

дальнейших исследованиях необходимо оценить общую стоимость амбулаторной хирургии для общества, включая расходы на лечение на дому и потери в зарплате для пациента и его семьи [2,4].

Расстройства сна являются частым осложнением послеоперационного периода, причем у 30% пациентов они связаны с неадекватной терапией послеоперационной боли. Помимо болевого синдрома, к основным причинам, вызывающим расстройства сна, относятся стресс-ответ на оперативное вмешательство, возраст и окружающая обстановка. Нарушения сна могут вести к снижению функционального уровня и качества жизни после операции, и конечно же, к утомлению пациента. Было проведено несколько исследований по изучению влияния различных видов анестезии на сон пациента в послеоперационном периоде [4].

Амбулаторная хирургия на сегодняшний день распространена очень широко. Операции выполняются даже у пациентов престарелого возраста. Как правило, все они имеют серьезную сопутствующую патологию и, что особенно важно, разной степени, вплоть до глубокой, когнитивную дисфункцию. Высокий риск прогрессирования когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде и существенное ухудшение качества жизни пожилого человека после операции вызывают определенное беспокойство. К факторам риска развития или прогрессирования когнитивной дисфункции относятся престарелый возраст, послеоперационная боль, системное использование опиоидов, наличие дооперационного когнитивного дефицита и длительность анестезии. И хотя уже в нескольких исследованиях сравнивалось влияние регионарной и общей анестезии на когнитивную функцию, результаты по-прежнему остаются спорными и четких выводов ни один из авторов дать не может [4].

Послеоперационная астенизация – сложный симптомокомплекс, проявляющийся в ограничении ежедневной активности или жизнедеятельности пациента. Очень часто она является элементом депрессии. Физиологические причины развития астении, к сожалению, не ясны. Так называемая «ранняя послеоперационная астения» может быть вызвана нарушением сна после операции, активностью медиаторов воспаления и системным применением опиоидов. «Поздняя» же послеоперационная астения связана с дезадаптацией сердечно-сосудистой системы при расширении двигательной активности после операции и дефицитом массы тела со снижением мышечной массы и их силы из-за недостаточного питания. Регионарная анестезия не провоцирует нарушения сна и способна модулировать развитие астенизации после операции. Адекватная анальгезия, формируемая при регионарной блокаде, облегчает раннюю активизацию и восстановление нормального функционального статуса у пациента, тем самым снижая риск развития астенизации после операции.

Послеоперационная миалгия, т.н. мышечная боль без повреждения, встречается часто и может сохраняться в течение нескольких дней послеоперационного периода. К факторам, способствующим ее возникновению, относятся возраст, пол, использование медикаментов, например, сукцинилхолина, неправильное позиционирование больного во время операции, наложение пневмоперитонеума. Кроме того, у 12-37% оперированных пациентов возникает боль в спине. Причинами ее могут быть иммобилизация, технические трудности при выполнении регионарной анестезии, опять же «порочное» позиционирование на операционном столе, нарушения механики движений при гипсовой иммобилизации. К сожалению, мы пока не имеем данных последних исследований, посвященных лечению послеоперационной боли в спине.

Влияние хирургической техники

Применяемая хирургическая техника может также существенно влиять на послеоперационное выздоровление и реабилитацию. Лапароскопические операции менее инвазивны, чем открытые, что способствует более быстрому восстановлению пациента. В многоцентровом исследовании, проведенном в Швеции, посвященном лечению паховой грыжи, доказано, что, несмотря на то, что эндоскопическая операция занимает времени в среднем на 10 минут больше по сравнению с традиционной открытой методикой (65 мин против 55), после нее меньше выражен болевой синдром, быстрее восстанавливается функциональный статус пациента и уменьшается общее время нетрудоспособности по больничному листу (10 дней против 14-и) [14].

Для большинства состояний, требующих хирургической коррекции, с целью уменьшения осложнений и ускорения реабилитации предлагаются малоинвазивные методики. После таких операций, как холецистэктомия, менискэктомия, пластика передней продольной связки восстановление функционального статуса пациента происходит значительно быстрее, если используются малоинвазивные, эндоскопические методики. В настоящее время подобные малоинвазивные принципы используются при артроскопии коленного и эндопротезировании тазобедренного сустава.

Малоинвазивные методики эндопротезирования тазобедренного сустава, используемые у пациентов небольшого веса, позволяют им быть выписанными в день проведенного оперативного вмешательства. Для оценки времени реабилитации после эндопротезирования при использовании методики минимального повреждения мягких тканей, был разработан специальный протокол. В исследование последовательно были включены 100 пациентов, 97% из которых были выписаны в первые сутки после операции и подверглись окончательному анализу. Среднее время прекращения использования костылей и возобновление движений после операции происходило на 6 день. Среднее время возвращения к работе составило 8 дней, а возобновление обычного образа жизни, или восстановление полной функциональной активности, происходило на 10-й день. Через 16 дней пациенты были способны проходить ½ мили. Кроме того, ни у одного из больных не было отмечено рецидивов, вывихов протеза или реопераций [15]. При минимально инвазивной методике эндопротезирования тазобедренного сустава из 2 разрезов (MIS 2-Incision - Minimally Invasive Solutions 2) травма мягких тканей сводится до минимума, а капсула сустава лишь рассекается, но не удаляется.

Влияние осведомленности пациента

При опросе хирургов на Севере Великобритании были выявлены те советы, которые они дают по ключевым моментам реабилитации каждому из пациентов, перенесших оперативное вмешательство в амбулаторных условиях. Основное внимание уделяется послеоперационной боли, контролю состояния послеоперационной раны, гигиене, физическим упражнениям и гимнастике, возвращению на работу, двигательной активности и сексу. Именно эти моменты волнуют всех пациентов независимо от вида перенесенной операции. При этом большинство хирургов имеет свой взгляд на некоторые общие положения. Например, часть из них разрешает своим пациентам активные движения после грыжесечения уже на 7-8 день, а другие не раньше, чем через 3 месяца. При удалении варикозно расширенных вен интервал может составлять от одного до 60 дней.

Последними исследованиями продемонстрировано, что восстановление пациента

в амбулаторной хирургии может продлиться более 7-и дней, а при некоторых операциях, например ортопедических, существенно дольше. На продолжительность периода реабилитации влияют боль, астенизация и состояние функционального статуса пациента. Данные показатели тесно взаимосвязаны между собой. Боль и повышенная утомляемость снижают активность пациента, а нарушения функциональной активности в свою очередь приводит к прогрессированию астенизации и дальнейшим нарушениям восстановления. В современных условиях эти моменты приобретают особое значение, поскольку операции, выполнение которых когда-то было возможно только при госпитализации пациента в стационар, сегодня проводят амбулаторно. В нескольких сообщениях говорится о том, что наиболее важным результатом выполненной им операции большинство пациентов считают именно полное восстановление функциональной активности.

Основными причинами нарушений в восстановлении функционального статуса после операции являются стресс-индуцированная дисфункция органов, послеоперационная боль, вынужденная иммобилизация, синдром ПОТР, недостаточное питание. Необходимо грамотно информировать пациента об особенностях течения послеоперационного периода, соблюдении охранительного режима и своевременной активизации. Это особенно важно в амбулаторных условиях, самих по себе ограничивающих возможность общения пациента с врачом. Пациент, выписанный и вернувшийся домой при отсутствии у него необходимых для адекватного ухода и восстановления физических и эмоциональных сил, и/или финансовых ресурсов, может испытать серьезные трудности.

Литература

1. Horvath KJ. Postoperative recovery at home after ambulatory gynaecologic laparoscopic surgery. *J PeriAnesth Nursing* 2003;18:324334.
2. Swan BA, Maisling G, Traber KB. Symptom distress and functional status changes during the first seven days after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1998;86:739745.
3. Mattila K, Toivonen J, Janhunen L, et al. Postdischarge symptoms after ambulatory surgery: Firstweek incidence, intensity, and risk factors. *Anesth Analg* 2005;101:164350.
4. Nielsen KC, Steele SM. Outcome after regional anaesthesia in the ambulatory setting – is it really worth it? *Best practice Research Clin Anesth* 2002;16:245157.
5. McGrath B, Elgendy H, Chung F, et al. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth* 2004;51:886891.
6. Rawal N, Axelsson K, Hylander J, et al. Postoperative patientcontrolled local anesthetic administration at home. *Anesth Analg* 1998;86:8689.
7. Axelsson K, Nordensson U, Johanson E, et al. PatientControlled Regional Analgesia (PCRA) with ropivacaine after arthroscopic subacromial decompression. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:9931000.
8. Vintar N, Rawal N, Veselko M. Intraarticular patientcontrolled regional anesthesia after arthroscopy assisted anterior cruciate ligament reconstruction: ropivacaine/morphine/ketolorac versus ropivacaine/morphine. *Anesth Analg* 2005;101:5738.
9. Buckenmaier CC II, Kamal A, Rubin Y, et al. Paravertebral block with catheter for breast carcinoma surgery and continuous paravertebral infusion at home. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:A47.
10. Ilfeld BM, Kayser Enneking F. Continuous peripheral nerve blocks at home: a review. *Anesth Analg* 2005;100:1822 33.
11. Perkins FM, Gopal A. Postsurgical chronic pain: A model for investigation the origins of chronic pain. *Tech Reg Anesth Pain Mgmt* 2003;7:122126.
12. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, Hirsch JD. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centres. *Anesthesia and Analgesia* 1995;80:903909.
13. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *J American Medical Association* 1989;262:30083010.
14. Berndsen F, Arvidsson D, Enander L.K. et al. Postoperative convalescence after inguinal hernia surgery: Prospective randomized multicentre study of laparoscopic versus Shouldice inguinal hernia repair in 1042 patients. *Hernia* 2002;6:5661.
15. Chelly JE, Mears D, Scott J, et al. Acute postoperative management for ambulatory MIS total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003;99:A18.

АНЕСТЕЗИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

П. Бозкурт (Стамбул, Турция)

Дети, родившиеся до 37 недели беременности, считаются недоношенными [1]. Успехи в интенсивной терапии в акушерстве и неонатологии привели к повышению выживаемости недоношенных младенцев с меньшими сроками гестации и весом при рождении. Увеличивающееся количество таких детей нуждается в анестезии для выполнения операции, например, по поводу паховой грыжи [2]. Известно, что у 1/3 недоношенных детей развиваются послеоперационные осложнения и поэтому тщательное и постоянное наблюдение за ними должно стать обычной практикой в послеоперационном периоде.

I. Специфичные проблемы недоношенных детей:

А. Апноэ

Недоношенные дети чувствительны к апноэ, которое у них часто возникает, с брадикардией или без нее, после операций, выполненных под общей анестезией (ОА). Апноэ называется остановка дыхания более 20 секунд или меньше 20 секунд, но с развитием цианоза, явной бледности, гипотонии или брадикардии [3]. Апноэ следует отличать от «периодического дыхания», при котором наблюдаются регулярные дыхательные движения с прогрессивно увеличивающимся, а затем уменьшающимся дыхательным объемом и короткой остановкой дыхания на 2-10 секунд. У недоношенных новорожденных периодическое дыхание обычно возникает во сне в фазе быстрого движения глаз. Периодическое дыхание не связано со значительными изменениями частоты сердечных сокращений и не является патологическим. Развитие апноэ может быть обусловлено незрелостью дыхательной мускулатуры и механизма центральной регуляции дыхания, нестабильностью эластичного реберного каркаса, склонностью к обструкции верхних дыхательных путей и спаданию нижних дыхательных путей, гипотермией и анемией. Риск апноэ обратно пропорционален гестационному сроку (<32 недель беременности) и сроку после зачатия (срок беременности + недели жизни ребенка, *post conceptual age* – прим. переводчика) (<44 недель после зачатия), а также уровню гемоглобина (гемоглобин <100 г/л, гематокрит <30%). Риск апноэ минимален при сроке после зачатия свыше 60 недель. По литературным данным апноэ после ОА встречается в 0-81% случаев, но чаще сообщается о 30%. Апноэ у недоношенных младенцев обычно имеет центральный генез, реже встречается нарушение дыхания обструктивного или смешанного характера. Послеоперационное апноэ возникает в первые 12 часов после операции (обычно в пределах 2 часов), но может встречаться и позже. Длительное апноэ приводит к гипоксемии и рефлекторной брадикардии, при этом могут потребоваться активные реанимационные мероприятия для восстановления дыхания. Существует мнение, что подобные эпизоды могут наносить вред развитию мозга, вызывать дисфункцию кишечника и других органов, хотя в поддержку этого данных нет. Частые эпизоды апноэ могут сопровождаться достаточно тяжелым респираторным повреждением и приводить к интубации трахеи и вентилиции легких в режиме перемежающегося положительного давления (IPPV) [1,3,4].

Методы предотвращения апноэ:

- выполнение регионарной анестезии вместо ОА, когда это возможно
- интраоперационное внутривенное введение кофеина (10 мг/кг) или теофиллина (8 мг/кг). Использование дыхательного стимулятора кофе-

ина во время индукции ОА уменьшает частоту возникновения послеоперационного апноэ, брадикардии и гипоксии [4]. Дополнительных инъекций кофеина не требуется, если неонатолог уже вводил препарат. Период полувыведения кофеина у недоношенных детей составляет 6 часов и даже при использовании препарата первые периоды апноэ могут возникать спустя 12 часов после анестезии. Лечение кофеином не обеспечивает достаточной защиты от апноэ и не позволяет рано отпустить пациента домой [1].

- использование анестетиков и опиоидов короткого действия, таких как севофлюран, десфлюран и ремифентанил. Их применение вместо препаратов длительного действия выглядит логичным, однако, точных данных, указывающих на связь между послеоперационным апноэ и использованием этих препаратов, еще недостаточно.

В. Бронхопульмональная дисплазия (БПД)

БПД развивается у недоношенных детей вследствие длительной искусственной вентиляции легких при болезни гиалиновых мембран, аспирации меконием, пневмонии и т.д. Клинические проявления БПД включают кислородную зависимость, тахипноэ, западение межреберных промежутков, гипоксию и гиперкапнию, хрипы, бронхоспазм и повышенную воздушность легких, неравномерные очаговые затемнения с кистозными изменениями легких на рентгенограмме грудной клетки. Этиология БПД многофакторная и включает гипероксию, баротравму, воспаление или наличие открытого артериального протока.

В то время как для лечения таких детей может потребоваться искусственная вентиляция легких, некоторые меры считаются обязательными к применению для уменьшения встречаемости БПД. С целью уменьшения токсичности кислорода минимизируется FiO_2 , для уменьшения ателектатической травмы повышается РЕЕР. Рекомендуется также использовать диуретики, ингаляционные бронходилататоры, теofilлин и кофеин. На короткий период могут быть добавлены ингаляционные или оральные стероиды. К сожалению, часто развиваются побочные эффекты препаратов, которые необходимо своевременно выявлять и соответствующе лечить. Риск возникновения бронхоспазма повышается при инфекции верхних дыхательных путей [1,3,4].

Для профилактики бронхоспазма необходимо:

- оптимизировать состояние дыхательной системы,
- применять анксиолитики в премедикации у детей, склонных к возникновению бронхоспазма и цианоза при физической стимуляции,
- избегать интубации трахеи; использовать регионарную анестезию, ларингеальную маску (ЛМ),
- если применялась интубация трахеи, экстубацию выполнять в состоянии глубокой анестезии,
- хорошо лечить послеоперационную боль.

С. Повреждение дыхательных путей

Повреждение гортани или трахеи, проявляясь в рубцевании и сужении верхних дыхательных путей, развивается у 15% недоношенных детей, перенесших длительную интубацию трахеи. Для интубации необходимо использовать эндотрахеальные трубки меньшего диаметра. Стридор может развиваться вследствие острого отека под-

связочного пространства или коллапса трахеи в месте трахеомалации с дальнейшим формированием гранулемы.

Д. Анемия

У недоношенных детей уровень гемоглобина часто составляет около 80 г/л на 48 неделе после зачатия. При больших операциях может потребоваться геотрансфузия.

Е. Другие

Часто у детей, рожденных до 34 недели беременности, встречаются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Это может привести к гидроцефалии, а также связано с нарушением нейropsychического развития.

Периферический венозный доступ нередко затруднен из-за маленьких и поврежденных вен.

II. Анестезия

А. Предоперационная оценка и подготовка

Федерацией Европейской Ассоциации педиатрической анестезиологии (The Federation of European Associations of Paediatric Anaesthesia (FEAPA)) для служб детской анестезиологии в Европе разработаны рекомендации, в которых утверждается, что «Новорожденные, дети грудного возраста и дети до 3 лет имеют самый высокий риск развития осложнений анестезии. В данных возрастных группах нет «маленьких» операций или анестезий, поскольку даже при небольших вмешательствах в лечении этих пациентов могут возникать трудности, если персонал не знаком с их возрастными особенностями. Поэтому новорожденные, недоношенные дети (до 50 недель после зачатия), дети грудного возраста (до 12 месяцев) и большинство детей до 3 лет должны переводиться в специализированные центры. Решение о переводе должно опираться на количество процедур, выполняемых за год у детей данной возрастной группы в местном госпитале, а также опыте всего персонала» [5].

FEAPA также дала определение специальности детская анестезиология: «Специалистами в детской анестезиологии являются анестезиологи, которые прошли дополнительную подготовку в течение минимум одного года в специализированном центре и не менее 50% своей рабочей недели (два дня в неделю или половину смены ежедневно) участвовали в лечении детей различных возрастов. Обычно они работают в специализированном центре. Предполагается, что детские анестезиологи поддерживают свои знания и могут обеспечить реанимационные мероприятия у детей, анестезию, лечение боли, неотложную помощь и первоначальную стабилизацию состояния у детей, нуждающихся в интенсивной терапии» [5].

Таким образом, при необходимости оперативного вмешательства недоношенные дети должны переводиться в специализированные центры, а анестезия проводиться детскими анестезиологами.

При предоперационном осмотре необходимо оценить вес ребенка, гестационный срок и срок после зачатия, перинатальный анамнез и текущую лекарственную терапию. Также анестезиолог должен выявить проблемы, связанные с преждевременными родами. Оценивается общий анализ крови и коагулограмма (время кровотечения, время

свертывания или ПВ, АЧТВ), так как часто встречается анемия и гипокоагуляция вследствие недостатка запасов витамина К (лечение витамином К 1 мг внутримышечно). В соответствии с состоянием ребенка необходимо выполнить дополнительные анализы.

Период голодания должен быть укорочен настолько, насколько это возможно, так как возникают проблемы с дегидратацией и гипогликемией. Грудное и бутылочное молоко разрешается пить за 4 часа до операции. Прозрачные жидкости можно принимать за 2 часа. Если период голодания продлевается вследствие режима работы операционной, необходимо начать внутривенную инфузию растворов, содержащих глюкозу. По возможности необходимо предотвращать боль при венепункции, например, наложением крема ЭМЛА (0,5 г)

III. Методы анестезии

Все анестезиологическое оснащение должно соответствовать размерам ребенка. Инфузионная поддержка обеспечивается 5% раствором глюкозы в 0,45% солевом растворе со скоростью 4 мл/кг/ч. Также необходимо возмещать дополнительные потери, возникающие вследствие работы нагревательных приборов и обширности операции. Должны быть предприняты все предосторожности, чтобы избежать гипотермии. Термонеutralное окружение абсолютно необходимо для детей. Как гипотермия, так и гипертермия могут провоцировать возникновение апноэ. Наиболее точный мониторинг температуры тела детей можно обеспечить с помощью ректального температурного датчика.

А. Общая анестезия

По возможности необходимо использовать препараты короткого действия. Защита дыхательных путей обычно обеспечивается интубацией трахеи, так как в большинстве случаев возникают трудности с поддержанием лицевой маски и ЛМ в правильном положении. Во время общей анестезии ребенка никогда нельзя оставлять на спонтанном дыхании. После операции необходимо дождаться восстановления мышечного тонуса, экстубацию трахеи выполнять только у проснувшегося и регулярно дышащего ребенка. ТЕРПЕНИЕ является ключом к успешной экстубации. Мониторинг нейромышечного блока может быть затруднен из-за очень маленького роста пациентов. О полном восстановлении мышечного тонуса говорит способность детей толкать вверх ногами и свободно двигать руками.

В. Регионарная анестезия

Регионарные методики, с использованием седации или без нее, рекомендуется применять у недоношенных детей при вмешательствах на нижнем этаже брюшной полости. Для седации во время минимально инвазивных процедур и регионарной анестезии рекомендуется использовать кетамин 5 мг/кг. Применение кетамина, также как и анестезия на основе галотана/закиси азота, ассоциируется с развитием послеоперационного апноэ [6]. Нефармакологические методики, например, сосание пустышки, смоченной в 10% глюкозе, музыка и ласковое поглаживание, являются более безопасным выбором.

Внутривенный доступ должен быть установлен до начала каких либо попыток регионарной анестезии. Манжету для измерения артериального давления и пульсоксиметр рекомендуется накладывать на нижние конечности, чтобы минимизировать реакцию на них ребенка [7].

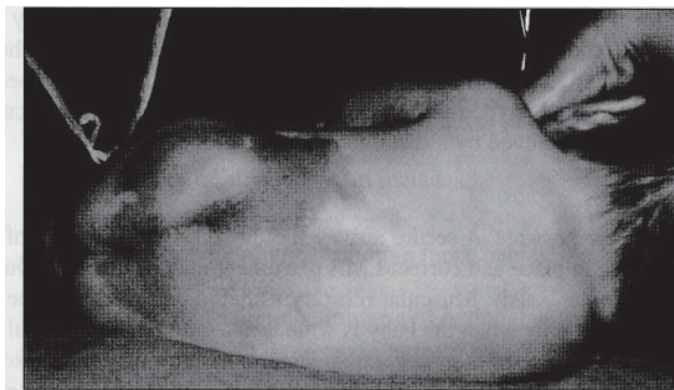


Рисунок 1. Положение на боку для спинномозговой анестезии

Токсичность местных анестетиков (МА) у детей более выражена из-за повышения несвязанной фракции МА. Это является результатом непостоянства плазменной концентрации альфа-1-кислого гликопротеина. У недоношенных детей доза бупивакаина (спинальная + регионарная) должна быть ограничена 2,0-2,5 мг/кг за время хирургического вмешательства. При однократном наложении крема ЭМЛА у новорожденных (0,5 г) плазменные уровни прилокаина и лидокаина незначительны и нет опасности возникновения метгемоглобинемии.

1. Спинальная анестезия

Применение спинальной анестезии у недоношенных и других детей, с целью уменьшения риска послеоперационного апноэ, значительно увеличилось после того, как Абајіан и соавт. привлекли внимание к этой методике свыше 20 лет назад [8]. Систематический обзор Кокрановской базы данных, сделанный в 2003 году, показал, что есть доказательства в пользу уменьшения частоты послеоперационного апноэ при использовании спинальной анестезии у детей, которым предварительно не вводили стимуляторы дыхания [9].

Методика

Ребенку необходимо придать сидячее положение с поддержкой головы и сгибанием спины либо положение лежа на боку с вытягиванием головы для того, чтобы сохранить адекватные дыхательные движения и поддерживать оксигенацию (рис. 1). Некоторые авторы полагают, что положение сидя лучше, поскольку пациент менее подвижен, лучше определяются костные ориентиры и увеличивается гидростатическое давление спинномозговой жидкости (СМЖ), что позволяет быстрее идентифицировать субарахноидальное пространство [10]. Ассистент должен понимать, что его помощь в придании требуемого положения ребенку и полная неподвижность являются очень важными составляющими успеха. Настоятельно рекомендуется до выполнения люмбальной пункции обезболить ребенка инфильтрацией кожи 1% лидокаином (0,1 мл) или наложением ЭМЛА. Анестезия должна проводиться в стерильных условиях. Наиболее безопасным уровнем для люмбальной пункции является промежуток L4- L5 или L5-S1. Мозговой конус у младенцев оканчивается на уровне L3. Наличие в поясничной области волосатого невуса, пояснично-крестцовой ямки или ассиметричность ягодичных складок может указывать на существование скрытых спинальных расстройств (например, менингоцеле или эпидермоидной опухоли) [11]. Для спинномозговой анестезии чаще всего используются режущие-колющие иглы Квинке 22 или 25 размера длиной 25 мм с мандреном. Иглы без мандрена использовать нельзя,

так как они могут заносить эпидермальную ткань в спинномозговой канал с развитием эпидермоидных опухолей [12]. Ощущение легкого провала возникает обычно на глубине до 15 мм, поэтому необходимо быть осторожным во время продвижения иглы. Сразу после субарахноидальной инъекции ребенка на 2-3 минуты перемещают в положение, обратное положению Тренделенбурга, под углом 20-30°, для того чтобы предотвратить распространение блока выше желаемого уровня. Даже поднимая ноги ребенка, чтобы подложить электрод от аппарата электрокоагуляции, можно вызвать тотальную спинальную анестезию; необходимо избегать смены положения ребенка.

Границу сенсорного блока можно оценить стимулятором периферического нерва или щипком. Моторная блокада на уровне первого поясничного позвонка проявляется неспособностью ребенка сгибать бедро. Тонус брюшных мышц трудно оценить. Уровень сенсорной блокады устанавливается в течение 3 минут [10].

ТАБЛИЦА 1. ДОЗЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ДЛЯ СПИННОМОЗГОВОЙ И КАУДАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Местный анестетик	Доза	Начало действия	Длительность действия
Спинномозговая анестезия			
Лидокаин	1,5-3 мг/кг		
Тетракаин 0,5% в декстрозе 5%	0,4-1 мг/кг		60-80 мин
Бупивакаин 0,5%	0,6-1 мг/кг		60-80 мин
Бупивакаин 0,75% в декстрозе 8,25%	0,6-1 мг/кг		60-80 мин
Левобупивакаин 0,5% [1]	1 мг/кг		90 мин
Каудальная анестезия			
Бупивакаин 0,25% ± 1:200.000 адреналин	2,5 мг/кг	15-20 мин	60 мин

[20] Frawley GP, Farrell T, Smith S. Levobupivacaine spinal anesthesia in neonates: a dose range finding study. *Paediatr Anesth* 2004 14: 838-844

Дозы местных анестетиков представлены в таблице 1. По сравнению со взрослыми у детей требуются повышенные дозы МА на килограмм массы тела [1]. Это связано с большим объемом СМЖ (4 против 2 мл/кг у взрослых) и пропорционально повышенным кровоснабжением спинного мозга ребенка, что ускоряет резорбцию препаратов из субарахноидального пространства. Даже при высоком уровне блокады сохраняется стабильность гемодинамики и дыхания. Предварительная инфузионная нагрузка не требуется. Это объясняется меньшей зависимостью артериального давления новорожденных от вазомоторного тонуса и компенсаторным уменьшением активности блуждающего нерва.

Частота успешной спинномозговой анестезии варьирует от 70 до 90% в зависимости от дозы анестетиков и применения адъювантов [10,13]. Однако в недавних работах преимущества спинномозговой анестезии оспариваются и высказывается мнение, что спинномозговая анестезия может быть предпочтительней ОА в определенных случаях, но это потенциально стрессовый метод анестезии для детей, связанный с клинически значимой частотой неудач [14].

2. Каудальная анестезия

Каудальная блокада рассматриваются в качестве альтернативы спинномозговой анестезии, поскольку обеспечивает более продолжительное действие и дает возможность проведения катетера в эпидуральное пространство [15]. Подготовка, мониторинг и послеоперационный уход за пациентом такие же, как при спинномозговой анестезии. Некоторые авторы полагают, что каудальная блокада является менее подходящей методикой вследствие отсроченного начала действия, отсутствия моторного блока, необходимости в ограничении движений нижними конечностями и потребности в более высокой дозе МА [3,10].

Методика

Ребенок укладывается на левый бок. Для идентификации крестцового отверстия необходимо выполнить пальпацию крестца, продвигаясь по средней линии в каудальном направлении, пока не почувствуете треугольную ямку. По сравнению с детьми старшего возраста, у грудных детей крестец относительно плоский и угол введения иглы меньше (15-20°). Для пункции, как и при спинномозговой анестезии, лучше использовать иглы с мандреном. Ощущение провала либо потеря сопротивления на поршне присоединенного шприца, заполненного солевым раствором или местным анестетиком, возникают при проколе крестцово-копчиковой мембраны и свидетельствуют о правильном положении иглы. Использовать воздух для оценки потери сопротивления не следует. Через иглу в эпидуральное пространство можно ввести катетер.

IV. Послеоперационное лечение и мониторинг

Недоношенные дети, перенесшие операцию и анестезию, должны находиться под тщательным наблюдением персонала, имеющего опыт работы с такими детьми, в педиатрическом отделении интенсивной терапии (ПОИТ) как минимум 18-24 ч. Состояние ребенка необходимо контролировать с использованием монитора апноэ и/или пульсоксиметра.

V. Лечение боли

Пути проведения боли у плода формируются рано и функционируют уже на 18 неделе гестации [16]. Следовательно, у всех детей, независимо от возраста, должны предприниматься необходимые меры для предотвращения и лечения боли.

В качестве анальгетика широко используется парацетамол. При насыщении путей глюкуронидации и сульфатации препарат начинает метаболизироваться через систему цитохрома P-450, при этом образуются токсичные конечные продукты, которые могут вызывать некроз печени. Отношение глюкуронид/сульфат у недоношенных новорожденных меньше (0,12), чем у рожденных в срок детей (0,28), поэтому вероятность развития токсических эффектов парацетамола у недоношенных детей меньше. У новорожденных высокий уровень экскреции неметаболизированного парацетамола, максимум которой приходится на 3-12 часов после орального приема препарата [17]. Парацетамол в дозе 20-40 мг/кг, введенный ректально, безопасен для недоношенных новорожденных, но интервалы между дозами должны быть увеличены (более 8 часов).

Опиоидные анальгетики при регионарных методах анестезии обычно не используются. Морфин является наиболее хорошо изученным опиоидом, применяемым у новорожденных для периоперационного обезболивания при больших оперативных вмешательствах. Период полувыведения препарата составляет 10-20 ч. Для обезболи-

вания морфин может использоваться в виде болюсных введений 0,05-0,1 мг/кг либо инфузии, но при этом необходимо обеспечить очень строгий контроль за состоянием ребенка. Вызванное морфином высвобождение гистамина может привести к гипотензии, брадикардии, бронхоспазму и гиперемии.

Фентанил снижает легочное сосудистое сопротивление и меньше способствует высвобождению гистамина, чем морфин. Препарат можно вводить в виде инфузии со скоростью 0,5-1 мкг/кг/ч во время нахождения ребенка в ПОИТ после большой операции. Даже в низких дозах фентанил может вызвать ригидность грудной стенки и ларингоспазм.

В недавнем исследовании Allegaert и соавт. выявили, что общий клиренс трамадола на 44 неделе после зачатия достигает 84% от уровня взрослого [18]. Эти авторы также подтвердили наличие активности цитохрома CYP2D6 *in vivo* в ранние сроки неонатального периода. Это основной фермент, участвующий в метаболизме трамадола. В то время как представленная информация поощряет использование трамадола у новорожденных, мы наблюдали 3 случая глубокой седации с угнетением дыхания у недоношенных детей с анемией в возрасте 39, 41 и 42 недель после зачатия, получивших *per os* трамадол 2 мг/кг для проведения обследования по поводу ретинопатии недоношенных.

VI. Выписка

У всех недоношенных детей, независимо от обширности операции и методики анестезии, требуется обязательное проведение мониторинга сердечно-легочной деятельности в течение всей ночи [19]. Не менее 12 часов должно пройти после самого последнего эпизода апноэ до решения вопроса о выписке домой.

Литература

1. Cote CJ. Pediatric anesthesia. In Miller RD (ed) Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2367-2408.
2. Peevy KJ, Speed FA, Hoff CJ. Epidemiology of inguinal hernia in preterm neonate. Pediatrics 1986; 77:246-247.
3. Peutrell Jm: Herniotomy in the ex-premie. In Stoddart PA, Lauder GR (ed) Problems in Anaesthesia Paediatric Anaesthesia. London, Taylor & Francis, 2004:19-27.
4. Hatch D, Sumner E. Anaesthesia for the neonate and infant. In Sumner E & Hatch DJ eds. Paediatric Anaesthesia. London, Arnold, 1999:426-433.
5. www.feapa.org
6. Welborn LG, Rice LJ, Hannallah RS et al. Postoperative apnea in former preterm infants: prospective comparison of spinal and general anesthesia. Anesthesiology 1990; 72:838-842.
7. Lederhaas G. Spinal anaesthesia in paediatrics. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2003; 17:365-376.
8. Abajian JC, Mellish RW, Browne AF et al. Anesthesia for surgery in the high-risk infant. Anesth Analg. 1984;63:359-62.
9. Craven PD, Badawi N, Henderson-Smart DJ, O'Brien M. Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003669. Review
10. Shenkman Z, Hoppenstein D, Litmanowitz I, et al. Spinal anesthesia in 62 premature, former-premature or young infants - technical aspects and pitfalls. Can J Anaesth. 2002; 49:262-9.
11. Lederhaas G. Pediatric neuraxial concepts. Reg Anesth Pain Medicine 2000; 25:555-557.
12. Ozyurt G, Mogol EB, Tolunay S et al. Tissue coring with spinal needles. Reg Anesth Pain Medicine 2000; 25: 665.
13. Frumiento C, Abajian CJ, Vane DW. Spinal anesthesia for preterm infants undergoing inguinal hernia repair. Arch Surg 2000; 135:445-51.
14. William JM, Stoddart PA, Williams SA, Wolf AR. Post-operative recovery after inguinal herniotomy in ex-premature infants: comparison between sevoflurane and spinal anaesthesia. Br J Anaesth. 2001; 86(3):366-71.
15. Bouchut J, Dubois R, Foussat C et al. Evaluation of caudal anaesthesia performed in conscious ex-premature infants for inguinal herniotomies. Paediatr Anaesth 2001; 11:55-58.
16. Wolf AR. Development and evaluation of pain and the stress response . In: Bissonnette B, Dalens B eds Pediatric Anesthesia Me Graw Hill. New York 2002:187-200.
17. Olkkola KT, Hamunen K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesic drugs. In: Anand KJS, Stevens BJ, Me Grath PJ (eds). Pain Research and Clinical Management. Pain in Neonates. Vol 10 . Elsevier, Amsterdam 2000:135-159.
18. Allegaert K, Anderson BJ, Verbesselt R et al. Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess *in vivo* cytochrome P-450 2D6 activity. Br J Anaesth. 2005; 95:231-9.
19. Gerber AC, Weiss M. Das ehemalige Frühgeborene mit Leistenhernien Welches Anästhesieverfahren? Anaesthesist 2002 • 51:448-456.
20. Frawley GP, Farrell T, Smith S. Levobupivacaine spinal anesthesia in neonates: a dose range finding study Paediatr Anesth 2004; 14:838-844

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ПЕДИАТРИИ

Дэвид Зайдман (Лондон, Великобритания)

Неотложные состояния у детей представляют особую сложность для врачей. Важно распознать все симптомы и признаки и начать терапию как можно скорее, чтобы предотвратить ухудшение состояния, остановку дыхания и сердца. Поэтому правильная диагностика и профилактика осложнений являются ключевыми моментами неотложной помощи детям.

Наиболее частой причиной летальных исходов у детей младше года являются грубые врожденные нарушения. На втором месте стоят предотвратимые состояния - нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, инфекционные заболевания и травмы. В дошкольном и школьном возрасте причиной детской смертности в основном является травма. Та же тенденция наблюдается в подростковом возрасте. Уровень травматизма может быть уменьшен путем введения специальных образовательных программ и соответствующих законов, а также снижением уровня опасности окружающей среды. Риск инфекционных заболеваний и ранних стадий нарушений сердечно-сосудистой и дыхательных систем при своевременной диагностике тоже может быть снижен.

Неотложные состояния у детей должны быть диагностированы как можно раньше, чтобы предотвратить остановку дыхания и сердечной деятельности. Остановка сердца у детей, как правило, имеет неблагоприятный исход, процент выживания не превышает 7%. Необходимо своевременно диагностировать следующие состояния:

1. Дыхательная недостаточность
2. Сердечная недостаточность
3. Шок

Под дыхательной недостаточностью обычно подразумевается неспособность поддерживать уровень $\text{PaO}_2 > 9 \text{ kPa}$ при 60% вдыхаемого кислорода или $\text{PaCO}_2 < 9 \text{ kPa}$. Однако, определение газового состава крови не всегда возможно. Кроме того, у детей анализ газов крови нередко затруднен. Поэтому для диагностики дыхательной недостаточности у детей раннего и старшего возраста клиническая оценка приобретает особое значение. К начальным симптомам дыхательной недостаточности относятся:

- Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры
- Учащение дыхания
- Увеличение ЧСС

Если состояние продолжит ухудшаться, то появятся следующие симптомы:

- Нарушение сознания
- Гипотония
- Снижение дыхательных усилий
- Цианоз или бледность (несмотря на оксигенотерапию)
- Увеличенное потоотделение
- Брадикардия

Это признаки декомпенсации дыхательной системы и наступающей дыхательной недостаточности. В этом случае нужна срочная терапия для предотвращения остановки дыхания и сердцебиения.

Сердечно-сосудистая недостаточность тесно связана с шоком. Ранние стадии шока у детей раннего возраста распознать особенно трудно. Артериальное давление может оставаться нормальным, но могут наблюдаться акроцианоз, тахикардия, тахипноэ и олигурия (шок в стадии компенсации). Система поддержания артериального давления

у детей достаточно эффективна, поэтому возникновение гипотензии - грозный признак декомпенсации сердечно-сосудистой системы и требует принятия срочных мер, так как в этом случае неизбежна остановка сердца.

Грозящую сердечно-дыхательную недостаточность можно распознать по следующим признакам:

- необычное поведение
- кома или изменения сознания
- истощение от респираторного дистресса
- цианоз
- тахипноэ
- ЧСС
 - < 1 года – >180 уд./мин. или <80 уд./мин.
 - > 1 года – > 160 уд./мин или <60 уд./мин.
- лихорадка с петехиальной сыпью
- тяжелая травма или ожог > 15% поверхности тела
- судорожный синдром

Все эти состояния требуют немедленного вмешательства.

Алгоритм действий следующий:

- A – обращаться с ребенком спокойно и ласково
 - при необходимости восстановить проходимость дыхательных путей
- B – оксигенотерапия с высокой концентрацией кислорода
 - при необходимости перевести на ИВЛ
- C – обеспечить надежный сосудистый доступ
 - начать контролируемую инфузионную терапию
- D – наблюдать за изменениями неврологического статуса

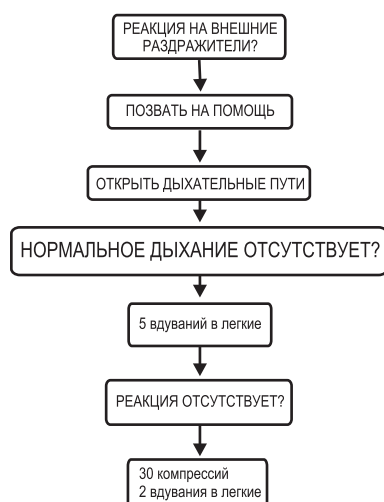
Необходимо, чтобы измерения всех показателей повторно контролировались в процессе лечения, чтобы обеспечить необходимую коррекцию в случае дальнейшего ухудшения состояния.

Остановка сердца

Часто, несмотря на активное и своевременное лечение, состояние пациента может ухудшиться вплоть до остановки дыхания и сердца. Действия, которые следует предпринимать в этом случае, детально описаны в рекомендациях European Resuscitation Council (ERC) [1,2]. Они были переработаны в 2005 г. в рамках международного согласования по сердечно-дыхательной реанимации и сердечно-сосудистой терапии (CoSTR) [3,4].

Реанимацию детей раннего возраста часто не начинают из страха навредить, потому что врачи не помнят или не знают особенностей детского организма. Различие техники реанимации у детей и взрослых часто мешает не только окружающим, но и медицинским работникам приступить к оказанию первой помощи - искусственному дыханию, непрямому массажу сердца. Новые рекомендации предлагают более простой унифицированный подход к реанимации детей и взрослых. Доказано, что исход будет лучше, если предпринято хотя бы искусственное дыхание, либо только непрямой массаж сердца, чем совсем ничего [5].

Ниже представлены основные изменения, внесенные в новые рекомендации.



Через минуту реанимации вызвать 03 или звонить в местную службу спасения

Рисунок 1. Алгоритм педиатрической реанимации (Basic Life Support - BLS).

Первичная оценка состояния, манипуляции с дыхательными путями и 5 вдуваний в легкие не претерпели изменений.

Соотношение частоты компрессий и вдуваний в легкие

При осуществлении реанимационных мероприятий Рекомендации предусматривают максимальную непрерывность компрессий грудной клетки. Поэтому непрофессиональным спасателям или оказывающим помощь в одиночку рекомендуется осуществлять реанимацию следующим образом: 30 компрессий на два вдувания (как и для взрослых). Однако, если помощь оказывают двое или профессионал, то следует осуществлять 15 компрессий на 2 вдувания. Хотя доказательств целесообразности использования определенной частоты в детской реанимации нет, прежде рекомендованное соотношение 5:1 более не считается приемлемым, т.к. не обеспечивает достаточной частоты компрессий [6,7,8].

Возрастные особенности

С отменой различий соотношения частоты компрессий и вдуваний при оказании помощи детям и взрослым отпала необходимость делить пациентов на возрастные группы. Реанимационные мероприятия эффективны для детей так же, как и для взрослых. Разница заключается лишь в этиологическом факторе. Если все же необходимо определить, к какой возрастной группе относится пострадавший, то следует проводить границу по началу подросткового периода. Однако определение возраста в подобных условиях представляется излишним и нецелесообразным. В этом случае следует оказывать помощь пострадавшему по педиатрическим рекомендациям. Ошибка в выборе техники оказания помощи в зависимости от возраста в данном случае не будет иметь пагубных последствий, так как основные реакции развиваются одинаково как у детей, так и у подростков. [9]

Техника компрессии грудной клетки

Место, где следует осуществлять надавливания определяется по очевидному отростку (как и у взрослых, а не по линии, соединяющей соски, как раньше. У более старших детей эта точка просто находится посередине передней поверхности грудной клетки (как и у взрослых). Поэтому сложности, связанные с поиском места, где должна осуществляться компрессия, были устранены.

Техника компрессии также была упрощена. Рекомендуется сжимать грудную клетку на половину или треть обычного объема. Компрессию можно осуществлять одним пальцем, одной рукой или двумя руками, чтобы обеспечить ее нужную степень. У маленьких детей, если помощь оказывают двое, рекомендуется использовать технику компрессии с окружностью, образованной двумя большими пальцами [10].

Автоматический наружный дефибриллятор

Автоматические наружные дефибрилляторы (AED – automated external defibrillation) широко используется для устранения фибрилляции желудочков (VF) при остановке сердца у взрослых. Однако, у детей фибрилляция желудочков возникает относительно редко. AEDs способны точно идентифицировать вид нарушения ритма у детей и вероятность нежелательного электрического разряда маловероятна [11,12]. Новые рекомендации подразумевают использование дефибриллятора у детей старше года. Однако до сих пор нет убедительных доказательств за или против использования дефибриллятора у детей младше года.

Некоторые производители выпускают специальные пластины для детей, позволяющие производить разряд от 50 до 75 Дж. Рекомендуется использовать именно их, но если такой возможности нет, то следует использовать дефибриллятор с обычными пластинами.

Дыхательные пути

Трубки с манжетой рекомендуется использовать для интубации трахеи у детей в больничных условиях. В особенности, если наблюдаются повышенная резистентность трахеи, уменьшение эластичности легочной ткани либо избыточная утечка воздуха через голосовую щель. [13]. Необходимо использовать правильный размер трубки, тщательно контролировать уровень давления в манжете (<20 см.вод.ст.), тщательно проверять позицию. Для определения первоначального уровня вентилиации и подтверждения правильного местонахождения трубки используется мониторинг содержания углекислого газа в конце выдоха. Однако следует помнить, что во время остановки сердца содержание углекислого газа в выдыхаемом воздухе может снижаться вплоть до полного отсутствия в зависимости от интенсивности легочного кровотока.

Назначение лекарственных средств

Путь введения лекарственных средств в таких случаях чаще всего внутривенный, однако он трудно осуществим у детей раннего возраста, находящихся в тяжелом состоянии. В этом случае возможен внутрикостный путь. И только в случае невозможности использования двух предыдущих путей, некоторые препараты (адреналин, лидокаин, атропин, налоксон) можно вводить через трахею [14]. Следует помнить, что при эндотрахеальном пути введения концентрация препарата оказывается ниже, а в случае использования адреналина могут развиваться нежелательные побочные эффекты, вызванные воздействием на бета-адренорецепторы (гипотензия и снижение перфузионного давления в коронарных артериях), что нежелательно.



Рисунок 2. Алгоритм квалифицированного поддержания жизни (ALS - Advanced Life Support)

Дефибрилляция

Эффективность автоматической наружной и бифазной дефибрилляции определила новую тактику лечения при дефибрилляции. Единичный разряд, за которым следуют компрессии грудной клетки и вдувания в течение двух минут, до восстановления сердечного ритма или повторного разряда.

Были пересмотрены рекомендации по величине разряда для дефибрилляции. Некоторые исследования показали, что первоначального монофазного или двухфазного разряда величиной 2 дж/кг достаточно для прекращения фибрилляции желудочков. В то же время исследования, касающиеся реанимации детей, показали, что более сильные разряды (4 дж/кг) также прекращали фибрилляцию при минимальных побочных эффектах. [15,16]. Поэтому для усиления воздействия первого разряда в педиатрической практике при ручной установке величины разряда рекомендуется использовать уровень 4 дж/кг.

Адреналин

Адреналин прочно удерживает место основного препарата в списке лекарств, применяемых при реанимации. Исследования, сравнивающие адреналин и вазопрессин, не показали существенной разницы этих двух препаратов в отношении восстановления самостоятельного кровообращения (ROSC), летального исхода в течение 24 часов или до выписки из стационара [17,18,19].

Доза вводимого адреналина должна составлять 10мкг/кг для первого и всех последующих приемов (каждые 3-5 минут). Высокие дозировки адреналина, вводимого внутривенно (100мкг/кг), могут оказать пагубное воздействие и рекомендуются только в исключительных случаях (передозировка бета-блокаторов).

Бикарбонат натрия

Использование бикарбоната натрия при реанимационных мероприятиях в большинстве случаев не рекомендуется. Он усиливает внутриклеточный ацидоз, оказывает отрицательный инотропный эффект, вызывает большую осмотическую концентрацию натрия. Кривая диссоциации оксигемоглобина при этом смещается влево (уменьшение оксигенации тканей).

Гиповолемия

Гиповолемия является обратимой причиной остановки сердца. Она вполне может быть предотвращена при своевременной диагностике. На ранних стадиях введение коллоидных растворов не дают преимуществ, рекомендуются изотонические солевые растворы. Растворы декстроз не рекомендуются, так как могут вызвать гипонатриемию и гипергликемию, что ухудшает неврологический исход остановки сердца.

Терапевтическая гипотермия

Для пациента, у которого после остановки сердца восстановлено кровообращение, но еще отсутствует сознание, может быть полезно охлаждение до температуры 32-34°C на 12-24 часа. После этого периода умеренной гипотермии следует медленно (0,25-0,5°C в час) согреть ребенка до нормальной температуры.

Присутствие родителей

Исследования показали, что членам семьи лучше находиться рядом с ребенком, перенесшим остановку сердца, так как это дает им возможность самим оценить реанимационные мероприятия и их исход. Семьи в этом случае испытывают менее глубокую депрессию в течение месяцев после гибели ребенка. Рядом должен находиться медработник, способный объяснять суть и цель мероприятий. Родственники не должны вмешиваться процесс реанимации и мешать членам реанимационной бригады. Не родители, а старший врач бригады с остальными членами должны оценивать целесообразность дальнейшей реанимации.

Выводы

- Оказание помощи детям - сложный процесс, требующий навыка, умения и опыта.
- Все усилия должны быть направлены на предотвращения серьезных осложнений - остановки сердца, дыхания и шока.
- Реанимация детей была несколько изменена. Особый акцент был сделан на

следующее:

- непрерывные эффективные компрессии грудной клетки
- компрессии: частота вдуваний 30:2, кроме случаев, когда помощь оказывает врач - тогда частота должна составлять 15:2
- в случае фибрилляции желудочков использовать бифазный дефибриллятор AED или разряд уровнем 4дж/кг.
- адреналин вводится в дозировке 10 мкг/кг, предпочтительно внутривенно или внутрикостно
- терапевтическая гипотермия может оказать благотворное влияние в постреанимационном периоде.

Литература

1. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2006. Resuscitation 2005; 67(Suppl 1): S1-S190
2. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2006. www.erc.edu
3. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2005;67:157-341
4. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation 2005; 112: Supplement 1.
5. Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Babar I, Ewy GA. "Bystander" chest compressions and assisted ventilation independently improve outcome from piglet asphyxial pulseless "cardiac arrest". Circulation 2000;101:1743-1748.
6. Babbs CF, Nadkarni V. Optimising Chest Compression to Rescue Ventilation Ratios during One-rescuer CPR by Professionals and Lay Persons: Children are not just little adults. Resuscitation 2004;61:173-181.
7. Berg RA, Hilwig RW, Kern KB, Babar I, Ewy GA. Simulated mouth-to-mouth ventilation and chest compressions (bystander cardiopulmonary resuscitation) improves outcome in a swine model of pre-hospital paediatric asphyxial cardiac arrest. Critical Care Medicine 1999;27: 1893-1899.
8. Dorph E, Wik L, Steen PA. Effectiveness of ventilation-compression ratios 1:5 and 2:15 in simulated single rescuer paediatric resuscitation. Resuscitation 2002;54:259-64.
9. Safraneck DJ, Eisenberg MS, Larsen MP. The epidemiology of cardiac arrest in young adults. Ann Emerg Med 1992;21:1102-1106
10. Whitelaw, CC, Slywka B, Goldsmith LJ. Comparison of a two-finger versus two-thumb method for chest compressions by healthcare providers in an infant mechanical model. Resuscitation 2000;43:213-216.
11. Atkinson E, Mikysa B, Conway JA, et al. Specificity and sensitivity of automated external defibrillator rhythm analysis in infants and children. Ann Emerg Med 2003;42:85-96.
12. Cecchin F, Jorgenson DB, Berul CI, et al. Is arrhythmia detection by automatic external defibrillator accurate for children? Sensitivity and specificity of an automatic external defibrillator algorithm in 696 pediatric arrhythmias. Circulation 2001;103:2483-2488.
13. Newth CJ, Rachman B, Patel N, Hammer J. The use of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. J Pediatr 2004; 144: 333-337.
14. Kleinman ME, Oh W, Stonestreet BS. Comparison of intravenous and endotracheal epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in newborn piglets. Crit Care Med 1999; 27: 2748-2754.
15. Gurnett CA, Atkins DL. Successful use of a biphasic waveform automated external defibrillator in a high-risk child. Am J Cardiol 2000; 86:1051-1053.
16. Berg RA, Samson RA, Berg MD et al. Better outcome after pediatric defibrillation dosage than adult dosage in a swine model of pediatric ventricular fibrillation. J Am Coll Cardiol 2005; 45:786-789.
17. Voelckel WG, Lurie KG, McKnite S, et al. Effects of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 2002; 30:957-962.
18. Voelckel WG, Lurie KG, McKnite S, et al. Comparison of epinephrine and vasopressin in a pediatric porcine model of asphyxial cardiac arrest. Crit Care Med 2000; 28:3777-3783.
19. Mann K, Berg RA, Nadkarni V. Beneficial effects of vasopressin in prolonged pediatric cardiac arrest: a case series. Resuscitation 2002; 52:149-56.
20. European Resuscitation Council. European Paediatric Life Support Course. Provider Manual 2nd Edition 2006.

РАЗМЕР И ДОЗИРОВКА В ДЕТСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

George Meakin (Манчестер, Великобритания)

Анестезиологи, которые сталкиваются с детьми, рассчитывают дозировки препаратов в соответствии с размером пациента (1). Однако данные расчеты не учитывают возрастную чувствительность к препаратам, особенности доставки и токсичность препаратов. В данной статье описывается три метода расчета дозировки препаратов в соответствии с размером пациента, а также демонстрируются ограничения в использовании расчетных дозировок у детей.

Расчет по размеру

Данный метод иногда называют аллометрией или аллометрическим расчетом (греч. алло – другой, метрон – измерять). Одни из первых попыток аллометрического расчета (исключая расчеты, основанные на массе тела) были основаны на законе «площади поверхности», который гласит, что физиологические функции организмов любого размера сравнимы, если их соотносить к площади поверхности тела. Объяснение закона основано на том, что большие потери тепла происходят с кожи, а потому уровень метаболизма и многие физиологические функции, зависящие от этого, будут изменяться пропорционально площади поверхности тела. В модели, основанной на площади поверхности тела, уровень метаболизма варьирует в зависимости от массы тела с коэффициентом пересчета $2/3$, однако в настоящий момент известно, что более близкое приближение к метаболическим процессам получается при использовании коэффициента $3/4$, как показано на рисунке 1 (2).

РИСУНОК 1. ШКАЛИРОВАНИЕ: ПОЧЕМУ ТАК ВАЖЕН РАЗМЕР ЖИВОТНОГО?

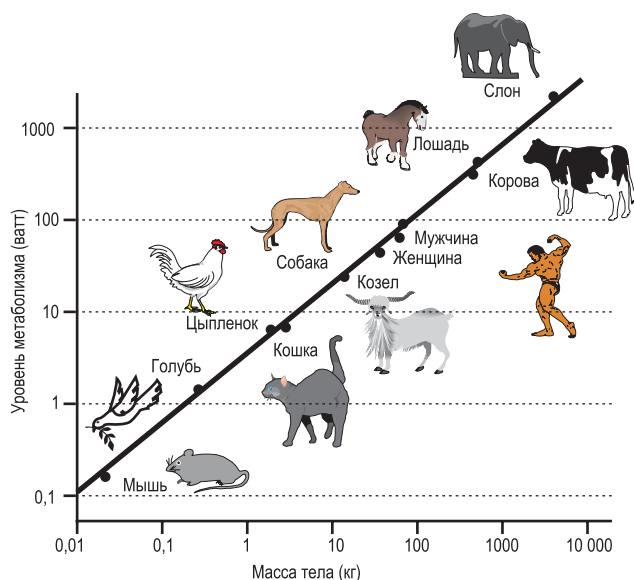


Рисунок 1. Показывает билогарифмический график уровня метаболизма относительно массы тела у различных животных – от мыши, с массой тела несколько грамм, до слона, весящего более 5000 кг. Эмпирически выведенная линия с коэффициентом наклона $3/4$ позволяет превосходно объединить приведенные данные.

На практике все три аллометрические модели применяются для расчета детских дозировок препаратов, используя в качестве основы взрослые дозировки. Наиболее простой (и наименее точной) является весовая модель, в которой доза препарата для

детей получается путем умножения взрослой дозировки на отношение веса пациента к весу взрослого человека. Например, используя весовую модель, расчетная дозировка какого-либо препарата для новорожденного весом 3 кг будет эквивалентна $3/70$ дозы для взрослого. В модели, использующей коэффициент $3/4$, расчет подобен предыдущему, за исключением возведения отношения $3/70$ в степень $3/4$; подобным же образом в модели, использующей коэффициент $2/3$, приведенное выше соотношение необходимо возвести в степень $2/3$. При проведении соответствующих расчетов детских дозировок препаратов можно определить, что весовая модель обеспечивает наименьшее значение, при использовании модели с коэффициентом $2/3$ значение будет наибольшим, а при использовании модели с коэффициентом $3/4$ полученное значение будет промежуточным относительно двух предыдущих значений.

Размер и факторы развития, влияющие на дозировку препаратов для детей

Большой проблемой при использовании аллометрической модели для расчета детских дозировок препаратов на основе взрослых дозировок является не только вопрос о размерах, но и ряд факторов развития, которые мы должны учитывать. Последнее преимущественно связано с незрелостью органов и ферментных систем, что характерно для наиболее юных пациентов, поэтому действие препаратов является специфическим и непредсказуемым с точки зрения моделей, основанных на размере.

РИСУНОК 2. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ ED₅₀ ДЛЯ ТИОПЕНТАЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА.

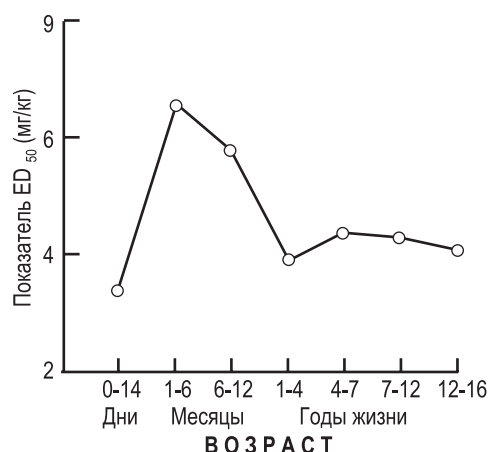


Рисунок 2 показывает, что вариabельность в дозировке тиопентала в зависимости от возраста соответствует двухфазному распределению, свидетельствующему о влиянии, по крайней мере, двух различных процессов. Данная кривая не может быть смоделирована с помощью простой математической функции; поэтому невозможно предсказать полную вариabельность детской дозировки препарата, основываясь на взрослой дозировке. Можно определить, что потребность в тиопентале у детей старше 1 месяца может быть приемлемо точно рассчитана на основе дозы для взрослого, если использовать модель с коэффициентом возведения $3/4$. Однако данная модель дает значимо завышенную дозу для новорожденных, которые чувствительны к влиянию тиопентала, что обусловлено незрелостью связывающей способности плазменных белков, которая не может быть предсказана в размер-зависимых моделях. Сходное завышение дозировки у грудных детей наблюдается при использовании модели с коэффициентом возведения $3/4$ для расчета потребности в летучих анестетиках и недеполяризующих мышечных релаксантах. (5-7). Однако сукцинилхолин является исключением из правил, так как потребность в препарате экспоненциально убывает от рождения до взрослого возраста (8).

Факторами, относящимися к размер-зависимым, являются сердечный выброс, объемы жидкостей и объемы тканей. К факторам развития относятся способность связывать лекарственные препараты белками, проницаемость мембран, функция печени и почек, изменение в результате развития количества рецепторов, типа рецепторов, аффинности рецепторов к препаратам и наличие природных лигандов. В целом, влияние размер-зависимых факторов на выбор дозы препарата может быть определено размер-зависимыми методами, тогда как влияние факторов развития данными методами предсказать невозможно.

Использование размер-зависимых моделей для расчета дозы анестетиков для детей

Впервые данный вопрос был исследован относительно вариабельности дозы ED₅₀ для тиопентала в зависимости от возраста на основе данных Westrin et al. (3, 4). Было установлено, что ED₅₀ для новорожденных составляет 3,5 мг/кг. В дальнейшем данный показатель быстро повышается до максимального значения, составляющего приблизительно 7 мг/кг у детей в возрасте 1-6 месяцев, после чего он снижается в течение всего периода грудного возраста и детства (рисунок 2). Сниженная потребность в препарате у новорожденных в сравнение с грудными детьми и детьми более старшего возраста, вероятно, связана со сниженной способностью белков связывать тиопентал, тогда как повышенная потребность в препарате у грудных детей и детей более старшего возраста в сравнение с взрослыми, вероятно, связана с повышенным сердечным выбросом, что снижает начальную концентрацию тиопентала, доставляемую к мозгу.

Выводы

Дозы анестетиков у детей в возрасте старше 1 года могут быть приемлемо точно определены на основе взрослых дозировок при использовании модели с коэффициентом возведения $3/4$, который отражает изменения уровня метаболизма. Дозы значительно менее предсказуемы у детей моложе 1 года, что связано с незрелостью органов и ферментных систем. В данной возрастной группе часто требуется использовать сниженные дозы препаратов.

Литература

1. Anderson BJ and Meakin GH. Scaling for size: some implications for paediatric anesthesia dosing. *Pediatr Anesth* 2002; 12: 205-219.
2. Kleiber M. *Physiological Reviews* 1947; 27: 511-541.
3. Jonmarker C, Westrin P, Larsson S and Werner O. Thiopental requirement for induction of anesthesia in children. *Anesthesiology* 1987; 67: 104-107.
4. Westrin P, Jonmarker C and Werner O. Thiopental requirement for induction of anesthesia in neonates and in infants one to six months of age. *Anesthesiology* 1989; 71: 344-346.
5. Lerman J, Robinson S, Willis MM and Gregory GA. Anesthetic requirements for halothane in young children 0-1 month and 1-6 month of age. *Anesthesiology* 1983; 59: 421-424.
6. Gregory GA, Eger EI and Munson ES. The relationship between age and halothane requirements in man. *Anesthesiology* 1969; 30: 488-491.
7. Meakin GH, Shaw EA, Baker RD and Morris P. Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates, infant and children. *British Journal of Anaesthesia* 1988; 60: 171-175.
8. Meakin GH, McKiernan EP, Morris P and Baker RD. Dose-response curves for suxamethonium in neonates, infant and children. *British Journal of Anaesthesia* 1989; 62: 655-658.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕМИФЕНТАНИЛА В АКУШЕРСТВЕ

Петри Волманен (Рованиemi, Финляндия)

Ремифентанил является сложным производным 4-анилинопиперидина, где различные виды алкилэфтеровых групп заключены в определенной последовательности пиперидинового кольца. С практической точки зрения появление данного производного фентанила имеет существенное значение. Ремифентанил очень быстро инактивируется плазменными и тканевыми эстеразами. Первые опубликованные сообщения о препарате датируются началом 90-годов прошлого столетия. В 1996 году ремифентанил был рекомендован и введен на рынок как анальгетик для сбалансированной анестезии с искусственной вентиляцией легких. С тех пор он рутинно используется в комплексе общей анестезии. Быстрое начало эффекта, быстрая инактивация тканевыми эстеразами и отсутствие кумуляции даже при длительной инфузии или частых болюсных введениях обеспечили ремифентанилу заслуженную популярность при длительных операциях, где одной из задач является раннее восстановление после анестезии. Ремифентанил широко используется для седации как интраоперационно, так и в отделениях реанимации, а также и для послеоперационной анальгезии. Наконец, но значительно позднее, препарат стал использоваться и в акушерской анестезиологии.

Преимущества ремифентанила перед другими опиоидами в клинической практике заключаются, прежде всего, в ультракороткой элиминации и его титруемости в зависимости от индивидуальной потребности пациента. В основной популяции период полураспада, то есть время необходимое для уменьшения концентрации препарата в крови на 50% после прекращения его инфузии, составляет 3 минуты [1]. Исследования фармакокинетики препарата, проведенные во время анестезии при кесаревом сечении, продемонстрировали большие различия клиренса ремифентанила у рожениц, нежели у здоровых небеременных добровольцев. Было установлено, что при сходной скорости внутривенной инфузии препарата концентрация его в крови у рожениц приблизительно на 50% меньше, чем у небеременных женщин. Результаты этого исследования свидетельствовали как о свободном прохождении ремифентанила через маточно-плацентарный барьер, так и о быстрой его элиминации у новорожденных. Установленный коэффициент соотношения концентраций препарата между пупочной артерией и пупочной веной (ПА:ПВ) был равен 0,29, что дало возможность предположить либо о быстром метаболизме ремифентанила у плода, либо о значительном объеме его распределения [2]. Позже, исследования фармакокинетики ремифентанила у детей и младенцев при введении большой его дозы во время диагностических процедур или небольших операций подтвердили отсутствие отличий в элиминации препарата у новорожденных по сравнению с детьми и взрослыми [3].

Ремифентанил при анестезии у беременных

При использовании ремифентанила на крысах и кроликах в дозах, обычных для клинической практики, не было выявлено тератогенности ни у самого препарата, ни у его метаболитов [4]. В аналогичном же эксперименте с фентанилом, выполненным *in vitro*, в одном из пяти использованных скрининговых тестов обнаружена потенциальная генная токсичность последнего [5]. Доступной информации о тератогенности ремифентанила у людей, к сожалению, нет. Подобно другим производным фентанила, он относится к категории C лекарственных средств по классификации FDA (Федерального управления лекарственными препаратами и продуктами питания), использование которых у беременных женщин, несмотря на потенциальный риск, обуславливает их по-

тенциальные преимущества. Быстрая элиминация вероятно увеличивает безопасность ремифентанила по сравнению с другими опиоидами. Тем не менее общепринято, что при необходимости проведения у беременной той или иной лекарственной терапии в наиболее уязвимый для плода период, с 15 по 56 дни гестации, необходимо использовать препараты с документированным безопасным профилем.

К специальным показаниям применения ремифентанила при беременности относятся оперативные вмешательства у плода. Van de Velde с соавт. продемонстрировали, что ремифентанил, использованный в качестве адъюванта при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии во время эндоскопических манипуляций у плода, обеспечивает хорошую его иммобилизацию при адекватной седации женщины и незначительном влиянии на ее дыхание [6].

Ремифентанил при кесаревом сечении

В своем исследовании Кап с соавт (1998) показали, что ремифентанил может с успехом использоваться при кесаревом сечении как адъювант местных анестетиков. Внутривенную инфузию ремифентанила начинали после формирования эпидуральной блокады и продолжали до наложения кожных швов. Минимум за 15 минут до кожного разреза начинали инфузию ремифентанила с начальной скоростью 0,1 мкг/кг/мин, которая из-за развития выраженной седации у 3 из 17 рожениц была в последствии уменьшена. Несмотря на седативный эффект у матери, показатели шкалы Апгар, а также оценка неврологического профиля и адаптивных возможностей новорожденных демонстрировали их достаточную энергичность [2].

Ремифентанил используется и как компонент общей анестезии при таких серьезных ситуациях, как пороки сердца и HELLP-синдром [7, 8]. Ремифентанил обеспечивает наилучшую стабильность сердечно-сосудистой системы при интубации трахеи. В одном систематизированном исследовании ремифентанила как компонента общей анестезии при кесаревом сечении показано, что индукционная его доза 0,5 мг/кг с последующей инфузией в пределах 0,2 мг/кг/мин с пропофолом эффективно модулирует стресс ответ и обеспечивает гемодинамическую стабильность у роженицы. Депрессия дыхания новорожденных отмечалась лишь в нескольких случаях и разрешалась в пределах двух минут применения масочной вентиляции [9].

Ремифентанил при обезболивании родов

Большинство клинических исследований по применению ремифентанила в родах, посвящено его использованию в режиме внутривенной аутоанальгезии. При использовании перфузора для анальгезии, контролируемой пациентом, введение болюсной дозы может осуществляться быстро – в течение 18 секунд и продолжительнее – вплоть до одной минуты. Оказывается, что период, необходимый для достижения достаточным количеством препарата точки своего приложения у небеременных, равен 1,3-1,6 минутам. Можно предположить, что разница между пиковой концентрацией ремифентанила в крови и развитием анальгетического эффекта определит неполноценность, а порой и несостоятельность анальгезии при одном аутоболюсе во время первой схватки. При однократном болюсном введении ремифентанила во время первой схватки задержка в развитии эффекта обуславливает обеспечение анальгезии во время второго и возможно третьего в данной серии сокращений матки. При регулярных же аутоболюсах концентрация ремифентанила нестабильна и колеблется как во время схваток, так и между ними. Эффективная анальгезия в родах может быть также достигнута при

постоянной внутривенной инфузии препарата [10]. По-прежнему не ясно, как должен назначаться ремифентанил – в виде быстрого или продленного болюса, в начале схваток или во время пауз между ними, или же в режиме постоянной инфузии.

Первое систематизированное исследование применения ремифентанила в родах было неудачным. В предварительном исследовании, предпринятом для определения необходимого режима введения ремифентанила в родах, авторы использовали быстрые болюсные дозы препарата, равные или меньшие, чем 0,5 мг/кг в начале каждой схватки. Исследование было прекращено из-за возникновения у рожениц серьезных побочных эффектов при отсутствии адекватной анальгезии [11]. В последующих работах было показано, что ремифентанил обеспечивает значительное облегчение болевого синдрома в родах. В исследованиях, которые не контролировались ни с плацебо, ни по времени введения препарата в родах 79% рожениц решали продолжить анальгезию ремифентанилом как до, так и во время самих родов [12,13]. Работа, посвященная изучению дозировки ремифентанила, выявила снижение средней интенсивности болевого синдрома на 50%, или на 4 пункта из 8-ми исходных по словесной цифровой шкале [14].

В слепом сравнительном исследовании внутривенного введения ремифентанила и закиси азота выявлено, что ремифентанил является лучшим анальгетиком в родах, нежели закись азота. Используя при этом болюсы ремифентанила были фиксированными и составляли 0,4 мкг/кг [15]. В трех последних сравнительных исследованиях показано, что внутривенная аутоанальгезия ремифентанилом в родах обеспечивает лучшую анальгезию, чем внутривенное или внутримышечное введение петидина, что в целом свидетельствует о преимуществах ремифентанила в сравнении с традиционными системными опиоидами [16, 17,18]. При сравнении эпидуральной блокады и внутривенной аутоанальгезии ремифентанилом в родах отмечены более высокие уровни оценки боли у женщин, получавших ремифентанил, однако данные различия были небольшими [19].

Побочные эффекты

Побочные эффекты ремифентанила сходны с побочными эффектами других му-опиоидных агонистов. Явным побочным эффектом является депрессия сознания. В то же время ни у одной из 186 рожениц, вошедших в проведенные исследования по применению ремифентанила в родах, ссылки на которых представлены в списке литературы, не было зарегистрировано значимой депрессии сознания. Снижение сатурации ниже 95% при дыхании атмосферным воздухом отмечено у 17 из 35 рожениц, получавших ремифентанил в режиме внутривенной аутоанальгезии [14,17]. При этом не было выявлено никакой корреляции между дозой препарата, полученной пациенткой, и степенью десатурации [14]. При использовании в качестве критического уровня сатурации, равный 90%, периоды десатурации были отмечены у 5 из 21 женщин, получавших ремифентанил [12]. При этом установлено, что частота развития десатурации при использовании ремифентанила не отличается от таковой при применении петидина в режиме внутривенной аутоанальгезии [18]. В другом исследовании при применении ремифентанила на фоне периодической ингаляции кислорода эпизодов десатурации отмечено не было [15].

В сравнении с внутривенной аутоанальгезией петидином, частота развития диспептического синдрома при применении ремифентанила не уменьшается [16,17,18]. Но как оказалось, при внутримышечном введении петидина и одновременном назначении антиэметических препаратов частота развития тошноты была больше, а качество

анальгезии хуже, чем при внутривенном применении ремифентанила [17]. При использовании ремифентанила не отмечено разницы по частоте развития диспепсии в сравнении эпидуральной анестезией [19].

У 18-ти из 80-ти пациенток отмечались изменения ритма сердца плода (снижение вариабельности сердечного ритма или ранние децелерации или изменения базового уровня) в течение первых 20-60 минут после начала обезболивания ремифентанилом [11,12,14]. По сравнению с петидином ремифентанил вызывает меньшие изменения при кардиотокографии [17]. Значение снижения вариабельности сердечного ритма при опиоидной анальгезии родов сегодня не вполне ясно, но в целом развитие данного феномена считают безопасным. Тем не менее, изменение ритма сердца плода все еще остается значимой проблемой для акушеров. Снижение вариабельности сердечного ритма плода может даже имитировать другие, более существенные проблемы у плода. Изменения при кардиотокографии могут привести врача к исследованию крови из капилляров кожи головы плода, а порой даже и к выполнению совсем необязательных акушерских вмешательств.

Установлено, что постоянное введение ремифентанила в родах в дозе до 0,1 мкг/кг/мин или болюсы 0,5 мкг/кг в режиме аутоанальгезии хорошо переносятся новорожденными [2,13]. В одном из трех исследований, посвященных сравнению ремифентанила и петидина в родах, продемонстрировано, что при использовании ремифентанила оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была выше [16]. При использовании более высоких доз ремифентанила в комбинации с пропופолом при кесаревом сечении у 6 из 13-ти новорожденных отмечалась быстро преходящая депрессия дыхания [9]. Из соображений безопасности следует пытаться прекращать инфузию ремифентанила по крайней мере за 15 минут до рождения ребенка или быть готовым к проведению вспомогательной вентиляции у новорожденного, особенно при использовании у роженицы высокой дозы ремифентанила.

Безопасность является основным предиктором для введения ремифентанила в акушерскую практику. Во время проведения необходимых для первичной регистрации препарата клинических исследований было описано несколько случаев развития депрессии дыхания и апноэ, произошедших вследствие непреднамеренного введения ремифентанила, оставшегося в линии перфузора, которая не была заменена после окончания инфузии. Именно из-за соображений безопасности на этикетке препарата указано, что он может использоваться только при условии постоянного мониторинга состояния пациента (операционная или палаты послеоперационного восстановления) под контролем анестезиолога [20]. Сегодня нам известно о 186 пациентках из зафиксированных клинических исследований по применению ремифентанила в родах, причем 122 роженицам было позволено использовать аппарат для аутоанальгезии так долго, как бы они желали сами, вплоть до окончания родов. Опыт конечно же небольшой и поэтому мы обязаны тщательно мониторить состояние роженицы, плода и новорожденного при каждом случае использования ремифентанила в родах. Необходимо проведение мультицентровых исследований по безопасности применения ремифентанила в акушерской практике.

В заключении можно сказать, что ремифентанил имеет определенные преимущества по сравнению с традиционным использованием производных пиперидина в родах как по влиянию на состояние новорожденного, так и по сохранению стабильности сердечно-сосудистой системы роженицы. Он более эффективен, чем закись азота и петидин, но уступает все же эпидуральной анальгезии. Вопросы безопасности его использования в акушестве по-прежнему остаются открытыми.

Литература

1. Glass SA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77:103140
2. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl. Placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88:146774
3. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetic pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001; 93:1393401
4. GSK UK: Electronic Medicine Compendium, 6/2005. Available from: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=14766>
5. Allen JS, Campbell JA, Cariello NF, Kutz SA, Thilagar A, Xu J et al. Genetic Toxicology of Remifentanyl, an Opiate Analgesic. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis Supplement* 2003; 1:137–49
5. Van de Velde M, Van schoubroeck D, Lewi LE, Marcus MA, Jani JC, Missant C et al. Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery: a randomized, doubleblind comparison with diazepam. *Anesth Analg* 2005;101:2518
6. Orme RM, Grange CS, Ainsworth QP, Grebenik CR. General anaesthesia using remifentanyl for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: a series of four cases. *Int J Obstet Anesth* 2004;13:1837
7. Richa F, Yazigi A, Nasser E, Dagher C, Antakly MC. General anesthesia with remifentanyl for Cesarean section in a patient with HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:41820.
8. Van de Velde M, Teunkens A, Kuypers M, Dewinter T, Vandermeersch E. General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: maternal and neonatal effects of a remifentanylbased technique. *Int J Obstet Anesth*. 2004; 13:1538
9. Vivian x, Fabre G, Ortega D, Dayan A, Boubli L, Martin C. Targetcontrolled sedationanalgesia using propofol and remifentanyl in women undergoing late termination of pregnancy. *Int J Obstetric Anesthesia* 2003; 12:838
10. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, et al.
11. A preliminary investigation of remifentanyl as a labor analgesic. *Anesth Analg* 2000;91:6068
12. Blair JM, Hill DA, Fee JPH. Patientcontrolled analgesia for labour using remifentanyl: a feasibility study *Br J Anaesth* 2001; 87: 415–20
13. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nicholson G. Maternal and neonatal sideeffects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labour. *BJA* 2005; 95:5049
14. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Alahuhta S. Remifentanyl in Obstetric Analgesia: A DoseFinding Study. *Anesth Analg* 2002; 94:9137.
15. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Alahuhta S. Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 4538
16. Volikas I, Male D. A comparison of pethidine and remifentanyl patientcontrolled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesthesia* 2001;10:8690
17. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L, Goodman NW. Remifentanyl by patientcontrolled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *BJA* 2002; 88:3748
18. Blair JM, Dobson GT, Hill DA, McCracken GR, Fee JP. Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifentanyl with pethidine. *Anaesthesia*. 2005; 60:227
19. Volmanen P Sarvela J Akural E Raudaskoski T Alahuhta S Korttila K. Intravenous remifentanyl versus epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, double blind study. *European J Anaesthesiol* 2005; 22: S34: A582
20. Landow L, Kahn RC, Wright C. FDA's Role in Anesthetic Drug Development. *Anesthesiology* 1999; 90:8829

РОДОВАЯ БОЛЬ

Дж. Эйзенах (Уинстон-Сэйлем, США)

Несмотря на то, родовая боль является одной из наиболее сильных по интенсивности, испытываемой в молодом возрасте, исторически ей, да и самим родам уделяется мало внимания. До недавних пор обезболивание родов считалась нецелесообразным. Но и сегодня адекватная анальгезия в родах до сих пор остается нерешенным вопросом, даже в специализированных учреждениях. Исследования, посвященные нейрофизиологии родовой боли крайне скудны. В большинстве из них уделяется внимание лишь эпидуральной анальгезии или спинальной анестезии. Основная задача данной лекции заключается, прежде всего, в обзоре данных анатомии, особенностей нейрофизиологии и последствий родовой боли с позиций современных знаний.

Анатомия

Болевые импульсы, возникающие в первом периоде родов, проводятся афферентными волокнами парацервикального сплетения и подчревного нерва, смешиваясь с симпатическими эфферентами паравертебрального симпатического сплетения и входят в спинной мозг на уровне Th₁₀-L₁ сегментов. В конце первого, а также на всем протяжении второго и третьего периодов родов боль также проводится и соматическими эфферентами половых нервов, иннервирующих вагинальную поверхность шейки матки, влагалище и промежность. Соответственно, анальгезия в первом периоде родов может быть достигнута при помощи парацервикального, паравертебрального или эпидурального введения местных анестетиков.

Общеизвестно, что боль во время схваток обусловлена маточной иннервацией. Легко реагирующие на растяжение матки афферентные волокна могут также сенситизироваться различными провоспалительными медиаторами и химическими веществами, что в свою очередь играет важную роль в формировании хронического тазового болевого синдрома. Маловероятно их непосредственное значение в развитии родовой боли, а также в развитии инволюции матки. При иммуноцитохимическом окрашивании миометрия крыс за несколько дней до родов выявлено снижение концентрации субстанции P более чем на 70% [1]. Исследование Bonica с соавт., в котором интенсивной пальпацией тела матки при кесаревом сечении в условиях нейроаксиальной анестезии пытались спровоцировать появление родовой боли, подтвердили, что анатомически ее причиной является не тело матки.

При гистологическом исследовании миометрия крыс выявлено, что накануне родов утолщаются афферентные волокна, иннервирующие нижний маточный сегмент и шейку матки [2]. Схватки во время первого периода могут стимулировать афферентные волокна шейки матки, что в свою очередь приведет к изменению ее формы и росту напряжения в ее тканях. Расширение шейки матки в эксперименте у небеременных весьма болезненно, а проекция боли как и в родах достигает нижних грудных дерматомов [3], что свидетельствует о центральной роли данных афферентных волокон в ноцицепции в родах. Bonica с соавт. также отметили, что ручное расширение шейки матки у женщин, подвергающихся кесареву сечению в условиях регионарной анестезии, симулирует родовую боль.

Нам мало известно о фенотипе афферентных волокон шейки матки, или о том, какие изменения в них могут произойти под влиянием женских половых гормонов или самой беременности. В нейронах ганглиев нижних поясничных и верхних крестцовых задних корешков модулируются эстрогеновые рецепторы, а беременность или увели-

чение концентрации эстрогенов приводит к увеличению концентрации кальцитонин ген-связанного пептида и субстанции Р в этих афферентах, что подтверждается их иммуноцитохимическим анализом. Тем не менее, значимость данных исследований для оценки родовой боли сомнительна, поскольку, сфокусировавшись лишь на тазовом сплетении, исследователи не оценили специфических нейронов ганглиев задних корешков подчревного сплетения, которые иннервируют шейку матки. Для изучения данного вопроса мы начали серию исследований, в которых флуоресцентно помечаются афференты шейки матки, а срезы ганглиев нижних грудных и верхних поясничных задних корешков подвергаются иммуноцитохимической окраске на различные рецепторы и нейропептиды. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что афференты ганглиев задних корешков шейки матки имеют небольшой диаметр. Это подтверждают и данные электрофизиологических исследований, показывающих, что афферентами подчревного сплетения, реагирующими на расширение шейки матки, являются именно С-волокна [4]. Высокая концентрация нейронов в шеечных задних корешках спинного мозга приводит к повышению выработки кальцитонин ген-связанного белка, с меньшей модуляцией рецептора возбуждения P2X₃. В ответ на экспериментальное температурное воздействие некоторые из подчревных афферентов шейки матки модулируют TRPV1 [4]. Как только исследования завершатся, будут ясны и влияние женских половых гормонов и беременности на афференты шейки матки, проницаемость ионных каналов, рецепторный аппарат, а также на нейромедиаторы и ингибирующие рецепторы.

Нейрофизиология

Психофизиология. В эксперименте у людей висцеральная боль, вызываемая при расширении пищевода, имеет более широкую область отражения на поверхность тела, чем эквивалентная ей по интенсивности соматическая боль, инициируемая тепловым воздействием на кожу. Известно, что данное отражение висцеральной боли связано с более ростокаудальным и глубоким входом висцеральных афферентных волокон в задние рога спинного мозга по сравнению с соматическими волокнами. Прекращение теплового воздействия на кожу приводит к быстрому исчезновению боли, тогда как при раздражении пищевода для этого требуется значительно больше времени. Кроме того, экспериментальная висцеральная стимуляция имеет большую эмоциональную окраску и доставляет значительный психологический дискомфорт, чем соматическая стимуляция, что обусловлено определенными отличиями в активации ими коры в зоне цингулярной борозды.

В небольшом числе психофизиологических исследований болевого синдрома, возникающего при расширении шейки матки, подтверждаются данные, полученные при изучении модели боли на других висцеральных органах. Расширение шейки у небеременных женщин приводит к появлению болевого синдрома, который усиливается при увеличении степени ее дилатации [3]. Боль при экспериментальной дилатации шейки матки, подобно родовой, отражается до нижнегрудных дерматомов. При ее прекращении полный регресс болевого синдрома происходит очень медленно. Слова, выбираемые из болевого опросника Мак-Гилла (McGill pain questionnaire) при описании боли во время дилатационного эксперимента полностью соответствуют выбираемым женщинами при описании боли в родах [3].

Физиология афферентного и рефлекторного ответа. Почти 20 лет назад Berkley описала нейрофизиологические особенности маточной афферентной ноцицепции *in vitro* и *in vivo*, при этом сделав упор на афферентный ответ на растяжение тела матки [5]. Она обнаружила, что подчревные маточные афференты являются механорецеп-

торными. Одни из них имеют высокий, другие – низкий порог чувствительности, а полимодальность определяет их чувствительность к тепловому раздражению, брадикинину и низкому pH [6]. Недавно мы расширили это исследование, уделив особое внимание подчревным афферентам шейки матки. Оказалось, что все они являются комплексом исключительно С-волокон с низким и высоким порогом механо-, брадикинин и тепловой чувствительности [4,7].

Как и при любой абдоминальной висцеральной стимуляции, расширение шейки матки приводит к активации нейронов задних рогов спинного мозга, причем не только в поверхностной пластинке, но и в глубокой и окружающих центральный канал. Все происходит на уровне нижнегрудных и вернепоясничных сегментов спинного мозга при участии cFos-медиатора, который становится маркером данной активации. Степень активации зависит от продолжительности дилатации шейки матки, а развитие ее блокируется при предварительном введении лидокаина парацервикально [8]. Явление экспрессии cFos и локализация данного процесса при экспериментальной модели висцеральной боли у небеременных идентичны изменениям, наблюдаемым при активации афферентов шейки матки у крыс в родах.

Подобно любой абдоминальной висцеральной стимуляции, расширение шейки матки у поверхностно анестезированных животных приводит к ноцицептивным рефлекторным реакциям, таким как сокращение мышц передней брюшной стенки и увеличение артериального давления [7]. Изменения частоты сердечных сокращений более вариабельны, и у разных животных могут наблюдаться как ее увеличение, так и урежение пульса, особенно при интенсивном расширении шейки матки. И активация афферентов подчревного нерва, и сокращения передних брюшных мышц и спинальная экспрессия cFos, возникающие при расширении шейки матки, тесно взаимосвязаны и являются звеньями одной ноцицептивной цепи [7].

Поведение животного всегда является четким маркером вредоносного влияния. Расширение тела матки приводит к прекращению исследовательского поведения крысы, причем чем больше воздействие, тем значимее изменения поведения животного. К сожалению, несовместимость имеющейся для расширения органов аппаратуры с маленьким размером шейки матки у небеременной крысы препятствует исследованию поведенческих реакций животного. Однако роды приводят к утрате исследовательской активности и появлению у крыс поясничного кифоза, что связано с развитием схваток. Подобное поведение у животных возникает при отхождении камня, введенного в мочевого пузырь при создании модели боли при почечной колике.

Фармакология. Возникающие при расширении шейки матки у анестезированных животных характерные рефлекторные изменения используются и при оценке действия тех или иных лекарственных средств в родах. Опиоиды дозозависимым образом уменьшают активность брюшных мышц, возникающую при расширении шейки матки, причем в эквипотенциальных для снижения ответа на тепловое раздражение кожи дозах [7,9,10]. В висцеральных афферентах подчревного сплетения, иннервирующих шейку матки, как и в других органах имеются к-опиоидные рецепторы. Именно они, а не μ -рецепторы, обеспечивают снижение афферентного ответа на дилатацию шейки матки при введении опиоидов [7]. Арилацетамид, использовавшийся в этих исследованиях, действует за счет блокады натриевых каналов. Механизмом действия к-опиоидных агонистов в родах является их взаимодействие с периферическим опиоидным рецепторным комплексом. С другой стороны, снижение ответа на расширение шейки матки при использовании μ -опиоидных агонистов обусловлено центральным

супраспинальным эффектом. Так например, интратекальное введение морфина полностью блокирует рефлекторные сокращения мышц живота при расширении шейки [11]. Антиноцицептивное действие морфина в родах может блокироваться налоксоном, легко проникающим через гематоэнцефалический барьер, но не метилналоксоном, лишенным данного свойства [10].

Сенситизация. Так называемые сокращения Бракстона Хикса, возникающие с регулярной частотой в конце беременности, по интенсивности подобны тем, что испытывает женщина в родах, но как правило не воспринимаются как болезненные. При этом, почти 1/3 женщин во время преждевременных родов испытывают сильнейшую боль при схватках. С началом родов или задолго до них сенситизация афферентов шейки матки обуславливает несоответствие болевых ощущений между сокращениями Бракстона Хикса и непосредственно схватками? Мы можем долго об этом рассуждать. Давно признано, что сенситизация, возникающая в родах, определяется также и гипералгезией, возникающей при механической стимуляции кожи низа живота, чьи афференты сливаются с идущими от шейки матки.

Еще до начала родовой деятельности нарастание эстрогенового влияния на клетки стромы шейки матки приводит к экспрессии ядерного фактора κB и продукции разнообразных цитокинов [2,12]. Возникающий воспалительный ответ усиливается с увеличением числа циркулирующих иммунных клеток, в результате чего в шейке развиваются изменения, активизируемые циклооксигеназой, NO-синтазой и металлопротеиназой. Все это приводит к дезорганизации коллагеновой матрицы, изменению плотности шейки матки, изменению растяжимости и эластичности ее структуры, что позволяет ей расширяться в родах. Простагландины играют ключевую роль в этом процессе и созревание шейки можно также стимулировать их аппликацией на шейку.

Таким образом, воспалительный процесс начинается в шейке матки приблизительно на день раньше начала родовой деятельности. Он прогрессирует по описанному выше сценарию, усиливаясь при периодически возникающей во время схваток ишемии и непосредственном повреждении тканей во время первого периода родов. Известно, что медиаторы воспаления сенситизируют ноцицепторы кожи и толстого кишечника, и было бы странным, если бы они не влияли на ноцицепторы шейки матки во время родов. Тем не менее, систематизированных исследований их влияния на афференты шейки матки, как во время беременности, так и у небеременных, нет.

С того момента, как нарастает их прямое влияние на шейку матки, эстрогены также могут сенситизировать и ее афференты. Например, афференты темперомандибулярного соединения сенситизируются как эстрогенами, так и медиаторами воспаления, при этом возникает их синергизм. В недавнем нашем исследовании продемонстрировано влияние эстрогена на крыс с удаленными яичниками. При создании в крови его концентрации, физиологичной для небеременных животных, у всех них регистрировалось нарастание спонтанной активности одиночных волокон подчревного нерва [4]. Интересно, что назначение эстрогенов сенситизирует ответ на расширение шейки матки именно механочувствительных волокон с высоким, а не низким порогом, и конечно ноцицептивных волокон.

Вероятно, существуют и фармакологические последствия эстрогеновой сенситизации. Некоторые из хронических болевых синдромов чаще встречаются у женщин, нежели у мужчин. Причем у женщин вызываемый в эксперименте болевой синдром всегда сильнее. И хотя механизмы данного полового диморфизма неясны, именно эс-

трогеновая сенситизация может играть ключевую роль. Кроме того, в некоторых исследованиях показано, что эстроген уменьшает эффективность опиоидов у женщин. Внутривенное введение морфина уменьшает сократимость мышц передней брюшной стенки в ответ на расширение шейки матки у стерилизованных крыс, но при использовании эстрогенов его эффект снижается [9].

Как отмечено выше, антиноцицептивное действие морфина и других агонистов μ -опиоидных рецепторов при расширении шейки матки обусловлено их центральным влиянием. Интересно, что интратекальное введение морфина также снижает мышечный ответ на расширение шейки матки, но при этом при применении эстрогенов его эффект не изменяется [11]. Предполагается, что снижение эффективности морфина при его внутривенном введении и одновременном назначении эстрогенов обусловлено модуляцией последними активности опиоидов на супраспинальном уровне в большей степени, чем на спинальном.

У женщин в отличие от мужчин лучшая анальгезия обеспечивается агонистами не μ -, а κ -опиоидных рецепторов. Причины данного полового диморфизма неясны. Как считают, они могут заключаться в разнице фармакокинетики κ -опиоидных агонистов. Внутривенное введение агонистов κ -опиоидных рецепторов стерилизованным крысам уменьшает одиночный нейрональный ответ и сокращения мышц брюшной стенки, и в отличие от агонистов μ -опиоидных рецепторов, их эффективность не изменяется при введении эстрогенов [9].

Значение родовой боли

Развитие родов. Роды требуют последовательной активации двух процессов – готовности шейки матки к расширению и регулярных, скоординированных, сильных сокращений миометрия. Основное внимание при объяснении физиологических механизмов регуляции родовой деятельности сосредоточено на гормональном статусе беременной и системы мать-плод. Иннервации матки отводится значительно меньшая роль. Снижение симпатической и сенсорной иннервации миометрия во время беременности сохраняет стабильность матки и защищает ее же при внезапном выбросе катехоламинов и стимуляции различными нейромедиаторами самих этих волокон. Реиннервация миометрия происходит лишь по истечении длительного времени после родов, что еще раз подтверждает незначимость иннервации тела матки в родовой деятельности.

С другой стороны, афферентная иннервация шейки матки за несколько дней до начала родов увеличивается [2]. И хотя данное увеличение числа афферентов очевидно может усиливать болевые ощущения в родах, обычная иннервация шейки матки также способна преобразовывать проприоцептивные ощущения в болевые при расширении ее даже у небеременных. Как таковое увеличение числа афферентов шейки матки вряд ли приводит к усилению ощущений в родах. Денервация шейки матки вызывает дистопию у крыс [13], причем какая роль отводится данным нервам в родах, неизвестно.

В афферентах шейки матки растет концентрация субстанции Р и кальцитонин ген-связанного пептида, а их экспрессия в ганлиях поясничных задних корешков накануне родов совпадает с временем созревания самой шейки [14-16]. В это же время в тканях шейки матки, увеличивается количество NK1 рецепторов и назначение субстанции Р или кальцитонин ген-связанного пептида вызовет развитие ее отека [14-16]. Кроме того, в тканях шейки матки накануне и в процессе ее созревания нарастает концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста, вероятно увеличивающего доступ к стро-

шейки циркулирующих иммунных комплексов. Денервация шейки матки предотвращает увеличение сосудистого эндотелиального фактора роста. Эти данные позволяют предположить, что афферентная иннервация шейки матки могут принимать непосредственное участие в процессе ее созревания и выработке вазоактивных нейропептидов.

Блокада ноцицептивной нейротрансмиссии при спинальном или эпидуральном введении анальгетиков может нарушить афферентную функцию и затруднить естественный процесс родовой деятельности. Спинальное введение липофильных опиоидов обеспечивает анальгезию в первом периоде родов [17] прежде всего за счет действия на афферентные волокна спинного мозга. При эпидуральном же введении местных анестетиков обезболивающий эффект создается за счет аксональной блокады корешков спинного мозга. Различные механизмы действия, вероятно, обуславливают и определенную разницу в механизмах развития аксональной деполаризации, и, следовательно, выработке нейропептидов в шейке матки. Этим можно объяснить более быстрое развитие родов при спинальном введении опиоидов по сравнению с эпидуральным [18] или системным их назначением [19].

Хронический болевой синдром после родов. Как известно, развитие хронического болевого синдрома может стать результатом полученной травмы, включая операционную. Хронический болевой синдром наиболее часто возникает при ампутациях, после операций на сердце, торакотомии, грыжесечения и мастэктомии. В 2002 Almeida сообщил о повышенном риске возникновения хронических тазовых болей у женщин после кесарева сечения [20]. Данные этого ретроспективного исследования хронизации боли после кесарева сечения получили подтверждение в проспективной работе из Дании, где авторы сообщили о 12% частоте длительно существующей хронической боли после кесарева сечения. Результаты работы, представленные в 2004 году на ежегодном съезде Американского общества анестезиологов, продемонстрировали, что 40% пациенток отмечали сохранение боли в ране в течение месяца после операции, а 20% – в течение полугода. Интересно, что частота развития хронического болевого синдрома снижалась при применении в послеоперационном периоде инфильтрации послеоперационной раны диклофенаком. Кесарево сечение может быть наиболее частая операция, выполняемая в мире, и частота ее в родах по тем или иным причинам, включающим заботу о состоянии матери и новорожденного, год от года повышается как в развитых, так и в развивающихся странах. Вот почему хронизация болевого синдрома при этой операции становится важной общественной проблемой.

Возникает вопрос, могут ли естественные роды, или непосредственно беременность приводить к развитию хронического болевого синдрома у женщины? Thompson и соавт. показали, что у 12% женщин, которых в родах использовали акушерские пособия (вакуум-экстракция или щипцы), на протяжении 6 месяцев сохранялись боли в промежности, в то время как при самостоятельных родах их число не превышало 3%, а при кесаревом сечении не более 1%.

Несмотря на то, что частота хронизации боли при кесаревом сечении или родах выглядит небольшой, популяционные характеристики в целом свидетельствуют о том, что роды могут стать существенной причиной для развития хронической боли у женщин. Недавно наша исследовательская группа (Патрисия Лаванд-Хоум из университета Лованы, Рут Ландау из Женевского университета, Питер Пен из университета Вэйк Фореста и Ричард Смили из Колумбийского университета) закончила набор 2000 женщин в проспективном исследовании хронизации и характеристик болевого синдрома после родов.

К сожалению, до недавних пор изучение и лечение боли в родах в определенной степени игнорировалось специалистами. Роды становятся причиной очень сильной висцеральной боли, имеющей сложную характеристику рефлекторного ответа совершенно уникальной афферентной маточной иннервации с гормональной реактивностью и экспрессией различных нейромедиаторов и возбуждающих каналов, отличающей ее от других органов.

Эстрогены также повышают активность афферентов шейки матки, сенситизируя их ответ на расширение шейки, и снижают их блокаду агонистами μ -опиоидных рецепторов. Афференты шейки матки играют важную роль как в созревании шейки, так и в самом процессе родов. Немаловажным представляется тот факт, что у некоторых женщин после кесарева сечения или использования акушерских пособий в родах может развиваться хронический болевой синдром. Исследования частоты, факторов риска и профилактики его возникновения в настоящее время активно развиваются.

Литература

1. Schmidt C, Lobos E, SpanelBorowski K. Pregnancy-induced changes in substance P and neurokinin 1 receptor (NK1-R) expression in the rat uterus. *Reproduction* 2003;126:4518.
2. Yellon SM, Mackler AM, Kirby MA. The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2003;10:32338.
3. Bajaj P, Drewes AM, Gregersen H, et al. Controlled dilatation of the uterine cervix: an experimental visceral pain model. *Pain* 2002;99:43342.
4. Liu B, Eisenach JC, Tong C. Chronic estrogen sensitizes a subset of mechanosensitive afferents innervating the uterine cervix. *J Neurophysiol* 2005;93:216773.
5. Berkley KJ, Robbins A, Sato Y. Uterine afferent fibers in the rat. In: Schmidt RF, Schaible HG, VahleHinz C, eds. *Fine afferent nerve fibers and pain*. VCH Verlagsgesellschaft mbH: Weinheim, 1987:12836.
6. Berkley KJ, Hotta H, Robbins A, Sato Y. Functional properties of afferent fibers supplying reproductive and other pelvic organs in pelvic nerve of female rat. *J Neurophysiol* 1990;63:25672.
7. Sandner-Kiesling A, Pan HL, Chen SR, et al. Effect of kappa opioid agonists on visceral nociception induced by uterine cervical distension in rats. *Pain* 2002;96:1322.
8. Tong CY, Ma WY, Shin SW, et al. Uterine cervical distension induces cFos expression in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *Anesthesiology* 2003;99:20511.

НЕАКУШЕРСКИЕ ОПЕРАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

М. Ван де Велде (Левен, Бельгия)

Неакушерские оперативные вмешательства во время беременности относительно распространены. Несколько ранее проведенных исследований выявили, что от 0,15 до 2% беременных женщин подвергаются неакушерским операциям. В Европейском Союзе (ЕС) 380 миллионов жителей. Учитывая, что рождаемость составляет примерно 10 человек на 1000 населения, каждый год в ЕС регистрируется 3,8 миллионов случаев беременности. Это значит, что в ЕС ежегодно неакушерским операциям подвергаются от 5700 до 76000 беременных женщин. Но эта цифра может быть серьезно занижена, так как много женщин детородного возраста могут подвергаться оперативному вмешательству при наличии нераспознанной беременности. Несколько исследований свидетельствуют, что подобная ситуация встречается у 0,3 до 2,4% женщин, взятых на операцию.

Показания для оперативного вмешательства у беременных могут быть связанными либо не связанными с беременностью. Операции, связанные с беременностью, обычно включают вмешательства по поводу несостоятельности шейки матки и овариальных кист. Возрастает популярность хирургических вмешательств у плода. В ЕС в настоящее время выполняется до 250-500 таких операций ежегодно. К самым распространенным, не связанным с беременностью показаниям относятся острая абдоминальная патология (наиболее часто это аппендицит и холецистит), травмы и злокачественные новообразования у матери.

Оказывая помощь беременным при неакушерских операциях, анестезиолог должен обеспечить безопасную анестезию как для матери, так и для плода. Безопасность матери зависит от физиологических изменений, связанных с беременностью, и адаптации стандартных методик анестезии к этим изменениям. Безопасность плода зависит от тератогенности препаратов, предотвращения асфиксии плода и преждевременных родов. Все перечисленные вопросы будут обсуждены в этом освежающем курсе.

Безопасность матери – физиологические изменения у беременных

Начиная с 8 недели беременности постепенно увеличивается сердечный выброс, достигая своего максимума к концу второго триместра. Повышается как частота сердечных сокращений, так и ударный объем, но сократимость миокарда остается неизменной. Системное сосудистое сопротивление снижается вследствие действия прогестерона, а также низкого сопротивления сосудов плаценты. Аортокавальная компрессия начинает проявляться со второго триместра. Умеренно выраженные сердечно-сосудистые симптомы, такие как небольшая трикуспидальная регургитация, малый перикардиальный выпот и электрокардиографические изменения являются совершенно нормальными во время беременности.

Минутный объем вентиляции повышается, что приводит к снижению PaCO_2 и легкому увеличению рН. Повышается почечная экскреция бикарбоната. Функциональная остаточная емкость уменьшается на 20%, а в положении лежа на спине еще больше. Таким образом, беременные женщины имеют повышенный риск развития гипоксии во время периодов апноэ. При беременности также происходят анатомические изменения дыхательных путей, что затрудняет интубацию трахеи.

Несмотря на то, что опорожнение желудка во время беременности соответствует норме, риск аспирации желудочным содержимым повышен вследствие уменьшения барьерного давления пищеводного сфинктера. В результате увеличения плазменного объема возникает анемия несмотря на повышение эритроцитарного объема. Беременность также вызывает состояние гиперкоагуляции, хотя до 1% беременных женщин могут иметь тромбоцитопению без признаков преэклампсии. Вследствие гиперкоагуляции беременные имеют высокий риск развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений. Скорость клубочковой фильтрации во время беременности увеличивается на 50% с соответствующим увеличением клиренса креатинина на 50%, а сывороточная концентрация креатинина уменьшается почти на одну треть.

Потребность в анестетиках, как ингаляционных, так и внутривенных, значительно уменьшена из-за высокой плазменной концентрации прогестерона. Также требуются меньшие дозы местных анестетиков для спинального и эпидурального введения, чтобы обеспечить схожее распространение блока по дерматомам у беременных женщин в сравнении с небеременными. Это обусловлено гормональными и механическими факторами. Длительность действия недеполяризующих мышечных релаксантов увеличивается, в то время как продолжительность действия сукцинилхолина при беременности не изменяется.

Анестезиолог должен вносить изменения в стандартные методики в соответствии с описанными физиологическими изменениями у беременных. Рекомендуется проводить профилактику аспирации кислым содержимым (в моем институте используют комбинацию H₂ блокаторов, 30 мл 0,3 М цитрата натрия *per os* и метоклопрамида), направленную на уменьшение объема желудочного содержимого и увеличение pH желудочного сока. Для предотвращения артериальной гипотензии в положении лежа на спине женщине необходимо придать соответствующее положение для смещения матки влево. Этот прием должен выполняться начиная со второго триместра. Беременные более склонны к гипоксии вследствие уменьшения функциональной остаточной емкости и повышенного потребления кислорода. Следовательно, рекомендуется обеспечивать тщательную денитрогенизацию перед индукцией общей анестезии. Необходимо проводить быструю последовательную индукцию с использованием давления на перстневидный хрящ и релаксантов с быстрым началом действия (препаратом выбора остается сукцинилхолин). При проведении искусственной вентиляции легких должен поддерживаться мягкий респираторный алкалоз. Беременные имеют повышенную склонность к тромбоэмболическим осложнениям, поэтому необходимо предпринимать адекватные профилактические меры, включая введение низкомолекулярного гепарина.

Тератогенность препаратов для анестезии

Препараты для анестезии воздействуют на внутри- и межклеточную передачу сигналов, кроме того, известно, что они влияют на клеточный митоз и синтез ДНК. Следовательно, все анестетики могут быть потенциально тератогенными. Тератогенность определяется дозой введенного препарата, путем введения, сроком беременности и принадлежностью к биологическому виду. Срок беременности является важным фактором. В первые 15 суток беременности у человека наблюдается феномен все или ничего: эмбрион либо погибает, либо сохраняется интактным. Во время органогенеза (15-56 сутки) могут возникнуть структурные нарушения. После этого периода могут наблюдаться функциональные изменения, но структурные нарушения встречаются редко.

Несмотря на то, что известно о тератогенном действии большинства анестетиков у определенных биологических видов при использовании препаратов в достаточно высоких дозах или их введении непосредственно плоду, в клинических условиях большинство анестетиков совершенно безопасны. В настоящее время известно, что местные и ингаляционные анестетики, препараты для стимуляции родов, миорелаксанты и опиоиды не обладают тератогенностью при использовании в клинических концентрациях и сохранении физиологических параметров матери в пределах нормы. Именно физиологические расстройства у матери являются тератогенными сами по себе.

Вероятно безопаснее избегать применения закиси азота во время беременности, так как препарат не является незаменимым для обеспечения безопасной и эффективной анестезии. Известно о влиянии закиси азота на синтез ДНК и обнаружены тератогенные эффекты препарата у животных.

Предотвращение асфиксии плода

Самым значимым и серьезным риском, связанным с хирургическим вмешательством во время беременности, является опасность внутриматочной асфиксии плода. Главной целью анестезиолога является предотвращение асфиксии плода за счет поддержания нормальных показателей оксигенации и кровообращения у матери. Кислородный статус, уровень углекислого газа, артериальное давление и тонус матки у беременной женщины являются факторами, которые необходимо контролировать в ходе операции, для того чтобы избежать асфиксии плода. Крайне важно избегать гипоксии, гиперкапнии, гипокапнии, артериальной гипотензии и гипертонуса матки во время неакушерской операции. Вероятно это намного важнее опасений относительно тератогенности различных анестетиков. Некоторые препараты, широко применяемые в анестезиологии, такие как кетамин или вводимые внутривенно местные анестетики, могут вызвать повышенную активность матки и поэтому их желательно не использовать.

В отличие от вышесказанного, гипероксия не представляет опасности.

Эфедрин долго считался препаратом первого выбора для лечения гипотензии у матери. Однако недавно полученные данные показали, что фенилэфрин равен с эфедрином по эффективности, но вызывает значительно лучшее состояние кислотно-щелочного равновесия у плода, по крайней мере при кесаревом сечении в условиях регионарной анестезии.

Предотвращение преждевременных родов

Риск преждевременных родов или выкидыша при неакушерских операциях у беременных повышен, особенно если вмешательство включает внутрибрюшные манипуляции. Профилактическое проведение токолитической терапии относится к спорным моментам, но, по-видимому, целесообразно обеспечивать токографический мониторинг в течение нескольких дней послеоперационного периода, что позволит начать лечение преждевременных родов так рано, как это возможно.

Мониторинг ЧСС плода во время операции

Возможность мониторинга появляется с 18-22 недель, а с 25 недель можно наблюдать изменчивость частоты сердечных сокращений. Я рекомендовал бы регулярно проводить мониторинг ЧСС плода, когда это возможно.

Лапароскопия

Многие авторы выражают беспокойство о состоянии плода во время лапароскопии. Они указывают на опасность прямой травмы матки или плода, а также возможность развития ацидоза плода вследствие абсорбции углекислого газа. Наконец, при повышении внутрибрюшного давления может снижаться сердечный выброс матери, а следовательно и маточно-плацентарный кровоток. Данные, полученные в эксперименте на животных, подтверждают эти беспокойства. Однако клинический опыт, включающий повышенную осторожность в хирургической и анестезиологической методике, показал благоприятные результаты. Reedy и соавт. сравнили последствия лапаротомии и лапароскопии во время беременности за двадцатилетний период в Швеции. В исследование вошло свыше 2 миллионов женщин. Авторы включили 2181 лапароскопическое вмешательство и 1522 лапаротомии при сроке беременности от 4 до 20 недель. Они сравнили пять параметров у плода (вес при рождении, продолжительность беременности, задержку роста, детскую выживаемость и пороки развития плода) для каждого типа операции с общим исходом в неоперированной популяции. Преждевременные роды, задержка роста и низкий вес при рождении встречались более часто у пациентов, перенесших операцию, в сравнении с общей популяцией. Различий между группами лапароскопии и лапаротомии не было выявлено.

Практические рекомендации

Подготовка:

- Выбор времени: в идеале второй триместр?
- Тип вмешательства: открытый или лапароскопия?
- Профилактика аспирации кислым содержимым
- Постоянный мониторинг частоты сердечных сокращений плода
- Боковой наклон влево

Методика анестезии:

- Регионарный блок, когда есть возможность
- Быстрая последовательная индукция:
 - Денитрогенизация
 - Давление на перстневидный хрящ
 - Сукцинилхолин
 - Эндотрахеальная интубация
- Тиопентал - пропофол
- Фентанил
- Мышечные релаксанты
- Ингаляционный анестетик
- Не использовать, если возможно, закись азота
- $\text{FiO}_2 > 0,5$

Лечение гипотензии:

- Инфузионная терапия – хорошая гидратация
- Фенилэфрин – эфедрин

Не допускать гипоксию, гиперкапнию, гипокапнию

Хорошее послеоперационное обезболивание

Литература

1. ACOG committee opinion. Nonobstetric surgery in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83, 135.
2. Azzam et al. Preoperative pregnancy testing in adolescents. *Anesth Analg* 1996; 82, 4-7.
3. Cohen-Kerem et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190, 467-473.
4. Goodman S. Anesthesia for nonobstetric surgery in the pregnant patient. *Sem Perinatol* 2002; 26, 136 - 145.
5. Hudspith M. Anaesthesia during pregnancy. Chapter 19 in *Textbook of obstetric anaesthesia*, edited by Collis, Plaat and Urquhart, 291-314.
6. Jenkins et al. Non-obstetric surgery during gestation: risk factors for lower birthweight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43, 27-31.
7. Kendrick et al. Intraoperative fetal monitoring during nonobstetric surgery. *J Perinatol* 2000; 4, 276-278.
8. Khazin et al. Effects of maternal hyperoxia on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109, 628-637.
9. Kort et al. The effect of nonobstetric operation during pregnancy. *Surgery* 1993; 177, 371-376.
10. Lane et al. Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 1980; 210, 899-901.
11. Levinson G. Anesthesia for surgery during pregnancy. Chapter 13 in *Anesthesia for obstetrics*, edited by Hughes, Levinson and Rosen, 249-265.
12. Manley et al. Preoperative pregnancy testing in ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 83, 690-693.
13. Mazze et al. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161, 1178-1185.
14. Nezhat et al. Laparoscopy during pregnancy: a literature review. *JSLs* 1997; 1, 17-27.
15. Naughton and Cohen. Nonobstetric surgery during pregnancy. Chapter 16 in *obstetric Anesthesia, principles and practice* edited by Chestnut, 255-272.
16. Nuevo F. Anesthesia for nonobstetric surgery in the pregnant patient. Chapter 21 in *textbook of obstetric anesthesia* edited by Birnbach, Gatt and Datta, 289-298.
17. Reedy et al. Laparoscopy during pregnancy: a study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish health registry. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177, 673-679.
18. Safra et al. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975; 478-480.
19. Saxen et al. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 498.
20. Shiono et al. Oral clefts and diazepam use during pregnancy. *The New Engl J Med* 1984; 311, 919-920.

ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Хеллер А.Р. (Дрезден, Германия)

Введение

Купирование болевого синдрома, особенно в сочетании с симпатической блокадой, может смягчить проявления стрессовой реакции на хирургическое вмешательство. Вот почему эпидуральная анестезия играет основную роль в рамках современных клинических подходов лечения боли и может способствовать улучшению исходов и сокращению госпитального периода. Схожие преимущества имеют блокады периферических нервов, к примеру, при каротидной эндактерэктомии [1] или протезировании коленного сустава [2]. Было доказано, что междисциплинарное сотрудничество, включающее хирургические стандарты, трансфузионные протоколы, послеоперационную интенсивную терапию и периоперационное купирование болевого синдрома, оптимизирует лечебную тактику [3]. В частности, отмечено, что торакальная эпидуральная анестезия (ТЭА) сокращает частоту и выраженность нехирургических осложнений у пациентов, перенесших большие абдоминальные вмешательства, а также уменьшает длительность госпитализации [4].

Экономический подход, или система возмещения относительного ущерба

Недавнее введение системы возмещения относительного ущерба в здравоохранении Германии привело к появлению конкуренции между лечебными учреждениями и сокращению расходов на одну треть. Соответственно, оптимизация лечебного и организационного процессов в период госпитализации и одновременное повышение качества медицинской помощи становятся жизненно необходимыми для организаторов здравоохранения.

Недавние исследования, посвященные мультимодальной оптимизации клинических подходов, были направлены на улучшение лечебной тактики [5, 6] либо на сокращение частоты осложнений [7], но не на экономический аспект, так как финансовые возможности достаточно ограничены. В настоящее время внимание исследователей приковано к современным терапевтическим возможностям, для того, чтобы определить их пригодность в данном аспекте [8]. Вероятно, каждый анестезиолог в своей практике слышал от хирурга перед индукцией анестезии, что региональная анестезия занимает слишком много времени и поэтому неприемлема. На что многие отвечают, да, пожалуй, она занимает какое-то время. Например, в Дрездене стоимость 1 минуты работы отделения анестезиологии составляет 1,86 евро, отделения хирургии – 1,96 евро (не включая расходы на оборудование и расходные материалы).

Сокращение расходов может быть достигнуто оптимизацией процессов обследования и лечения пациентов, сокращением длительности госпитализации и как следствие, увеличением числа пролеченных за год. Должны быть определены как расходы, так и потенциальная прибыль. Подобный подход состоит из определения стоимости/эффективности лечебного процесса и процедур, включая расходный материал. Процедуры, считающиеся экономичными с точки зрения материальных расходов, могут быть более дорогостоящими с точки зрения человеческих ресурсов, что в конечном итоге приводит к отрицательному экономическому результату всего процесса. С другой стороны, хорошо спланированный, дорогостоящий лечебный процесс может в финале быть экономически выгодным.

Патофизиология периоперационного стрессового ответа

Пациенты, подвергающиеся большим оперативным вмешательствам, курируются согласно многочисленным правилам, цель которых сократить периоперационный риск. Согласно последним литературным данным [5], большая часть этих правил необоснованна с точки зрения доказательной медицины (таблица 1). Доказанные истины и рекомендации последних лет касательно периоперационного ведения пациентов до сих пор не внедрены в повседневную практику.

1 ТАБЛИЦА: ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ПРАВИЛА, ПРОЦЕДУРЫ И ИСХОДЫ

	Процедуры, не связанные с анестезией	Междисциплинарные процедуры	Процедуры, связанные с анестезией
Затраты	➤ лаваж кишечника ➤ инвазивность вмешательства ➤ иммобилизация	➤ предоперационное голодание ➤ послеоперационное голодание ➤ дренажи/катетеры	➤ тип анестезии ➤ инфузионная терапия
Выход	➤ раневые осложнения ➤ несостоятельность анастомозов ➤ инфекции	➤ боль ➤ послеоперационная тошнота рвота ➤ гипотермия ➤ кишечная непроходимость ➤ кахексия ➤ стрессовый ответ ➤ качество ухода ➤ длительность госпитализации ➤ стоимость лечения ➤ удовлетворенность пациента	➤ гипоксемия

Чрезмерный стрессовый ответ является ключевой проблемой периоперационного периода. Стрессовая реакция на хирургическое вмешательство не должна восприниматься как патологическая реакция; она является физиологическим ответом, который перенастраивает гомеостаз организма на завершение репаративных процессов [9]. Как было сказано выше, чрезмерный стрессовый ответ, превышающий необходимые потребности, опасен для пациента и должен контролироваться.

В стрессовую реакцию вовлечены различные органы и медиаторные системы. Катехоламины, кортизол и альдостерон, вырабатываемые надпочечниками, ренин и антидиуретический гормон, синтезирующиеся в почках, играют ключевую роль в этом механизме. Совместно с направленным нейрональным симпатическим потоком, отсроченная разнонаправленная активация систем организма вызывает гипертензию, тахикардию, тахипное и, как следствие, повышение метаболических потребностей, что в конечном итоге, ухудшает коронарную и спланхническую перфузию. Уменьшение доставки кислорода при повышении его потребностей может расцениваться как микроциркуляторный шок, который приводит к увеличению частоты осложнений и летальных исходов.

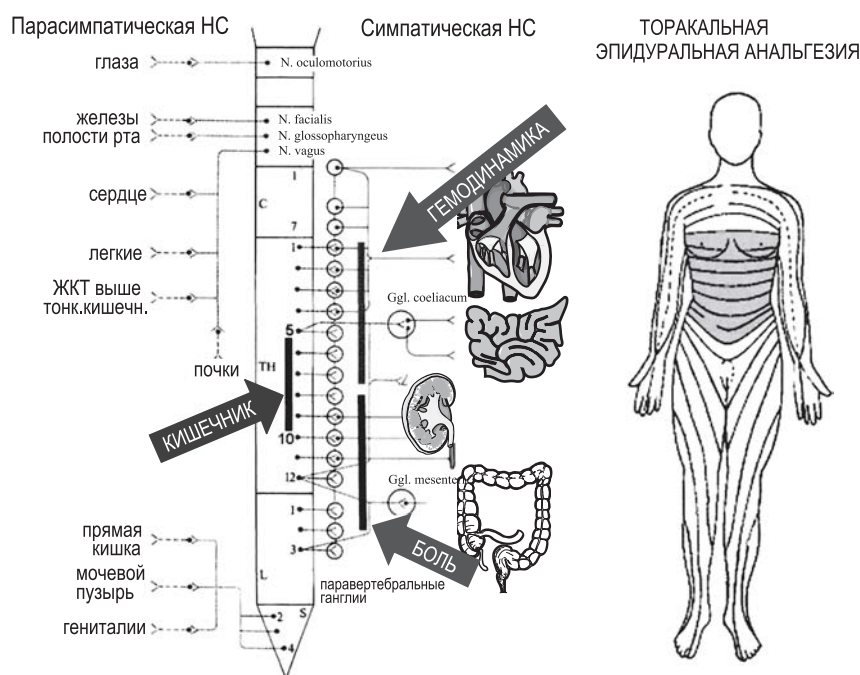


Рисунок 1. Патофизиологическое обоснование использования торакальной эпидуральной анестезии

Попытки блокировать стрессовую реакцию могут быть различными, включая использование бета-блокаторов, которые позволяют урезать частоту сердечных сокращений [10] или клофелина [11], снижающего артериальное давление и седативных препаратов. Подобные фармакологические вмешательства имеют одну характерную черту - они не обеспечивают аналгезии. Использование торакальной эпидуральной анестезии позволяет блокировать как прямой, так и опосредованный симпатический стрессовый ответ, вместе с тем обеспечивает адекватную аналгезию, что также положительно влияет на исход. По крайней мере, четыре проведенных недавно мета-анализа показали улучшение состояния, а также уменьшение летальности среди пациентов, получавших нейроаксиальную блокаду [7, 13].

Почему эта методика полезна и почему необходимо использовать торакальную эпидуральную анестезию, а не поясничную? Блокада нижних грудных и верхних поясничных сегментов обеспечивает удовлетворительную аналгезию в периоперационном периоде после вмешательств на нижнем этаже брюшной полости. Такая блокада никогда не будет достаточной для предотвращения тахикардии и гипертензии, обусловленных прямым симпатическим влиянием верхних грудных сегментов (Th1 – Th4) или стрессовыми гормонами, выделяющимися надпочечниками (Th5 – Th11). Для улучшения функции тонкого кишечника и профилактики послеоперационной непроходимости, необходимо блокировать грудные сегменты на уровне Th5 – Th10. Есть мнение, что большой объем местного анестетика, введенного эпидурально на поясничном уровне, будет достаточным для блокады этих сегментов. Однако данный подход имеет ограничения. Во первых, сенсорная, моторная и симпатическая блокада нижних конечностей будет в данном случае неизбежной. Часто встречается гипотензия как следствие вазодилатации в нижних конечностях, при этом терапевтическая стратегия компенсации вазодилатации водной нагрузкой далеко не всегда является приемлемой [14]. Ранняя активизация, дыхательная терапия и кашель будут невозможны при поясничной эпидуральной анестезии вследствие недостаточной аналгезии и моторной блокады нижних конечностей и мышц передней брюшной стенки. Во вторых, симпатическая по-

ясничная блокада нижней половины туловища будет компенсироваться повышением симпатического тонуса неблокированных грудных сегментов, иннервирующих сердце. Принимая во внимание, что большинство стенозов коронарных артерий являются больше динамическими, а не статическими, становится очевидным, что нейроаксиальная блокада нижних конечностей повышает риск ишемии миокарда. С другой стороны, торакальная эпидуральная анестезия улучшает функцию миокарда [15].

В то время, как положительные качества послеоперационной ТЭА широко известны, ее интраоперационное использование изучено недостаточно. На это есть несколько причин. Первая - выполнение ТЭА перед операцией занимает достаточно много времени, некоторые анестезиологи предпочитают катетеризировать эпидуральное пространство (ЭП) за день до операции или сразу же после вмешательства. С одной стороны, при катетеризации ЭП за день до операции увеличивается длительность периода без тромбопрофилактики (обычно 12 часов при использовании низкомолекулярных гепаринов), с другой, увеличивается риск нераспознанной миграции катетера в спинальное пространство. Второе препятствие, это мнение о том, что ТЭА может вызвать некорректируемую гипотензию в ходе вмешательства, в частности, при кровопотере. Согласно доступным литературным данным комбинация поверхностной общей анестезии с ТЭА не сокращает ни коронарный кровоток, ни насосную функцию сердца при поддержании адекватного перфузионного давления [16]. Более того, ежедневная клиническая практика показывает, что серьезная гипотония, нечувствительная к вазопрессорам, встречается крайне редко. С другой стороны, результаты ранее опубликованной работы показали, что у пациентов с ТЭА значительно реже возникает тахикардия и гипертензия, им требуются меньшие дозировки опиоидов и миорелаксантов [6]. Как результат, выход из анестезии становится безболезненным, с минимальным стрессовым ответом и сокращается на 3 минуты [8]. Индукция анестезии, тем не менее, была на 8 минут дольше у пациентов с ТЭА, однако общая длительность работы анестезиологической бригады не различалась [8].

Послеоперационная функция кишечника коррелирует с послеоперационным исходом

Желудочно-кишечный тракт описывается как источник и генератор сепсиса, который может увеличить длительность госпитализации при наличии его дисфункции. Стоимость лечения послеоперационной кишечной непроходимости в США составляет 6 709 долларов на пациента, приводя к общему ущербу в 750 миллионов долларов в год. В исследовании 302 больных, перенесших цистэктомию, было обнаружено, что функция кишечника восстанавливалась на 2 дня раньше в группе пациентов, получавших ТЭА, при сравнении с группой больных контролируемой опиоидной внутривенной анальгезии (PCIA – patient controlled intravenous analgesia) [4]. Более того, в группе ТЭА возможность перорального приема пищи появлялась гораздо раньше, что не могло не радовать пациентов. Таким образом, необходимо отметить, что контролируемая пациентом внутривенная опиоидная анальгезия после больших абдоминальных или торакальных вмешательств больше не может считаться золотым стандартом, так как длительное использование опиоидов нарушает функцию ЖКТ. Также достаточно интересно, что при сравнении эффективности анальгезии при использовании ТЭА и PCIA в предыдущем исследовании не было обнаружено каких-либо достоверных отличий. Однако, использование контролируемой опиоидной внутривенной анальгезии было ассоциировано с большей частотой сонливости, головной боли, нарушений дыхания, а также низкой физической активностью пациентов и ухудшением функции ЖКТ.

С целью определения оптимальной дозы местного анестетика, вводимого эпидурально, а также для оценки качества анальгезии и выяснения риска/пользы данной процедуры, в проспективном исследовании 120 пациентов были рандомизированы в три группы. Все пациенты получали контролируемую эпидуральную анальгезию 0,2 % ропивакаином. В первой группе болюсные введения, во второй постоянная инфузия со скоростью 5 мл/час, в третьей постоянная инфузия со скоростью 10 мл/час. Дополнительные болюсы по 5 мл были возможны с интервалом в 20 минут в каждой группе. В то время как уровень боли был одинаков во всех группах, стоимость региональной анестезии в группах была 26 евро, 46 евро и 77 евро соответственно за период 72 часа. Включая стоимость работы персонала, расходных материалов при использовании низкообъемных инъекционных насосов (50 мл), где требуется неоднократная смена шприцов, становится очевидным, что использование подобной методики экономически нецелесообразно.

Направляющие и оптимизирующие подходы

В то время как доказательные параметры, такие как выживаемость на 28 день, к счастью не совсем приемлемы в общехирургических отделениях и поэтому не используются в повседневной практике для определения качества оказания медицинской помощи, должны использоваться более простые, «суррогатные» маркеры качества лечения (длительность госпитализации, потребность в повторных вмешательствах, удовлетворенность пациентов). Экономический подход к лечебному процессу требует не только повышения качества лечебного процесса, но и оптимизации стоимости исходов, принимая во внимание соотношение цена/качество.

Стоимость работы анестезиологической бригады составляет 70 % всего бюджета анестезии, и лишь 20 % отводится на расходные материалы, а на дополнительные исследования тратится 10 %. Поэтому, небольшая оптимизация лечебного процесса в анестезиологии может значительно сократить расходы. В то же время, долгосрочная эффективная стратегия управления требует рассмотрения различных (не только медицинских) потребностей пациента и их удовлетворения (окружающая обстановка, уровень сервиса). Здесь может сыграть свою роль анестезиолог, который оказывает медицинские и парамедицинские (подавление тревоги, улучшение сна) услуги. Традиционная междисциплинарность является характерной чертой анестезиологической специальности, что определяет направляющую роль анестезиолога в лечебном процессе.

Как уже было отмечено, ТЭА является интегральной частью оптимизации лечебного процесса хирургического пациента с возможным положительным влиянием на летальность и частоту осложнений [7, 13]. С первого взгляда, региональная анестезия вообще или в сочетании с общей анестезией требует значительных человеческих и материальных ресурсов, о чем неприятно напоминают коллеги хирурги. Эта статья была написана с учетом интересов как анестезиологов, так и хирургов.

Опытный анализ четко показывает, что инвестиции в региональную анестезию оказывают минимальное положительное влияние на стоимость операции (таблица 2.). С другой стороны, общая стоимость лечения снижается при использовании ТЭА. В то время как индукция анестезии, включая катетеризацию эпидурального пространства, занимает 8 ± 18 мин, выход из анестезии после радикальной простатэктомии на 3 ± 9 минут короче, при сравнении с общей анестезией [8]. Общее время работы анестезиологической бригады или стоимость анестезиологического пособия, включая расходные материалы, достоверно не различаются. Даже учитывая простой хирургической бригады, различия в стоимости достоверно не различались.

ТАБЛИЦА 2. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОПИОИДНОЙ АНАЛЬГЕЗИЕЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ (ЭПА/ЭТН) ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ.

	Комбинированная анестезия	Общая анестезия	Парные различия	P
Время индукции анестезии (мин)	38 ± 12	30 ± 20	+ 8 ± 18	0,038
Время выхода из анестезии (мин)	5 ± 4	8 ± 7	- 3 ± 9	0,045
Время работы анест. бригады (мин)	282 ± 52	271 ± 50	+ 15 ± 68	0,4
Стоимость анестезии (евро)	489 ± 87	456 ± 83	+ 33 ± 116	0,15
Общая стоимость хир. вмешательства (евро)	1 970 ± 213	1 914 ± 202	+ 55 ± 274	0,3
Длительность п/опер. терапии (дни)	6,6 ± 1,4	8,2 ± 2,7	- 1,6 ± 2,8	0,007
Общая длительность госпитализации (дни)	9,1 ± 1,7	10,4 ± 3,1	- 1,3 ± 3,3	0,04
Стоимость лечения в хир. отделении (евро)	1 702 ± 303	1 934 ± 534	- 232 ± 568	0,04
Стоимость лечения боли (евро)	42 ± 13	12 ± 4	+ 30 ± 13	<0,001
Общая стоимость лечения (евро)	3 817 ± 408	4 005 ± 537	- 188 ± 676	0,16

При интерпретации данных о длительности индукции анестезии не была учтена одна деталь. При восьми часовом рабочем дне возможно проведение в среднем трех хирургических вмешательств длительностью 2 часа, включая транспортировку пациента, которая занимает, как правило, 20, 30 или даже 40 минут [18]. Следовательно, дополнительные 5 минут на индукцию анестезии не оказывают какого-либо значимого влияния [8]. Как бы там ни было, для операций средней длительностью 60 минут, перерывы между вмешательствами в 30 - 40 минут позволят провести 5 вмешательств за день, при этом число вмешательств может быть увеличено на одно в день, сократив перерывы до 20 минут [18]. Таким образом, вопросы длительности индукции анестезии должны обсуждаться в контексте оперативности хирургической бригады.

С этой точки зрения анализ процесса показывает, что комбинированная анестезия (ТЭА + ЭТН) занимает не больше времени, чем традиционная общая анестезия. Тем не менее, наибольшее преимущество комбинированной анестезии – это прекрасная анальгезия и ранняя активизация, улучшение функции кишечника, меньшая частота осложнений, требующих реопераций, сокращение длительности госпитализации и большая удовлетворенность пациентов [4, 8]. Сокращение длительности интенсивной терапии или полный отказ от нее упрощает планирование хирургических вмешательств, в частности, когда ресурсы отделения интенсивной терапии ограничены. У пациентов, которым проводилась комбинированная анестезия, длительность после-

операционной терапии была значительно сокращена, что ассоциировано с меньшей стоимостью лечебного процесса и возможностью проведения большего числа процедур (таблица 2.). Следовательно, эффективность терапии была улучшена в среднем на 12,5 %. Учитывая резервные мощности стационара (+32/230 вмешательств) можно получить дополнительный доход в размере 223 000 евро с чистой прибылью 144 000 евро в год [8].

Стратегическое планирование

Для того, чтобы внедрить ТЭА в лечебный процесс со всеми ее положительными качествами, для администрации и руководства учреждения, в первую очередь, отделения анестезиологии должно быть очевидным, за счет чего и как может быть обеспечено подобное увеличение производительности. Следовательно, необходим бюджет, который сможет обеспечить подобные выгодные инвестиции в региональную анестезию, включая стоимость расходных материалов, шприцевых насосов и естественно работу медперсонала. Дальнейшие инвестиции в региональную анестезию будут включать анализ клинических случаев, обучение медицинского персонала и совместное изучение успешных случаев и неудач.

Однажды внедренные, подобные процедуры могут быть включены в различные варианты общего лечебного процесса. Тем не менее, преимущества внедрения регионарной анестезии в различные отрасли хирургии должны регулярно рассматриваться и обсуждаться. К примеру, после дискуссии с коллегами ортопедами, мы исключили люмбальную эпидуральную анестезию из протокола ведения пациентов при протезировании коленного сустава. Сначала в пользу комбинированной продленной блокады верхнего подвздошного и бедренного нервов, а затем перешли на одномоментную блокаду подвздошного нерва на время операции и катетеризацию бедренного пространства для анестезии бедренного нерва во время операции и в послеоперационном периоде. Такие методы регионарной анестезии, как блокада шейного сплетения при каротидной энтерэктомии или ТЭА при тимэктомии у пациентов с миастенией достоверно ускоряют процесс выхода из анестезии.

Другая сторона проблемы

Медицинские и экономические преимущества ТЭА должны сопоставляться с наилучшим сценарием развития ситуации. В частности, с риском развития эпидуральной гематомы и необходимостью нейрохирургического вмешательства (4 000 евро), а также возможностью необратимого неврологического дефицита, последствием чего становятся выплаты по инвалидности и за причиненный ущерб, и кроме того ни с чем не сравнимая психологическая травма пациента. Предыдущие исследования значительно переоценивали риск осложнений. Более современные работы, проведенные во Франции [19] и Швеции [20], определили риск развития эпидуральной гематомы 1 на 25 000 случаев в гинекологии и 1 на 3 600 процедур в ортопедии. Данные расчеты учитывали подготовленность кадров и аккуратное проведение процедуры катетеризации. Кажется необходимым использовать индивидуальный подход к каждому пациенту, учитывая соотношение риск/польза и политику каждого отделения. В то время, как ТЭА имеет большие преимущества в абдоминальной и торакальной хирургии, а также у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями, использование эпидуральной анестезии в ортопедии должно быть четко обосновано. При этом ранняя активизация и выписка из стационара могут быть отложены. В этом контексте, блокады периферических нервов могут оказаться более полезными

[2], однако они не обеспечивают желаемый кардиосимпатолитический эффект. Только приняв во внимание все за и против у каждого пациента, можно выбрать наиболее выгодный вариант анестезии. Чем больше объем хирургического вмешательства и соответственно интенсивнее болевой синдром, тем больше риск сердечно-сосудистых и легочных осложнений, то есть больше показаний для использования торакальной эпидуральной анестезии.

Заключение

С первого взгляда, регионарная анестезия изолированно или в сочетании с общей требует большего времени и оборудования и соответственно стоит дороже. Однако подсчитывая общую стоимость лечения, напрашивается вывод о том, что это не так. Меньшая длительность госпитализации, более адекватный контроль болевого синдрома и соответственно большая удовлетворенность пациентов приносят большую выгоду. Более того, ТЭА обеспечивает возможность более целенаправленного использования ресурсов отделения интенсивной терапии, избегая неоправданных госпитализаций в ОИТ. Экономические эффекты регионарной анестезии позволяют сократить объемы возмещения относительного ушерба.

Литература

1. Rerkasem K., Bond R., Rothwell P.M. Local versus general anesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2): CD000126.
2. Capdevila X., Barthelet Y., Biboulet P., Ryckwaert Y., Rubenovitch J., d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999 Jul;91(1):8-15.
3. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002 Jun;182(6):630-41.
4. Wiessner D., Litz R.J., Heller A.R., Georgiev M., Leike S., Koch T., et al. Continuous thoracic epidural anesthesia reduces incidence and duration of postoperative ileus in patients undergoing radical cystectomy. *Eur Urology [Suppl.3]*, 592. 2004. Ref Type: Abstract
5. Schwenk W., Raue W., Haase O., Junghans T., Muller J.M. Fast-track colonic surgery – first experience with a clinical procedure for accelerating postoperative recovery. *Chirurg* 2004 May;75(5):508-14.
6. Heller A.R., Litz R.J., Djonlagic I., Manseck A., Koch T., Wirth M.P., et al. Combined anesthesia with epidural catheter. A retrospective analysis of the perioperative course in patients undergoing radical prostatectomy.
7. Rodgers A., Walker N., Schug S., McKee A., Kehlet H., van Z.A., et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ* 2000 Dec 16;321(7275):1493.
8. Heller A.R., Litz R.J., Wiessner D., Dammann C., Weissgerber R., Hakenberg O.W., et al. Impact of thoracic epidural analgesia on revenue for G-DRG M01B, OPS-301 5-604.0 (radical retropubic prostatectomy). *Anesthesist* 2005 Jul 21.
9. Heller A.R., Stehr S.N., Koch T. Omega-3 fatty acids and diagnosis-related clinical outcome. In: Heller A.R., Stehr S.N., Koch T., editors. *Omega-3 fatty acids in clinical nutrition*. 1 ed. New York: Nova science Publishers; 2005.
10. Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non- cardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Eng J Med* 1996 Dec 5;335(23):1713-20.
11. Zalunardo M.P., Zollinger A., Spahn D.R., Seifert B., Pasch T. Perioperative clonidine attenuates stress response during emergence from anaesthesia. *J Clin Anesth* 2000 Aug;12(5):343-9.
12. Loick H.M., Schmidt C. van A.H., Junker R., Erren M., Berendes E., et al. High thoracic epidural anaesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999 Apr;88(4):701-9.
13. Block B.M., Liu S.S., Rowlingson A.J., Cowan A.R., Cowan J.A., Jr., Wu C.L. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003 Nov12;290(18):2455-63.
14. Nisanevich V., Felsenstein I., Almog G., Weissmann C., Einav S., Matot I. Effective of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005 Jul;103(1):25-32.
15. Berendes E., Schmidt C. Van A.H., Hartlage M.G., Wirtz S., Reinecke H., et al. Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Arch Surg* 2003 Dec;138(12):1283-90.
16. Waurick R., Van A.H. Update in thoracic epidural anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005 Jun;19(2):201-13.
17. Swenson B.R., Hollenbeak C.S., Koltun W.A. Hospital costs and risk factors associated with complications of the ideal pouch anal anastomosis. *Surgery* 2002 Oct;132(4):767-73.
18. Bender H.J., Wasche K., Schleppers A. Are turnover times a measure of effective operating room management. *Anasth Intensivmed* 2004;9:529-35.
19. Auroy Y., Narchi P., Messiah A., Litt L., Rouvier B., Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997 Sep;87(3):479-86.
20. Moen V., Dahlgren N., Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004 Oct;101(4):950-9.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ МАКСИМАЛЬНЫЕ ДОЗЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ: МУЛЬТИФАКТОРНЫЙ ПОДХОД

П. Х. Розенберг (Хельсинки, Финляндия)

Введение

Существующие общепринятые рекомендации по максимальным дозировкам тех или иных местных анестетиков, представленные в большинстве фармакологических справочников или руководствах по анестезиологии, являются всего лишь относительными, поскольку ни одни из них не базируются на данных рандомизированных и контролируемых исследований. Фактически большинство из этих рекомендаций опубликованы непосредственно производителем. Очень часто они выглядят весьма консервативными, и порой кажется, что наряду с экономическими интересами в определенной степени защищают препарат.

Обычно, максимально рекомендуемая разовая доза определяется общей массой используемого препарата, например 200 мг лидокаина для взрослого пациента. К сожалению, не принимается во внимание ни место введения препарата, ни конституция пациента, ни его возраст, ни наличие сопутствующей патологии и возможность постоянного приема каких либо препаратов. Клинические наблюдения и исследования в области регионарной анестезии уже длительное время рожают множество дискуссий на данную тему и по сей день продолжают в медицинских кругах. Наиболее значимые из них были представлены Даниелем Муром и сотрудниками в 1977 [1] и Брюсом Скотом в 1989 годах [2]. Они подвергли сомнению достоверность и обоснованность рекомендаций по максимальным дозировкам анестетиков, не учитывающих влияния различных факторов ни на их абсорбцию, ни на метаболизм, ни на элиминацию препаратов.

Особенности, связанные с самим препаратом

Абсорбция. Влияние места введения

Васкуляризация (количество капилляров) тканей и степень связывания местного анестетика с тканями прямым образом влияют на скорость его абсорбции в сосудистое русло. Наиболее быстро абсорбируются препараты из таких богато-васкуляризированных областей, как плевральная полость, трахеобронхиальное дерево и волосистая часть головы [3].

Вазоактивность местных анестетиков

Вазоактивность амидных анестетиков, используемых в клинической практике, зависит как от самого препарата, так и от места его введения. Данное влияние строго дозозависимо и, как правило, высокие концентрации препарата вызывают расширение сосудов, а низкие обладают сосудосуживающим эффектом. Ропивакаин в меньшей степени, чем другие амидные анестетики, вызывает вазодилатацию [4]. Порой наоборот, в эквивалентных с другими анестетиками дозах при одном и том же виде анестезии и при одинаковом уровне плазменной концентрации, например, при эпидуральной блокаде и в сравнении с бупивакаином [5,6], он даже сужает сосуды, причем этот его эффект до сих пор еще не объяснен.

Адреналин

Адреналин снижает скорость абсорбции местных анестетиков, тем самым продлевая их действие. Обычно используемая концентрация адреналина 5 мкг в мл раствора анестетика снижает его пиковую плазменную концентрацию в зависимости от его вида на 30-60%. Более высокие концентрации адреналина обычно используются в стоматологии для улучшения гемостаза. Тем не менее, адреналин способен уменьшить скорость абсорбции анестетика и в меньших концентрациях. Например, показана высокая эффективность адреналина 1,7 мкг/мл с лидокаином [7].

Особенности пациента

Возраст

Возрастные изменения морфологии и проводимости нервных волокон могут повышать их чувствительность к местным анестетикам [8]. Кроме того, у пожилых пациентов вследствие снижения клиренса местных анестетиков их дозы должны быть уменьшены на 20 % [9].

У новорожденных (< 4 месяцев) низкая плазменная концентрация белка острой фазы α 1-гликопротеина, связывающего местные анестетики, обуславливает высокий риск развития их токсичности. Дозы местных анестетиков у них в расчете на массу тела должны быть на 15% меньше, чем у младенцев постарше [9].

Конституция (вес и рост)

Как для оценки технических моментов выполнения той или иной блокады, так и фармакокинетики препаратов и риска развития токсических эффектов при выполнении регионарной анестезии необходимо учитывать и конституциональные особенности пациента. В литературе отсутствуют достоверные подтверждения рекомендаций пропорционального уменьшения доз согласно весу пациента, но очевидно, что методика дозирования анестетика «миллиграммами на килограмм» является небезопасной [10].

Почечная недостаточность

Клиренс местных анестетиков при почечной недостаточности снижается [11]. У пациентов с ХПН обычно повышен уровень α 1-гликопротеина [12], что определяет определенную степень защиты пациента от токсического действия препаратов. Поскольку первичная абсорбция местных анестетиков у почечных больных протекает значительно быстрее, чем у здоровых пациентов [11], в случае однократного применения большой дозы анестетика общее его количество необходимо уменьшить на 10-20%. При использовании инфузионной методики регионарной анестезии/анальгезии вследствие замедленной элиминации анестетика и их метаболитов доза также должна быть уменьшена согласно степени почечной недостаточности на 10-20% [9].

Печеночная недостаточность

При печеночной недостаточности нарушается фармакокинетика большинства местных анестетиков. При тяжелой степени печеночной дисфункции клиренс ропивакаина почти на 60% ниже, чем у здоровых добровольцев [13]. Пациенты с выраженной печеночной недостаточностью часто имеют сопутствующие заболевания почек и сердца, наличие которых нередко становится более веским основанием для уменьшения дозы местного анестетика. В частности, при незначительной степени печеночной дисфункции, например алкогольного генеза, не было выявлено никаких изменений клиренса лидокаина [14]. При печеночной недостаточности однократное болюсное введение местного анестетика при выполнении регионарной блокады может выпол-

няться без снижения дозы препарата. Но в то же время, при повторных за небольшой период времени введениях, а также при постоянной инфузии местных анестетиков, их доза должна быть уменьшена на 10-50% в зависимости от степени печеночной недостаточности [9].

Заболевания сердца

При кардиальной патологии легкой степени и хорошо контролируемом течении заболевания нет причин уменьшать дозу местного анестетика при однократном его введении. Из-за нарушений печеночного и почечного кровотока при тяжелой сердечной недостаточности доза местного анестетика при использовании постоянной инфузии должна быть уменьшена на 10-20% [9]. Большие дозы адреналина должны быть исключены у пациентов с аритмией или гипокалиемией. Очевидно, что в случае возникновения у пациента индуцированной местным анестетиком желудочковой аритмии, для ее купирования не должен использоваться лидокаин, поскольку существует опасность наложения кардиотоксичности двух анестетиков [15].

Беременность

Те виды регионарной анестезии, при которых используются высокие дозы местных анестетиков (например, эпидуральная блокада и блокада плечевого сплетения) должны быть исключены в первый триместр беременности. При использовании эпидуральной или спинальной анестезии при кесаревом сечении вследствие характерных для поздних сроков беременности анатомических и физиологических изменений в организме женщины и формирующейся при беременности высокой чувствительности нервных волокон к местным анестетикам, дозы последних должны быть снижены. Методика постоянной инфузии редко применяется при беременности, но в принципе, малые дозы местных анестетиков в течение короткого периода времени могли бы использоваться в послеоперационном периоде для уменьшения потребности в опиоидах и ингибиторах циклооксигеназы [9].

Взаимодействие с другими препаратами

Местные анестетики подвергаются первоначальному метаболизму с участием изоферментов цитохрома P450 P3A4, P2D6 и P1A2 [16,17]. Влияние взаимодействий других препаратов с изоферментами цитохрома на развитие токсичности местных анестетиков при однократном их введении возможно лишь теоретически. Тем не менее, такие сильные ингибиторы цитохрома P3A4, как итраконазол и другие антимикотические препараты, и цитохрома P1A2, такие как флувоксамин, к тому же блокирующий и цитохром P3A4, уменьшают клиренс бупивакаина и ропивакаина, вводимых в виде постоянной инфузии, что должно учитываться в определенных клинических ситуациях. Если пациент получает данные препараты, дозы бупивакаина и ропивакаина при постоянной инфузии должны быть уменьшены на 10-20% [9].

Заключение

Доказательная база данных рекомендаций конечно невелика. Все эти данные представляют собой либо описание случая из практики, либо плохого качества когортное исследование, и их нельзя отнести даже к третьему уровню доказательств [9]. Вот почему мы не имеем четких и точных данных относительно максимально допустимых доз местных анестетиков, а можем лишь опираться на сведения о влиянии различных факторов на риск развития токсичности местных анестетиков, часть из которых представлена в этом обзоре.

Все местные анестетики потенциально токсичны, и следовательно, любой специалист, кто их использует, должен четко представлять необходимую дозу препарата для каждого конкретного вида анестезии в обычной ситуации. Для правильного выбора дозы местного анестетика в том или ином случае необходимо знать, какое влияние на его абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение могут оказать особенности самого препарата и, конечно же, особенности пациента.

В выборе необходимой дозы местного анестетика для той или иной блокады могут помочь современные руководства по регионарной анестезии. При необходимости использования высокой дозы местного анестетика, уменьшение скорости его абсорбции и соответственно, риска развития токсичности достигается добавлением адреналина в низкой концентрации (1,7-5 мкг/мл). Существующие рекомендации по максимально допустимым дозам местных анестетиков, представляемые фармацевтическими компаниями, на сегодняшний день являются неправильными и необоснованными.

Литература

1. Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE, et al. Factors determining dosages of amide type local anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1977;47:263268.
2. Scott DB. Maximum recommended doses of local anaesthetic drugs (editorial). *Br J Anaesth* 1989;63:373374.
3. Covino BG, Vassallo H. Local Anesthetics. Mechanisms of Action and Clinical Use. New York, New York, Grune & Stratton, 1976:97.
4. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71:6974.
5. Lee BB, Ngan Kee WD, Plummer JL, et al. The effect of the addition of epinephrine on early systemic absorption of epidural ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 2002;95:14021407.
6. Burm AG, van Kleef JW, Gladines MP, et al. Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine: effects of epinephrine on the plasma concentration profiles. *Anesth Analg* 1986;65:12811284.
7. Ohno H, Watanabe M, Saitoh J, et al. Effect of epinephrine concentration on lidocaine disposition during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1988;68:625629.
8. Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, et al. The effect of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural administration of ropivacaine. *Anesth Analg* 2002;94:13251330.
9. Rosenberg PH, Veering BT, Urmev WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564575.
10. Reynolds F. Maximum recommended doses of local anesthetics: a constant cause of confusion (letter). *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:314316.
11. Pere P, Salonen M, Jokinen M, et al. Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2002;96:563569.
12. SvenssonCK, Woodruff MN, Baxter JG, et al. Free drug concentration monitoring in clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:450469.
13. Jokinen M. The pharmacokinetics of ropivacaine in hepatic and renal insufficiency. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19(2):269274.
14. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 1973;78:499508.
15. Toyoda Y, Kubota Y, Murakawa M, et al. Prevention of hypokalemia during axillary nerve block with 1% lidocaine and epinephrine 1:100,000. *Anesthesiology* 1988;69:109112.
16. Bowdle TA, Freund PR, Slattery JT. Propranolol reduces bupivacaine clearance. *Anesthesiology* 1987;66:3638.
17. Oda Y, Furuichi K, Tanaka K, et al. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology* 1994;82:214220.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

П.Мархофер, С.Капрал (Вена, Австрия)

Введение

Региональная анестезия улучшает комфорт пациента в периоперационном периоде. Все более и более очевидно, что использование местной анестезии делает периоперационный период безболезненным в связи с уменьшением стрессорного воздействия. Кроме того, очевидно быстрее восстановление функции ЖКТ и более низкая частота развития тромбоза глубоких вен после эпидуральной блокады. Однако, существует огромное количество различных методов анестезии (например, для блока поясничного компартмента описано более 20 точек вкола); это разнообразие может быть причиной отсутствия региональной анестезии в каждодневной клинической практике каждого анестезиолога. Некоторые анестезиологи продолжают использовать методики, которые не позволяют точно локализовать необходимые структуры или могут подвергнуть пациентов ненужному риску, такие как метод потери сопротивления, слепого проникновения и преднамеренного получения парестезии. Таким образом, успешность использования некоторых методик местной анестезии остается довольно низкой.

Использование ультразвуковой визуализации анатомических ориентиров позволяет повысить эффективность методик регионарной анестезии. Кроме того, можно отслеживать распространение местного анестетика при введении, таким образом, меньшие дозы местного анестетика могут обеспечить сенсорные блоки лучшего качества (например, более быстрое время формирования блока или большая продолжительность).

Эта статья резюмирует результаты недавних исследований методик местной анестезии под контролем ультразвуковой навигации. В данной лекции вы не найдете описания частных методик, но мы рекомендуем читателю обратиться к соответствующим статьям (1).

Специальные предпосылки использования регионарных блокад под контролем ультразвука

Ультрасонография не заменяет знание анатомии! Она просто позволяет визуализировать анатомические структуры. Для использования этой методики необходимо обучение и практика, что включает знание техники УЗ-диагностики, ультразвуковой анатомии, технику регионарной анестезии, использование блоков при “низком объеме” и т.д. Самая важная проблема, связанная с техникой - недостаток специалистов в этой области и, как следствие, недостаток публикаций по данному вопросу. Однако, в настоящее время доступны специализированные симпозиумы, а через несколько лет будут выпущены современные руководства.

Основы ультрасонографии

Чтобы понимать теоретические предпосылки ультрасонографии в региональной анестезии, необходимо определить множество деталей. Мы используем исключительно портативное оборудование, так как мобильность особенно важна в ежедневной клинической практике. Большинство блоков может быть выполнено с линейными преобразователями ультразвука на 5-10 МГц. Сейчас доступны датчики на 13 МГц;

поверхностные нервы лучше визуализируются при использовании преобразователей с большей частотой. Более низкие частоты оказались предпочтительнее для блокады на уровне поясницы, так как структуры нервной ткани расположены более глубоко. Для этого мы используем преобразователи в диапазоне 2-4 МГц.

Выявление нервов при ультразвукографии

Нервы проявляются как гиперэхогенные или как гипоехогенные структуры при ультразвукографии. Становится очевидно, что каждый нерв имеет свое собственное ультразвуковое проявление, поэтому окружающие нерв структуры столь же важны для надлежащей идентификации, как и сам нерв. Проявление нервов в ультразвукографии зависит от их внутреннего строения, наличия соединительной ткани, а также под каким углом проводится ультразвукография по отношению к структурам нерва.

Периферические нервы обладают анизотропным действием по отношению к УЗ волнам. Это означает, что нервы видимы, когда УЗ волна образует с нервом угол в 90°. Хороший пример этого явления – седалищный нерв.

Нервы можно визуализировать на всем их протяжении и это очень важная особенность, позволяющая дифференцировать нерв от сухожилий. Кроме того, нервы имеют фасцикулярное строение (прерывистые волокна в продольном сечении), что отличает их в сравнении с фибриллярной структурой сухожилий (непрерывные волокна в продольном сечении).

Методы блокады нервов

Методики блокады делятся на 2 большие группы в зависимости от положения иглы относительно ультразвукового датчика: пересекающиеся и линейные.

Взаимно-пересекающиеся методики

Это наиболее распространенная методика. Здесь игла размещается поперек УЗ волн так, что на мониторе определяется только кончик иглы. Угол пункции должен быть выбран таким образом, чтобы наконечник иглы мог быть продвинут точно к глубинно расположенной целевой структуре. Дополнительно, для четкой визуализации, игла также идентифицируется на мониторе посредством смещения мягких тканей и определения акустической тени, появляющейся позади кончика иглы. Введение местного анестетика должно производиться с особой аккуратностью, так как распределение анестетика хорошо видно на мониторе. Мы привыкли оценивать эффективность блока, основываясь на близости кончика иглы и нерва, а УЗ навигация позволяет судить об успехе блока по близости непосредственно местного анестетика к нерву. Невозможность визуализации распределения местного анестетика свидетельствует о миграции кончика иглы из зоны ультразвуковой видимости. В этом случае, введение анестетика следует немедленно прекратить.

Линейная методика

Игла продвигается в одной плоскости с УЗ волнами, что позволяет визуализировать не только кончик иглы, но даже и внутренний просвет иглы. Однако, это достигается, если игла расположена строго в пределах диапазона испускаемых УЗ волн, в связи с этим требования расположения датчика относительно иглы более строгие. При боковом отклонении всего на 1-2 мм игла исчезнет из зоны видимости. На практике использование этой техники ограничивается лишь несколькими частными методиками.

Параметры ультразвука

- *Глубина изображения.* Необходимо учесть баланс между кратким ориентированием и детализацией, полагая, что качество изображения значительно уменьшается при больших увеличениях, поскольку становятся видимыми отдельные пиксели.
- *Увеличение.* Необходимо тщательно выбрать оптимальное увеличение, чтобы при выбранной глубине получить четкое изображение. Некоторые УЗИ-аппараты имеют возможность выбора разной степени увеличения в различных участках изображения (TGF – time gain compensation), в то время как другие аппараты позволяют грубо регулировать глубинное увеличение (surface/depth gain).
- *Фокус.* Учитывая плотные вертикальные структуры у детей, фокус ультразвукового изображения должен регулироваться таким способом, чтобы оптимально визуализировать целевые анатомические структуры. У высококачественных современных аппаратов могут быть определены различные фокусные зоны. Здесь зона оптимального разрешения становится меньше, чем уменьшение фокусных зон. Как правило, выбираются две или три фокусные зоны.

Преимущества техники

- Прямая визуализация структуры нервов и окружающих анатомических структур
- Высокий процент успешного блока (в опытных руках)
- Предотвращение осложнений – пневмоторакса при блокаде плечевого сплетения над и подключичными доступами, непреднамеренное внутрисосудистое или интраневральное введение анестетика
- Сокращение объема местного анестетика
- Безболезненные блоки из-за отсутствия контакта с нервом и мышечных сокращений
- Быстрое наступление блока и более продолжительное действие
- Уменьшение временных затрат на манипуляцию

Проблемы, связанные с техникой

- Необходимость дорогостоящего оборудования
- Необходимость дополнительного обучения

Техника блокады периферических нервов

Большие мультицентровые исследования о практической ценности и безопасности проводниковой анестезии под контролем ультразвука еще недоступны. Однако, теоретический фон убедителен. В 1997 наша группа показала, что ультрасонография улучшила время начала сенсорного блока и качество последнего для блоков 3-в 1 (2), и последующие публикации доказывают, что качество блока зависит от техники (ультразвук против нейростимуляторов), а не объема местного анестетика (3). Предварительные результаты показывают, что объем вводимого анестетика для блокады ilioinguinal/iliohypogastric нервов у детей, где адекватное обезболивание интраоперационно и в течение 4-х часов послеоперационного периода обеспечивается введением дозы 0,075 мл/кг .

После 10 лет интенсивных клинических и научных исследований мы способны выполнить блокады всех периферических нервов с использованием ультразвукографии. В течение последних лет мы усилили нашу исследовательскую активность в этой области, а также в региональной анестезии у детей с целью описания всех методик регионарной анестезии с использованием ультразвука. Недавно была описана популярная техника блокады ilioinguinal/iliohypogastric нервов у детей с ультразвукографией (4). У детей для блокады многих периферических нервов все еще описывается методика «вслепую» (например, блокада ilioinguinal/iliohypogastric нервов, подмышечный доступ к плечевому сплетению); это является несовременным и связано с низкой эффективностью и дискомфортом для наших пациентов. В течение ближайшего будущего точные описания методов будут изданы в соответствующих пособиях.

Ультрасонография периферических нервов позволяет получить уникальное анатомическое знание, которое может быть непосредственно перенесено в повседневную клиническую практику. Хороший пример - анатомические вариации плечевого сплетения на подмышечном уровне (5). Ультрасонография несомненно улучшила наши анатомические знания.

Нейроаксиальные методики

По сравнению с данным методом для блокады периферических нервов, визуализация нейроаксиальных структур при эпидуральной анестезии более трудна. Эти структуры (желтая связка, твердая мозговая оболочка, спинной мозг) окружены костями, которые вызывают наводки при УЗ-диагностике. В последних исследованиях показано, что у детей качество нейроаксиальной ультрасонографии уменьшается с возрастом. В частности, твердая мозговая оболочка на поясничном или грудном уровне видима только у 20-30% детей в возрасте 3-8 лет (6). Нейроаксиальные структуры у взрослых еще труднее дифференцировать, поэтому клиническая целесообразность внедрения ультразвуковой навигации при эпидуральной блокаде сомнительна.

У детей, где окостенение позвоночного столба не завершено, использование УЗ контроля для эпидуральной анестезии может быть включено в ежедневную клиническую практику. Мы используем специализированное оборудование (иглу 21G Nanoline, катетер 25G и шприц для контроля потери сопротивления на 6 мл) и модифицированную технику, которая основывается на традиционной технике определения эпидурального пространства по потере сопротивления, но под контролем ультразвука. В связи с этим правильнее использовать термин «эпидуральной блокады с помощью ультразвука». Предварительные результаты убедительны и мы способны выполнить технику у новорожденных весом менее 1 кг.

Заключение

Ультрасонография – метод, дополняющий традиционную технику выполнения регионарной анестезии, позволяющий выполнять регионарные блокады с помощью прямой визуализации. В опытных руках достигается высокая вероятность успеха, улучшенное качество блоков и большая безопасность для пациента. Однако, необходимо дополнительное обучение, развитие психомоторных навыков и теоретических знаний для внедрения данного метода в рутинную практику.

Литература

1. Marhofer P, Greher M, Kapral S: Ultrasound guidance in regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 7-17
2. Marhofer P, Schrogendorfer K, Koinig H, Kapral S, Weinstabl C, Mayer N: Ultrasonographic guidance improves sensory block and onset time of three-in-one blocks. *Anesth Analg* 1997; 85: 854-7
3. Marhofer P, Schrogendorfer K, Wallner T, Koinig H, Mayer N, Kapral S: Ultrasonographic guidance reduces the amount of local anesthetic for 3-in-1 blocks. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 584-8
4. Willschke H, Marhofer P, Bosenberg A, Johnston S, Wanzel O, Cox SO, Sitzwohl C, Kapral S: Ultrasonography for ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks in children. *Br J Anaesth* 2005; 95: 226-30
5. Retzl G, Kapral S, Greher M, Mauritz W: Ultrasonographic findings of the axillary part of the brachial plexus. *Anesth Analg* 2001; 92: 1271-5
6. Marhofer P, Bosenberg A, Sitzwohl C, Willschke H, Wanzel O, Kapral S: Pilot study of neuraxial imaging by ultrasound in infants and children. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 671-6

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

Стубер Ф. (Бонн, Германия)

ВВЕДЕНИЕ

Смертность и заболеваемость у больных, находящихся в критических состояниях, во многом зависит от наличия септического процесса. В попытке улучшить результаты лечения сепсиса созданы различные международные проекты, в том числе кампания «Выживая при сепсисе» (Surviving sepsis campaign), организованная европейским обществом интенсивной медицины (ESICM), обществом медицины критических состояний (SCCM) и международным септическим форумом [1]. Инициатива по борьбе с сепсисом была адаптирована национальными обществами медицины критических состояний и сфокусирована на практических направлениях терапии, базирующихся на достижениях доказательной медицины. Эти направления должны использоваться в любом современном отделении интенсивной терапии. Диагностика и лечение сепсиса основаны на следующих шагах:

ДИАГНОЗ СЕПСИСА

Все три формы сепсиса (неосложненный сепсис, тяжелый сепсис, септический шок) могут быть диагностированы путем идентификации общих симптомов и физиологических изменений, включая специфические изменения для очага инфекции.

ОБЩИЕ СИМПТОМЫ ПРИ СЕПСИСЕ

У пациентов с сепсисом часто встречаются следующие симптомы:

- Лихорадка, особенно в раннюю фазу сепсиса. Однако в некоторых случаях может отмечаться гипотермия (особенно у детей и стариков).
- Тахипноэ
- Теплая кожа, иногда крапивница. На поздних стадиях кожа может становиться холодной и влажной
- Тахикардия
- Гипотензия
- Нарушение сознания
- Общая слабость

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ДЛЯ ИНФЕКЦИЙ ОПРЕДЕЛЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Некоторые симптомы сепсиса зависят также от источника инфекции:

- При инфекции легких могут быть одышка и кашель с мокротой
- При инфекции мочевыводящих путей могут отмечаться дизурия, неприятный запах мочи
- При инфекции центральной нервной системы (менингит) могут возникать острая головная боль, светобоязнь, ригидность мышц шеи
- При инфекции органов брюшной полости наиболее частый симптом – боли в животе; кроме того, часто встречаются диарея, рвота, желудочно-кишечное кровотечение. Важными симптомами являются признаки раздражения брюшины.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

Пациенты по-разному реагируют на возникновение инфекции. Реактивность зависит от таких факторов, как локализация и выраженность инфекционного процесса, характер микроорганизмов, сопутствующая патология, нутритивный статус и возраст. Кроме того, реакция воспаления определяется выделением цитокинов и рецепторами, на которые они действуют. В зависимости от генетической предрасположенности реакция воспаления в значительной мере варьирует [2].

ОРГАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

При тяжелом сепсисе и септическом шоке независимо от локализации инфекции может нарушаться функция различных органов.

- Дыхательная система

У пациентов с сепсисом часто отмечаются проблемы со стороны легких. Кроме первичного поражения легких (пневмония) повреждение легких может наступать вторично (в результате синдрома системного воспалительного ответа).

- Сердечно-сосудистая система

Частыми симптомами сепсиса являются гипотензия и тахикардия. Эти симптомы могут быть обусловлены различными факторами, которые включают вазодилатацию, депрессию миокарда и гиповолемию в результате экстравазации жидкости в интерстициальное пространство на фоне нарушенной проницаемости сосудов.

- Почки

Может нарушаться функция почек, что сопровождается снижением диуреза. Часто возникает острая почечная недостаточность, которая может потребовать почечной заместительной терапии (гемодиализ или гемофильтрация).

- Центральная нервная система

У пациента могут отмечаться дезориентация, энцефалопатия или угнетение сознания.

- Функция печени

Могут отмечаться нарушение функции печени и возникновение желтухи.

- Система коагуляции

При сепсисе часто встречаются нарушения свертывания крови. В них вносят свой вклад избыточное потребление факторов свертывания и/или тромбоцитов, уменьшение выработки факторов свертывания и тромбоцитопения.

- Эндокринная система

При сепсисе часто наблюдается гипергликемия. Гипергликемия встречается наиболее часто при дисфункции печени. Гипергликемия может потребовать лечения инсулином даже у тех больных, которые не страдают сахарным диабетом.

Таким образом, у пациента с дисфункцией более одного органа возникает синдром полиорганной недостаточности (ПОН).

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ИСТОЧНИКИ СЕПСИСА

Сепсис может возникать на фоне инфекции любой локализации, однако наиболее частыми источниками сепсиса служат следующие органы:

Легкие

являются наиболее частым источником инфекции при тяжелом сепсисе. Роль легких в качестве источника сепсиса еще более повышается при нозокомиальных инфекциях, когда пациент длительное время находится в стационаре.

Органы брюшной полости

Первичная инфекция (перитонит) встречается достаточно редко. Чаще перитонит возникает вторично, на фоне прорыва очага локализованной инфекции (аппендицит, холецистит и др.). Сосудистая патология (в том числе на фоне оперативного вмешательства) также достаточно часто может сопровождаться инфекциями со стороны брюшной полости.

Мочевыделительная система

является еще одним достаточно частым источником инфекционного процесса. Особенно это актуально для пациентов с мочевым катетером. Риск инфекции мочевыводящих путей и сепсиса повышен у больных с сахарным диабетом.

Кожа

Бактерии могут проникать в организм в результате повреждения кожного покрова. В условиях стационара наиболее часто возникает раневая инфекция. Кроме операционной раны, входными воротами для инфекции могут служить внутривенные канюли, дренажи и другие инородные тела.

Костная система

Сепсис может сопровождаться воспалением и инфекцией костной ткани и тех полостей, которые она образует (синусы).

Центральная нервная система:

Сепсис может возникать на фоне инфекционных процессов головного и спинного мозга (например, менингит, энцефалит).

Следует отметить, что источника сепсиса не удается обнаружить приблизительно в 20% случаев.

КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА

Сегодня диагноз сепсиса и оценка его выраженности основаны на критериях синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), предложенного Bone и соавторами [3].

Эти критерии приведены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА И СВЯЗАННЫХ С НИМ СИНДРОМОВ [3].

Термин	Определение
ССВО	По меньшей мере 2 критерия из 4, возникающие на фоне определенной клинической ситуации: • Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$ • Частота сердечных сокращений ≥ 90 уд/мин • Тахипноэ ≥ 20 в мин или гипервентиляция с $\text{ЧД} > 20$ в мин или $\text{PaCO}_2 \leq 4,3$ kPa (32 мм рт. ст.) • Лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9$ /л или лейкопения $\leq 4 \times 10^9$ /л или $\geq 10\%$ незрелых форм нейтрофилов в лейкоцитарной формуле
Сепсис	Симптомы ССВО и наличие инфекции
Тяжелый сепсис	Сепсис, ассоциирующийся с органной дисфункцией, гипоперфузией, или сепсис-индуцированной гипотензией. Гипоперфузия проявляется лактоацидозом, олигурией, резким нарушением ментального статуса.
Сепсис-индуцированная гипотензия	Систолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижение на 40 и более мм рт. ст. от исходных значений в отсутствие других причин гипотензии
Септический шок	Тяжелый сепсис и сепсис-индуцированная гипотензия, которые сохраняются несмотря на адекватную объемную нагрузку и сопровождаются гипоперфузией органов. Пациенты, получающие инотропную и вазопрессорную поддержку, могут иметь нормальные цифры АД.
ПОН	Наличие дисфункции со стороны различных органов, что требует соответствующих вмешательств для поддержания гомеостаза.

В будущем, эта классификация может быть вытеснена системой PIRO (табл.2). Эта система требует дальнейшего подтверждения своей применимости при сепсисе, однако уже сейчас является потенциально необходимым средством для оценки больных сепсисом и проведения клинических исследований.

ТАБЛИЦА 2. СИСТЕМА PIRO [4].

	Сегодняшняя концепция	Будущие направления
Предрасположенность	Возраст, пол, сопутствующая патология, прием препаратов, генетические факторы, общий статус, состояние иммунитета	Идентификация факторов, способных изменить генетическую предрасположенность к сепсису
Инфекция	Вирулентность микроорганизмов, полимикробные инфекции, резистентность	Быстрая диагностика наличия продуктов микроорганизмов (липополисахарид, липопептиды, антигены грибов, ДНК бактерий, специфические гены, детерминирующие резистентность к воздействию микроорганизмов) Профиль транскрипции генов в клетках крови, указывающий на наличие системной инфекции
Реакция воспаления	Риск летальных исходов и реакция на терапию варьируют индивидуально Эффективность специфической антимедиаторной терапии зависит от реакции больного на инфекционный процесс	Маркеры воспаления (прокальцитонин, интерлейкин-6) Полиморфизм генов Иммунный статус (экспрессия HLA-DR, плотность рецепторов к TNF), экспрессия генов в периферической крови, характеризующая иммунную реактивность
Органная дисфункция	Наличие исходной дисфункции и особенности развития органной дисфункции могут воздействовать на ход септического процесса	Диагностика орган-специфичных клеточных реакций на инфекционный процесс: апоптоз, клеточная гипоксия, клеточный стресс, затраты энергии

В настоящий момент концепция PIRO используется в рутинной практике не повсеместно. Это обусловлено следующими вопросами: Есть ли у пациента реакция воспаления? Насколько она выражена? Какова ее роль в клиническом исходе? В связи с этим, сегодня наиболее часто используются следующие термины: неосложненный сепсис, тяжелый сепсис и септический шок.

ТЕРАПИЯ СЕПСИСА

Пациенты с тяжелым сепсисом и септическим шоком находятся в критическом состоянии. Пациенты с тяжелым сепсисом могут потребовать лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в то время как больные с септическим шоком всегда нуждаются в госпитализации в ОРИТ.

Пациенты с тяжелым сепсисом и септическим шоком должны получать один и более из следующих компонентов интенсивной терапии:

- Мониторинг и лечение в ОРИТ или палате интенсивной терапии. Рекомендуются инвазивное измерение АД и центрального венозного давления (по показаниям – более комплексный мониторинг). Септический шок является абсолютным показанием к инвазивному мониторингу гемодинамики.
- В течение одного часа с момента постановки диагноза сепсиса сразу после забора посевов должна быть начата антибактериальная терапия.
- Инфузионная терапия – внутривенное введение кристаллоидов и коллоидов при шоке [5]. При невозможности энтерального питания должна быть назначена парентеральная нутритивная поддержка.
- Вазопрессорная и/или инотропная терапия для поддержания перфузии органов [6].
- Специфическая терапия сепсиса. В настоящее время продолжается поиск препаратов, направленных на модуляцию реакции больного на воспалительный процесс.
- Поддержание функции жизненно важных органов (неинвазивная вентиляция легких, инвазивная ИВЛ, почечная заместительная терапия и др.)

Одновременно с началом этих мероприятий должна осуществляться идентификация и санация очага инфекции.

Несмотря на все проводимые меры терапии, у многих больных отмечается прогрессирование ПОН, что сопровождается высокой частотой летальных исходов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСТОЧНИКА ИНФЕКЦИИ

Идентификация источника инфекции позволяет целенаправленно проводить интенсивную терапию и санацию очага инфекции. Этот процесс требует проведения следующих мероприятий:

- Тщательный клинический осмотр
- Лабораторное и инструментальное обследование (рентгенография, компьютерная томография, анализ мочи и т.д.)
- Сбор образцов биологических материалов (раневое содержимое, мокрота, образцы крови и мочи, и т.д.) для бактериологического и лабораторного анализа и определения типа микроорганизма, являющегося возбудителем инфекции

Чем скорее произойдет эрадикация инфекции, тем выше вероятность благоприятного исхода.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Для уничтожения патогенных микроорганизмов необходима антибактериальная терапия. По возможности, перед началом антибактериальной терапии необходимо идентифицировать тип микроорганизмов, послуживших источником инфекции [7, 8]. Во многих случаях, немедленная экспресс-диагностика характера микроорганизмов невозможна, и приходится начинать эмпирическую антибактериальную терапию, которая способна уничтожить широкий спектр микроорганизмов. После того, как результаты посевов покажут, какие конкретно из микроорганизмов являются возбудителями инфекционного процесса, может быть начата специфическая антибактериальная терапия. Продолжение антибактериальной терапии широкого спектра в тех ситуациях, когда это не является необходимостью, приводит к выработке резистентных штаммов бактерий. При тяжелых инфекциях антибиотики нужно назначать путем внутривенного введения.

ЭРАДИКАЦИЯ ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

Для эрадикации очага инфекции могут потребоваться операция или другие процедуры (дренирование очага инфекции под рентген-контролем и т.д.) [9]. Источником инфекции могут служить катетер (сосудистый или мочевого), дренаж или другие предметы небиологического происхождения. Любые инородные тела должны быть как можно скорее удалены, так как они могут стать источником персистирующей инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ

Могут потребоваться дополнительные направления терапии. Их основная цель – не столько специфическое лечение инфекции, сколько поддержание функций основных систем пациента.

- Нутритивная поддержка. Предпочтение отдается энтеральному питанию. Если оно невозможно, питание назначается парентерально, как правило, через центральную вену [10, 11].
- Назначение седации и анальгезии.
- Внутривенный доступ, дренирование: внутривенный катетер, мочевого катетер и т.д.
- У больных, находящихся в критическом состоянии, достаточно часто формируются стрессовые язвы. Их риск может быть снижен при назначении сукральфата, H₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы, энтерального питания [12].

АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

Кампания «Выживая при сепсисе» подготовила рекомендации, опубликованные в 2004 г. в журналах *Intensive Care Medicine* и *Critical Care Medicine*: протокол кампании «Выживая при сепсисе» для ведения тяжелого сепсиса и септического шока. Этот документ представляет оценку наиболее современных методов терапии сепсиса, основанную на доказательной медицине.

Для того, чтобы облегчить адаптацию новых методов терапии в условиях отдельно взятого ОРИТ, предложены специальные алгоритмы. Каждый алгоритм – это

совокупность элементов терапии из протокола, основанного на принципах доказательной медицины; использование этих элементов в комплексе может изменить исход заболевания [13].

Institution for Healthcare Improvement (IHI) на своем сайте в Интернете приводит 2 таких алгоритма: алгоритм ресусцитации при сепсисе и алгоритм ведения сепсиса [13].

На своем сайте IHI приводит методы для использования этих алгоритмов. Основная цель IHI и кампании «Выживая при сепсисе» - снижение летальности при сепсисе к 2009 г. на 25%.

Данные алгоритмы приведены ниже. Основная задача – внедрить их в практическую деятельность каждого ОРИТ и всех специалистов, занимающихся лечением сепсиса.

АЛГОРИТМ РЕСУСЦИТАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ

1. Измерение лактата плазмы.
2. Посевы крови до назначения антибиотиков.
3. После возникновения симптомов сепсиса, антибиотики широкого спектра должны быть назначены в течение 3 ч с момента экстренного поступления и в течение 1 ч с момента неэкстренного поступления в ОРИТ.
4. При наличии гипотензии и лактата > 4 ммоль/л (36 мг/дл):
 - Необходимо назначить 20 мл/кг кристаллоидов или эквивалентное количество коллоидов
 - Если гипотензия не поддается инфузионной терапии и среднее АД < 65 мм рт. ст., следует назначить вазопрессоры
5. Если гипотензия сохраняется, несмотря на инфузионную терапию (септический шок), и/или лактат > 4 ммоль/л (36 мг/дл):
 - Следует достичь центрального венозного давления (ЦВД) > 8 мм рт. ст.
 - Следует достичь сатурации кислорода в центральной вене (ScvO₂) $> 70\%$

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ СЕПСИСА

1. Кортикостероиды в низких дозах при септическом шоке назначаются в соответствии с протоколом, используемым в данном ОРИТ.
2. Активированный протеин С (дротрекогин альфа) назначается в соответствии с протоколом, используемым в данном ОРИТ.
3. Уровень глюкозы крови следует поддерживать выше нижнего предела нормальных значений, но ниже 8,3 ммоль/л (150 мг/дл).
4. При ИВЛ необходимо поддерживать давление плато на вдохе < 30 см вод. ст.

Более подробную информацию можно получить на следующих сайтах:

1. Сайт кампании «Выживая при сепсисе»: www.survivingsepsis.org
2. Сайт Institution for Healthcare Improvement: www.ihl.org

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ВЗРОСЛЫХ

Дэвид Ройстон (Хэрфильд, Великобритания)

Сердечная недостаточность (СН) является сложным клиническим синдромом, характеризующимся нарушением функции желудочков, снижением толерантности к физической нагрузке, высокой частотой желудочковых аритмий и укорочением продолжительности жизни. Данный синдром представлен в виде острой и хронической (застойной) сердечной недостаточности. В последние годы появились новые обзоры и руководства, посвященные диагностике и лечению обеих форм СН [1, 2].

Данное состояние встречается чрезвычайно часто, а его лечение является дорогостоящей задачей. В Северной Америке СН страдают 5 миллионов человек, ежегодно умирают 300000 человек [2]. Среди людей старше 65 лет СН является самой частой причиной госпитализации [3]. Общая стоимость стационарного лечения сердечной недостаточности оценивается выше 40 миллиардов долларов в год.

Лечение СН является весьма трудной задачей в практике анестезиолога и реаниматолога. Недавно опубликованный обзор, касающийся исходов «больших» операции у пациентов старше 65 лет, показал, что наличие СН повышает 30-дневную летальность в 2 раза – до 12%, а необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии возникала у 50% пациентов. Кроме того, в настоящее время увеличивается количество потенциальных способов лечения острой сердечной недостаточности, которые для оценки эффективности требуют инвазивного мониторинга.

Этиология

Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия являются двумя главными факторами риска развития СН у пожилых пациентов. Другие часто встречающиеся причины СН включают СД, поражение клапанов сердца, особенно аортальный стеноз и митральную регургитацию, а также кардиомиопатии неишемической этиологии[4].

Патофизиология сердечной недостаточности

Острая сердечная недостаточность

Острая сердечная недостаточность (ОСН) представляет собой остро развивающиеся симптомы, связанные с ненормальной сердечной функцией. ОСН может развиваться в виде впервые возникшего состояния у пациента, не испытывавшего прежде каких-либо кардиальных симптомов, или как декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Дисфункция сердца может быть отнесена к систолической и диастолической функции, нарушениям ритма или пред- и постнагрузки.

У пациента с ОСН могут присутствовать следующие клинические состояния:

- Острая декомпенсированная сердечная недостаточность:
- Гипертензивная ОСН
- Отек легких
- Кардиогенный шок
- Недостаточность высокого сердечного выброса
- Острая правожелудочковая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность:

Ремоделирование сердца

Основная проблема, связанная с возрастом и СН, изменение формы сердца вследствие увеличения его камер и изменения толщины и жесткости стенок желудочков.

Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и систолическая дисфункция развиваются вследствие активации нейрогуморальной системы. Данные неблагоприятные эффекты связаны с изменением преднагрузки, постнагрузки, растяжимости миокарда, увеличением напряжения стенок сердца, накоплением коллагена в интерстициальном пространстве и прямым воздействием токсических веществ. Повышение напряжения стенок сердца и потребления кислорода миокардом в комбинации с нарушением субэндокардиальной перфузии приводят к нарушению сокращения миоцитов и ремоделированию ЛЖ. Последний дилатируется и приобретает сферическую форму.

Кроме того, удлинение периода изоволемической релаксации и замедление скорости секвестрации кальция в саркоплазматическом ретикулуме нарушают процесс диастолической релаксации ЛЖ. Это приводит к снижению комплайнса и раннего диастолического наполнения ЛЖ. Так как релаксация ЛЖ нарушена, его наполнение осуществляется в большей степени за счет предсердного компонента [5].

Нейрогуморальная реакция

В ответ на снижение сердечного выброса активируются основные звенья нейрогуморальной системы – симпатическая и ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) системы. Кроме того, изменения уровня натрийуретических пептидов, эндотелина, вазопрессина и рецепторов к фактору некроза опухолей в настоящее время признаются в качестве основных участников вторичных реакций на уменьшение сердечного выброса [6]. Стимуляция симпатической нервной системы вызывает периферическую вазоконстрикцию и задержку почками натрия и воды. Активация симпатической нервной системы также вызывает стимуляцию РААС. Хотя перечисленные изменения первоначально улучшают состояние пациента, поддерживая артериальное давление и сердечный выброс, они вызывают дальнейшее повреждение сердца, и рефлекторная активация нейрогуморальных систем при СН в конечном итоге приводит к неблагоприятным эффектам.

Диагностика

Симптомы сердечной недостаточности включают тахикардию, снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышку, периферические отеки, отек легких и кардиомегалию. Эхокардиография и, в частности, чреспищеводная эхокардиография в комбинации с доплерографией [1, 2] являются наиболее информативными исследованиями при СН.

Чреспищеводная эхокардиография позволяет измерить фракцию выброса ЛЖ. Значение данного показателя ниже 40% указывает на систолическую дисфункцию. Кроме того, эхокардиография позволяет оценить размеры сердца, геометрию, толщину стенок и локальную подвижность стенок правого и левого желудочков, а также качественно оценить состояние предсердий, перикарда, клапанов и структуру сосудов. Данный метод исследования важен, так как у многих пациентов присутствует несколько типов сердечной патологии, которые могут вызывать или усугублять сердечную недостаточность.

Лечение

Для большинства случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) не существует методов, позволяющих полностью вылечить пациента, однако применяются достаточно эффективные методы, повышающие толерантность к физической нагрузке, качество жизни и ее продолжительность. У пациентов с ОСН можно добиться полного функционального восстановления [1].

Мониторинг

Необходимость инвазивного мониторинга и, особенно, использования катетера в легочной артерии (КЛА) при ОСН оспаривается. Большинство специалистов согласны с тем, что КЛА предоставляет важную информацию, позволяющую адекватно назначать вазоактивные и инотропные средства и обеспечивать оптимальную волемическую нагрузку. Измерение сатурации смешанной венозной крови также может повышать эффективность терапии у пациентов с кардиогенным шоком.

Лечение ОСН

Цель терапии ОСН заключается в устранении симптомов и стабилизации гемодинамики. Существуют убедительные доказательства улучшения результатов лечения, если пациенты получают помощь в специализированном отделении.

Улучшения оксигенации можно достичь, увеличив фракцию кислорода во вдыхаемом воздухе, а также при помощи методики вентиляции СРАР. Раннее использование СРАР снижает частоту интубации трахеи и перевода больного на ИВЛ [7].

Снижение волемической нагрузки осуществляется при помощи стимуляции диуреза. С целью снижения преднагрузки используют нитраты, а уменьшение постнагрузки достигается при помощи ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ). Следует прекратить прием нестероидных противовоспалительных средств и всех антиаритмических препаратов (за исключением β -блокаторов, дигоксина и кордарона), так как они усугубляют СН [2].

Согласно АНА/АСС (американская ассоциация кардиологов /американский колледж кардиологии) выделяют 4 стадии ХСН [2]. Стадия А характеризуется наличием факторов риска развития ХСН. На стадии В у пациентов присутствует дисфункция ЛЖ, однако симптомы ХСН не выражены. На стадии С у пациентов в настоящий момент или ранее наблюдались симптомы ХСН, при этом специальными исследованиями доказана дисфункция ЛЖ. И стадия D характеризуется рефрактерными симптомами сердечной недостаточности. Данная классификация позволяет выбрать адекватную стратегию терапии.

Существует 3 подхода к терапии ХСН:

- устранение причины заболевания
- устранение факторов, которые могут усугублять СН
- лечение собственно СН

Хирургическое лечение ХСН включает вмешательства по поводу патологии клапанов или коронарных артерий. Медикаментозная терапия, устраняющая влияние дополнительных факторов, включает лечение инфекции и подавление избыточной секреции щитовидной железы.

Пациентам на стадии А СН, которые страдают от стенокардии напряжения или частых приступов стенокардии покоя, должна быть выполнена ангиография для определения потребности в реваскуляризации. Пациенты с В стадией СН вследствие гемодинамически значимых недостаточности или стеноза клапанов являются кандидатами на протезирование или пластику клапанных структур.

Анестезиологическое пособие при А или В стадии сердечной недостаточности

Основная проблема, связанная с кардиохирургическими и другими травматичными вмешательствами у пациентов с А и В стадией СН, обусловлена медикаментозной терапией, которую постоянно получают данные пациенты. Большинство из них принимают антигипертензивные средства (диуретики, иАПФ и β-блокаторы) и/или препараты для регулирования уровня сахара в крови [2]. Если иАПФ и β-блокаторы ранее не назначались, следует рассмотреть возможность добавления данных препаратов к терапии. Пациентам с В стадией СН обычно назначают оральные антикоагулянты под контролем МНО на уровне 2-3.

Анестезиологическое пособие у пациентов с дисфункцией левого желудочка (СН стадия С)

Если пациенту планируется вмешательство, которое не связано с кардиальной патологией, во время анестезии следует предупреждать такие часто встречающиеся варианты нарушения гемодинамики, как депрессия миокарда и периферическая вазодилатация.

Следует свести к минимуму любые изменения в сосудистом тоне и сердечном выбросе. Исторически такие препараты как этомидат и кетамин считались оптимальными в данной ситуации. Однако, в настоящее время недостаточно доказательств, подтверждающих положительные эффекты данных препаратов у пациентов, постоянно получающих современную медикаментозную терапию СН.

При нарушении функции левого желудочка состояние гемодинамики сильно зависит от преднагрузки, необходимой для поддержания наполнения желудочков. Многие пациенты с СН также адаптированы к постоянно повышенному тону симпатической нервной системы, что является компенсаторным механизмом, поддерживающим перфузию и сердечный выброс. Более того, СН, обусловленная кардиомиопатией, имеет различную этиологию, и поэтому подходы к терапии различаются в зависимости от ее вида – рестриктивная, дилатационная или гипертрофическая.

Терапия рестриктивной кардиомиопатии является наиболее сложной задачей, так как данная патология характеризуется повышенной жесткостью стенок желудочков, что нарушает процесс их наполнения, при этом достаточно часто развивается правожелудочковая недостаточность. Если общая анестезия провоцирует депрессию миокарда, вазодилатацию и снижение венозного возврата, что возникает при повышении внутригрудного давления, например, при использовании режима ИВЛ IPPV, увеличивается риск остановки кровообращения. Поэтому инфузионную терапию для поддержания повышенного давления в правых отделах сердца безопаснее проводить в условиях спонтанного дыхания.

При дилатационной кардиомиопатии сердце увеличено в размерах, и сократительная функция резко снижена. Ударный объем сохраняется на прежнем уровне за счет дилатации и повышения конечного диастолического давления в ЛЖ. Часто наблюда-

ется функциональная митральная и трикуспидальная недостаточность вследствие дилатации колец клапанов. При данной патологии часто возникают опасные нарушения ритма. Препаратом выбора в лечении аритмии, возникающей на фоне дилатационной кардиомиопатии, является амиодарон, так как его угнетающее влияние на сократимость миокарда минимально [8]. Ингаляционные анестетики снижают сократительную способность миокарда, причем этот эффект зависит от дозы. Севофлюран, в отличие от изофлюрана и десфлюрана, не вызывает тахикардии. Вследствие повышенной чувствительности к препаратам, обладающим отрицательным инотропным эффектом, пациенты с дилатационной кардиомиопатией часто требуют инотропной поддержки [8].

Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется обструкцией выходного отдела желудочков, возникающей вследствие гипертрофии межжелудочковой перегородки. Важная черта гипертрофической кардиомиопатии заключается в нарушении диастолической функции. Так, доля предсердного компонента в диастолическом наполнении желудочков может достигать 75% конечного диастолического объема желудочков, поэтому сохранение синусового ритма является важной задачей. При тахикардии снижается время диастолы, что отрицательно сказывается на наполнении желудочков и коронарном кровотоке. Инотропная поддержка противопоказана, так как может усугубить обструкцию выносящего тракта [8].

Вмешательства при D стадии сердечной недостаточности

Пациентам с D стадией СН редко выполняют плановые хирургические вмешательства, так как операционная летальность в данной группе очень высока. Поэтому, в основном, с этими тяжелыми пациентами встречается реаниматолог и анестезиолог срочной операционной.

Медикаментозная терапия

Основной целью дополнительной терапии, назначаемой при тяжелой стадии СН, является увеличение силы сердечных сокращений и снижение преднагрузки.

Инотропная поддержка: фундаментальный механизм, увеличивающий сократимость миоцитов, заключается в повышении внутриклеточного содержания циклического АМФ (цАМФ). В острой ситуации с инотропной целью наиболее часто используются катехоламины, действующие через β -адренорецепторы. Добутамин вводится внутривенно для кратковременной инотропной поддержки при тяжелой сердечной недостаточности и дисфункции ЛЖ, однако у пожилых пациентов введение добутамина часто сопровождается развитием аритмий. Доказано, что добутамин увеличивает частоту желудочковых аритмий и повышает летальность [9, 10].

Ингибиторы фосфодиэстеразы представляют другую группу инотропных препаратов. Однако долгосрочные исследования продемонстрировали, что данные препараты увеличивают летальность у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и нарушением фракции выброса ЛЖ [11]. Тем не менее, эти средства используются в терапии острой сердечной недостаточности.

Снижение преднагрузки: снижение сосудистого тонуса, которое оказывает положительное влияние при сердечной недостаточности, обусловлено увеличением внутриклеточной концентрации циклического ГМФ, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и вазодилатации. Для индукции вазодилатации обычно используются нитраты или иногда применяется постоянная инфузия нитропруссиды натрия.

Альтернативный механизм вазодилатации опосредуется через натрий-уретический пептид (hBNP), синтезируемый в головном мозге, который связывается со специальными гуанилатциклазными рецепторами гладких миоцитов сосудов и эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации циклического ГМФ. При помощи рекомбинантной технологии создан аналог hBNP, являющийся компонентом несиритида [12]. В клинических исследованиях препарата у пациентов с СН было продемонстрировано дозозависимое снижение давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и системного артериального давления. Тем не менее, возникли опасения, что данный препарат может усугублять почечную недостаточность. Однако проблема оптимального баланса между кардиальными и почечными эффектами препаратов характерна для всех видов медикаментозного лечения СН.

Поиск методов терапии, позволяющих улучшать сократимость миокарда и снижать преднагрузку, продолжается. В настоящее время наиболее перспективными препаратами считаются левосимендан и толваптан. Первый повышает силу сердечных сокращений, связываясь с сердечным тропонином С и увеличивая его чувствительность к кальцию. Левосимендан также открывает калий зависимые АТФ-каналы и, таким образом, предотвращает ишемическое оглушение миокарда. Толваптан является антагонистом вазопрессина V2 и является так называемым акваретиком (увеличивает объем мочи без потери натрия) [13].

Немедикаментозные методы лечения сердечной недостаточности

Синхронизированная электрокардиостимуляция

Внезапная кардиальная смерть вследствие развития аритмии часто встречается у пациентов с СН. Исследование MADIT II продемонстрировало, что имплантация автоматического дефибриллятора пациентам с СН на фоне ИБС и нарушением функции ЛЖ снижает относительный риск смерти на 31% [14].

У трети пациентов, страдающих СН, наблюдаются асинхронные желудочковые сокращения. В тех случаях, когда наполнение желудочков в основном зависит от синхронной систолы предсердий, следует стремиться к восстановлению синусового ритма и оптимизации частоты сердечных сокращений. Обычно ориентируются на 80 ударов в минуту. Синхронные сокращения сердца достигаются при помощи бивентрикулярной стимуляции, синхронизированной с ритмом предсердий. Локализация электродов типична, третий трансвенозный электрод через коронарный синус проводят в коронарные вены левого желудочка.

Доказано, что бивентрикулярная стимуляция позволяет сердцу сокращаться более эффективно: увеличиваются фракция изгнания и сердечный выброс, при этом количество потребляемого кислорода снижается [15]. Другие положительные эффекты данного метода включают увеличение времени диастолического наполнения желудочков, снижение ДЗЛК и редукцию митральной регургитации. Новые устройства позволяют более надежно контролировать сокращения предсердий и желудочков и, таким образом, оптимизируют функцию сердца. Бивентрикулярной стимуляции были посвящены несколько клинических исследований, которые показали снижение частоты декомпенсаций и летальности у пациентов с ФВ менее 35%, конечным диастолическим размером ЛЖ более 55 мм и комплексом QRS длительностью более 130-150 мс.

К сожалению, 20% пациентов, соответствующих перечисленным критериям, не демонстрируют никакого улучшения от применения данного метода, и в настоящее время осуществляется поиск новых критериев отбора пациентов [16].

Механическая поддержка

Применение механических устройств является более радикальным и инвазивным методом поддержки и защиты функции сердца. Устройства для механической поддержки предназначены для снижения механической работы сердца и улучшения коронарной перфузии. Основная проблема, связанная с применением механических устройств в клинической практике, заключается в определении вероятности восстановления сердечной функции (и функций других органов, страдающих вследствие низкого сердечного выброса) при использовании данного метода лечения. Расширяющееся разнообразие и повышение доступности устройств для механической поддержки функции сердца позволят сделать адекватный выбор для каждого конкретного пациента. Надежность работы и возможность замены частей или всего устройства являются необходимыми условиями эффективного использования данного метода.

1. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) является наиболее часто используемым методом кратковременной поддержки функции сердца в периоперационный период. Эффективность ВАБК доказана, и данный метод часто используется в исследованиях в качестве стандартной технологии, с которой проводится сравнение других систем для разгрузки миокарда, поддержания коронарного кровотока и сердечного выброса. ВАБК эффективна при рефрактерной стенокардии и кардиогенном шоке. Однако показано, что в лечении ишемического оглушения миокарда после сердечно-легочной реанимации добутамин является более эффективным средством [17]. Для поддержания сердечной функции в периоперационный период эффективность ВАБК максимальна при начале контрпульсации до операции. Так ВАБК, начатая за 2 часа до операции, обладает значительным преимуществом перед ВАБК, начатой в момент ухода с искусственного кровообращения. Использование других вариантов поддержки (фармакологической и метаболической) должно всегда сопровождать применение ВАБК. Общая частота осложнений ВАБК (например, ишемия конечности или кровотечение) составляет 3-5%. Поэтому следует оценить возможный риск в сравнении с положительными эффектами метода.
2. Устройства, поддерживающие функцию ЛЖ (УПЛЖ), в настоящее время применяются все чаще у пациентов с конечной стадией СН вследствие дефицита донорских органов для трансплантации. Хотя некоторые виды УПЛЖ получили одобрение комиссии по контролю качества продуктов и препаратов США для кратковременного использования перед трансплантацией сердца, ни одно из устройств не получило лицензию для применения в качестве постоянной заместительной терапии. Недавно было проведено рандомизированное исследование по оценке механических поддерживающих устройств в лечении застойной сердечной недостаточности (REMATCH). Цель исследования заключалась в сравнении эффективности длительного использования УПЛЖ в качестве постоянной заместительной терапии и оптимальной медикаментозной терапии у пациентов, которым не может быть выполнена трансплантация сердца. Результаты исследования показали, что в течение 1 года риск смерти от любых причин в группе УПЛЖ был на 48% ниже, чем в группе медикаментозной терапии. В группе УПЛЖ серьезные осложнения встречались в 2,35 раза чаще, причем среди них преобладали инфекционные осложнения, кровотечения и неадекватная работа устройства.

Пациентам, в течение длительного времени ожидающим трансплантацию сердца, имплантация УПЛЖ часто выполняется вследствие декомпенсации СН. В этом случае метод позволяет выиграть время для определения причин клинического ухудшения, и зачастую восстановить функции органов-мишеней перед трансплантацией.

Пациенты, состояние которых не позволяло определить их в группу кандидатов для трансплантации, при помощи механических устройств могут достичь приемлемых для операции показателей [18]. Недавно группа специалистов клиники трансплантологии Хэрфилд (Лондон) начала использовать агрессивную медикаментозную терапию, в том числе анаболический агонист адренорецепторов кленбутерол. Такая терапия позволила восстанавливать функцию сердца у пациентов с имплантированным УПЛЖ до уровня, при котором стало возможно удалять механическое устройство без клинического ухудшения в состоянии пациентов [19]. Выбор механического устройства для поддержки функции сердца зависит от планируемой длительности терапии, площади поверхности тела пациента и потребности в уни- или бивентрикулярной поддержки. Потребность в ИВЛ, коагулопатия, функция правого желудочка, наличие инфекции в предоперационный период и функция почек являются факторами, оказывающими влияние на эффективность УПЛЖ [18]. У большинства пациентов с СН при имплантации УПЛЖ наблюдается умеренная легочная гипертензия, которая по мере разгрузки ЛЖ со временем разрешается. Однако в некоторых случаях правый желудочек не способен преодолевать эту реактивную легочную гипертензию и нуждается в поддержке в течение нескольких дней. Правожелудочковая недостаточность может быть значительно выражена и требовать инотропной поддержки (в качестве препаратов выбора в данной ситуации используют ингибиторы фосфодиэстеразы, так как они обладают инотропным и вазодилатирующим эффектами) или установки устройства для поддержки функции правого желудочка (УППЖ). Наиболее простой способ профилактики описанного осложнения заключается в предотвращении резкого возрастания сердечного индекса после имплантации УПЛЖ, что и является причиной правожелудочковой недостаточности [18].

Выбор устройства

Устройства механической поддержки можно классифицировать по локализации (экстра и интракорпоральные) и типу системы, генерирующей ток крови (центрифужные, аксиальные и диафрагмальные).

Ведение пациентов в послеоперационный период имплантации УПЛЖ часто является трудной задачей вследствие развития полиорганной недостаточности. Кровотечение и декомпенсация правожелудочковой недостаточности также являются серьезными послеоперационными проблемами. Было продемонстрировано, что с целью купирования кровотечения у данных пациентов эффективен аprotинин. Введение антикоагулянтов начинается после прекращения отделения крови по дренажам [20]. Правожелудочковая недостаточность является наиболее опасным осложнением использования УПЛЖ. Давление в правом предсердии более 20 мм рт ст в сочетании с низким ДЗЛК является основным признаком угрожающей дисфункции ПЖ. С целью купирования правожелудочковой недостаточности применяют ингаляцию оксида азота. Гипотония, обусловленная вазодилатацией в этой ситуации встречается часто и, если при помощи традиционных вазопрессоров не удастся ее купировать, применяют вазопрессин.

Литература

1. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(4):384-416.
2. Hunt SA, Baker OW, Chin MH, et al. ACC/ AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed By the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104(24):2996-3007.
3. Berry C, Murdoch OR, McMurray N. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):283-91.
4. Aronow WS, Abn C, Kronzon L, Koenigsberg M. Congestive heart failure, coronary events and atherothrombotic brain infarction in elderly blacks and whites with systemic hypertension and with and without echocardiographic and electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1991 ;67(4):295-9.
5. Aronow W. Effects of Aging on the Heart. In: Tallis R, Fillit H, Brocklehurst J, editors. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. 5th Edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 255-62.
6. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly patients. *Heart Dis* 2003;5(4):279-94.
7. Pang O, Keenan SP, Cook OJ, Sibbald WJ. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998;114(4):1185-92.
8. Bovill J. Anesthesia for patients with impaired ventricular function. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2003;7(1):49-54.
9. Rich MW, Woods WL, Davila-Roman VG, et al. A randomized comparison of intravenous amrinone versus dobutamine in older patients with decompensated congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(3):271-4.
10. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BP, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Holan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):78-86.
11. Packer M, Caryer JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325(21):1468-75.
12. Mills RM, Hobbs RE. Nesiritide in perspective: evolving approaches to the management of acute decompensated heart failure. *Drugs Today (Barc)* 2003;39(10):767-74.
13. Gheorghiade M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(6A):68G-73G.
14. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.
15. Nelson GS, Berger RO, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102(25):3053-9.
16. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89(3):346-50.
17. Tennyson H, Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Ewy GA. Treatment of post resuscitation myocardial dysfunction: aortic counterpulsation versus dobutamine. *Resuscitation* 2002;54(1):69-75.
18. Williams M, Oz M, Mancini O. Cardiac assist devices for end-stage heart failure. *Heart Dis* 2001;3(2):109-15.
19. Hon JK, Yacoub MH. Bridge to recovery with the use of left ventricular assist device and clenbuterol. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6 Suppl):S36-41.
20. Goldstein OJ, Oz MC, Smith CR, et al. Safety of repeat aprotinin administration for LVAO recipients undergoing cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):692-5.

ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ НА ГЛОБАЛЬНОМ И РЕГИОНАРНОМ УРОВНЯХ

Стефан Якоб (Берн, Швейцария)

Неадекватная тканевая перфузия у больных в критическом состоянии является причиной развития органной дисфункции. Доставка кислорода к периферическим тканям осуществляется за счет тока артериальной крови, обогащенной кислородом. Содержание кислорода в артериальной крови определяется парциальным напряжением кислорода, насыщением гемоглобина кислородом и концентрацией гемоглобина. Очевидно, что в клинических условиях вариабельность кровотока и концентрации гемоглобина может наблюдаться намного чаще, чем вариабельность сатурации и парциального напряжения кислорода. Следовательно, оксигенация артериальной крови (или степени насыщения гемоглобина кислородом) оказывает значительно меньшее влияние на системную доставку кислорода, чем потенциальное влияние кровотока и концентрации гемоглобина. Данное утверждение не означает, что необходимо пренебрегать значимостью выявления и коррекции артериальной гипоксемии; скорее оно подчеркивает ключевую роль поддержания кровотока и избегания анемии у пациентов, находящихся в состоянии гипоксемии или имеющих риск ее развития. Оксигенация артериальной крови прямо пропорциональна сердечному выбросу и концентрации гемоглобина и обратно пропорциональна потреблению кислорода и степени венозного примешивания. Подобным же образом, оксигенация смешанной венозной крови прямо пропорциональна сердечному выбросу и концентрации гемоглобина и обратно пропорциональна потреблению кислорода и степени венозного примешивания.

Вмешательства, направленные на улучшение артериальной оксигенации, могут в действительности ухудшить сердечный выброс и, таким образом, привести к снижению доставки кислорода к тканям. Нормальные показатели системной гемодинамики не гарантируют адекватную регионарную тканевую перфузию [1, 2]. Нарушенная тканевая оксигенация, особенно в спланхническом регионе, играет центральную роль не только в патогенезе полиорганной недостаточности, но и в развитии осложнений у различных групп пациентов отделений интенсивной терапии [3-6].

Многие пациенты в критическом состоянии имеют генерализованную воспалительную реакцию или сепсис. У таких пациентов неадекватная тканевая перфузия может быть причиной или следствием системного воспаления, или тем и другим одновременно. В условиях воспаления повышается потребность в кислороде в спланхнической области [3-7]. Повышенная метаболическая потребность обусловлена, в частности, повышенной скоростью метаболических процессов, протекающих в печени [5, 7]. У пациентов с нормальной гемодинамикой или гипердинамической реакцией кровообращения общий спланхнический кровоток также повышен. Однако, если увеличение потребления кислорода непропорционально повышению кровотока, то это неизбежно ведет к более высокой экстракции кислорода.

Вазоактивные препараты, которые часто используются у пациентов с сепсисом и сердечно-сосудистой нестабильностью, могут изменять спланхническую перфузию и метаболическую потребность. Данные препараты могут различаться по своему влиянию на гепатоспланхнический кровоток и на его распределение при сепсисе и септическом шоке.

Цель мониторинга тканевой перфузии у пациентов в критическом состоянии может быть представлена как предотвращение и коррекция органной дисфункции и повреждения тканей, а также определение необходимости проведения терапевтических

мероприятий и оценка их эффективности. Однако, несмотря на то, что цели могут быть легко сформулированы, их достижение часто проблематично. Гипоксемия представляет собой специфическую проблему, так с одной стороны она сама ограничивает доставку кислорода, а с другой – попытка ее коррекции может также ограничить доставку кислорода в связи со снижением сердечного выброса. Дальнейшие рассуждения основаны на клиническом и практическом опыте автора в вопросах о «достаточности» или «адекватности» в клинических ситуациях и не являются рекомендациями, основанными на доказательствах.

Для клинической оценки и мониторинга тканевой перфузии у критически больных пациентов концептуально полезным является применение структурированного подхода. Мы предлагаем оценить пациента по следующим вопросам:

- 1) Имеется ли проблема?
- 2) Имеется ли у больного низкий сердечный выброс?
- 3) Каков волемический статус больного?

Технические средства, позволяющие оценивать и мониторировать систему кровообращения, сфокусированы преимущественно на системном кровотоке и давлении, а также на различных аспектах сердечной деятельности и ишемии. В отличие от значимого прогресса в диагностике и мониторинге сердечной деятельности и кровообращения вообще, определение адекватности системной перфузии или перфузии отдельных органов в клинических условиях до сих пор может быть основано лишь на использовании непрямых методов оценки и объединении полученных данных для их последующей трактовки.

При использовании инвазивного мониторинга гемодинамики вероятно наилучшим индикатором адекватности системной перфузии и транспорта кислорода является определение оксигенации смешанной венозной крови, так как содержание кислорода в венозной крови представляет собой количество кислорода, оставшееся после прохождения оксигенированной крови через капиллярное русло. По существу данный показатель определяет запас кислорода или баланс между доставкой и потреблением кислорода. Смешанная венозная сатурация представляет собой среднюю величину насыщения венозной крови кислородом, собираемой венозной системой от различных тканей организма. Данное обстоятельство является значимым ограничением мониторинга смешанной венозной сатурации: выраженная тканевая гипоксия в зонах, через сосудистое русло которых проходит небольшая доля сердечного выброса, будет оказывать малое влияние на содержание кислорода в смешанной венозной крови, если остальные ткани хорошо перфузируются. Более важным является определение реакции венозной сатурации на проводимые лечебные мероприятия, чем единичные измерения. В частности, быстрое падение венозной сатурации должно насторожить врача в отношении надвигающейся катастрофы.

Литература

1. Edouard AR, Degremont AC, Duranteau J, et al.: Heterogeneous regional vascular responses to simulated transient hypovolemia in man. *Intensive Care Med* 20:414-420, 1994
2. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, et al.: Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 23:276-81, 1997
3. Dahn MS, Lange P, Lobdell K, et al.: Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery* 101: 69-80, 1987
4. Dahn MS, Lange P, Wilson RF, et al.: Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurement in clinical sepsis. *Surgery* 107:295-301, 1990
5. Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, et al.: Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 117:520-530, 1995
6. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al.: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Critical Care Med* 21:1296-303, 1993
7. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, et al.: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 86:818-824, 1997

МОДЕЛИРОВАНИЕ В КРИТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Т.Висборг (Хаммерфест, Норвегия)

В большинстве стран Европы ключевая роль в неотложной медицине отводится анестезиологам как специалистам по «критической медицине» или «медицине катастроф». Исключение составляют лишь несколько стран. Особенность критической медицины состоит в необходимости максимально быстро принимать решения и выполнять манипуляции в условиях, далеких от идеала, в непривычном окружении, в сотрудничестве со специалистами различного профиля. Исследования утверждают, что основной проблемой критической медицины является неспособность или неумение специалистов высокого класса работать в команде [1,2]. В данной лекции представлены методы улучшения командной работы в клинической практике на основании литературных обзоров и практического опыта травматологических бригад. Рекомендации иллюстрируются практическими примерами из собственного опыта.

Квалификация индивидуальная и коллективная

Подготовка анестезиологов и других специалистов интенсивной медицины базируется на повышении профессиональной квалификации и способностях решать конкретные задачи. Это подтверждает неуклонный рост количества программ обучения «Поддержания жизни» (ATLS, APLS, ACLS, PHTLS и др.). В гражданской авиации уже давно пришли к выводу, что наличие двух пилотов в самолете не способно стопроцентно предотвратить возможность катастрофы даже при отсутствии технических неисправностей. Это открытие положило начало инициативе углубленного изучения человеческого фактора, первоначально обозначенного как управление ресурсами в пилотской кабине. Позднее появились такие понятия, как управление ресурсами команды и управление ресурсами компании. Было доказано, что сумма индивидуальных квалификаций дает максимальный результат только при условии осознанного управления.

Анестезиология стала одной из первых медицинских дисциплин, которая переняла этот опыт в области подготовки специалистов, работа которых повседневно связана с критическими ситуациями. Для обучения анестезиологов начали использовать системы моделирования обстановки операционных [3]. В настоящее время данные клинические тренажеры (симуляторы) с успехом используются как для обучения работы в команде, так и для повышения индивидуальной квалификации.

Сегодня доказано, что простой набор квалифицированных профессионалов не всегда представляет собой эффективно действующую команду.

Использование систем клинического моделирования

В системах клинического моделирования используются различные сценарии, воспроизводящие реальные жизненные ситуации и манипуляции. Диапазон простирается от тренажеров с частичной отработкой задач (обучение катетеризации вен) до сложных компьютерных систем подготовки принятия решений, различного уровня симуляторов, способных воспроизводить полностью или частично обстановку и состояние имитируемого пациента. Системы клинического моделирования могут с успехом быть использованы в различных сферах подготовки специалистов в индивидуальном порядке и в условиях команды:

- умение управлять поставленными задачами
- управление ресурсами
- совместные ментальные модели
- принятие решений в стрессовой ситуации
- умение проявлять качества лидера
- взаимодействие с коллегами
- обмен информацией

Более очевидными преимуществами системы клинического моделирования являются отсутствие риска для пациента, способность воспроизводить редкие ситуации, возможность демонстрировать аналогичные сценарии нескольким курсантам или командам и многократно проигрывать их. Отсутствие риска для пациента делает возможным имитировать ошибочные действия и воспроизводить процедуры, сопряженные с высоким риском, хотя многими оспаривается полезность подобных экспериментов. Системы клинического моделирования сегодня используются для различных целей в условиях специального медицинского образования и последипломного обучения [4].

Обучение работе в условиях команды

В ряде стран, в частности на севере Европы, травматологические бригады работают без предварительного обучения [5]. Целесообразность подобной практики не подтверждена научными исследованиями. Наоборот, многие исследователи указывают на необходимость специальной подготовки. Первоначально обучение работы в команде заключалось в общем повышении квалификации в сочетании с тренировками по действиям в критических ситуациях, и лишь частично при этом использовались методы клинического моделирования. В настоящее время обучение работы в команде становится целенаправленной и спланированной деятельностью [6,7]. Обучение работы в команде с использованием системы моделирования основано на тщательном анализе изучаемого предмета и цели тренировки. Предварительно проводят оценку уровня компетентности обучаемого персонала.



Рисунок 1. Травматологическая бригада проводит занятие с использованием манекена по норвежской программе BEST. Основное внимание уделяется командным принципам: лидерство, общение, сотрудничество.

Существуют подходы, предусматривающие приспособление цели обучения к возможностям симулятора клинической ситуации, однако правильнее выбирать метод исходя из необходимости. На этой стадии необходимо решить, на каких особенностях

следует сконцентрировать внимание во время проведения курса обучения и "разбора полетов", а также какие методы целесообразно использовать. Во время обучения с использованием симулятора полезно проводить видеосъемки, либо подробно регистрировать все поведенческие маркеры [8,9]. Сценарии пишутся на основании реальных клинических случаев, адаптированных для учебных целей, либо разрабатываются в соответствии с учебными целями. Целесообразно иметь сценарии, которые легко можно адаптировать к различным направлениям учебной программы командного обучения.

Учебные курсы по работе в составе команды могут осуществляться в условиях специализированного центра клинического моделирования, а также в условиях реального отделения приема травматологических больных (Рис.1). До сих пор идут дискуссии на тему целесообразности использования симуляторов с высокой степенью реалистичности против более простых и экономичных моделей. В литературе описано три уровня достоверности: достоверность окружающей обстановки (внешняя среда), физическая достоверность (взаимодействие с аппаратурой) и физиологическая достоверность, требующая, чтобы симулятор действовал согласно мыслительной последовательности, характерной для реальной жизни [6]. При определении целей и задач обучения предварительно обсуждают, какое внимание следует уделить каждому отдельному компоненту.

Обучение в составе команды может проводиться с участием коллег курсанта или посторонних лиц. В процессе работы с клиническим симулятором участники могут выполнять обычные профессиональные обязанности, либо альтернативные функции. Когда целью конкретной программы является выполнение вспомогательных функций (члены команды вынуждены выполнять различные профессиональные роли), могут быть полезны альтернативные позиции. При этом нередко возникают определенные трудности, что требует дополнительного инструктажа. Если основной целью является обучение редко собираемой команды, то главное внимание уделяют выполнению членами ее прямых профессиональных функций в условиях, максимально приближенных к реальной обстановке [10].

Оценка результатов

Обучение работе в условиях команды и моделирование ситуаций должно оцениваться с учетом обратной связи с участниками программы. Это относится к фазе планирования, предшествующей работе с симулятором и определением контрольных точек. С другой стороны, проведение формальной оценки профессиональной компетентности в процессе обучения представляет определенные трудности и является моментом, препятствующим желанию участвовать в подобной процедуре. Инструментальные методы оценки разработаны недостаточно [11]. Большинство из них основано на замерах времени и качественной оценке проводимых процедур, хотя в последнее время появились оценочные шкалы для контроля квалификации нетехнического характера [9]. Одним из решений является видеозапись тренировочных сессий для последующего использования при "разборе полетов".

"Разбор полетов"

Основной процесс обучения происходит во время последующего обсуждения, когда команда и инструктор проводят разбор и размышляют над тем, что происходило в процессе работы с клиническим тренажером. Именно он является наиболее важной и ответственной частью программы групповой тренировки. Ряд публикаций могут быть

в этом отношении весьма полезными [12-14]. Наш опыт показывает, что при умелом руководстве и при отсутствии посторонних наблюдателей в обстановке взаимной поддержки команда с успехом справляется с разбором "полетов" без участия руководителя. При этом немаловажно, чтобы инструктор занимался не только техническими и профессиональными проблемами, а также задавал вопросы для обучения [6,7]. В процессе разбора необходимо дать возможность высказаться всем участникам, а также обсудить цели и задачи для последующих тренировок. Нужно отметить, что ряд авторов оспаривают эффективность повторных тренировок [9]. Наш опыт свидетельствует об обратном. Мы убеждены, что каждая последующая тренировка заметно улучшает качество обучения.

Организационная структура группового обучения

В медицине обучение специалистов работе в составе групп находится на ранней стадии развития, хотя в гражданской авиации используется уже несколько десятилетий [5,14]. Этому есть несколько объяснений: экономические причины, отсутствие необходимых традиций, недостаток времени и нежелание демонстрировать способности в процессе работы с клиническим тренажером [15].

Чтобы получить от программы максимальную отдачу, необходимо обеспечить хорошую организацию [7]. Здесь нельзя обойтись без поддержки администрации лечебного учреждения, без сотрудничества и взаимодействия всех принимающих участие подразделений. Все это должно способствовать передаче знаний и опыта, полученных в результате обучения, в повседневную клиническую практику.

Результаты

Результаты обучения оцениваются по многоуровневой системе: реакции курсантов на обучение, объем приобретенных навыков и информации, степень изменения поведенческих реакций и достижение поставленной цели, т.е. снижения числа осложнений и процента заболеваемости у травматологических больных [6]. В ряде исследований предпринимались попытки документировать результаты группового обучения с использованием клинических тренажеров, но они оказались неубедительными, в особенности в аспекте анализа изменений уровня поведенческих реакций. Тем не менее, они отчетливо подтверждают положительный эффект [2,9,17,18]. Следует заметить, что, несмотря на отсутствие документально подтвержденных доказательств того, что использование тренажеров при подготовке пилотов сохраняет жизнь людям, практика эта широко используется всеми авиакомпаниями мира.

Как начать и в каком направлении двигаться?

Прежде чем начать обучение травматологической бригады, необходимо определить цели и задачи программы. Необходимо решить: Является ли квалификация участников группы главным приоритетом? Является ли сотрудничество и взаимосвязь основной проблемой? Каковы качества лидера? После определения основных приоритетов необходимо оценить существующий уровень профессиональной квалификации и знаний потенциальных участников. После этого можно приступить к выбору стратегии. При ее разработке учитывают инструментальные величины измерений и критерии оценки. Процесс обучения должен проходить по определенной схеме, составление которой требует совместных усилий специалистов в области медицины и сфере образования. Обеспечение обратной связи между программой обучения и клинической практикой

зависит от образовательных целей и задач. Это относится как к группе в целом, так и к каждому отдельному участнику. Наш собственный опыт показывает, что две последовательные сессии работы с тренажером с увеличением уровня сложности, основанные на первоначальных показателях уровня квалификации, принимаются курсантами с энтузиазмом (Рис.1). Образовательная активность и степень достижения поставленной задачи должна оцениваться не только в день тренировки, но и в процессе дальнейшей работы. Ряд публикаций последнего времени могут оказать существенную помощь клиницистам в организации групповых тренировок [4,6,7,19-20].

Литература

1. Sexton, JB, Thomas, EJ, Helmreich, RL. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ* 2000; 320, 745-749
2. Wisborg T, Bratteboe G, Brattebøl J, Brinchmann-Hansen A. Training multiprofessional trauma teams in Norwegian hospitals using simple and low cost local simulations. *Educ Health*; in press.
3. Gaba DM, DeAnda A. A comprehensive anesthesia simulation environment: Re-creating the operating room for research and training. *Anesthesiology* 1988; 69: 387-94
4. Glavin R, Maran N. An introduction to simulation in anaesthesia. In: Greaves D et al (eds.). *Clinical Teaching: A guide to teaching practical anaesthesia*. Swets & Zeitlinger BV, Lisse, The Netherlands; 2003: 197-205
5. Wisborg T, Castren M, Lippert A, Valsson F, Wallin CJ, on behalf of the Scandinavian Working Group (WISE). Training trauma teams in the Nordic countries. An overview and present status. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, 49:1004-9
6. Salas E, Wilson KA, Burke CS, Priest HA. Using simulation-based training to improve patient safety: What does it take? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005; 31: 363-71
7. Burke CS, Salas E, Wilson-Donnelly K, Priest H. How to turn a team of experts into an expert medical team: guidance from the aviation and military communities. *Qual Saf Health Care* 2004; 13 (Suppl 1): i96-i104
8. Thomas EJ, Sexton JB, Helmreich RL. Translating teamwork behaviours from aviation to healthcare: development of behavioural markers for neonatal resuscitation. *Qual Saf Health Care* 2004; 13 (Suppl 1): i57-i64
9. Yee B, Naik VN, Joo HS et al. Nontechnical skills in anesthesia crisis management with repeated exposure to simulation-based education. *Anesthesiology* 2005; 103: 241-8
10. Glavin R, Maran N. Simulation and non-technical skills. In: Greaves D et al (eds.). *Clinical Teaching: A guide to teaching practical anaesthesia*. Swets & Zeitlinger BV, Lisse, The Netherlands; 2003: 219-29
11. Byrne AJ, Greaves JD. Assessment instruments used during anaesthetic simulation: review of published studies. *Br J Anaesth* 2001; 86: 445-50
12. Ende J. Feedback in clinical medical education. *JAMA* 1983; 250: 777-81
13. Stafford F. The significance of de-roling and debriefing in training medical students using simulation to train medical students. *Med Educ* 2005; 39: 1083-5
14. Moorthy K, Vincent C, Darzi A. Simulation based training. *BMJ* 2005; 330: 493-4
15. Savoldelli GL, NaikVN, Hamstra SJ, Morgan PJ. Barriers to use of simulation-based education. *Can J Anesth* 2005, 52: 944-50
16. Barr H, Hammick M, Koppel I, Reeves S. Evaluating interprofessional education: two systematic reviews for health and social care. *British Educational Research Journal* 1999; 25: 533-44
17. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Gordon DL, Scalese RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. *Medical Teacher* 2005; 27: 10-28
18. Morey, JC, Simon, R, Jay, GD, Wears, RL, Salisbury, M, Dukes, KA, Berns, SD. Error reduction and performance improvement in the emergency department through formal teamwork training: evaluation results of the MedTeams project. *Health Services Research* 2002; 37, 1553-1581
19. Byrne A, Checketts M. Practicalities of simulation: adding role-play to low and intermediate fidelity simulation. In: Greaves D et al (eds.). *Clinical Teaching: A guide to teaching practical anaesthesia*. Swets & Zeitlinger BV, Lisse, The Netherlands; 2003: 241-51
20. Howe A. Twelve tips for developing professional attitudes in training. *Medical Teacher* 2003; 25: 485-7

УЧЕБА НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ - МОБИЛЬНЫЙ ТРЕНАЖЕР С ВИДЕОКАМЕРОЙ В УСЛОВИЯХ СКОРОЙ ПОМОЩИ

М.Ралл, Э.Стикер (Тюбинген, Германия)

Что такое мобильный тренажер?

Обучение с помощью реалистичных мобильных тренажеров становится все более популярным и получает широкое распространение в анестезиологии и других, связанных с критической медициной специальностях [1]. Например, в Дании обучение на тренажерах включено в обязательную программу обучения анестезиологов и сестер-анестезистов, в Германии DGAI (Германское общество анестезиологов и реаниматологов) добились ведения курса обучения на тренажерах во всех медицинских учебных заведениях, а Германская авиационная служба спасения (DRF) предлагает курс тренировок с использованием симуляторов всем участникам своих бригад. Тренажеры все чаще используются для базисного обучения, тренинга специалистов, научных исследований и оценки уровня квалификации [2]. Тем не менее, данных, подтверждающих на основании больших исследований, тот факт, что обучение на тренажерах увеличивает степень безопасности пациентов, до настоящего времени нет. При этом руководители медицинских учреждений постепенно приходят к убеждению в том, что бригады, прошедшие курс обучения на тренажере, работают лучше. Современные клинические симуляторы используются для решения различных задач [3]. Курсы обучения анестезиологов и специалистов смежных дисциплин построены на базе формата, разработанного в рамках курсов Анестезиологического управления ресурсами в кризисной ситуации (ACRM) специалистами Gaba, Howard и соавт. Данные курсы в настоящее время считаются одними из лучших в мире. Ключевые элементы ACRM представлены в таблице 1 (подробнее см. в [4,5]).

ТАБЛИЦА 1. КЛЮЧЕВЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО КУРСА ОБУЧЕНИЯ ACRM [1,4,5]

1. Малые группы (4-10)
 2. Высокое соотношение инструктор-курсант (1:2 до 1:4)
 3. Продолжительность - полный рабочий день
 4. Реалистичное клиническое окружение
 5. Все манипуляции реально выполняются (открытие ампул, растворение препаратов, подготовка инфузионных растворов и т.д.)
 6. Тренажер управляется из отдельного помещения (изолированный пульт управления)
 7. Процесс тренировки регистрируется на видео для последующего разбора. По возможности тренировка транслируется в реальном времени для просмотра курсантами, не участвующими в тренировке, но присутствующими при последующем обсуждении
 8. Разбор «полетов» после тренировочной сессии с использованием снятых видеоматериалов (соотношение продолжительности сессии и обсуждения по времени составляет 1:1 или 1:2)
 9. Сценарий ACRM тщательно готовится. При этом учитываются все критичные элементы и цели обучения
 10. Атмосфера непринужденная. Упреки и обвинения в ошибках исключены. Ключевой вопрос: «Почему?»
 11. Основной упор на ACRM, а не на медицинские или технические вопросы
 12. Главное внимание уделяется оказанию посильной помощи и самостоятельному осмыслению ситуации, а не нравоучениям инструктора
- Курс ACRM обычно проводится в специализированных, хорошо оснащенных цен-

трах. В последнее время системы клинического моделирования (мобильные «симуляторы») стали с успехом использовать в больничных стационарах и других лечебных учреждениях. Идея состоит в том, чтобы проводить учебу на обычных рабочих местах и на том оборудовании, которое используется в повседневной практике (обучение «in situ»). В связи с тем, что данные курсы проводятся непосредственно в учреждениях практического здравоохранения, их участники проходят обучение в том же составе и в тех же группах, в которых они повседневно работают. В качестве дополнительного оснащения применяют комплект оборудования для видеозаписи, которая позволяет более продуктивно анализировать результаты обучения, транслировать разыгрываемые сценарии за пределы помещения, где проводится учеба, следить за ходом тренировки и корректировать его извне. Мы называем данный вид обучения «мобильной симуляцией in situ» (“mobile in situ simulation training – INSI-ST”). Термин «in situ» был предложен Дэвидом Габа и, по нашему мнению, отражает суть программы обучения, приближенной к клинической практике. Общие установки и формат курсов соответствуют программе CRM. Они представлены в таблице 1 [6,7].

Тренировки с использованием мобильного симулятора могут проводиться практически в любом месте, где оказывается медицинская помощь. Однако наиболее благоприятный эффект можно ожидать при их проведении в специфических условиях, там, где имеются сложности для работы медицинского персонала: ограниченное пространство, шум и т.д. (машина скорой помощи, лаборатория, кресло стоматолога, санитарный самолет). При этом ключевым вопросом остается проведение тщательного анализа целей и задач тренировки, их соответствие условиям курса мобильной симуляции. Предварительно необходимо проанализировать особенности обстановки в месте проведения тренинга. Это позволит выбрать и смонтировать тот вид тренажера, который наиболее подходит к данным условиям [8]. Группа нашего центра имеет достаточный опыт проведения подобных тренировок (см. рисунки) и в данной лекции мы хотим им поделиться. Во всех случаях нами использовался тренажер SimMan (Laerdal Medical).

Примеры

- Совместно с Немецкой Службой Спасения (DRF) мы разработали курс обучения на тренажере в условиях спасательного вертолета и специально оборудованного санитарного самолета (Learjet). В том и другом случае немаловажную проблему как для практической деятельности, так и для обучения представляет ограничение рабочего пространства. Другим фактором, влияющим на работу в данных условиях, является повышенный уровень шума, который затрудняет оказание медицинской помощи (аускультация) и воздействует на управление ресурсами (обмен информацией) [9,10].
- Стоматологи в своей повседневной практике встречаются с неотложными ситуациями довольно редко. Приобрести необходимый опыт позволяет использование тренажеров у стоматологического кресла с проигрыванием сценариев оказания экстренной помощи больному. Подобные тренировки способны принести несомненную пользу, поскольку создают условия для успешного разрешения критических ситуаций и увеличивают уровень безопасности пациента.
- Тренировки бригад скорой помощи совместно с организацией Итальянского Красного Креста в условиях санитарного автомобиля и на догоспитальном этапе (квартира пациента).
- Тренировки медицинской бригады быстрого реагирования в условиях лаборатории катетеризации сердца.
- Тренировки анестезиологической бригады в операционной (обеспечение проходимости дыхательных путей).

Что для этого необходимо?

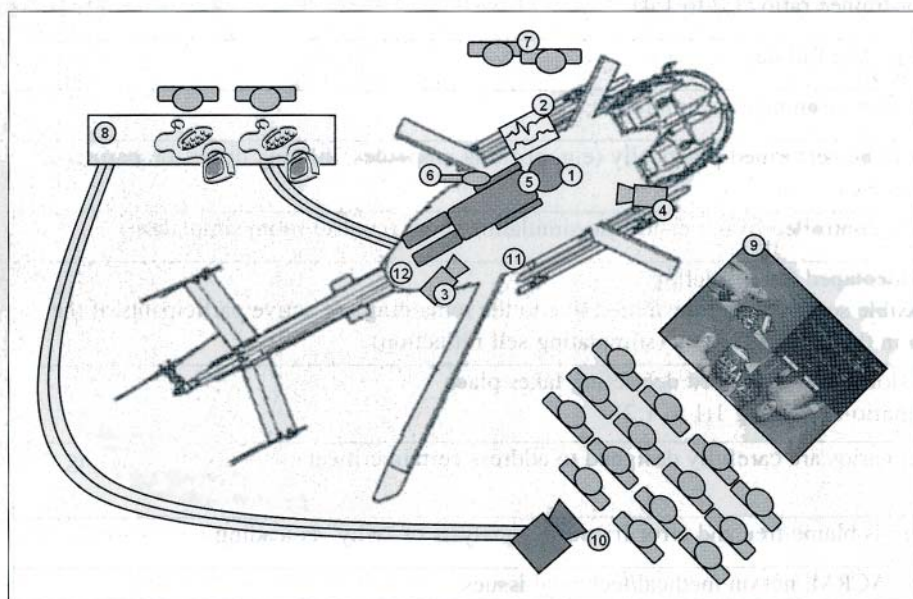


Рисунок 1. Схема расположения мобильного тренажера во время симуляции in-situ, оснащенного системой видеосъемки для последующего обсуждения и прямой трансляции за пределы помещения для тренировки.

1. Манекен на месте расположения пациента 2. Монитор-симулятор жизненно важных функций на месте обычного монитора 3. Видеокамера, снимающая общий вид 4. Фронтальная камера, осуществляющая наблюдение за головой и верхней частью туловища 5. Потолочная широкоугольная камера ("око Всевышнего") 6. Проводной микрофон 7. Беспроводные микрофоны для участников тренировки 8. Пульт управления симулятором и видео/аудио системами 9. Экран с четырьмя отдельными изображениями для прямой трансляции и "разбора полетов" 10. Конференц-зал с видеопроектором и громкоговорителями 11. Громкоговоритель для указаний инструктора ("глас Всевышнего") 12. Громкоговоритель для дополнительного озвучивания (шум двигателей самолета Learjet).

Техническая сторона дела

Прежде чем установить тренажер в машине скорой помощи или в салоне вертолета необходимо обсудить места расположения всех его компонентов. В качестве примера на рисунке представлен полностью оборудованный спасательный вертолет (цифры в тексте, помещенные в круглые скобки, соответствуют цифрам на рисунке).

Установка тренажера в салоне вертолета

Основное оборудование представлено манекеном (1) и монитором (2). Большинство симуляторов требуют объединения с компьютером, расположенным за пределами тренировочной зоны. Для работы им также нужен сжатый воздух. Компрессор располагают таким образом, чтобы его шум не мешал работе с тренажером.

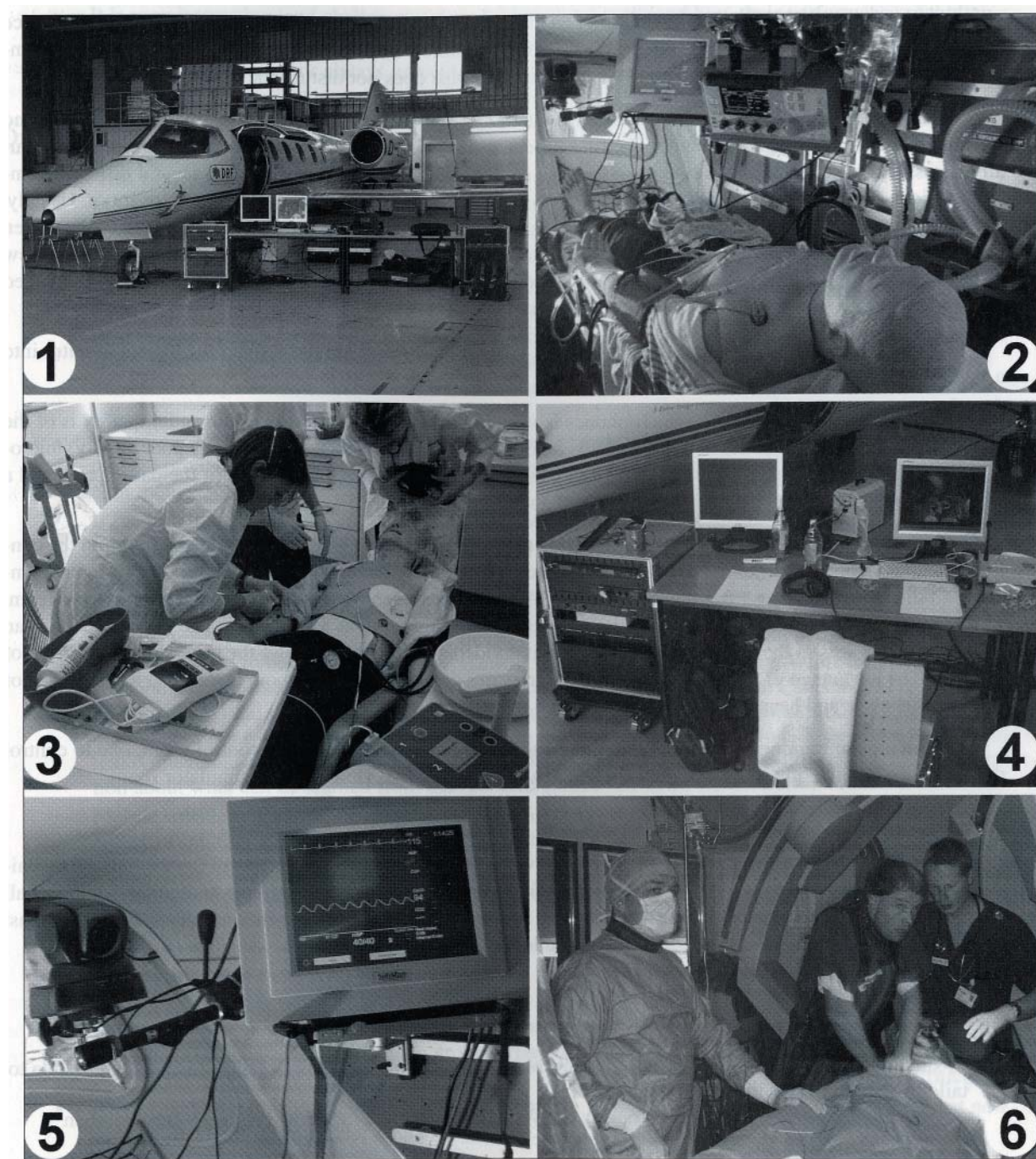


Рисунок 2. 1. Специализированный самолет Немецкой Службы Спасения (DRF) в ангаре с пультом управления на переднем плане. Слева от самолета видна часть помещения для “разбора полетов”. 2. Расположение симулятора в салоне вертолета. В левом верхнем углу видна видеокамера с дистанционным управлением масштабом изображения. Рядом находится монитор-симулятор и аппарат ИВЛ. 3. Фото тренировочного занятия в стоматологическом кресле в реальных условиях (всегда иметь наготове электрический отсасыватель и т.д...). 4. Передвижной пульт управления с двумя видеомониторами, многоканальной системой связи и одним из трех 19-дюймовых транспортных контейнеров (слева). 5. Интерьер вертолета: крепление одной из трех вращающихся видеокамер на многофункциональном штативе. Монитор-симулятор с регистрацией тех же параметров, что и в реальных условиях. 6. “In-situ” тренировка в помещении для катетеризации сердца. Работа с рентгеновским аппаратом. Распределение ролей между персоналом лаборатории и реанимационной бригадой.

Для обеспечения качественной трансляции видеоизображения и звука следует позаботиться о ряде необходимых условий. Немаловажным является поиск мест крепления видеокамер и микрофонов. Если тренировка проводится в данном месте впервые, то оптимальное расположение камер и микрофонов определяют предварительно опытным путем. Наличие нескольких камер позволяет участникам во время “разбора полетов” лучше наблюдать за происходящим. Обычно используют три камеры и делят изображение на экране на четыре части для одновременного просмотра информации с видеокамер и монитора. Это позволяет коллегам обучаемых лиц за пределами тренировочной зоны следить за развитием сценария. На основании собственного опыта наилучшими позициями для видеокамер являются: на заднем плане (3), на переднем плане (4), и в позиции т.н. “око Всевышнего” над манекеном (5).

Для того, чтобы на экране можно было видеть показания монитора, необходимо преобразовать его сигналы в видеоизображение.

Важную роль играет правильное расположение и качество используемых микрофонов. Для разбора полетов хороший звук имеет первостепенное значение, а использование дешевых (и, как правило, некачественных) микрофонов и передающих устройств оборачивается ложной экономией. Мы предпочитаем беспроводные микрофоны (7), для передачи голосовой информации и проводные - для качественной записи звукового фона.

Аудио и видеосигналы поступают в реальном времени на пульт управления (8) и в помещение для “разбора полетов”. На пульте управления происходит смешивание сигналов и осуществляется видео- и аудиозапись. Три потока с видеокамер и преобразованный VGA сигнал с экрана монитора объединяются в один. Данный видеопоток можно наблюдать в процессе тренировки в помещении для “разбора полетов” в качестве прямой трансляции. Записанный сигнал можно просмотреть и во время последующего обсуждения. В своей практике мы используем цифровую запись, позволяющую в режиме смещенного времени (time-shift) устанавливать метки. Преимущества качественной видео и аудиотрансляции на пульт управления состоит в том, что вы получаете представление о том, что будет видно при последующем обсуждении.

Для обеспечения непрерывности учебного процесса на пульте управления необходимо иметь два компьютера. Один управляет симулятором, другой - осуществляет видеозапись и трансляцию происходящего в зоне тренировки.

Вопросы материально-технического обеспечения

Для того, чтобы иметь возможность быстро смонтировать тренажер и видеоаппаратуру на месте, целесообразно транспортировать их в специальных 19-дюймовых контейнерах. Наличие штатного комплекта кабелей позволяет произвести установку и соединение всех компонентов системы достаточно быстро. Использование контейнеров позволяют без труда перевозить всю необходимую аппаратуру. Они обладают достаточной прочностью, чтобы надежно защитить дорогостоящую аппаратуру (рис.2 слева).

Достоинства обучения «in-citu»

Для обучаемых

- Мобильная симуляция «in-citu» является наиболее эффективной системой обучения, т.к. позволяет наиболее полно адаптировать ее к потребностям и условиям медицинского учреждения, где она проводится.
 - Проблемы, с которыми сталкиваются в реальности, могут быть многократно проиграны во время обучения, а затем тщательно проанализированы. Это позволяет избежать их возникновения в будущем.
 - Во время анализа сценариев могут быть выявлены потенциальные проблемы, с которыми не сталкивались прежде. На основании этого составляются планы с учетом мер по их предотвращению в будущем [11].
- Участники мобильных курсов имеют возможность более тесно контактировать с реальными условиями в сравнении с централизованным обучением. Они в конкретных условиях знакомятся с расположением медицинского оборудования и работой с ним, получают навыки установки режимов ИВЛ, узнают, от кого и как им можно ожидать помощи при необходимости и т.д.
- Во время разбора тренировок реальная команда обсуждает свои действия в прямом соответствии с реальной клинической практикой. Участники получают знания при выявлении своих слабых и сильных сторон. При этом они могут принять решение об изменении существующей практики.
- Обучение «in-citu» содействует выявлению слабых мест и дает импульс кардинальным изменениям в организационной структуре с целью увеличения степени безопасности пациентов. Если не только вы, но и ваши коллеги прошли обучение на тренажере, полученные знания значительно легче могут быть применены на практике.
- При учете командировочных расходов, может оказаться, что вызвать бригаду с тренажером (3 человека) получится значительно дешевле, чем направлять группу специалистов на обучение в специализированный тренажерный центр.
- Широкое распространение тренажеров "in-citu" даст возможность медицинским учреждениям экономить значительные средства, на основании того, что у них отпадет необходимость в затратах на приобретение собственных тренажерных систем, дополнительного оборудования, проведения строительных работ и расходов на подготовку учебного персонала, способного проводить курсы на высоком профессиональном уровне.

Для инструкторов

- Для инструкторов представляет чрезвычайный интерес и налагает большую ответственность наблюдать, как работают другие и каким образом можно увеличить степень безопасности пациента.
- Постоянная адаптация к новым условиям и обстановке требует определенной творческой активности.
- Знания, которые приобретаются в одних учреждениях, можно с успехом применить в других.

Недостатки и проблемы обучения "in-citu"

Для тех, кто обучается

- Целый ряд проблем в рамках одной команды, как текущих, так и "исторических" способны оказать отрицательное воздействие на процесс обучения. Например, внутренние конфликты в команде делают невозможным открытое обсуждение аспектов клинической практики, нуждающихся в организационном улучшении. В особенности это касается скрытых конфликтов.
- Работа с людьми в их привычном окружении нередко создает трудности с концентрацией внимания на процессе обучения. Администрация госпиталя не всегда предоставляет полное освобождение от должностных обязанностей. При этом участники вынуждены носить с собой пэйджер ("на всякий случай..."). Чтобы избежать подобных ситуаций, до начала обучения целесообразно провести переговоры с администрацией о полном освобождении сотрудника от работы на время проведения курса тренировок. Участники, вынужденные прерывать процесс обучения, нарушают общую атмосферу для тех, кто его продолжает.
- Помещения для обучения "in-citu" должны быть свободны и не могут использоваться для других производственных целей, таких как предоставления платных услуг.
- Если состав группы участников превышает 8-12 человек, администрация медицинского учреждения может столкнуться с трудностями поддержания адекватного уровня медицинского обслуживания в связи с необходимостью поиска замены участникам на их рабочих местах.

Для инструкторов

- Для мобильного обучения на тренажерах команда инструкторов должна подробно ознакомиться с непривычным окружением.
- Большинство команд имеют свой собственный язык общения, не всегда понятный для окружающих. Инструктор может столкнуться с подобным слэнгом, в особенности в процессе разбора хода тренировок. Выражения типа: "Эй, срочно вызывай ребят с третьего этажа!", возможно, хорошо понятны местным участникам (это означает вызов реанимационной бригады), но для инструктора скрытый смысл этой фразы может остаться непонятным. Во время "мобильного" разбора в сравнении с обучением в тренажерных центрах значительно важнее спрашивать самих участников о том, какие практические цели они видят в сценарии, чем полагаться исключительно на собственные наблюдения. Обеспечение максимального приближения к реальной обстановке сценария тренировки приобретает при мобильном обучении первостепенное значение.
- Работа в "мобильных" условиях не способна обеспечить инструкторам полный доступ к инфраструктуре медицинского учреждения (вертолет, санитарный самолет, машины скорой помощи), медицинскому оборудованию и материально-техническому снабжению.

- Во время тренировки инструктор не может принимать участие в сценарии, например, в качестве медсестры, т.к. это приведет к нарушению привычной динамики развития ситуации. Таким образом, у бригады инструкторов отсутствует возможность активно вмешиваться в развитие сценария (коррекция действий, помощь участникам).
- Все члены бригады инструкторов должны быть хорошо знакомы с используемой аппаратурой, чтобы не допустить отмены занятий в связи с болезнью или отсутствием одного из них.
- Иногда в процессе тренировки может появиться кто-нибудь из представителей администрации больницы (главный врач) и вмешаться в процесс обучения. При этом необходимо вежливо, но настойчиво дать понять, что им лучше уйти, т.к. сами того не желая, они могут перевести свободный от критики формат тренировки в другое, более ограниченное русло.
- В связи с тем, что требования, предъявляемые к "мобильным" инструкторам, значительно выше, мы настоятельно рекомендуем, чтобы новички предварительно прошли специальную подготовку (например, на курсах InFacT при TuPASS).

Особенности мобильного тренинга

Организационные

- Необходимо иметь на месте тренировки представителя, ответственного за организацию простых, но необходимых вещей (нельзя назвать курс обучения успешным, если утром у вас не будет, ни еды, ни чашки кофе).
- Необходимо получить детальную информацию о системе материально-технического обеспечения на месте проведения тренировок (площадь помещений, освещение, отопление, электроснабжение, связь).
- Тщательно изучить специфические условия на месте проведения обучения (инструкторы должны знать все "секреты" санитарной авиации, если они собираются обучать спасательной медицине). Необходимо знать все виды используемого медицинского оборудования (наличие аппаратуры для обеспечения проходимости дыхательных путей в трудной ситуации). Пробелы в знаниях всегда ведут к большим проблемам во время "разбора полетов".
- Необходимо провести подробный предварительный анализ, включающий информацию о количестве медицинских специальностей, которое может быть вовлечено в команду местных участников, оценить все характеристики и требования техники безопасности.
- Обеспечить сохранность используемого оборудования (в особенности аудио- и видеоаппаратуры) от возможного хищения и повреждения. Настоятельно рекомендуется используемую аппаратуру застраховать, поскольку не исключено непреднамеренное выведение ее из строя.

Технические

- Хорошей идеей является установка дополнительного громкоговорителя для создания специальных звуковых эффектов. Например, для тренировок в салоне вертолета или реактивного самолета санавиации повышенный уровень шума является одной из важных характеристик, поэтому его необходимо учитывать и включить в сценарий подготовки. В первую очередь это касается затруднений при общении и обследовании пациента (аускультация). Мы воспроизводим предварительно записанный шум двигателей при помощи динамиков, расположенных в нижней части салона самолета [12].
- Мы рекомендуем использовать специальные колпачки для защиты соединений от влаги. Это способно гарантировать от неожиданностей при попадании воды на тренажер.
- Для преобразования сигнала монитора в видеосигнал используют VGA-видеоконвертор (для этой цели не обязательно приобретать самый дорогой).
- Адекватная установка монитора-имитатора нередко представляет определенные сложности, т.к. он должен находиться на привычном месте. Для "копирования" реального монитора целесообразно использовать 15-дюймовый дисплей.
- Поскольку инструктор находится за пределами помещения, где проводится тренировка, необходимо наличие дополнительного громкоговорителя [11], соединенного с пультом управления (для сообщения о наличии клинических признаков, таких как цвет кожи и состояние зрачков). Всегда нужно иметь достаточное количество соединительных кабелей (длина их обычно превышает предполагаемые значения), коннекторов, переходников. Необходимо также иметь под рукой паяльник.
- Монитор-имитатор в помещении для тренировок может быть частично закрыт пленкой для того, чтобы иметь в наличии все жизненно-важные функции для проведения "разбора полетов" и прямой трансляции.
- Более важной для тренировки представляется качественная звукозаписывающая аппаратура, чем аппаратура для видеозаписи.

Персонал

- Команда должна быть готова к командировкам и быть достаточно гибкой для адаптации к постоянно меняющимся условиям и неожиданным ситуациям.
- Инструкторы мобильного курса обучения должны обладать определенными знаниями по особенностям процессов взаимодействия в составе группы (групповые структура, нормы, культура, скрытые законы, коалиции, статус), т.к. в данном случае они имеют дело со сложившимися группами (инструктор воспринимается ими, как "чужой").
- В мобильных условиях в группу включают всех членов команды, входящих в нее на практике (врачи, медсестры, парамедики, лаборанты и т.д.). При таком виде тренировки достигается максимальный результат. Если кто-то из привычной команды отсутствует во время тренировки, это может вызвать в команде чувство неполноценности.

Потенциал тренировок "in-citu"

С эргономической точки зрения аппаратура для мобильного тренинга может быть использована при монтаже "мобильных тестовых кроватей", при планировке строительства и реконструкции лечебных учреждений.

Одним из вариантов мобильного тренинга может стать проведение курсов инструкторов. Данная концепция имеет то преимущество, что инструктор работает в привычном окружении, где он может практиковаться в общении с тренажерной техникой и оснащением медицинского учреждения. Мобильные курсы инструкторов с успехом функционируют в Нидерландах.

Заключение

Мобильные системы тренажерного обучения "in-citu" представляют собой перспективное направление, которое может использоваться в различных направлениях неотложной медицины. Перенесение тренажерного обучения ближе к пользователю способствует распространению метода и делает возможным разработку таких сценариев, которые не всегда могут быть использованы в специализированных тренажерных центрах. Существуют все основания ожидать положительного эффекта применения мобильных курсов обучения на тренажерах на безопасность пациентов. Мы надеемся, что наши усилия по внедрению данного метода не будут напрасными.

Литература

1. Rall M, Gaba DM. Patient simulators. In: Miller RD, editor. Anaesthesia. New York: Elsevier, 2005:3073-3103.
2. Dunn WF, editor. Simulators in Critical Care and Beyond. Des Plaines. Society of Critical Care Medicine, 2004.
3. Rall M, Dieckmann P. Simulation and Patient Safety. The use of simulation to enhance patient safety on a system level. Current Anaesthesia and Critical Care in press.
4. Howard SK, Gaba D, Fish KJ, Yang GCB, Samquist FH. Anesthesia Crisis Resource Management Training: Teaching Anesthesiologists to Handle Critical Incidents. Aviation, Space & Environmental Medicine 1992;63(9):763-770.
5. Gaba DM, Howard SK, Fish KJ, Smith BE, Sowb YA. Simulation based training in anesthesia crisis resource management (ACRM). A decade of experience. Simulation 8c Gaming 2001;32(2):175-193.
6. Dieckmann P. "Ein bisschen wirkliche Echtheit simulieren": Über Simulatorsettings in der Anasthesiologie
7. Dieckmann P, Manser T, Wehner T, Schaedle B, Rall M. Effective Simulator Settings. More than Magic of Technology (Abstract A35). Anesthesia and Analgesia 2003;97(S1-S20):S 11.
8. Dieckmann P, Wehner T, Rall M. "Realistic Simulator" a closer look on what that means. Simulation in Health Care submitted.
9. Rall M, Dieckmann P. Crisis Resource Management (CRM) to Improve Patient Safety. [Online: <http://www.euroanesthesia.org/education/rc2005vienna/17RCI.pdf>]. ESA Refresher Course 2005:107-112.
10. Rall M, Gaba DM. Human Performance and Patient Safety. In: Miller RD, editor. Miller's Anaesthesia. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingston, 2005:3021-3072.
11. Dieckmann P, Wehner T, Rall M, Manser T. Prospektive Simulation: Ein Konzept zur methodischen Ergänzung von medizinischen Simulatorsettings [Prospective Simulation – A concept for the methodological complementation of medical simulator settings]. Zeitschrift für Arbeitswissenschaft 2005;59(2). 172-180.

РЫБИЙ ЖИР У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ К КЛИНИЧЕСКИМ ДАННЫМ

К. Майер, М.Б. Шефер, В. Сигер (Гиссен, Германия)

Введение

В современной концепции клинического питания стремятся объединить энергетическую поддержку и модуляцию иммунного ответа («иммунное питание»). Добавление в питание ω -3 жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире, давно получило признание благодаря их способности изменять активность лейкоцитов, образование липидных медиаторов и высвобождение цитокинов [1,2]. Кроме того, энтеральное питание, дополненное комбинацией иммуномодулирующих веществ, включая ω -3 жирные кислоты, доступно клиницистам. Жировые эмульсии на основе соевого масла, которое богато ω -6 длинноцепочечными триглицеридами (long-chain triglycerides, LCT), на долгое время стали стандартом парентерального питания, основанного на липидах. В последние годы в практику внедряется новая генерация жировых эмульсий, содержащих ω -3 липиды. К настоящему времени доступно множество различных жировых эмульсий и энтеральных формул иммунного питания для парентерального и энтерального введения. Соответственно, предлагаемый широкий выбор препаратов позволяет комбинировать искусственное питание с фармакологическими эффектами.

Биохимические основы иммуномодуляции: липидные медиаторы, производные арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот

Липидные медиаторы синтезируются циклооксигеназой, липоксигеназой и цитохромом P450 из жирных кислот, например арахидоновой кислоты, используемой в качестве субстрата (рис. 1). Эти медиаторы включают простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, липоксины, гидрокси- и эпокси- жирные кислоты (все носят групповое название эйкозаноиды), тромбоцитактивирующий фактор и действуют как молекулы передачи межклеточных сигналов. Они оказывают влияние на секрецию иммунорегуляторных цитокинов, вторичных медиаторов, наподобие реактивных форм кислорода и протеаз, а также на пути аутокринной эйкозаноидной регуляции. Эйкозаноиды контролируют как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекторы, которые имеют большое значение в воспалительной реакции [3,4]. Простагландины и тромбоксаны влияют на сосудистый тонус и регулируют кровоток в различных областях кровоснабжения [5,6]. Модуляция воспалительного ответа ω -3 жирными кислотами зависит от метаболических путей, в которых вместо арахидоновой кислоты (ω -6 липид) используется эйкозапентаеновая кислота (ЭПК). Предполагается, что человек развивался в условиях, когда рацион питания был более богат ω -3 жирными кислотами по сравнению с распространенной в настоящее время обычной западной диетой или даже с LCT эмульсиями [7]. Поэтому в иммунных реакциях могут участвовать липидные медиаторы, образованные как из арахидоновой, так и эйкозапентаеновой кислоты. Считается, что созданные из ЭПК лейкотриены, тромбоксан и простагландины имеют меньшее провоспалительное влия-

ние на иммунный ответ [2]. Недавно у экспериментальных мышей и в человеческой плазме были идентифицированы новые производные ω -3 жирных кислот. Эти вещества были названы резолвинами (resolvin) и нейропротектинами (neuroprotectin), биологическое действие которых включает противовоспалительный эффект [8,9-13,14,15,16]. Резолвины являются диокисленными метаболитами ЭПК или докозагексаеновой кислоты (ДГК). Для их образования необходимо взаимодействие клеток двух типов (например, эндотелиальных клеток и нейтрофилов) и разных ферментов (например, липоксигеназ и цитохром P450 оксигеназ). Так же были выявлены специфические рецепторы и показана их важная роль в снижении летальности на модели колита у мышей [8,14,16]. Потенциальная польза от этих недавно выявленных медиаторов может рассматриваться очень важным фактором для включения ω -3 жирных кислот в клинически приемлемые режимы питания.

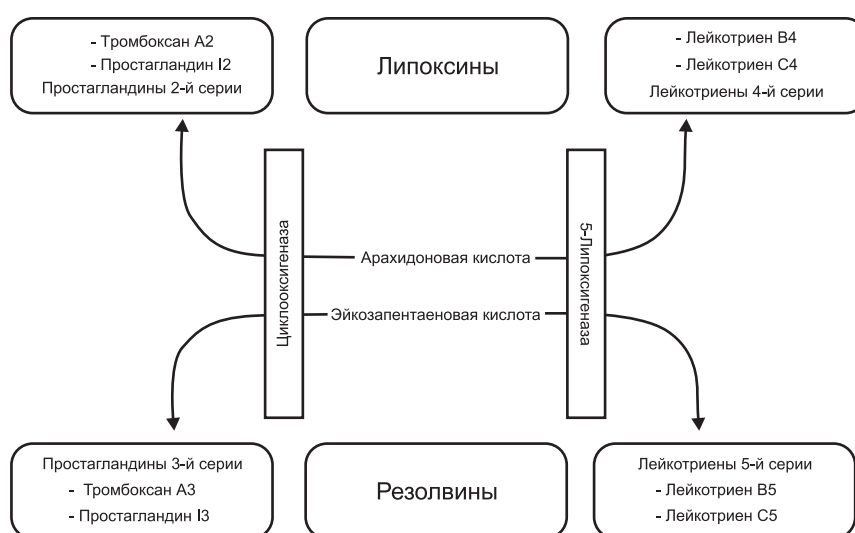


Рисунок 1. Образование липидных медиаторов, производных арахидоновой (ω -6) и эйкозапентаеновой (ω -3) кислот

Циклооксигеназа превращает арахидоновую кислоту в простагландины 2-й серии, а эйкозапентаеновую кислоту в простагландины 3-й серии. После окисления 5-липоксигеназой из арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот образуются лейкотриены 4-й и 5-й серии соответственно. Липоксины являются дважды-окисленными медиаторами, образующимися из арахидоновой кислоты, в то время как новый класс резолвинов происходит из эйкозапентаеновой кислоты.

Влияние на внутриклеточные пути преобразования сигналов («липидная передача сигналов»)

Полиненасыщенные ω -6 и ω -3 жирные кислоты помимо влияния на воспаление через модуляцию липидных медиаторов, изменяют белково-липидные взаимодействия и основанные на липидах пути преобразования сигналов. Управляемая через рецептор передача сигналов включает в себя клеточную мембрану и пути вторичных посредников в клетке. Многие из этих путей связа-

ны с липидами или являются чувствительными к модуляции ω -6 или ω -3 жирными кислотами. Под действием фосфолипазы C из молекулы фосфатидилинозитола одновременно образуются инозитолфосфат и диацилглицерол, которые вызывают вторичное высвобождение внутриклеточного кальция и активацию протеинкиназы C [17]. Этот путь передачи сигналов может модулироваться липидным составом фосфатидилинозитола [18]. Выявлено зависящее от липидного состава фосфатидилинозитола воздействие на митоген-активированную протеинкиназу через Ras-зависимый механизм [19]. Вслед за связанной с фосфатидилинозитол-3-киназой передачей сигнала происходит активация протеинкиназы B и недавняя работа продемонстрировала, что на этот путь ω -3 жирные кислоты оказывают противовоспалительный эффект [20]. Оба примера являются важными липид-чувствительными путями, которые обуславливают связь липидов с образованием радикалов кислорода, подвижностью клетки, контролем перфузии органов, реакцией на ишемическое/реперфузионное повреждение и апоптозом. На основании экспериментальных и клинических данных показано, что культуры эндотелиальных клеток, подвергнутых воспалительному стрессу, и мононуклеарных лейкоцитов у пациентов с сепсисом являются высоко чувствительными к модуляции добавляемыми липидами. К тому же, содержание полиненасыщенных жирных кислот в клеточной мембране этих клеток резко снижено [21,22]. Кроме того, лимфоциты высоко чувствительны к свободным полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК). Диета, обогащенная ПНЖК, добавление свободных ПНЖК или жировых эмульсий на основе LCT к клеточным культурам подавляло образование интерлейкина-2 лимфоцитами, уменьшалась пролиферация лимфоцитов, а также активность естественных киллерных клеток [2,23], которые необходимы для регуляции клеточного ответа.

Существует большое количество данных, которые позволяют полагать, что жирные кислоты способны влиять на экспрессию генов в различных клетках [24-26]. Предполагается, что ЭПК и ДГК проявляют способность как напрямую, так и опосредованно модулировать генную экспрессию *in vivo*, в зависимости от исследованных генов. Прямые эффекты ЭПК и ДГК наиболее вероятно обусловлены их способностью связывать положительные или отрицательные факторы, регулирующие транскрипцию. Непрямые эффекты опосредованы изменениями в процессе образования внутриклеточных липидных вторичных мессенджеров, таких как диацилглицерол и керамид. Существует также доказательство, что ПНЖК могут напрямую взаимодействовать с ядерными рецепторными белками, такими как пероксисомальный пролифератор-активированный рецептор (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Активированный PPAR участвует в воздействии на гены, ответственные за β -окисление, а также препятствует связанной с NF κ B передаче сигналов [24,25].

Другой механизм воздействия ω -3 жирных кислот заключается во влиянии на образование тромбоцитактивирующего фактора и зависимую от него передачу сигналов. Под действием ω -3 жирных кислот уменьшается образование тромбоцитактивирующего фактора в лейкоцитах и эндотелиальных клетках и последующее взаимодействие этих клеток, необходимое для перехода лейко-

цитов от роллинга к твердой адгезии [27-29]. Другим возможным механизмом, за счет которого ω -3 жирные кислоты уменьшают адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, является препятствие индуцированному воспалением повышению функциональной активности (upregulation) молекул эндотелиальной адгезии. В то время как разные группы выявили снижение функциональной активности (downregulation) под действием жировой эмульсии на основе рыбьего жира или высокой концентрации ω -3 жирных кислот [30,31], низкие (физиологические) концентрации ω -3 жирных кислот не оказывали влияния на повышение функциональной активности молекул эндотелиальной адгезии [27].

Экспериментальные доказательства:

энтеральное применение ω -3 жирных кислот

Интерпретации экспериментальных и клинических данных по энтеральному применению ω -3 жирных кислот у экспериментальных животных или пациентов в критическом состоянии мешает тот факт, что большинство доступных доказательств получены при использовании иммуноусиленных диет (immune-enhancing diet) или так называемого иммунного питания, в котором рыбий жир является только одним из компонентов, добавленным к другим иммуномодулирующим веществам, таким как аргинин, глутамин и нуклеотиды. Кроме того, обзор затрудняется разным составом смесей иммуномодулирующих компонентов, входящих в различные диеты.

Loi и соавт. [32] сравнили эффект диеты, обогащенной аргинином, ω -3 жирными кислотами и антиоксидантами у крыс с эндотоксемией. Животные были подвергнуты катетерной гастростомии и получали энтеральное питание до восстановления предоперационного веса. Затем индуцировалось внутрибрюшное воспаление с помощью интраперитонеального введения липополисахарида. Авторы выявили, что усиленная ω -3 жирной кислотой питательная смесь препятствует обусловленной воспалением потере веса, атрофии мышцы длинного разгибателя пальцев и гиперфенилаланинемии у крыс с эндотоксемией. Matheson и соавт. [33] в течение 5 дней проводил питание крыс иммуноусиленной диетой (включающей аргинин и рыбий жир) либо изокалорической, изонитрогенной контрольной диетой. Авторы смогли продемонстрировать, что длительное применение иммуноусиленной диеты увеличивает кровоток в тонкой кишке и уровень глюкозы крови в сравнении с контрольной диетой. Долговременное применение обеих диет повысило уровень интерлейкина-4 и уменьшило уровень интерлейкина-10 в терминальном отделе подвздошной кишки. Matheson и коллеги сделали заключение, что питание иммуноусиленной диетой увеличивает и поддерживает подвздошный кровоток в сравнении с контрольной диетой. Они предположили, что одним из механизмов полезного действия иммунного питания является повышенная перфузия терминального отдела подвздошной кишки, способствующая поддержанию целостности ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и барьерной функции кишки [33]. Схожие группы исследуемых крыс получали энтеральное питание иммуноусиленной диетой, контрольной диетой, контрольной диетой, дополненной

рыбьим жиром, а также диетой, дополненной рыбьим жиром, в условиях перевязанного желчного протока. Авторы отметили, что ω -3 жирные кислоты являются компонентом энтерального иммунного питания, который индуцирует повышенный кровоток в терминальном отделе подвздошной кишки и прилегающей ассоциированной с кишкой лимфоидной ткани. Используя процедуру перевязки желчного протока они показали, что для эффективности ω -3 жирных кислот необходимы интактные желчевыводящие пути [34]. Rhoden и соавт. [35], используя схожую экспериментальную модель и методы, также продемонстрировали, что иммуноулучшенная диета, включающая рыбий жир, может инициировать изменение органного кровотока в сравнении со стандартной диетой. Они предположили, что механизм положительного действия иммунного питания может быть обусловлен увеличением кишечного кровотока преимущественно к ассоциированной с кишечником и ассоциированной со слизистой лимфоидной ткани. Доступные доказательства поддерживают мнение, что рыбий жир является важным компонентом иммуноусиленных диет, содействуя повышению кровотока в кишечнике. Это можно интерпретировать как улучшение барьерной и иммунологической функции кишечника. Более старые данные поддерживают эту идею. После внутривенного введения эндотоксина экспериментальным крысам последующее внутривенное применение липидных эмульсий на основе рыбьего жира увеличивало кишечный кровоток и усиливало гибель бактерий [36,37]. Кроме того, обогащение диеты белком и докозагексаеновой кислотой оказывало полезные эффекты при повреждении кишечника у крыс, индуцированном 5-фторурацилом [38].

Энтеральное применение рыбьего жира у пациентов в критическом состоянии: разные пациенты могут иметь различные потребности

Использование иммунного питания, включающего аргинин и рыбий жир, является обоснованным и эффективным при периоперационной нутритивной поддержке. Большинство данных из различных исследований у хирургических пациентов включены в два метаанализа [39,40]. Продемонстрировано, что применение энтерального иммунного питания у послеоперационных пациентов приводит к предотвращению инфекционных осложнений и уменьшению длительности нахождения в стационаре. Поэтому в настоящее время различные общества по нутритивной поддержке рекомендуют использование иммунного питания [41]. Однако, недавнее исследование среди пациентов общих отделений интенсивной терапии не нашло преимуществ иммунного питания [42]. Kieft и соавт. [42] сообщили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, в котором сравнили энтеральную формулу, обогащенную аргинином, глутамином, антиоксидантами и содержащую ω -3 жирные кислоты, с изокалорической, неизонитрогенной стандартной энтеральной формулой в смешанной популяции из 597 пациентов в критическом состоянии. При анализе данных всех больных, которым было назначено питание, а также при анализе эффективности (включая только тех пациентов, которым питание проводилось более 48 часов) авторы не смогли продемонстрировать каких либо различий в клиническом исходе среди всех пациентов

и между некоторыми выделенными подгруппами. Летальность, инфекционные осложнения, длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и длительность искусственной вентиляции легких не различались между двумя группами.

Одним из наиболее обещающих аспектов является эффект энтерального иммунного питания, обогащенного ω -3 жирными кислотами и γ -линоленовой кислотой (ГЛК), у пациентов с респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ). В контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании 146 пациентов получали подобное иммунное питание либо контрольную диету. Авторы сообщили об уменьшении длительности искусственной вентиляции легких и улучшении отношения paO_2/FiO_2 (определяющий фактор эффективности ИВЛ), а также об уменьшении длительности нахождения в отделении интенсивной терапии [43]. Недавно были сообщены результаты дополнительного исследования. У пациентов, получавших энтерально рыбий жир и ГЛК отмечалось значительное уменьшение содержания лейкотриена B₄, интерлейкина-8 и количества нейтрофилов в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости. Маркеры белковой проницаемости альвеолярной мембраны в исследуемой группе были уменьшены [44]. Nelson и соавт. [45] сообщили о повышенном уровне оксидативного стресса и уменьшении концентрации антиоксидантов у пациентов обеих групп. Плазменные уровни β -каротина и α -токоферола у получавших рыбий жир и ГЛК пациентов восстановились, но без уменьшения оксидативного стресса [45].

В то время как у пациентов с РДСВ получены подающие надежду результаты, у больных с сепсисом данные зависят от тяжести заболевания. В многоцентровом исследовании у пациентов с сепсисом использовалось энтеральное иммунное питание (включающее рыбий жир, аргинин и нуклеотиды) и положительного влияния на летальность найдено не было, только у пациентов с низкими баллами по APACHE II (10-15) наблюдались значимые различия [46]. Недавно были сообщены результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивалось энтеральное иммунное питание (включающее рыбий жир, аргинин, витамин E, β -каротин, цинк и селен) и парентеральное питание. Двести тридцать семь пациентов в критическом состоянии были включены в исследование, в том числе 39 с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Внутри данной подгруппы при промежуточном анализе у больных, получающих иммунное питание, была выявлена повышенная летальность, что побудило авторов остановить набор таких пациентов [47].

При сравнении эффектов иммунного питания, включающего ω -3 жирные кислоты, в различных группах пациентов было замечено, что лучшие результаты получены при использовании комбинации рыбьего жира и аргинина (и других компонентов) у хирургических пациентов и септических больных с очень низкой шкалой APACHE II. Применение иммунного питания в данной категории больных может предотвратить развитие более серьезных осложнений. Однако у пациентов в критическом состоянии и больных с тяжелым сепсисом или септическим шоком положительных эффектов иммунного питания выяв-

лено не было и сообщалось даже об увеличении летальности. Исключение составляют пациенты с РДСВ, у которых использование диеты, обогащенной ω -3 жирными кислотами и ГЛК (но без укрепления аргинином или глутамином), было эффективно.

Экспериментальные доказательства:

парентеральное применение ω -3 жирных кислот

В отличие от энтерального применения ω -3 жирных кислот только небольшое количество новых данных по парентеральному использованию липидов, содержащих рыбий жир, было опубликовано за последние два года. В более старых работах изучалось применение ω -3 жирных кислот при остром повреждении легких. Положительные эффекты были продемонстрированы на изолированных легких и различных животных моделях. Под влиянием ω -3 жирных кислот уменьшается острая легочная гипертензия и формирование отека легких, увеличивается артериальное рО₂ и усиливается гибель бактерий [48-53]. Возможные механизмы действия включают уменьшение образования тромбоксана А₂ и лейкотриенов 4-й серии и увеличение синтеза тромбоксана А₃ и лейкотриенов 5-й серии. Недавно Kielar и соавт. [54] продемонстрировали, что внутрибрюшинные инъекции ДГК, связанной с бычьим сывороточным альбумином, улучшает у мышей течение острой почечной недостаточности, индуцированной временной окклюзией почечной артерии. Введение ДГК уменьшило сывороточный креатинин с 2,3 до 1,1 мг/дл в течение 24 часов после реперфузии и уровень креатинина продолжал оставаться ниже контрольного в течение 7 дней. Индуцированное ишемией увеличение мРНК для TNF- α и индуцибельной синтетазы оксида азота предотвращалось введением ДГК. Примечательно, что ДГК улучшала течение острой почечной недостаточности даже когда вводилась через 4 часа после реперфузии [54].

Различия между парентеральным и энтеральным введением липидов

Большинство эпидемиологических исследований и терапевтический опыт использования рыбьего жира основываются на применении его в виде добавки к диете [2,55], однако у пациентов в критическом состоянии энтеральное введение препарата может быть затруднено вследствие ряда причин. Терапевтический эффект развивается медленно и следовательно может быть не достижим при острых заболеваниях. Резорбция и транспорт питательных веществ в кишечнике у тяжело больных пациентов не могут сравниться с таковыми у здоровых людей, поскольку кишечник является органом, вовлекаемым в полиорганное повреждение. При использовании капсул рыбьего жира доступность биоактивных молекул ограничивается, поскольку жирные кислоты, которые поступают в циркуляцию после пересечения кишечного барьера, упаковываются в виде триглицеридов в везикулы и транспортируются в печень, где вступают в процесс, ведущий к потере свободных ω -3 жирных кислот вследствие липидной трансформации. Следовательно, участие свободных жирных кислот в воспа-

лительных процессах в лейкоцитах и эндотелиальных клетках становится ограниченным и плохо контролируемым. При парентеральном введении жирные кислоты обходят эти пути липидной трансформации. Синтетические липидные комплексы активируют эндотелиальные липопротеинлипазы и индуцирует транслокацию фермента из клеток в сосудистое пространство [56]. Быстрое повышение плазменного уровня свободных жирных кислот превосходит местное потребление их клетками и приводит к увеличению концентрации липидов. Инфузия жировых эмульсий, основанных на ω -3 жирных кислотах, вызывает на порядок большее увеличение плазменной концентрации липидов в сравнении с их оральным введением [57-59].

Парентеральная инфузия рыбьего жира: первые многообещающие шаги сделаны

Внутривенное введение ω -3 липидов, содержащихся в рыбьем жире, было возможно в виде дополнения к «стандартным» жировым эмульсиям, таким как LCT, смеси LCT/среднецепочечных триглицеридов или липидные эмульсии на основе оливкового масла. Совсем недавно в клиническую практику введено последнее поколение жировых эмульсий, содержащих фиксированную комбинацию LCT, среднецепочечных триглицеридов и рыбьего жира с или без добавления оливкового масла.

Возможные преимущества от периоперационного введения рыбьего жира у хирургических пациентов были опубликованы. В ретроспективное одноцентровое исследование по мониторингу лекарственных средств (drug monitoring) Tsekos и соавт. [60] включили пациентов после больших абдоминальных операций, из которых 110 человек получали стандартные жировые эмульсии, 86 пациентам в послеоперационном периоде вводили стандартные жировые эмульсии, дополненные внутривенным рыбьим жиром, и 53 человека периоперационно получали стандартные жировые эмульсии, дополненные парентеральным рыбьим жиром. Авторы выявили значительно меньшую потребность в ИВЛ, длительности нахождения в стационаре и снижение летальности у пациентов, периоперационно получавших рыбий жир в сравнении с группой без добавления рыбьего жира [60]. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании 44 пациента после большой абдоминальной операции в течение 5 послеоперационных суток получали жировую эмульсию на основе LCT либо стандартную липидную эмульсию, дополненную рыбьим жиром. Heller и соавт. [61] продемонстрировали отсутствие нарушений со стороны тромбоцитов и свертывания крови при добавлении рыбьего жира в дозе 0,2 г/кг/сутки. Кроме того, у пациентов, получающих рыбий жир, оказались лучше параметры послеоперационной функции печени и поджелудочной железы, которые определялись по уровню аспартат-аминотрансферазы, аланин-аминотрансферазы (АЛТ), билирубина, лактатдегидрогеназы и липазы [62]. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 20 хирургическим пациентам после большой абдоминальной операции проводили парентеральное питание на основе LCT либо парентеральное питание с использованием жировой эмульсии последнего поколения, содержащей ω -3 липиды. У пациентов LCT-группы от-

мечалось значительное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ), в то время как в группе, получающей новую жировую эмульсию, подъем был сглажен [63], что демонстрирует хороший профиль безопасности. Недавно стали доступными данные двойного слепого рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования у хирургических пациентов, в котором сравнивалась та же жировая эмульсия последнего поколения, содержащая ω -3 липиды, с LCT-эмульсией. Grimm и соавт. [64] опубликовали иммунологические данные, полученные в двух центрах. Они наблюдали значительное увеличение ω -3 жирных кислот в плазме и лейкотриенов 5-й серии, производных эйкозапентаеновой кислоты, в *ex vivo* стимулированных нейтрофилах. В рандомизированном контролируемом исследовании 30 хирургических пациентов получали стандартное парентеральное питание на основе LCT либо режим питания на основе жировой эмульсии последнего поколения (включающей рыбий жир). Kuller и соавт. [65] также продемонстрировали увеличение лейкотриенов 5-й серии, образованных в изолированных лейкоцитах в группе, получавшей рыбий жир. Данные многоцентрового исследования, включившего 256 хирургических пациентов, перенесших большую абдоминальную операцию, были представлены как абстракт [66]. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании липиды на основе LCT сравнивались с жировой эмульсией последнего поколения, содержащей ω -3 липиды. Авторы выявили уменьшение длительности госпитализации с 21,9 до 17,2 дней у пациентов, получающих новую липидную эмульсию, включающую ω -3 жирные кислоты. Суммируя доступные данные мы пришли к выводу, что существуют серьезные предпосылки для включения рыбьего жира в состав парентерального питания у хирургических пациентов. Наше мнение основывается на положительном влиянии ω -3 жирных кислот на исход в данной категории пациентов, однако прямо указывающих на это опубликованных данных проспективных рандомизированных контролируемых исследований недостаточно.

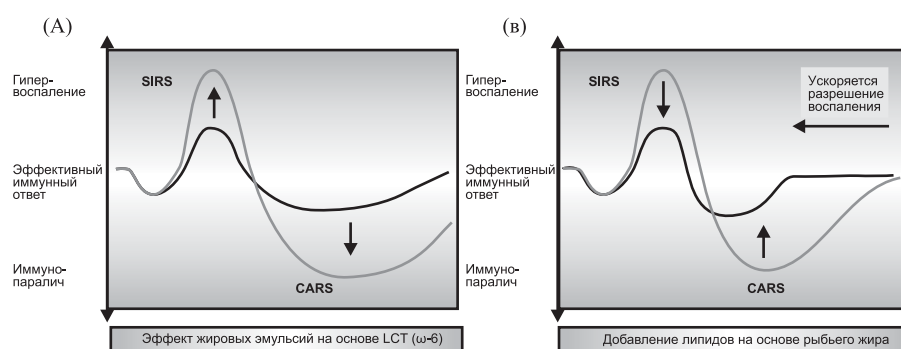


Рисунок 2. Предполагаемые эффекты LCT (ω -6) эмульсий и ω -3 липидов (на основе рыбьего жира) на иммунитет при сепсисе

(а) Изображено возможное влияние эмульсий на основе ω -6 длинноцепочечных триглицеридов (LCT) на усиление гипервоспалительной реакции при синдроме системного воспалительного ответа (SIRS) с последующим развитием иммунопаралича. (б) Добавление ω -3 липидов на основе рыбьего жира наоборот ведет к более сбалансированному иммунному ответу, избегая гипервоспа-

ления и последующего иммунного паралича. Это может привести, возможно через образование резолвинов, к более быстрому разрешению воспаления и восстановлению иммунитета. CARS, синдром компенсаторного противовоспалительного ответа.

Оценка и интерпретация клинических данных по использованию жировых эмульсий на основе рыбьего жира у пациентов с сепсисом еще более затруднены. Сепсис является ведущей причиной смерти в «некоронарных» отделениях интенсивной терапии. Более чем 750 000 случаев сепсиса диагностируется каждый год с летальностью от 30 до 60%. Прогнозируется ежегодное увеличение летальности на 1,5% у пациентов с тяжелым сепсисом, что быстрее ожидаемого роста популяции [67-69]. Сепсис является заболеванием с изменяющимися иммунологическими проявлениями. При септическом шоке, в начальной фазе заболевания, в организме хозяина развивается массивная гипervоспалительная реакция. Одновременно инициируется и противовоспалительная реакция, которая названа «синдром компенсаторного противовоспалительного ответа» (CARS) [70]. CARS включает в себя повышение уровня противовоспалительных цитокинов, нарушение функции нейтрофилов, апоптоз лимфоцитов, инертность моноцитов. Все это ведет к ослаблению защиты организма хозяина и повышенной восприимчивости к вторичным инфекциям (рис. 2а) [71-76]. До сих пор нет быстрого, точного и широко доступного метода оценки иммунного статуса у септических пациентов. Поэтому оптимальное использование, выбор времени и дозы иммуномодулирующих препаратов у пациентов с сепсисом является одной из ведущих тем для обсуждения. Проверка иммунологического ответа на LCT-жировые эмульсии и эмульсии на основе рыбьего жира (не в качестве добавки, а как единственного источника липидов) проводилась в пилотных исследованиях у пациентов с сепсисом. В рандомизированное контролируемое открытое исследование вошел 21 септический больной. Исследуемые в течение 5 дней получали чистую ω -3 жирную эмульсию либо традиционную липидную эмульсию на основе LCT. Липидный препарат на основе рыбьего жира изменял отношение ω -3/ ω -6 свободных жирных кислот плазмы в сторону преобладания ω -3 липидов, а также уменьшал образование провоспалительных цитокинов в изолированных моноцитах в ответ на стимуляцию эндотоксином. Инфузия ω -6 липидов, напротив, заметно усиливала эндотоксин-индуцированное образование цитокинов, увеличивая тем самым воспалительную реакцию [22]. Во втором пилотном рандомизированном исследовании у 10 пациентов с септическим шоком, получавших липидную эмульсию на основе рыбьего жира либо LCT, тестировались иммунологические параметры в изолированных нейтрофилах. Состав свободных жирных кислот плазмы также был сдвинут в сторону преобладания ω -3 над ω -6 жирными кислотами, сопровождаясь появлением производных ω -3 жирных кислот тромбксана A3 и лейкотриенов 5-й серии. Функция нейтрофилов, угнетение которой происходит при септическом шоке, частично восстанавливалась в ответ на введение ω -3, но не ω -6 жировых (LCT) эмульсий [59]. В рандомизированном контролируемом одноцентровом исследовании, доступном только в виде абстракта, оценивалось добавление эмульсии на основе рыбьего жира к парентеральному питанию на основе

LCT [77]. Пятьдесят четыре пациента с тяжелым сепсисом были включены в исследование, при этом у пациентов, получающих рыбий жир, выявлено значительно более быстрое уменьшение уровня С-реактивного белка, снижение длительности нахождения в отделении интенсивной терапии и в стационаре, меньшее количество повторных операций. Кроме того, стали доступны данные ретроспективного мониторинга лекарственных средств [78] и проспективного открытого многоцентрового исследования [79]. В последнее вошел 661 пациент, которые дополнительно получали рыбий жир. Из них 276 пациентов страдали абдоминальным сепсисом и в этой подгруппе было очевидным наличие эффекта доза-ответ при дополнительном использовании рыбьего жира. Пациенты, получающие от 0,10 до 0,15 г рыбьего жира на килограмм в сутки имели значительно лучше исход в отношении потребности в антибиотиках (это отражает инфекционные осложнения и разрешение инфекции), длительности нахождения в стационаре и летальности. Большим недостатком этого исследования является наличие только исторического контроля для сравнения групп, а следовательно результаты могут использоваться только для выдвижения гипотез, которые необходимо оценивать в проспективных исследованиях. С одной стороны эффект добавления рыбьего жира к стандартной липидной эмульсии может основываться на образовании резолвинов, способствующих более быстрому разрешению воспаления [11], и поэтому эффект может носить дозозависимый характер. С другой стороны действие может зависеть от отношения ω -6 к ω -3 жирным кислотам, так как различные отношения ω -6/ ω -3 липидов, используемых для парентерального питания, могут оказывать различные эффекты на иммунитет. Используя внутривенное введение жировых эмульсий, Grimm и соавт. [80] создавали различные ω -6/ ω -3 соотношения на модели отторжения трансплантата у крыс. Авторы показали, что отношения 370:1 и 1:7,6 проявляют самую высокую иммуносупрессивную активность. Отношение 2,1:1 не влияло на отторжение трансплантата в сравнении с использованием физиологического раствора. Это отношение близко к «липидному окружению», в котором, как предполагается, развивались люди [7]. Сегодня считается, что отношение ω -6/ ω -3 от 2:1 до 3:1 оказывает только минимальное влияние на иммунную функцию. Это отношение может быть достигнуто добавлением к стандартной жировой эмульсии липидной эмульсии на основе рыбьего жира либо при использовании жировых эмульсий последнего поколения, в состав которых входит рыбий жир. При анализе доступных данных, несмотря на недостаток проспективных исследований по оценке исхода заболевания, видны явные положительные эффекты, возникающие у пациентов с сепсисом при добавлении рыбьего жира к режиму парентерального питания. Ожидается, что добавление рыбьего жира к парентеральному питанию может предотвратить существенные и нежелательные эффекты LCT-эмульсий на функцию лейкоцитов. Добавление рыбьего жира вероятно уменьшает выраженный воспалительный ответ на LCT-эмульсии, тем самым сохраняя воспалительную способность и позволяя избежать массивной потери лейкоцитарных функций в противовоспалительной фазе. Так как чистые жировые эмульсии, основанные на LCT (ω -6), могут оказывать иммуносупрессивное действие, например на лимфоциты [81], добавление рыбьего жира может рассматриваться как возможность уравновесить негативное влияние ω -6 жирных кислот (рис. 2b).

Заключение

Липиды, полученные из рыбьего жира, помимо калорической поддержки оказывают воздействие на иммунитет за счет влияния на биохимические реакции и путем преобразования внутриклеточной и межклеточной передачи сигналов. Использование ω -3 жирных кислот у экспериментальных животных оказывает положительное влияние на сосудистый тонус, кровоснабжение органов и формирование отека, что ведет к улучшению функции органов. Недавно полученные результаты исследований у хирургических и септических пациентов поддерживают использование ω -3 липидов в этой категории пациентов, однако пока нет достаточного количества данных рандомизированных контролируемых исследований. При увеличении доступности ω -3 жирных кислот рыбий жир может оказаться опцией, позволяющей модулировать иммунитет и улучшать исход у пациентов в критическом состоянии.

Литература

1. Murray MJ, Kumar M, Gregory TJ, et al. Select dietary fatty acids attenuate cardiopulmonary dysfunction during acute lung injury in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995; 269:H2090-H2099.
2. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 38:343-352.
3. Heller A, Koch T, Schmeck J, van Ackern K. Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs* 1998; 55:487-496.
4. Mayer K, Grimm H, Grimmering F, Seeger W. Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl 1):S69-S75.
5. Wort SJ, Evans TW. The role of the endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions. *Br Med Bull* 1999; 55:30-48.
6. Christman BW, Bernard GR. Antilipid mediator and antioxidant therapy in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1993; 1:623-630.
7. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60:421-429.
8. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol* 2005; 174:4345-4355.
9. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, et al. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 2000; 192:1197-1204.
10. Serhan CN, Takano T, Chiang N, et al. Formation of endogenous «antiinflammatory» lipid mediators by transcellular biosynthesis. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxins inhibit neutrophil recruitment and vascular permeability. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S95-S101.
11. Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:115-121.
12. Hong S, Gronert K, Devchand PR, et al. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in antiinflammation. *J Biol Chem* 2003; 278:14677-14687.
13. Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ, et al. Novel docosanoids inhibit brain ischemia reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 2003; 278:43807-43817.
14. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005; 201:713-722.
15. Arita M, Clish CB, Serhan CN. The contributions of aspirin and microbial oxygenase to the biosynthesis of anti-inflammatory resolvins: novel oxygenase products from omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338:149-157.
16. Arita M, Yoshida M, Hong S, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid induced colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:7671-7676.
17. Denys A, Hichami A, Khan NA. n-3 PUFAs modulate T-cell activation via protein kinase C- α and - ϵ and the NF- κ B signaling pathway. *J Lipid Res* 2005; 46:752-758.
18. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest* 1993; 91:651-660.
19. Madani S, Hichami A, Cherkaoui-Malki M, Khan NA. Diacylglycerols containing Omega 3 and Omega 6 fatty acids bind to RasGRP and modulate MAP kinase activation. *J Biol Chem* 2004; 279:1176-1183.
20. Chen H, Li D, Chen J, et al. EPA and DHA attenuate ox-LDL-induced expression of adhesion molecules in human coronary artery endothelial cells via protein kinase B pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:769-775.
21. Mayer K, Schmidt R, Muhly-Reinholz M, et al. In vitro mimicry of essential fatty acid deficiency in human endothelial cells by TNF α impact of omega-3 versus omega-6 fatty acids. *J Lipid Res* 2002; 43:944-951.
22. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1321-1328.
23. Granato D, Blum S, Rossle C, et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:113-118.
24. Stulnig TM. Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: mechanisms and effects. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132:310-321.
25. Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Modulation of immune cell function by polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:335-340.
26. Fernandes G, Troyer DA, Jolly CA. The effects of dietary lipids on gene expression and apoptosis. *Proc Nutr Soc* 1998; 57:543-550.
27. Mayer K, Merfels M, Muhly-Reinholz M, et al. Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H811-H818.
28. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Adhesion and signaling in vascular cell-cell interactions. *J Clin Invest* 1997; 100:S3-S5.
29. Zimmerman GA, McIntyre TM, Mehra M, Prescott SM. Endothelial cell-associated platelet-activating factor: a novel mechanism for signaling intercellular adhesion. *J Cell Biol* 1990; 110:529-540.
30. De Caterina R, Cybulsky MA, Clinton SK, et al. Omega-3 fatty acids and endothelial leukocyte adhesion molecules. *Prostaglandins Leukot*

- Essent Fatty Acids 1995; 52:191-195.
31. Nohe B, Ruoff H, Johannes T, et al. A fish oil emulsion used for parenteral nutrition attenuates monocyte-endothelial interactions under flow. *Shock* 2002; 18:217-222.
 32. Loi C, Osowska S, Neveux N, et al. Effects of an immuneenhancing diet in endotoxemic rats. *Nutrition* 2005; 21:255-263.
 33. Matheson PJ, Hurt RT, Mittel OF, et al. Immune-enhancing enteral diet increases blood flow and proinflammatory cytokines in the rat ileum. *J Surg Res* 2003; 110:360-370.
 34. Matheson PJ, Lusco V, Wilson MA, Garrison RN. Omega-3 fatty acids in immune-enhancing enteral diets selectively increase blood flow to the ileum by a bile acid dependent mechanism. *Surgery* 2002; 132:673-680; discussion 680-671.
 35. Rhoden D, Matheson PJ, Carricato ND, et al. Immune-enhancing enteral diet selectively augments ileal blood flow in the rat. *J Surg Res* 2002; 106:25-30.
 36. Pscheidl EM, Wan JM, Blackburn GL, et al. Influence of omega-3 fatty acids on splanchnic blood flow and lactate metabolism in an endotoxemic rat model. *Metabolism* 1992; 41:698-705.
 37. Pscheidl E, Schywalsky M, Tschaikowsky K, Boke-Prols T. Fish oil-supplemented parenteral diets normalize splanchnic blood flow and improve killing of translocated bacteria in a low-dose endotoxin rat model. *Crit Care Med* 2000; 28:1489-1496.
 38. Gomez de Segura IA, Valderrabano S, Vazquez I, et al. Protective effects of dietary enrichment with docosahexaenoic acid plus protein in 5-fluorouracil-induced intestinal injury in the rat. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:479-485.
 39. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944-953.
 40. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999; 229:467-477.
 41. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355-373.
 42. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31:524-532.
 43. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409-1420.
 44. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:491-500.
 45. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, Wennberg AK. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:98-104.
 46. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:643-648.
 47. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834-840.
 48. Grimmering F, Wahn H, Mayer K, et al. Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:513-519.
 49. Grimmering F, Wahn H, Kramer HJ, et al. Differential influence of arachidonic vs. eicosapentaenoic acid on experimental pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995; 268:H2252-H2259.
 50. Grimmering F, Mayer K, Kramer HJ, et al. Differential vasoconstrictor potencies of free fatty acids in the lung vasculature: 2- versus 3-series prostanoid generation. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:259-265.
 51. Grimmering F, Mayer K, Kiss L, et al. PAF-induced synthesis of tetraenoic and pentaenoic leukotrienes in the isolated rabbit lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:L268-L275.
 52. Kelbel I, Koch T, Precht A, et al. Effects of parenteral application of fish oil versus soy oil emulsions on bacterial clearance functions. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999; 26:226-232.
 53. Breil I, Koch T, Heller A, et al. Alteration of n-3 fatty acid composition in lung tissue after short-term infusion of fish oil emulsion attenuates inflammatory vascular reaction. *Crit Care Med* 1996; 24:1893-1902.
 54. Kielar ML, Jeyarajah DR, Zhou XJ, Lu CY. Docosahexaenoic acid ameliorates murine ischemic acute renal failure and prevents increases in mRNA abundance for both TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:389-396.
 55. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208:401-406.
 56. Peterson J, Bihain BE, Bengtsson-Olivecrona G, et al. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:909-913.
 57. Rustan AC, Hustvedt BE, Drevon CA. Postprandial decrease in plasma unesterified fatty acids during n-3 fatty acid feeding is not caused by accumulation of fatty acids in adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1390:245-257.
 58. Lovegrove JA, Brooks CN, Murphy MC, et al. Use of manufactured foods enriched with fish oils as a means of increasing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake. *Br J Nutr* 1997; 78:223-236.
 59. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 2003; 29:1472-1481.
 60. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* 2004; 23:325-330.
 61. Heller AR, Fischer S, Rossel T, et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl 1):S95-S101.
 62. Heller AR, Rossel T, Gottschlich B, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 111:611-616.
 63. Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28:142-148.
 64. Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr* 2005; Jul 22; [Epub ahead of print].
 65. Koller M, Senkal M, Kemen M, et al. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. *Clin Nutr* 2003; 22:59-64.
 66. Wichmann W, Morillon B, Czarnetzki H-D, et al. Reduction of length of postoperative hospital stay by fish oil containing lipid emulsion: data from a multicenter trial [abstract]. *Clin Nutr* 2004; 23:1271.
 67. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29:S109-S116.
 68. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associ-

- ated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310.
69. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554.
 70. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24:1125-1128.
 71. Bommhardt U, Chang KC, Swanson PE, et al. Akt decreases lymphocyte apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol* 2004; 172:7583-7591.
 72. Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997; 3:678-681.
 73. Kox WJ, Bone RC, Krausch D, et al. Interferon gamma-1 b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach: proof of principle. *Arch Intern Med* 1997; 157:389-393.
 74. Solomkin JS, Cotta LA, Brodt JK, et al. Neutrophil dysfunction in sepsis. III. Degranulation as a mechanism for nonspecific deactivation. *J Surg Res* 1984; 36:407-412.
 75. Solomkin JS, Jenkins MK, Nelson RD, et al. Neutrophil dysfunction in sepsis. II. Evidence for the role of complement activation products in cellular deactivation. *Surgery* 1981; 90:319-327.
 76. Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol* 2005; 174:5110-5118.
 77. Grecu I, Mirea L, Grintescu I. Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis. Abstract: *Clin Nutr* 2003; 22 Suppl 1:23.
 78. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med*. 2006; (in press)
 79. Heller A, Striabel J, Koch T. Effects of fish-oil supplementation on the clinical course of critical illness: a multicenter trial [abstract]. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 20:157.
 80. Grimm H, Tibell A, Norrlind B, et al. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18:417-421.
 81. Granato D, Blum S, Rossle C, et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:113-118.

ДИПЕПТИД АЛАНИЛ-ГЛУТАМИН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

Б. Бакалар, Ф. Душка, Ж. Пачл, М. Фрик, М. Отахал, Я. Пазот, М. Андел (Прага, Чехия)

Резюме: дипептид аланил-глутамин часто применяется у пациентов с тяжелой травмой. Эффективность данного препарата широко обсуждается, но до настоящего времени возможное влияние препарата на гомеостаз глюкозы не было освещено в литературе.

Цель настоящего исследования: изучить влияние аланил-глутамина на инсулинорезистентность.

Структура: проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование.

Условия проведения: отделение интенсивной терапии

Профиль пациентов: сочетанная травма

Вмешательства: пациенты, получающие внутривенно эквивалентные дозы аминокислот, случайно распределены на 2 группы: с дополнительным введением аланил-глутамина в дозе 0,4 г/кг/сутки (группа АГ) и без назначения данного препарата (контрольная группа С). Описанные протоколы терапии начинали применять спустя сутки после травмы, и данная терапия продолжалась в течение 7 дней. Для оценки чувствительности к инсулину мы использовали эугликемический тест на 4 и 8 день после травмы.

Основные результаты: в исследование были включены 40 пациентов – по 20 в каждой группе. На 4-е сутки инсулин-опосредованная утилизация глюкозы была значительно выше в группе АГ ($2,4 \pm 0,7$ мг/кг/мин по сравнению с $1,9 \pm 0,6$ мг/кг/мин, $p=0,044$). На 8 день потребление глюкозы также было значительно выше в группе АГ ($2,2 \pm 0,7$ мг/кг/мин) по сравнению с данным показателем в группе С ($1,2 \pm 0,6$ мг/кг/мин, $p<0,001$). Снижение основных параметров гомеостаза глюкозы в группе С в период между 4 и 8 днем наблюдения было статистически достоверным ($p<0,001$); в то время как в группе АГ не выявлено статистически достоверной разницы между 4-ми и 8-ми сутками.

Заключение: Внутривенное введение дипептида аланила-глутамина сопровождалось более высокой чувствительностью к инсулину у пациентов с сочетанной травмой.

Ключевые слова: аланил-глутамин, инсулинорезистентность, методика фиксации уровня глюкозы, энергетические затраты, сочетанная травма, интенсивная терапия.

Быстрое развитие инсулинорезистентности является важной характеристикой метаболизма в условиях стрессовой реакции у пациентов с тяжелой травмой [1, 2]. Данное состояние характеризуется натошковой гиперинсулинемией, гипергликемией и отсроченным ответом на введение экзогенного инсулина [3, 4]. Продолжительность периода инсулинорезистентности прямо пропорциональна тяжести травмы, и ее проявления наиболее выражены в первые недели после повреждения [5]. Патогенез этого явления не вполне ясен. Однако, по-

является все большее количество исследований, которые демонстрируют, что инсулинорезистентность, первоначально возникающая как следствие болевой стимуляции [6] или стресса [7], сохраняется и пролонгируется под действием провоспалительных цитокинов [8-10].

В результате увеличивается эндогенная продукция глюкозы. Аминокислоты, мобилизирующиеся из тканей, становятся субстратом для синтеза остро-фазовых протеинов, глюкозы и подвергаются прямому окислению [11, 12]. На скелетные мышцы приходится 70-80% инсулин-опосредованного потребления глюкозы *in vivo* [10, 13], и быстрый распад протеинов вызывает снижение мышечной массы. Более того, протеолизу принадлежит активная роль в пост-травматической гипергликемии, как вследствие увеличения уровня субстрата глюконеогенеза, так и вследствие снижения метаболического пространства для накопления глюкозы.

Было продемонстрировано, что аланил-глутамин предотвращает снижение мышечной массы и увеличивает синтез белка в скелетной мускулатуре [14-17]. Более того, предполагается, что глутамин повышает иммунитет и снижает частоту инфекционных осложнений и синдрома полиорганной недостаточности [18-20]. В исследовании на собаках было показано, что ведение аланила-глутамина увеличивает потребление глюкозы [21]. Тем не менее, влияние аланила-глутамина на метаболизм пациентов, находящихся в критическом состоянии, ранее не было изучено.

Пациенты и методы

Пациенты. После подписания информированного согласия самими больными или их ближайшими родственниками в исследование были включены пациенты с сочетанной травмой, первично поступившие в ОИТ с оценкой по шкале тяжести повреждения (Injury Severity Score) ≥ 20 и менее 75 баллов. При поступлении фиксировались демографические и клинические данные (табл. 1). Тяжесть травмы оценивалась при помощи шкалы тяжести повреждения [22]. Прогноз в отношении жизни оценивался при помощи шкалы травмы (Trauma Score) и шкалы тяжести повреждения [23]. При поступлении пациенты оценивались по шкале APACHE (оценка тяжести острой и хронической патологии) [24], и ежедневно в процессе исследования рассчитывалось количество баллов по шкале SOFA (органной дисфункции) [25].

Критерии исключения: возраст моложе 15 лет, беременность, индекс массы тела выше 30 и ниже 18,5 кг/м², сахарный диабет в анамнезе, патология щитовидной железы, панкреатит, хроническая или острая почечная или печеночная недостаточность, травма печени, поджелудочной железы или почек, терапия кортикостероидами длительностью более суток с момента поступления, необходимость в инотропной поддержке на 4 или на 8 день исследования, заместительная терапия функции почек и смерть в первые 7 дней после травмы являлись критериями исключения. Если уровень глюкозы в артериальной крови превышал 200 мг/дл (11,1 ммоль/л), и возникала потребность в проведении ин-

сулинотерапии [26] на любые сутки исследования, такие пациенты также исключались из исследования.

У всех пациентов проводилась терапия по одинаковым протоколам и включала антимикробные, седативные препараты, прокинетики, H_2 -блокаторы, респираторную поддержку и другие методы. Врачи, участвующие в исследовании, не привлекались к принятию клинических решений. Эугликемическая гиперинсулинемическая фиксация (Euglycemic hyperinsulinemic clamps) - методика, включающая введение инсулина, с поддержанием уровня глюкозы на нормальном уровне при помощи инфузии растворов глюкозы, позволяющая измерить потребление глюкозы - выполнялась врачами и средним медицинским персоналом, не занимающимися лечением исследуемых пациентов. Пациенты, включенные в исследование, не были вовлечены в другие клинические исследования.

Структура исследования. Протокол данного исследования был одобрен этическим комитетом 3-го медицинского факультета университета Чарльза. В момент поступления пациенты случайно распределялись в 2 группы терапии: получающие аланил-глутамин в дозе 0,4 г/кг/сутки (группа АГ) и не получающие данной терапии (группа контроля - С). Для рандомизации использовались запечатанные конверты.

**ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

	Группа С	Группа АГ	Значение р
Пол, м/ж	12/8	13/7	0,74
Возраст, (годы)	32±15	30±13	0,56
ИМТ (кг/м ²)	25,3±2,8	24,8±3,1	0,98
Базальная энергетическая потребность (кДж)	7574±1337	7529±1141	0,56
Оценка по шкале тяжести повреждения	40±12	41±12	0,56
Вероятность выживаемости	0,54±0,34	0,48±0,32	0,67
АРАСНЕ II	25±9	24±10	0,62
Хирургическая активность	0,46	0,40	

Группа С – контрольная группа, группа АГ – группа аланила-глутамина, м/ж – отношение мужчин/женщин, ИМТ – индекс массы тела, базальная энергетическая потребность – рассчитывается по уравнению Гарриса-Бенедикта, вероятность выживаемости – рассчитанная в соответствии со шкалой травмы и тяжести повреждения, АРАСНЕ II – шкала оценки тяжести острой и хронической патологии, хирургическая активность – количество операций, деленная на число пациентов. Данные приведены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

Сразу после поступления все пациенты получали инфузию кристаллоидов,

коллоидов и препаратов крови в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы. Парентеральное питание (глюкоза и аминокислоты) начиналось спустя сутки после поступления. Расчет питательных потребностей и назначение препаратов для парентерального питания осуществлялось врачами, участвующими в исследовании. Оценка энергетических затрат осуществлялась при помощи метода непрямой калориметрии (Deltatrac II Metabolic Monitor, Datex-Engstrom, Helsinki, Finland) (рис. 1).

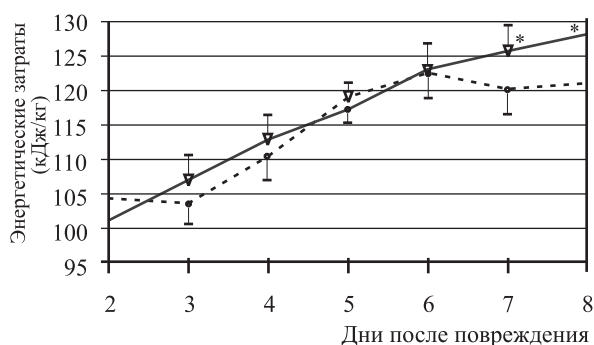


Рисунок 1. Энергетические затраты у пациентов исследуемых групп в период со вторых по восьмые сутки. Данные представлены в виде средних величин $\pm$ стандартная ошибка среднего. *Достоверные различия между группами ($p < 0,05$). Значения для группы С обозначены треугольниками, для группы АГ – точками.

Если уровень pH в слизистой оболочке желудка, измеренный при помощи желудочной тонометрии (Tonocap, Datex-Engstrom), превышал 7,32 [27], начиналось энтеральное питание с использованием диеты с полным набором олигопептидов, за исключением аланила-глутамина (Survimed OPD, FreseniusKabi, Bad Homburg, Germany). Данная смесь, содержащая 150 г углеводов, 45 г белков и 26 г липидов с калорической ценностью 4200 кДж, назначалась через желудочный зонд [28]. Максимальная суточная доза энтеральной смеси рассчитывалась таким образом, что за счет энтерального питания покрывалось не более $\frac{1}{2}$ от общих энергетических затрат пациента.

Все пациенты получали изокалорическую питательную поддержку, группа АГ и группа контроля получали одинаковое количество энергии. Вплоть до 3-их суток глюкоза использовалась в качестве единственного небелкового источника энергии, за исключением липидов, содержащихся в энтеральных смесях. Начиная с четвертого дня с момента поступления в зависимости от переносимости пациента использовалась комбинация раствора глюкозы и 20% жировой эмульсии, содержащей 100 г соевого масла, 100 г среднецепочечных триглицеридов, с энергетической ценностью 8000 кДж/л [29, 30]. Все пациенты получали одинаковые дозы аминокислот (АК). Пациенты из группы С получали АК в дозе 1,5 г/кг/сутки в виде сбалансированного раствора АК для парентерального введения (10% Eloamin, FreseniusKabi) (таблица 2) или в комбинации с энтерально назначаемыми протеинами. Пациенты из группы АГ получали парентерально АК в дозе 1,1 г/кг/сутки или в комбинации с энтерально назначаемыми белками, и аланил-глутамин (20% Дипептивен, FreseniusKabi) в дозе 0,4 г/кг/

сутки, что соответствует 0,28 г/кг/сутки глутамин. Аланил-глутамин назначался в виде постоянной инфузии при помощи перфузора параллельно с раствором аминокислот, причем данные препараты смешивались в линии для инфузии до достижения центрального венозного катетера. Другие парентеральные препараты назначались при помощи перфузоров.

Все питательные элементы, парентеральные и энтеральные, вводились постоянно в течение 20 часов с 6 утра до 2 часов ночи, за исключением 4 и 8 дней исследования, когда пациенты не получали питательной поддержки с 2 часов ночи до 8 часов утра. Остаточный объем желудочного содержимого измерялся каждые 3 часа.

На 4-ый и 8-ой дни исследования с использованием уравнения, описанного выше, измерялась инсулинорезистентность пациентов в условиях отказа от питательной поддержки [31].

Потребление глюкозы измерялось при помощи методики эугликемической гиперинсулинемической фиксации уровня глюкозы [32, 33] также на 4-ый и 8-ой дни исследования. Инфузия инсулина осуществлялась через отдельную линию центрального венозного катетера в верхнюю полую вену со скоростью введения 1 мЕд/кг/мин до достижения плазменной концентрации инсулина 574 пмоль/л (80 мЕд/мл) [34]. Уровень глюкозы измерялся в артериальной крови, забранной из лучевой артерии (катетер в лучевую артерию устанавливался при поступлении пациента в ОИТ), каждые 10 минут при помощи РСх глюкометра (MediSence, Abbott Park, IL). При падении уровня глюкозы ниже 6 ммоль/л (108 мг/дл) начиналась инфузия растворов глюкозы для поддержания ее уровня в пределах 5-5,9 ммоль/л (90-106 мг/дл). Расчет инсулин-опосредованного потребления глюкозы по описанной выше формуле осуществлялся, когда стабильное эугликемическое состояние сохранялась в течение 45 минут [32-35].

Для измерения плазменной концентрации инсулина и С-пептида забирались образцы артериальной крови на 0, 60, 120 и 180 минуте выполнения эугликемической гиперинсулинемической фиксации уровня глюкозы. Концентрация инсулина в плазме крови измерялась иммунометрическим способом [36] (Immulite Insulin, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Уровень С-пептида измерялся с использованием иммунорадиометрической методики [37] (C-peptide IRMA, Immunotech, Prague, Czech Republic).

Для проверки характера распределения данных использовался тест W-тест Шапиро-Уилка. Так как данные были распределены ненормально, для статистического анализа использовались непараметрические тесты. Анализ исходных параметров пациентов (табл. 1) выполнялся при помощи таблицы сопряженности или теста Колмогорова-Смирнова. Парные сравнения выполнялись при помощи рангового теста. Достоверность различий между группами проверялась при помощи критерия Манна-Уитни (Уилкоксона). Выводы считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые пациенты. Всего с января 2001 г по июнь 2003 г. в ОИТ первично поступили 248 пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Среди пациентов, у которых не наблюдались критерии исключения, информированное согласие было получено от 49 пациентов или их ближайших родственников. Четверо из них умерли в течение первых 7 дней исследования (и были исключены из анализа). Госпитальная летальность среди пациентов, включенных в исследование, составила 18,4%, статистически достоверной разницы между группами не наблюдалось. Госпитальная летальность среди всех 248 пациентов составила 22,8%.

Еще 5 пациентов были исключены из исследования: 2 вследствие необходимости инсулинотерапии (один из группы С, другой из группы АГ), один вследствие развития почечной недостаточности и необходимости в проведении заместительной диализной терапии (группа АГ), и один вследствие кровоизлияния в надпочечники, вызванного нарушением гемостаза, с необходимостью заместительной терапии ГКС (группа С).

ТАБЛИЦА 2. АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ 10% ЭЛОАМИНА (1000 МЛ)

Изолейцин	3,5 г
Лейцин	6,3 г
Лизин	6,5 г
Метионин	1,9 г
Фенилаланин	4,5 г
Треонин	4,2 г
Валин	1,5 г
Аргинин	6,2 г
Гистидин	8,0 г
Аланин	6,0 г
Глицин	15,5 г
Пролин	6,3 г
Серин	8,0 г
Тирозин	4,7 г
Аспаргиновая кислота	2,1 г
Ацитилцистеин	1,414 г
Глутаминовая кислота	9,3 г
Орнитин	2,5 г
Общее содержание аминокислот	100 г
Общее содержание азота	15,58 г
Энергетическая ценность	1600 кДж (400 ккал)

Между группами не наблюдалось достоверных различий в энергетической и питательной ценности проводимой нутриционной поддержки (табл. 3). Также не было достоверных различий в оценке эффективности энтерального питания и оценке по шкале SOFA во все дни исследования.

Параметры гомеостаза глюкозы. Уровни глюкозы в крови натошак на 4 и 8 дни исследования не различались внутри и между группами пациентов (табл. 4,5).

В группе С секреция инсулина, измеряемая по уровню С-пептида натошак, была значительно выше спустя 8 дней по сравнению с 4 днем исследования ($p=0,004$). Этого не наблюдалось в группе АГ. На 4 сутки между группами не было достоверных различий в секреции инсулина, а на 8 сутки в группе С данный показатель был достоверно выше ($p=0,026$).

На 4-е сутки исследования натошачевая инсулинорезистентность не различалась между группами ($p=0,08$), в то время как на 8 день данный показатель был достоверно ниже в группе АГ ($p=0,015$). Снижение чувствительности к инсулину в группе С на 8-ой день исследования по сравнению с 4-ым днем было статистически достоверным ($p<0,001$).

Общий период эугликемической гиперинсулинемической фиксации уровня глюкозы обычно составлял 180 минут и варьировал от 90 до 240 минут. На 4-е сутки исследования инсулин-опосредованная утилизация глюкозы была выше в группе АГ ($p=0,044$). На 8 день исследования у пациентов, получавших аланил-глутамин, данный показатель был также выше, чем у пациентов контрольной группы ($p<0,001$). Ухудшение утилизации глюкозы среди пациентов контрольной группы на 8 день по сравнению с 4 днем исследования было статистически достоверным ($p<0,001$). В группе АГ не было обнаружено достоверных различий.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые изучалось влияние глутамина на инсулинорезистентность у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Исследование продемонстрировало, что стандартная питательная поддержка сопровождается ухудшением показателей инсулинорезистентности в течение первой недели критического состояния, в то время как внутривенное введение глутамина способно предотвратить данную тенденцию.

Травма и другие критические состояния характеризуются гипергликемией, повышением концентрации свободных жирных кислот и высоким уровнем катаболизма белков, что отчасти обусловлено подавлением секреции инсулина в шоковой фазе и позже инсулинорезистентностью, сопровождающейся высоким уровнем цитокинов и катаболических гормонов кортизола, глюкагона и катехоламинов. Наблюдаемое повышение инсулинорезистентности на 8-ой день по сравнению с контрольной группой объяснимо с позиций патофизиологии и согласуется с предыдущим опытом [38]. Мы исследовали пациентов в ост-

рую фазу критического состояния, когда распад белка и энергозатраты постоянно повышались в обеих группах. Интересно, что скорость катаболизма белка у пациентов из группы АГ не отличалась от таковой в контрольной группе в течение всего периода исследования, тем не менее, глутамин, вероятно, уменьшает гиперметаболизм, сглаживая повышение энергозатрат. Данный эффект сопровождается положительным влиянием на чувствительность к инсулину, что подтверждается не только увеличением потребления глюкозы во время искусственной гиперинсулинемии (эугликемическая гиперинсулинемическая фиксация уровня глюкозы), но повышением уровня окисленных субстратов (табл. 3) и более низкой концентрацией глюкозы и инсулина в крови пациентов из группы АГ.

ТАБЛИЦА 3. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ГРУПП

Группы	Показатели	3	4	5	6	7
Энергия кДж/кг/ в сутки						
С	Потребление	72±24	90±29	90±28	103±26	104±21
АГ	Потребление	72±29	89±24	90±23	101±30	103±18
С	Затраты	107±11	113±10	117±17	123±14	126±11
АГ	Затраты	104±17	111±18	119±19	123±17	120±15 ^a
Глюкоза г/кг/ в сутки						
С	Доставка	2,7±0,7	3,2±0,6	3,0±0,4	3,4±0,5	3,0±0,5
АГ	Доставка	2,7±0,4	3,0±0,5	2,8±0,7	3,1±0,6	3,1±0,5
С	Утилизация	0,6±0,2	0,6±0,2	0,8±0,3	0,9±0,3	0,4±0,3
АГ	Утилизация	0,6±0,3	0,6±0,4	0,6±0,5	0,8±0,3	0,6±0,2
Аминокислоты к/кг/ в сутки						
С	Доставка	1,5±0,2	1,6±0,1	1,5±0,2	1,5±0,1	1,6±0,1
АГ	Доставка	1,5±0,2	1,5±0,1	1,5±0,1	1,6±0,2	1,5±0,1
С	Утилизация	1,3±0,1	1,8±0,1	2,0±0,1	2,4±0,1	2,5±0,2
АГ	Утилизация	1,7±0,1	1,9±0,1	2,0±0,2	2,5±0,2	2,8±0,2
Липиды г/кг/сутки						
С	Доставка	0,1±0,2	0,2±0,1	0,3±0,3	0,6±0,4	0,6±0,4
АГ	Доставка	0,1±0,2	0,2±0,4	0,4±0,3	0,7±0,3	0,6±0,4
С	Утилизация	2,6±0,4	2,9±0,5	2,4±0,5	2,2±0,3	2,6±0,4
АГ	Утилизация	1,9±0,7	1,8±0,6 ^a	1,8±0,5	1,9±0,5	1,8±0,6 ^a
Способ назначения	(% от общей энергет. ценности)					
С	Парентерально	99±5	98 ±7	98±10	99±9	99±10
АГ	Парентерально	98±10	97±8	98±8	99±10	99±12
С	Энтерально	1±10	2±8	2±8	1±9	1±7
АГ	Энтерально	2±11	3±9	2±9	1±8	1±7

^aДостоверные различия между группами, $p < 0,05$. Данные представлены в виде средних величин ± стандартное отклонение.

ТАБЛИЦА 4. СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ГРУПП

	Группа С	Группа АГ	Значение р
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	6,6±0,9;6,45;5,2; 8,6	6,9±1,3;6,35;4,9;9,9	0,84
4-е сутки	7,6±2,646,85;4,8;13,9	6,5±1,6;6,4;3,1;10,6	0,27
8-е сутки			
С-белок (ммоль/л) ^а			
4-е сутки	1,52±0,44;1,5;0,85;2,3	1,99±1,41;1,71;0,73;6,31	0,49
8-е сутки	2,04±0,63;2,1;1,06;4,04	1,54±0,52;1,43;0,92;3,2	0,026
Инсулинорезистентность	натощак (мкЕд/мг/кг)		
4-е сутки	5,5±4,5;5;1;21	6,1±2,4;6;3;13	0,084
8-е сутки	10,0±3,1;10;4;16	7,8±6,8;5,5;1;28	0,015
Утилизация глюкозы (мг/кг/мин)			
4-е сутки	1,9±0,6;1,87;0,65;3,4	2,4±0,7;2,3;1,2;3,8	0,044
8-е сутки	1,2±0,6;1,11;0,42;3,15	2,2±0,7;2,05;0,4;3,5	<0,001

^аКонцентрация в плазме. Данные представлены в виде средней величины ± стандартное отклонение; медианы; минимального и максимального значений.

Чтобы интерпретировать полученные результаты, мы в первую очередь попытались ответить на вопросы, можно ли снижение метаболизма глюкозы объяснить уменьшением мышечной массы и насколько эффекты глутамина обусловлены его влиянием на тощую массу тела. На первый взгляд, скорость распада белка показывает, что это не так. Первоначально 40% разница в инсулин-опосредованном потреблении глюкозы между группами не может быть вызвана соответствующим снижением тощей массы тела, так как это бы означало потерю более 10-12 кг мышечной массы за 4 дня исследования. Если 1г молекулярного азота соответствует 6,25 г белка, а последний на 20% составляет мышечную массу (примерно 80% мышечной массы приходится на воду), отрицательный азотистый баланс в обеих группах пациентов соответствует потере примерно 300 г тощей массы тела (расчет в соответствии с данными из табл. 3), т. е. массе, слишком незначительной для метаболического пространства глюкозы. Более того, пациенты в разных группах не отличались по скорости распада белка, таким образом, снижение тощей массы тела нельзя объяснить различной чувствительностью к инсулину, как предполагалось ранее.

Существует множество других возможных объяснений полученным результатам, но на основании нашего исследования невозможно их проверить. Например, вероятно, что глутамин повышает иммунитет, что ограничивает системную воспалительную реакцию. Известно, что цитокины влияют на чувствительность к инсулину [9, 10]. Мы ежедневно измеряли уровень С-реактивного белка, температуру тела, лейкоцитоз и оценивали пациентов по шкале SOFA

(данные не представлены) и не обнаружили различий между группами в данных показателях. Тем не менее, совершенно ясно, что это нельзя рассматривать в качестве доказательств отсутствия различий между группами по выраженности системного воспалительного ответа и уровню цитокинов. Глутамин может оказывать влияние на водный баланс клеток [39], ускорять экспрессию GLUT-4, регулировать гены, кодирующие инсулин-зависимые ферменты и прямо увеличивать влияние инсулина на многие регуляторные ферменты [11]. Метаболические изменения в группе АГ (т. е. более активное окисление углеводов, а не липидов) предполагает повышение чувствительности жировой ткани к инсулину, замедление липолиза и последующее увеличение утилизации глюкозы, опосредованное простым механизмом Randle [40].

ТАБЛИЦА 5. СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ

	Median		Differences			Значение p
	Day 4	Day 8	Minimum, Maximum; Median			
Глюкоза крови натощак						
Группа С, ммоль/л	6.45	6.85	-1.8,	7.2;	0.6	.18
Группа АГ, ммоль/л	6.35	6.4	-1.8,	1.8;	-0.4	.15
Концентрация С-пептида в плазме						
Группа С, мкмоль/л	1.5	2.1	-0.44,	1.88;	0.6	.004
Группа АГ, мкмоль/л	1.71	1.42	-4.11,	0.89;	0.04	.51
Fasting insulin resistance						
Группа С микроед • мг-1 • кг-1	5	10	-7,11;	4.5		<.001
Группа АГ микроед • мг-1 • кг-1	6	5.5	-5,20;	0.5		.67
Insulin-mediated glucose disposal						
Группа С, мг • кг-1 • мин-1	1.87	1.11	-1.94,	0.55;	0.605	<.001
Группа АГ, мг • кг-1 • мин-1	2.3	2.05	-1.8,	1.7;	-0.3	.27

Группа С – контрольная группа; группа АГ – группа аланила-глутамина

Нашу работу следует рассматривать в качестве пилотного исследования, привлекающего внимание к данной проблеме. Для детального изучения механизмов влияния глутамина на промежуточный метаболизм нутриентов у пациентов в критическом состоянии необходимы дальнейшие исследования с использованием меченных молекул. С клинической точки зрения наше исследование предлагает дополнительный метод улучшения метаболизма глюкозы. Положительные эффекты строгого контроля гликемии у пациентов в критических состояниях в настоящее время не подвергаются сомнению [41-45], и скорее именно уровень глюкозы, а не более высокая доза инсулина влияет на выживаемость пациентов [46]. Более того, профилактика снижения чувствительности к инсулину при помощи дополнительного введения глутамина в комбинации с инсулинотерапией может стать эффективным способом контроля уровня глюкозы у пациентов ОИТ. Мы также продемонстрировали, что простой метод измерения чувствительности к инсулину на основании уровня глюкозы и инсулина в крови натощак, дает практически такие же результаты, как и метод эугликемической ги-

перинсулинемической фиксации уровня глюкозы, даже в нестабильном состоянии пациентов ОИТ, что подтверждает данные более ранних исследований [43]. Эугликемическая гиперинсулинемическая фиксация уровня глюкозы является золотым стандартом измерения инсулинорезистентности, однако метод не удобен для пациента, занимает длительное время и требует наблюдения и участия опытного специалиста. Расчет инсулинорезистентности по уровню глюкозы и инсулина в крови натощак является простым способом и может применяться часто. Так как у пациентов общего профиля доказано существование значительной корреляция между чувствительностью к инсулину натощак и потреблением глюкозы у пациентов общего профиля [31, 36], наше исследование подтверждает справедливость этой связи при тяжелой сочетанной травме.

Заключение

Таким образом, парентеральное введение аланила-глутамина в дозе 0,4 г (что соответствует 0,28 г глутамина) на кг массы тела в сутки предотвращает снижение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы, наблюдаемое в контрольной группе, и предоставляет дополнительные возможности контроля уровня глюкозы у пациентов в критическом состоянии. Уровень инсулинорезистентности, рассчитанный по базальной концентрации глюкозы и инсулина в крови, коррелирует с результатами, полученными при использовании методики фиксации уровня глюкозы.

Благодарность

Мы выражаем благодарность профессору Ричарду Гриффитсу, Ливерпульский университет, Великобритания, за помощь в проведении исследования и ценные советы.

Литература

1. Howard JM: Studies of the absorption and metabolism of glucose following injury. *Ann Surg* 1955; 141:321-326
2. Black PR, Brooks DC, Bessey DC, et al: Mechanism of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982; 196:420-435
3. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, et al: Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979; 28:1031-1039
4. Tappy L, Cayeux MC, Schneider P, et al: Effects of lactate on glucose metabolism in healthy subjects and in severely injured hyperglycemic patients. *Am J Physiol* 1995; 268:E630-E635
5. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, et al: Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg* 1993; 159:593-599
6. Greisen J, Juhl CB, Grofte T, et al: Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001; 95:578-584
7. Shamon H, Hendler R, Sherwin RS: Synergistic interactions among anti-insulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:1235-1241
8. Frayn KN: Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986; 24:577-599
9. Cheung AT, Ree D, Kolls JK, et al: An in vivo model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced insulin resistance: Evidence for differential regulation of insulin signaling by TNF-alpha. *Endocrinology* 1998; 139:4928-4935
10. Peraldi P, Spiegelman B: TNF-alpha and insulin resistance: Summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998; 182:169-175
11. Garvey WT, Birnbaum MJ: Cellular insulin action and insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7:785-873
12. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17:107-124
13. Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98:75-84
14. Stehle P, Mertes N, Puchstein CH, et al: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989; 1:231-233
15. Hickson RC, Wegrzyn LE, Osborne DF, et al: Alanine-glutamine prevents muscle atrophy and glutamine synthetase induction by glucocorticoids. *Am J Physiol* 1996; 271: R1165-R1172
16. Jepson MM, Bates PC, Broadbent P, et al: A positive relationship between glutamine concentration and protein synthesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1988; 255: E166-E172
17. MacLennan P, Smith K, Weryk B, et al: Inhibition of protein breakdown by glutamine in perfused rat skeletal muscle. *FEBS Lett* 1988; 237:133-136
18. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, et al: Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: Influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002; 18:546-552
19. Calder PC: Glutamine and the immune system. *Clin Nutr* 1994; 13:2-8
20. Wilmore DW, Shabert JK: Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition* 1998; 14:618-620

21. Borel MJ, Williams PE, Jabbour K, et al: Parenteral glutamine infusion alters insulin mediated glucose metabolism. JPEN J Par-enter Enteral Nutr 1998; 22:280-285
22. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, et al: The Injury Severity Score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974; 14: 187-196
23. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS: Evaluating trauma care: The TRISS method. J Trauma 1987; 7:370-373
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-829
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure: The Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996; 22:707-710
26. McCowen KC, Khadhiar L, Bistrian BR: Hyperglycemia and blood sugar management: Implications for infection. In: From Nutrition Support to Pharmacologic Nutrition in the ICU. Pichard C, Kudsk KA (Eds). Berlin, Springer-Verlag, 2000, pp 338-347
27. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al: Gastric mucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992; 339:195-199
28. Jolliet P, Pichard C, Biolo G, et al: Enteral nutrition in intensive care patients: A practical approach. Intensive Care Med 1998; 24: 848-859
29. Muller TF, Muller A, Bachem MG, et al: Immediate metabolic effects of different nutritional regimes in critically ill medical patients. Intensive Care Med 1995; 21:561-566
30. Lewis GF, Vranic M, Harley P, et al: Fatty acids mediate the acute extrahepatic effects of insulin on hepatic glucose production in humans. Diabetes 1997; 46:1111-1119
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28:412-419
32. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: The glucose clamp technique: a method for the quantification of beta cell sensitivity to glucose and of tissue sensitivity to insulin. Am J Physiol 1979; 237:E214-E223
33. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, et al: Continuous infusion of glucose with model assessment: Measurement of insulin resistance and beta cell function in man. Diabetologia 1985; 28:401-411
34. White RH, Frayn KN, Little RA, et al: Hormonal and metabolic responses to glucose infusion in sepsis studied by the hyperglycemic glucose clamp technique. JPEN J Par-enter Enteral Nutr 1987; 11:345-353
35. Thiebaud D, Jacot E, DeFronzo RA, et al: The effect of graded doses of insulin on total glucose disposal, glucose oxidation and glucose storage in man. Diabetes 1982; 31: 957-963
36. Reeves WG: Insulin antibody determination: theoretical and practical consideration. Diabetologia 1983; 24:399-403
37. Beischer W, Keller L, Maas M, et al: Human C-peptide: Part I. Radioimmunoassay. Klin Wochenschr 1976; 54:709-715
38. Van Den Berghe G: Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. Crit Care Clin 2002; 18:509-528
39. Roth E, Oehler R, Manhart N, et al: Regulatory potential of glutamine: Relation to glutathione metabolism. Nutrition 2002; 18: 217-221
40. Randle PJ, Garland PB, Hales CN: The glucose fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1:785-789
41. Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ 1997; 314:1512-1515
42. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonawno FS, et al: Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 2005; 33: 1603-1609
43. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, et al: Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. J Trauma 2001; 51:540-544
44. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359-1367
45. Carter EA: Insulin resistance in burns and trauma. Nutr Rev 1998; 56:S170-S176
46. Van Den Berghe G: Insulin therapy for the critically ill patient. Clin Cornerstone 2003; 5:56-63

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ РАСТВОР (7,2%) ХЛОРИДА НАТРИЯ В КОМБИНАЦИИ С 6% ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛОМ СНИЖАЕТ ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ И УЛУЧШАЕТ ГЕМОДИНАМИКУ У СТАБИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ: ДАННЫЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Г. Бентсен, Г. Брейвик, Т. Лундар, А. Стубоу, (Осло, Норвегия).

Цель: сравнить влияние болюсной инфузии гидроксиэтилкрахмала на основе гипертонического хлорида натрия с эффектами физиологического раствора (плацебо) на внутричерепное давление (ВЧД) и церебральное перфузионное давление (ЦПД) у пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием (САК).

Структура и условия исследования: Проспективное, рандомизированное, слепое плацебо-контролируемое исследование на базе университетской клиники.

Пациенты: всего в исследование включено 22 пациента со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием и стабильным ВЧД в пределах 10-20 мм рт ст, находящихся на ИВЛ.

Вмешательства: в соответствии с двумя протоколами лечения в течение 30 минут выполнялась инфузия 6% гидроксиэтилкрахмала на основе 7,2% хлорида натрия 0,5/200 (HSS) или обычного физиологического раствора (ФР) в дозе 2мл/кг и в течение следующих 180 минут оценивались эффекты инфузионной терапии.

Основные результаты: среднее изменение ВЧД после выполнения инфузии (Δ ВЧД), рассчитанное с учетом всех наблюдений, в группе HSS составило $-3,3 \pm 2,6$ мм рт ст, а в группе физиологического раствора (ФР) $-0,3 \pm 1,3$ мм рт ст. Средняя разница между группами (HSS–ФР) составила -3 мм рт ст (95% доверительный интервал $-4,9$ до $-1,1$; $p=0,004$). Пиковое изменение ВЧД после инфузии HSS в среднем составляло $-5,6$ (от $-0,8$ до $-12,2$) мм рт ст, и наблюдалось спустя 64 (от 40 до 115) минуты. Среднее различие в Δ ВЧД между группами (HSS–ФР) равнялось $5,4$ мм рт ст (95% доверительный интервал $2,2$ – $8,6$; $p=0,002$), а среднее различие в динамике сердечного индекса (измеряемого по площади под кривой) в течение всего периода исследования составляло $0,2$ л/мин/м² (95% доверительный интервал $0,03$ – $0,4$; $p=0,25$).

Заключение: данное плацебо-контролируемое исследование показало, что у пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием и изначально нормальным или умеренно повышенным ВЧД инфузия HSS в дозе 2 мл/кг значительно снижает ВЧД и повышает ЦПД. Максимальный эффект наблюдался спустя период, в два раза превышающий время инфузии (30 минут). Кроме того, описанная инфузионная терапия в группе HSS сопровождалась положительным влиянием на центральную гемодинамику в виде увеличения сердечного индекса.

Ключевые слова: отек мозга, гипертонические растворы, внутричерепная гипертензия, внутричерепное давление, кристаллоиды, гипертонический, субарахноидальное кровоизлияние.

Гипертонические солевые растворы являются альтернативой маннитола в терапии состояний, сопровождающихся внутричерепной гипертензией [1,2]. Повторное введение маннитола связано с развитием таких неблагоприятных эффектов, как острая почечная недостаточность [3-5], гиповолемия [3, 5, 6] и рикошетное повышение внутричерепного давления (ВЧД) [2,7-11]. Многими клиническими исследованиями было показано, что гипертонический раствор снижает выраженность внутричерепной гипертензии [12-17]. Результаты большинства исследований, сравнивающих гипертонический раствор с маннитолом, были в пользу первого [18-22].

Одно из ограничений данных исследований состояло в отсутствии контрольной группы, пациенты которой получают плацебо, таким образом, невозможно доказать, насколько наблюдаемый эффект связан с влиянием гипертонического раствора. Осмотерапия часто назначается пациентам, находящимся в нестабильном состоянии. Однако при опасно высоком ВЧД использование плацебо выходит за рамки этических норм. Ранее в проспективном исследовании у пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием (САК) при ВЧД >20 мм рт ст мы продемонстрировали, что инфузия гипертонического раствора натрия хлорида вызывает снижение ВЧД со среднего уровня в 25 мм рт ст до 11 мм рт ст [23]. Мы также наблюдали увеличение церебрального перфузионного давления (ЦПД). Данное исследование проводилось в условиях ОИТ, где осуществлялся постоянный мониторинг жизненноважных функций. Все другие факторы, влияющие на ВЧД и ЦПД во время исследования поддерживались на стабильном уровне. Цель настоящего исследования – подтвердить описанные наблюдения среди пациентов, которые до включения в исследование находились в стабильном состоянии, и сравнить гипертонический раствор с раствором, который не оказывает влияние на ВЧД и ЦПД. Настоящее исследование также нацелено на определение времени развития максимального эффекта при инфузии гипертонического раствора.

Пациенты и методы

Наше исследование проводилось в единственном центре – отделении интенсивной терапии университетской клиники, в которой в течение года получают лечение около 170 пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием (САК). Протокол исследования было одобрен этическим комитетом по контролю медицинских исследований и Норвежским медицинским агентством. На момент включения у всех пациентов отсутствовало сознание. Поэтому, согласно Хельсинской декларации, тщательная оценка риска и возможного положительного эффекта назначения препарата приобрела особое значение. Выполнив обзор литературных данных, мы сделали вывод о том, что введение исследуемого препарата сопровождается минимальным риском неблагоприятных эффектов. Обнадеживающие клинические результаты его применения оправдывают дальнейшие клинические исследования на популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии. Информированное согласие в нашей ситуации невозможно получить непосредственно от пациентов. В соответствии с законодательством Норвегии согласие на участие пациента в медицинском исследовании могут дать представители пациента. Таким образом, с разрешения наших этических комитетов, ближайшие родственники при посещении ОИТ получали устную и письменную информацию об исследовании.

Протокол исследования. Исследование подразумевает отказ от осмотерапии в группе плацебо. Поэтому мы не могли включить в исследование пациентов целевой популяции, а именно пациентов с ВЧД >20-25 мм. рт ст, что было бы нарушением этических норм. Поэтому в исследование были включены пациенты с острым спонтанным САК и ВЧД в пределах 10-20 мм рт ст. Кроме перечисленных, мы определили следующие критерии включения: возраст старше 18 лет, ИВЛ, седативная терапия, стабильные показатели гемодинамики и уровень натрия ниже 160 ммоль/л. Если пациенты соответствовали критериям включения, они случайно распределялись в группы физиологического раствора (группа ФР) и гидроксипропилкрахмала на основе гипертонического раствора (группа HSS) в соответствии с рандомизационным списком, полученным с использованием компьютерной программы. В обеих группах раствор в дозе

2 мл/кг в течение 30 минут вводился в центральный венозный катетер при помощи инфузионной помпы. Пациенты в группе плацебо получали 0,9% раствор хлорида натрия и 6% гидроксипропилкрахмал 0,5/200 на основе 7,2% гипертонического раствора (HyperHAES, Fresenius Kabi AG). Период наблюдения начинался за 10 минут до начала инфузии и продолжался в течение 220 минут. ВЧД выше 20 мм рт ст и ЦПД ниже 60 мм рт ст были приняты в качестве критериев начала экстренных лечебных мероприятий. В отсутствие перечисленных критериев во время периода наблюдения параметры ИВЛ, скорость введения вазопрессорных, седативных препаратов, анальгетиков, инфузионных растворов сохранялись на прежнем уровне, кроме того, мы не изменяли сопротивление внешнего дренажа желудочков мозга и не производилось какой-либо стимуляции или изменения положения пациента.

Сбор данных. ВЧД (устройство для измерения давления в паренхиме мозга, Codman, Raynham, MA), ЦПД, ЧСС, АД и ЦВД (за ноль принималось давление в правом предсердии сердца), а также кислородная сатурация периферической крови (Siemens AG, Munich, Germany) регистрировались автоматически каждые 30 секунд (LabView, National Instruments, Austin, TX). Врачи, осуществляющие контроль в период наблюдения, вручную удаляли ложные значения АД, что обычно отражалось на 3 последовательных измерениях (90 секунд). Мониторинг интрапаренхиматозного ВДЧ рутинно применяется в нашей клинике у пациентов с тяжелым спонтанным САК. Это позволяет проводить длительный мониторинг ВЧД и ЦПД при применении наружного дренирования желудочковой системы мозга (НЖД), даже в ситуациях, когда катетер НЖД заблокирован сгустками крови. В рамках данного исследования не применялись никакие дополнительные датчики. Газы артериальной крови, pH, уровень гемоглобина и натрия (ABL 725, Radiometer, Denmark) измерялись до и спустя 30, 90 и 210 минут после начала инфузии. В те же моменты времени при помощи системы PiCCO (Pulsion Medical System, Munich, Germany) регистрировались сердечный индекс, внутригрудной объем крови, внесосудистая вода легких [24, 25]. Катетеры устанавливались в бедренную артерию и внутреннюю яремную или подключичную вены.

Первичные параметры исхода. В нашем исследовании в качестве первичных параметров исхода оценивались: 1) изменение ВЧД; 2) разница между группами в Δ ВЧД, рассчитываемое как среднее значение от всех измерений периода наблюдения у каждого пациента; 3) разница между группами в максимальном Δ ВЧД.

Вторичные параметры исхода. В качестве вторичных параметров исхода оценивались: 1) изменение ЦПД; 2) изменение сердечного выброса, внутригрудного объема крови, внесосудистой воды легких; 3) изменения уровня натрия.

Рассчитанное количество пациентов, необходимое для достижения целей исследования. Размер исследования рассчитывался на основании различий между группами в максимальном эффекте на ВЧД. Мы определили разницу в 4 мм рт ст. как клинически значимую для наших пациентов с указанными выше пределами ВЧД. При величине стандартного отклонения 2, мы должны включить по 10 пациентов в каждую группу, чтобы достичь 90% мощности исследования с вероятностью альфа ошибки до 1%.

Рандомизация. Специалист, не участвующий в других этапах исследования, подготовил с использованием компьютерной программы рандомизационный список с различными размерами блоков – по 4 и 6. Врачам, осуществляющим скрининг пациентов, не был известен метод рандомизации и размер блоков. Имя группы, куда распределялся каждый пациент, хранилось в запечатанном конверте с порядковым

номером. Для того, чтобы избежать предвзятости со стороны врачей, выполняющих скрининг, конверты вскрывались после принятия решения о включении пациента в исследование и внесения исходных данных пациента в протокол исследования. Никто из включенных в исследование пациентов в последующем не был исключен из анализа. Рандомизационный код стал известен только после завершения исследования и ввода всех данных.

Статистика. Среднее значение каждого параметра, фиксируемого в течение 5 минут до начала инфузии, принималось за исходное значение. Для данных, полученных при автоматическом измерении каждые 30 секунд, средние значения всех 5-минутных циклов измерения за период наблюдения 210 минут использовались для последующего анализа. Согласно рекомендациям Matthews по статистической обработке данных серийных измерений [26], для расчета средних изменений в течение всего периода наблюдения у каждого пациента мы рассчитали площадь под кривой различных переменных и выполнили стандартизацию по продолжительности исследования (210 минут). Для переменных с постоянными временными интервалами между успешными измерениями использовалось простое среднее значение измерений. Для оценки различий между группами применялся непарный тест Стьюдента с поправкой Welch при сравнении неравных рядов данных или тест Манна-Уитни для непараметрических переменных (nStat version 3.05, GraphPad Software, San Diego, CA).

Результаты

С апреля 2002 года по октябрь 2004 в исследование были включены 22 пациента с острым спонтанным САК – по 11 в каждой группе. У 21 пациента причиной САК был разрыв аневризмы и у одного пациента – веретенообразная дилатация левой позвоночной артерии. За исключением этого случая, у остальных пациентов выполнялось клипирование или эмболизация аневризмы (табл. 1). Все пациенты находились на ИВЛ, получали нимодипин и, за исключением одного пациента, вазопрессоры. У большинства пациентов осуществлялось наружное дренирование желудочковой системы мозга (НЖД) (т. е. дренирование одного или обоих боковых желудочков мозга). До включения в исследование гемодинамика и ВЧД находились на стабильном уровне. Между группами не было значимых различий в демографических показателях (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, велись в соответствии с принципом «intention-to-treat» (это означает, что если пациент был включен в исследование, но по каким-либо причинам произошло невыполнение протокола терапии, его данные не должны исключаться из анализа). Никто из пациентов, включенных в исследование, в последствии не был исключен из анализа. Один пациент в группе ФР потребовал выполнения экстренных мероприятий спустя 96 минут после начала инфузии вследствие повышения ВЧД и снижения ЦПД. Этому пациенту вводился гипертонический раствор хлорида натрия в дозе 2 мл/кг в течение 20 минут, после чего ВЧД снизилось с 24 до 13 мм рт ст и оставалось стабильным в течение 3 часов. ЦПД повысилось выше уровня 60 мм рт ст, который являлся пороговым для начала экстренных мероприятий. В данном случае мы не экстраполировали значения ВЧД и ЦПД, полученные от начала инфузии до 96 минуты, на оставшийся период наблюдения. Вместо этого, значения переменных, полученных в период с 97 по 210 минуты, мы сравнивали с исходными значениями до начала инфузии. Только 5 из 946 плановых измерений различных параметров были несостоятельны вследствие технических проблем. Вместо недостающих данных были подставлены средние значения предыдущих и последующих измерений.

Динамика ВЧД. Снижение ВЧД ниже исходного уровня, измеряемое как среднее Δ ВЧД во время периода исследования, было значительно выше в группе HSS по сравнению с группой ФР ($p=0,004$) (табл. 2). Динамика данного показателя показана на рисунке 1. В группе HSS среднее значение максимального изменения ВЧД по сравнению с базальным уровнем составило -5,6 (от -0,8 до -12,2 мм рт ст), которое наблюдалось в среднем спустя 64 минуты (от 40 до 115 мин) после начала инфузии. График, представленный на рисунке 1, демонстрирует, что в группе ФР динамика ВЧД незначительна. Средний уровень ВЧД в течение последних 5 минут исследования все еще сохранялся на уровне ниже исходных значений у 8 из 11 пациентов группы HSS. У оставшихся 3 пациентов среднее Δ ВЧД находилось в пределах 0 - +1 мм рт ст (по сравнению с исходным уровнем).

Динамика ЦПД. Среднее Δ ЦПД в течение периода исследования было значительно выше в группе HSS ($p=0,002$) (табл. 2, рис. 2). Среднее ЦПД в группе HSS было на 5,6 мм выше исходного уровня, в то время как ВЧД снизилось на 3,3 мм рт ст. Это демонстрирует, что HSS влияет на артериальное давление. После инфузии HSS среднее АД (САД) повысилось на 2,3 мм рт ст, однако не найдено статистически достоверных различий данного показателя с динамикой САД в группе ФР. Также не было обнаружено различий в ЧСС (табл. 2).

Динамика сердечного индекса (СИ), индекса внутригрудного объема крови (ВГОКИ), и индекса внесосудистой воды легких (ВСВЛИ). Измерение данных показателей выполнялось до введения раствора, на 30, 90 и 210 минуты после начала инфузии. Между группами не было найдено достоверных различий в исходном уровне данных показателей (табл. 2). В группе HSS после инфузии раствора наблюдалось увеличение СИ. Δ СИ по сравнению с исходным значением, рассчитанная как площадь под кривой, деленная на 210 минут, на 0,2 л/мин/м² выше данного показателя в группе ФР (табл. 2). Это различие статистически достоверно. Учитывая небольшое число измерений, мы не можем делать каких-либо выводов о времени развития максимального эффекта на СИ, однако мы наблюдали пиковое изменение СИ, выполняя измерение на 30-ой минуте. В данный момент времени в группе HSS Δ СИ составила 0,5 (от -0,1 до 1,5) л/мин/м². Между группами не было достоверных различий как в исходных значениях ВГОКИ и ВСВЛИ, так и в динамике данных показателей (табл. 2).

Динамика концентрации ионов натрия. В группе HSS на исходный момент средняя концентрация натрия составила 148 (от 139 до 157) ммоль/л, а в группе ФР – 145 (от 141 до 151) ммоль/л. Средняя разница между группами составила 3,0 ммоль/л (95% доверительный интервал от -1,2 до 7,2 ммоль/л, $p=0,15$). В течение периода исследования в группе ФР не было обнаружено достоверных изменений в уровне натрия. В группе HSS максимальное повышение концентрации натрия составило 5,6 (от 4 до 7) ммоль/л и наблюдалось при измерении на 30 минуте (т. е. в конце инфузии исследуемого препарата). В конце периода наблюдения (210 минут спустя начала инфузии) уровень натрия был на 3,3 (от 1 до 5) ммоль/л выше исходного значения. Динамика уровня натрия (максимальное изменение и различие в конечный момент времени) были статистически достоверными ($p<0,0001$). Максимальный уровень осмолярности составил 332 мОсм/кг.

Динамика показателей НЖД. За исключением 3 пациентов, во всех остальных случаях осуществлялось продолжительное НЖД в течение часа до начала инфузии, при этом между группами отсутствовала разница в показателях НЖД. Средняя скорость оттока ликвора в группе HSS составила 12,5 (от 5 до 28) мл/час по сравнению с 12,2 (от 2 до 25) мл/час в группе ФР. Среднее различие составило 0,3 мл/ч и не являлось

статистически значимым (95% доверительный интервал от – 6,6 до 7,2 мл, $p=0,93$). В группе HSS в течение первого часа после начала инфузии скорость истечения ликвора была на 8,2 (95% доверительный интервал от 13,9 до 2,5; $p=0,008$) мл/ч ниже по сравнению с исходным уровнем. В группе ФР наблюдалось менее значимое снижение. Среднее различие в Δ скорости истечения ликвора между группами составило 6,3 (95% доверительный интервал от 11,5 до 1,1; $p=0,02$) мл/ч.

Нарушение протокола. У пятого пациента группы HSS исходный уровень ВЧД равнялся 16 мм рт ст и в период наблюдения оставался стабильным ± 1 мм рт ст. Два дня спустя мы обнаружили, что у аппарата, измеряющего ВЧД, смещен нулевой уровень. Действительное ВЧД было на 15 мм рт ст ниже. Поэтому мы заподозрили, что у данного пациента ВЧД на момент включения в исследование могло быть значительно ниже 10 мм рт ст, возможно близким к нулю. Если так, данный пациент не подходил под критерии включения в исследование. Тем не менее, данные этого пациента не исключались из анализа в соответствии с принципом «главное – лечение пациента». Если бы мы исключили описанные данные из анализа «по протоколу», это привело бы к увеличению статистической значимости результатов, так как пациент не ответил на инфузию HSS.

Обсуждение

Сравнивая эффекты инфузии 2 мл/кг 6% гидроксипропилкрахмала на основе 7,2% гипертонического раствора (HSS) и физиологического раствора хлорида натрия (ФР) в условиях, приближенных к лабораторным, наше исследование подтвердило способность HSS снижать ВЧД и повышать ЦПД при САК. В группе ФР все измеряемые показатели в течение 210 минут наблюдения колебались около исходного уровня, за исключением одного случая у пациента, который потребовал выполнения экстренных мер. Это подтверждает стабильность состояния пациентов, включенных в исследование, и правомерность дизайна нашей работы, который позволяет сделать вывод, что статистически достоверный эффект на ВЧД, ЦПД и СИ в группе HSS может быть обусловлен инфузией гипертонического раствора. Дизайн исследования предполагает, что пациенты в исследуемой популяции имеют нормальный или умеренно повышенный уровень ВЧД. Это являлось необходимым условием проведения плацебо-контролируемого исследования. В клинических условиях данные пациенты не являются кандидатами для проведения осмотерапии. На основной вопрос о правомерности экстраполяции результатов нашего исследования на пациентов с тяжелой внутричерепной гипертензией при САК мы отвечаем положительно. Данные настоящего исследования согласуются с результатами опубликованного нами неконтролируемого исследования [23]. В этом исследовании мы проводили наблюдения в течение такого же периода 210 минут и установили те же критерии включения пациентов с одним отличием – исходное ВЧД должно было превышать 20 мм рт ст. Временные показатели динамики ВЧД во многом совпадали в этих двух исследованиях. В настоящем исследовании абсолютное снижение ВЧД после инфузии HSS было менее выраженным – среднее значение максимального Δ ВЧД составило 5,6 мм рт ст, в то время как в предыдущем исследовании этот показатель равнялся 14,3 мм рт ст. Данное различие скорее всего связано с низким исходным ВЧД в настоящем по сравнению с предыдущим исследованием. ВЧД в пределах от 10 до 20 мм рт ст находится за пределами крутой части кривой, описывающей зависимость между внутричерепным давлением-объемом. Поэтому такие же изменения объема мозговой ткани сопровождаются менее выраженным снижением ВЧД по сравнению с тем, которое наблюдается при исходном ВЧД выше 20 мм рт ст. Настоящее плацебо-контролируемое исследование ясно описывает эффекты

HSS. Работа значительно усилила наши предыдущие выводы, полученные на соответствующей популяции пациентов, позволила оценить размер ожидаемого эффекта для клинической практики [23].

В настоящем исследовании максимальный эффект HSS наблюдался в среднем спустя 64 минуты после начала инфузии. В предыдущем исследовании инфузия препарата осуществлялась за 20 минут и пиковый эффект наблюдался в среднем спустя 40 минут после начала инфузии. В недавно проведенном исследовании Battison et al. [21], включавшем пациентов с травматическим поражением головного мозга, изучались эффекты инфузии (за 5 минут) 100 мл 7,5% гипертонического раствора натрия хлорида/6% декстрана по сравнению с маннитолом. Точное время максимального снижения ВЧД не приводилось, но исходя из приложенного графика можно сделать вывод, что максимальный эффект развивался между 20-ой и 30-й минутами после начала инфузии. Таким образом, влияние препарата не осуществляется моментально, в отличие от эффекта изменения PaCO_2 . Это является аргументом в пользу предположения о том, что осмотический эффект является основным фактором развития эффекта в целом [27, 28].

Продолжающееся НЖД, которое осуществлялось у 10 из 11 пациентов группы HSS, вероятнее всего уменьшало выраженность изменений ВЧД. Инфузия HSS сопровождалась снижением объема истечения ликвора, вероятно, вследствие снижения ВЧД. Возможно также и другое объяснение. Доказано, что маннитол снижает продукцию цереброспинальной жидкости [29, 30], но в литературе мы не нашли прямых указаний на то, что эффект гипертонического раствора обусловлен влиянием на образование ликвора. Тем не менее, непрямой эффект HSS на образование ликвора может быть вызван повышением осмолярности сыворотки крови. Описанный эффект был продемонстрирован на примере глицина [31].

Были ли дизайн исследования и объем исследуемых растворов адекватными? В качестве плацебо мы выбрали физиологический раствор. Он, конечно, также обладает слабыми гипертоническими свойствами – концентрация ионов натрия составляет 154 ммоль/л. Учитывая, что нормальный уровень натрия в сыворотке крови равен 140 ммоль/л, это мешает восприятию физиологического раствора в качестве «плацебо». Но мы решили, что физиологический раствор является более подходящим для нашего исследования препаратом, чем слегка гипотонический раствор, такой как Рингер-лактат, по сравнению с которым эффект HSS был бы еще более выражен. В ходе проведения исследования выяснилось, что в обеих группах исходный уровень натрия был слегка повышен – 148 и 145 ммоль/л. Это означает, что в данных условиях физиологический раствор по свойствам еще теснее приближается к плацебо. Растворы ГЭК и декстрана на основе 7,2% и 7,5% раствора хлорида натрия широко исследовались в рамках малообъемной реанимации [32]. Обычно изучалось инфузия в объеме 4 мл/кг. Данная доза считалась безопасной. На основании данных предыдущего исследования, мы предположили, что 2 мл/кг – достаточная доза для отчетливого эффекта на ВЧД, которая в то же время не будет сопровождаться увеличением концентрации ионов натрия более чем на 5-6 ммоль/л. Мы также не согласны с тем, что различия между отдельными пациентами уменьшились при расчете объема препарата исходя из массы тела по сравнению с введением фиксированного объема препарата. Например, нам было важно использовать те же дозы, что и в предыдущем нашем исследовании [23]. На основании результатов того исследования, в настоящее время мы рекомендуем дозу начального болюсного введения 7,2% HSS менее 2 мл/кг, чтобы не создавать более значительные, чем необходимо колебания ВЧД и не исчерпать терапевтические возможности гипертонического раствора.

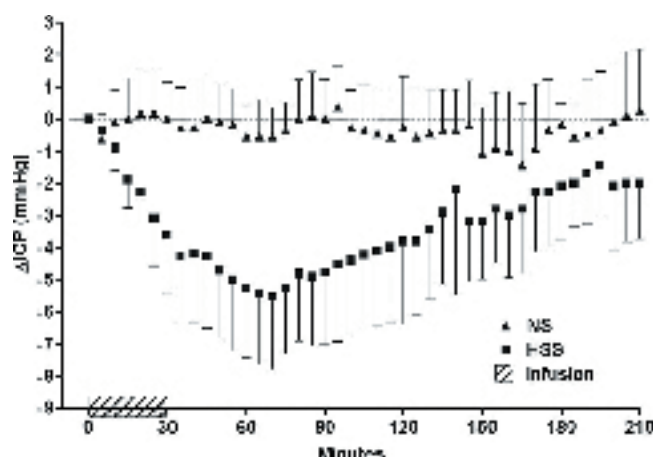


Рисунок 1. Динамика внутричерепного давления (ICP). Каждая точка представляет среднее значение переменной за предыдущие 5 минут, планки погрешности указывают 95% доверительный интервал. HSS – группа 6% ГЭК на основе 7,2% хлорида натрия; NS – группа физиологического раствора. Infusion - в/в введение.

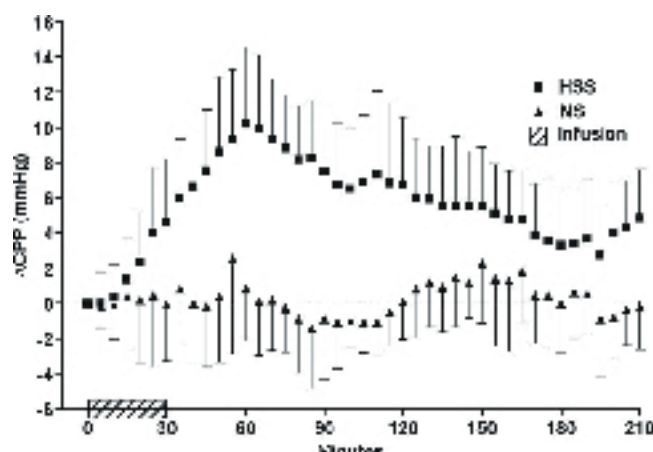


Рисунок 2. Динамика церебрального перфузионного давления (СРР). Каждая точка представляет среднее значение переменной за предыдущие 5 минут. HSS – группа 6% ГЭК на основе 7,2% хлорида натрия; NS – группа физиологического раствора.

Мы нашли только 2 опубликованных исследования, сравнивающих гипертонический раствор с физиологическим раствором в качестве плацебо у пациентов с повышенным уровнем ВЧД. Оба были выполнены на детской популяции пациентов с травмой головного мозга. Fisher et al. [33], сравнивая болюсное введение 3% раствора хлорида натрия с плацебо, продемонстрировали снижение ВЧД в группе гипертонического раствора. Samma et al. [34] изучили эффекты 1,7% раствора хлорида натрия по сравнению с раствором Рингер-лактат, инфузия которых осуществлялась в течение 72 часов с коррекцией терапии в группе гипертонического раствора по уровню натрия в крови в пределах 145-150 ммоль/л. Авторы наблюдали снижение показателей ВЧД, частоты осложнений и потребности в хирургическом вмешательстве в группе гипертонического раствора. Simma et al. [34] использовали в своем исследовании модель, сильно отличающуюся от модели нашего исследования, в то время как работа Fisher et al. [33] имеет с нашей моделью больше общего. Также выполнялось болюсное введение препарата и его влияние отслеживалось в течение 2 часов. В группе гипертонического раствора авторы продемонстрировали достоверную динамику ВЧД с 19,9 до 15,8 мм рт ст в течение периода наблюдения. Это соответствует нашим наблюдениям: в группе HSS Δ ВЧД составила -3,3 мм рт ст, хотя в нашем исследовании исходное ВЧД,

осмотическая нагрузка и время инфузии препаратов было меньше. Кроме того, нельзя не учитывать различия между детьми и взрослыми пациентами, а также травматическим повреждением головного мозга и САК. В нашем исследовании мы описали хронологические показатели динамики ВЧД и ЦПД, что не было сделано в предыдущих исследованиях, кроме того, наши данные содержат более детальную информацию о гемодинамических эффектах.

Исходная концентрация натрия в крови была повышена в обеих группах. Это, скорее всего, вызвано использованием физиологического раствора в качестве стандартной терапии у пациентов с внутримозговой патологией, которая проводилась до включения пациента в исследование. Наши пациенты не получали терапии, направленной на снижение волемической нагрузки. Это подтверждается нормальным уровнем ВГОКИ на момент включения пациентов в исследование (табл. 2) Изменения концентрации натрия носят обратный по отношению к динамике ВЧД характер. Мы наблюдали это как в настоящем, так и в более раннем нашем исследовании. После первоначального повышения, вызванного инфузией HSS, уровень натрия снижался до исходного уровня. Это означает, что имеет смысл медленное продолжительное введение HSS после первоначального болюса для поддержания повышенной концентрации натрия в сыворотке крови. Используя данную методику можно ожидать, что желаемый эффект на ВЧД будет сохраняться в течение более длительного периода. Действительно, были опубликованы хорошие результаты продолжительной инфузии гипертонического раствора у детей с травмой головного мозга [16, 34]. С другой стороны, опубликовано исследование, свидетельствующее о неблагоприятных эффектах профилактической инфузии гипертонического раствора у взрослых пациентов с травмой головы [35]. Результаты противоречат друг другу, кроме того, ни одно из перечисленных исследований не включало пациентов с САК. При САК с ограниченным ишемическим повреждением головного мозга, повреждение гематоэнцефалического барьера менее выражено, поэтому данные пациенты являются лучшими кандидатами для проведения осмотической терапии, чем пациенты с распространенным повреждением гематоэнцефалического барьера. Вазоспазм при САК является дополнительным показанием к инфузии гипертонического раствора. Suares et al. [36] опубликовали данные ретроспективного исследования пациентов с гипонатриемией и вазоспазмом после САК. Определение динамики ВЧД не являлось целью данного исследования, и авторы лишь сделали вывод о безопасности инфузии гипертонического раствора. Тем не менее, вопрос о преимуществах болюсного введения или продолжительной инфузии препарата остается без ответа.

Гиповолемия является одним из возможных неблагоприятных эффектов маннитолла. Применение HSS не сопровождается ухудшением гемодинамики. Так у пациентов группы HSS введение препарата не привело к изменению ВГОКИ, а СИ повысился. На основании данных исследований, посвященных малообъемной реанимации, можно ожидать более длительного гемодинамического эффекта после инфузии комбинированных препаратов гипертонического раствора с ГЭК или декстраном в сравнении с введением только гипертонического раствора [32]. Это полезно у пациентов, требующих вазопрессорной поддержки для сохранения достаточного ЦПД. Отсутствие изменений ВГОКИ или ВСВЛИ свидетельствует о том, что инфузия препарата не вызывала гипергидратацию и выход жидкости в интерстициальное пространство легких.

ТАБЛИЦА 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

	HSS	ФР	Значение p
Возраст, средний (стандартное отклонение)	50,1 (10,5)	55,2 (10,8)	0,28a
Мужчины/женщины	3/8	1(10)	0,58b
Оценка по SAPS, средняя (стандартное отклонение)	40,5 (11,1)	47,0 (12,1)	0,20a
Оценка по шкале Hunt -Hess, медиана (вариации)	5 (3-5)	5 (2-5)	0,42c
Количество суток с момента САК, среднее (стандартное отклонение)	3,9 (2,9)	2,6 (1,7)	0,23a
НЖД	10/11	9/11	0,53b
Внутрижелудочковое кровоизлияние	8/11	8/11	1,0b
Количество пациентов, у которых выполнена эмболизация сосудов	7/11	5/11	0,67b

HSS – 6% ГЭК на основе 7,2% хлорида натрия; ФР – физиологический раствор; SAPS (Simplified Acute Physiology Score) - упрощенная шкала оценки состояния при острой патологии, НЖД – наружное дренирование желудочковой системы мозга.

aНепарный t-тест, b ÷2-тест, c тест Манна-Уитни, d у остальных пациентов выполнялось клипирование кроме одного случая (группа HSS), когда невозможно было установить источник кровотечения.

В нашем исследовании мы не наблюдали каких-либо побочных эффектов HSS. По завершению периода наблюдения у пациентов не было показаний к выполнению хирургического вмешательства. Однако, мы признаем, что безопасность препарата не может быть адекватно изучена на столь небольшом и кратковременном исследовании как наше.

Заключение

6% ГЭК 0,5/200 на основе 7,2% хлорида натрия (HSS) в дозе 2 мл/кг значительно снижает ВЧД и повышает ЦПД у пациентов с САК при исходно нормальном или умеренно повышенном ВЧД. Максимальный эффект HSS наблюдается спустя период, в 2 раза превосходящий время (30 минут) инфузии препарата. В группе HSS зафиксирован также положительный гемодинамический эффект, заключающийся в повышении СИ. Динамику перечисленных показателей можно объяснить только эффектом HSS, так как в контрольной плацебо группе таких изменений не наблюдалось.

ТАБЛИЦА 2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ГРУПП

	HSS, среднее (стандартное отклонение)	ФР, среднее (стандартное отклонение)	Среднее различие ^a
Исходное ВЧД, мм рт ст	15,1 (2,9)	15,5 (2,5)	-0,4 (-2,8 до 2,0), p=0,74
Среднее за период наблюдения ΔВЧД, мм рт ст	-3,3 (2,6)	-0,3 (1,3)	-3,0 (-4,9 до -1,1), p=0,004b
Исходное ЦПД, мм рт ст	71,6 (7,9)	70,6 (5,4)	1,0 (-0,5 до 7,0), p=0,73
Среднее за период наблюдения ΔЦПД, мм рт ст	5,6 (4,2)	0,2 (2,8)	5,4 (2,2 до 8,6), p=0,002
Исходное САД, мм рт ст	87,0 (7,6)	84,5 (2,9)	2,4 (-3,2 до 8,1), p=0,36 b
Среднее за период наблюдения ΔСАД, мм рт ст	2,3 (3,9)	0,1 (2,8)	2,2 (-0,8 до 5,2), p=0,15
Исходная ЧСС (в минуту)	71 (13)	67 (14)	4 (-8 до 16), p=0,48
Среднее за период наблюдения ΔЧСС (в минуту)	2,0 (3,0)	0,9 (3,4)	1,1 (-1,8 до 4,0), p=0,44
Исходный СИ, л/мин/м ²	4,0 (0,8)	3,7 (0,5)	0,3 (-0,3 до 0,9), p=0,36
Стандартизированный по времени ΔСИ, л/мин/м ²	0,27 (0,23)	0,06 (0,18)	0,21 (0,03 до 0,39), p=0,025
Исходный ВГОКИ, мл/м ²	883 (192)	932 (174)	-49 (-212 до 114), p=0,54
Стандартизированный по времени ΔВГОКИ, мл/м ²	17,3 (38,3)	14,2 (78,3)	3,1 (-53,3 до 59,5), p=0,91b
Исходный ВСВЛИ, мл/кг	8,0 (2,3)	9,2 (3,5)	-1,2 (-3,8 до 1,4), p=0,36
Стандартизированный по времени ΔВСВЛИ, мл/кг	-0,03 (0,4)	0,5 (1,0)	-0,6 (-1,3 до 0,2), p=0,12b

HSS – 6% ГЭК на основе 7,2% хлорида натрия; ФР – физиологический раствор; ВЧД – внутричерепное давление; ЦПД – церебральное перфузионное давление; САД – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СИ – сердечный индекс, ВГОКИ – индекс внутригрудного объема крови; ВСВЛИ – индекс внесосудистой воды легких.

^aрезультаты получены при использовании t-теста, средняя (HSS-ФР) разница (95% доверительный интервал); bзначение p с поправкой Welch.

Литература

1. Qureshi AI, Suarez JL: Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. Crit Care Med 2000; 28:3301–3313
2. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB: The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. J Trauma 2001; 50: 367–383
3. Worthley LI, Cooper DJ, Jones N: Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline: Report of two cases. J Neurosurg 1988; 68:478–481
4. Oken DE: Renal and extrarenal considerations in high-dose mannitol therapy. Ren Fail 1994; 16:147–159
5. Bullock R: Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. New Horiz 1995; 3: 448–452
6. Arai T, Tsukahara I, Nitta K, et al: Effects of mannitol on cerebral circulation after transient complete cerebral ischemia in dogs. Crit Care Med 1986; 14:634–637
7. Kaufmann AM, Cardoso ER: Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. J Neurosurg 1992; 77:584–589
8. Garcia-Sola R, Pulido P, Capilla P: The immediate and long-term effects of mannitol and glycerol: A comparative experimental study. Acta Neurochir (Wien) 1991; 109: 114–121
9. Kofke WA: Mannitol: Potential for rebound intracranial hypertension? J Neurosurg Anesthesiol 1993; 5:1–3
10. Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, et al: Increases in spinal fluid osmolality induced by mannitol. Crit Care Med 2003; 31:584–590
11. Wakai A, Roberts I, Schierhout G: Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2005; 4:CD001049
12. Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H, et al: Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial

- hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1997; 70:126–129
13. Schatzmann C, Heissler HE, Konig K, et al: Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1998; 71:31–33
 14. Horn P, Munch E, Vajkoczy P, et al: Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res* 1999; 21:758–764
 15. Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, et al: Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J Neurotrauma* 2000; 17:41–51
 16. Khanna S, Davis D, Peterson B, et al: Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000; 28:1144–1151
 17. Peterson B, Khanna S, Fisher B, et al: Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000; 28:1136–1143
 18. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, et al: Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998; 29:1550–1555
 19. De Vivo P, Del Gaudio A, Ciritella P, et al: Hypertonic saline solution: A safe alternative to mannitol 18% in neurosurgery. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67:603–611
 20. Viallet R, Albanese J, Thomachot L, et al: Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31:1683–1687
 21. Battison C, Andrews PJ, Graham C, et al: Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/ 6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005; 33:196–202
 22. Harutjunyan L, Holz C, Rieger A, et al: Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients: A randomized clinical trial. *Crit Care* 2005; 9:R530–R540
 23. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, et al: Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: A prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1089–1095
 24. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, et al: Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: Single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:584–588
 25. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, et al: Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med* 2004; 32: 1550–1554
 26. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, et al: Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990; 300:230–235
 27. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF: The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1986; 64:754–759
 28. Ogden AT, Mayer SA, Connolly ES Jr: Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: The evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery* 2005; 57:207–215
 29. Sahar A, Tsipstein E: Effects of mannitol and furosemide on the rate of formation of cerebrospinal fluid. *Exp Neurol* 1978; 60:584–591
 30. Donato T, Shapira Y, Artru A, et al: Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth Analg* 1994; 78:58–66
 31. Zoghbi HY, Okumura S, Laurent JP, et al: Acute effect of glycerol on net cerebrospinal fluid production in dogs. *J Neurosurg* 1985; 63:759–762
 32. Rocha-E-Silva, Poli de Figueiredo LF: Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics* 2005; 60:159–172
 33. Fisher B, Thomas D, Peterson B: Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; 4:4–10
 34. Simma B, Burger R, Falk M, et al: A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: Lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998; 26:1265–1270
 35. Qureshi AI, Suarez JJ, Castro A, et al: Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: Experience at a single center. *J Trauma* 1999; 47:659–665
 36. Suarez JJ, Qureshi AI, Parekh PD, et al: Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11:178–184

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Р. Бил (Лондон, Великобритания)

Введение

Нутритивная поддержка является неотъемлемой частью помощи пациентам в критическом состоянии. В настоящее время среди больных, нуждающихся в интенсивной терапии, искусственное питание обычно не проводится только пациентам после больших плановых оперативных вмешательств, которые находятся в отделении интенсивной терапии (ОИТ) непродолжительное время (как правило, 24 часа или меньше). Даже в этом случае должен быть составлен план нутритивной поддержки, соответствующий индивидуальным потребностям пациента. Подобный план может включать начало питательной поддержки до операции (в зависимости от исходного нутритивного статуса и типа операции – смотри ниже) с возможным проведением так называемого иммунного питания, а также подразумевать быстрое восстановление энтерального питания после операции.

Кишечник, обеспечивая необходимую поверхность для процессов абсорбции и секреции, которые требуются для обработки питательных веществ, также должен обеспечивать надежную защиту от инвазии извне, поскольку он является участником гигантского взаимодействия организма с внешним миром и содержит большое количество обычно полезных микроорганизмов, находящихся в сложном симбиозе с организмом хозяина. Вследствие этого ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань (АКЛТ) является самым большим целостным скоплением иммунных клеток в организме, активация которых может привести к далеко идущим системным последствиям.

Важность состояния желудочно-кишечного тракта и различных реакций кишечника у пациентов в критическом состоянии позволяет сегодня придавать нутритивной поддержке намного большее значение, чем просто как необходимости «заправлять» организм. Нутритивная поддержка рассматривается в качестве решающего инструмента для управления реакцией кишки, желудочно-кишечного тракта и всего организма на тяжелое повреждение и критическое состояние. Поэтому цель написания этой статьи заключается в логическом обосновании разумного подхода к нутритивной поддержке у критически больных пациентов.

Кого питать?

Если упрощать, то питать нужно всех, но важно выделять группы пациентов со специфическими потребностями. Каждый больной, который находится или, как предполагается, будет находиться в ОИТ более 48 часов, должен рассматриваться как пациент, нуждающийся в нутритивной поддержке. Таким образом остается решить, как скоро начать питание, какую методику нутритивной поддержки избрать и какая стратегия питания является наилучшей для достижения успеха.

Пациентам, которые краткосрочно находятся в ОИТ (например, после большой плановой операции), также необходимо возобновлять адекватную нутритивную поддержку так скоро, как это возможно, даже если начинать ее уже вне отделения интенсивной терапии. Питание можно проводить через назогастральный зонд, либо возможен более легкий доступ через еюностому, как это часто бывает после опера-

ций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Кроме того, возможно раннее возобновление естественного питания через рот. Проведение предоперационной нутритивной поддержки может улучшить результаты лечения, особенно у истощенных пациентов, например, перед плановой большой операцией по поводу рака. К тому же, существуют значимые доказательства в пользу предоперационного использования специфических питательных добавок у пациентов хирургического профиля, особенно это относится к аргинину, который позволяет модулировать реакцию организма на операционную травму [1]. Недавно полученные данные об изменении метаболических путей аргинина в условиях травмы/операции, в отличие от инфекции/сепсиса, говорят в пользу концепции развития относительного дефицита аргинина у первой категории пациентов. Дефицит аргинина обусловлен увеличением активности аргиназы, особенно в некоторых иммунных клетках. Это приводит к повышенной продукции орнитина и, что более важно, относительной иммуносупрессии с уменьшением активности Т лимфоцитов, проявляющейся повышенной склонностью к инфекционным осложнениям [2]. Другое новое и важное направление нутритивной поддержки пациентов, подвергающихся плановому большому оперативному вмешательству, заключается в питье сложных углеводов незадолго до операции, что позволяет предотвратить катаболическую гипергликемическую стрессовую реакцию на повреждение [3]. Более детальное обсуждение нутритивной поддержки хирургических пациентов находится за рамками этой лекции.

Как питать?

Понятно, что пациентам в тяжелом состоянии, предполагаемое время нахождения которых в ОИТ составляет минимум 48 часов, питание показано и должно начинаться так рано, как это возможно. Все пациенты составляют две больших группы: в первую входят больные в относительно стабильном, но без быстрого улучшения состоянии, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией или перенесшие большое оперативное вмешательство или, например, при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); вторую группу составляют пациенты, у которых на самом деле есть повреждение органов и шок, например, при тяжелом сепсисе. В первой группе время начала нутритивной поддержки до некоторой степени является организационным вопросом, но с ясной целью начать питание так скоро, как это возможно. Во второй группе, несмотря на вероятно большую значимость раннего питания в отношении возможности модулировать реакцию кишечника на повреждение, первоочередной задачей является эффективная противошоковая терапия [4], поскольку без этого питание вряд ли будет успешным и может обострить ишемию кишечника, возникающую при шоке.

После принятия решения о начале нутритивной поддержки необходимо сделать выбор между энтеральным (ЭП) и парентеральным питанием (ПП). На сегодняшний день более рациональным считается питание пациента энтеральным путем, когда это возможно. Энтеральное питание существенно дешевле за счет стоимости питательной смеси и признается более физиологичным, особенно при недостатке субстратов в просвете кишки, что ведет к атрофии слизистой и нарушению барьерной функции кишечника с вовлечением функции АКЛТ и потенциальному развитию органного повреждения. Тем не менее следует помнить, что зондовое питание, либо назогастральное, как в большинстве случаев, либо назоюнональное, само по себе достаточно инвазивная процедура, связанная с существенными осложнениями, из которых самым заметным является вентиляторассоциированная пневмония (ВАП).

В исследованиях было продемонстрировано, что правильная организация является основным фактором успешного питания пациентов в критическом состоянии и существенную помощь в данной ситуации оказывает использование протоколов питания [5, 6]. Такой подход служит хорошим примером возрастающего признания важности процессов организации и контроля для оказания эффективной высококачественной помощи. К ключевым аспектам успешного энтерального питания относятся минимизация седации (особенно опиоидами), раннее назначение слабительных средств, ограничение использования допамина [7], протокол применения прокинетики и отношение к нутритивной поддержке в ОИТ, заключающееся в отсутствии стремления для необоснованного прекращения энтерального питания (например, диарея, незначительные процедуры, слишком раннее прекращение питания перед транспортировкой пациента из ОИТ для диагностических мероприятий или операции). Учитывая повышенный интерес к проведению строгого контроля уровня сахара в крови [8, 4] у пациентов в критическом состоянии, современный протокол питания должен быть полностью взаимосвязан с протоколом контроля уровня гликемии. Возможно самым важным фактором, обеспечивающим успешное лечение гипергликемии и в тоже время предотвращающим неприемлемое снижение уровня сахара крови, является постоянное снабжение пациента источником калорий. Для решения этой задачи требуется модифицировать протоколы питания, чтобы минимизировать периоды прекращения нутритивной поддержки (следовательно, не делать плановых периодов отдыха), и обеспечивать внутривенное введение глюкозы до начала полного искусственного питания или во время перерывов в нем.

Чем питать?

ЭП против ПП

Согласно общепринятому в современных ОИТ подходу предпочтение всегда, когда есть возможность, необходимо отдавать ЭП. Это обусловлено физиологическими предпосылками, удобством и стоимостью. С увеличением использования протоколов питания эффективность ЭП в большинстве ОИТ повысилась. Одновременно применение ПП вследствие безуспешности энтерального питания или при предполагаемом противопоказании к ЭП уменьшилось. Все же существуют значительные вариации в проведении нутритивной поддержки, например, это касается времени перехода на ПП при безуспешных попытках ЭП. Также многие специалисты считают необходимым начинать комбинированное энтеральное/парентеральное питание до полного перехода на ЭП. Несмотря на твердую приверженность изложенным взглядам, доказательная база для сравнительной оценки достоинств ЭП и ПП у пациентов в критическом состоянии довольно невелика. Существенными ограничениями исследований являются относительно малая величина групп, нечеткость описания методов исследования, например, в вопросе выбора способа нутритивной поддержки, а также возможный нежелательный эффект склонности к гипергликемии, возникавшей при большинстве режимов ПП до эры строгого контроля уровня сахара крови. Технология обоих подходов в питании также развивается. Не все препараты для ЭП одинаковы. В настоящее время доступны и исследуются смеси, включающие волокна, «иммунонутриенты», модифицированные источники липидов и антиоксиданты. Методика парентерального питания также развивается, увеличивается использование парентерального глутамина, внутривенных антиоксидантов и новых жировых эмульсий с потенциально благоприятными эффектами на воспалительный ответ. Эффективность этих препаратов в настоящее время также оценивается. Как результат потенциальной значимости неко-

торых специфических субстратов, и различных эффектов, связанных с их энтеральным и парентеральным введением, получила развитие концепция «фармакопитания». При этом ключевые субстраты даются в высокой дозе в виде специально разработанных энтеральных добавок, которые не являются полноценным питанием, поэтому для удовлетворения нутритивных потребностей они должны вводиться дополнительно к стандартному энтеральному или парентеральному питанию.

Для разработки клинически приемлемых рекомендаций, основанных на доступных доказательствах, необходимо упорядочивать данные различных исследований, используя мета-анализ. Два самых последних и широкомасштабных анализа выполнили Heyland с соавт. в Канаде [9] и Doing с соавт. в Австралии [10]. Обе группы сделали по большей части схожие заключения, но с некоторыми важными различиями, как с точки зрения специфических результатов, так и в интерпретации данных. Это отчасти может быть обусловлено вопросами методологии и зависит от примененных способов мета-анализа, что является важным предметом обсуждения, но находится вне рамок этой лекции. При сравнении ЭП и ПП Heyland с соавт. не нашли различий в летальности среди пациентов, получающих один из видов питания (RR 1,05, CI 0,66-1,66), но выявили повышенную частоту развития инфекционных осложнений при проведении ПП (RR 0,62, CI 0,45-0,84). В противоположность этому, Doing с соавт. обнаружили меньшую летальность у пациентов с ПП (OR 0,51, CI 0,27-0,97), однако различий не было, если рассматривались только те исследования, в которых ЭП начиналось в течение первых 24 часов (OR 0,94, CI 0,34-2,56). В отношении инфекционных осложнений (сообщено в отдельной публикации), авторы получили результаты, схожие с данными их канадских коллег, и отметили увеличение вероятности развития инфекции у пациентов, получающих ПП (OR 1,66, CI 1,09-2,51) [11]. Несмотря на тщательную, доказательно обоснованную методологию, которую использовали обе группы авторов, при подробном изучении этих работ можно отметить различия между включенными в анализ популяциями пациентов (травма, онкохирургия, сепсис, панкреатит, ожоги), небольшой размер исследований и время их проведения (включены работы, выполненные в середине восьмидесятых). Обе группы не смогли найти каких-либо преимуществ комбинированного ПП и ЭП в начале нутритивной терапии в сравнении с изолированным ЭП. В целом полученные результаты поддерживают широко распространенную в настоящее время точку зрения, что раннее ЭП имеет преимущество над ПП вследствие уменьшения стоимости лечения и количества осложнений (особенно инфекционных) при питании энтеральным путем.

Роль специфических нутриентов

Интерес к использованию специфических нутриентов возрастает. Эти препараты, в комбинации или в одиночку, используют как добавку к стандартной нутритивной терапии. Целью их назначения обычно служит модуляция воспалительной реакции в кишечнике или во всем организме.

Глутамин

Глутамин вводят как энтерально, так и парентерально. Несмотря на существование доказательств, поддерживающих использование энтерального глутамина у пациентов с травмой и ожогами [12,13], имеется относительно мало данных в отношении всей популяции пациентов в критическом состоянии. Более мощную доказательную базу имеет парентеральное введение глутамина и добавление его к ПП все чаще становится стандартной методикой при лечении пациентов в критическом состоянии.

Механизмы действия глутамина все еще до конца не ясны, но одной из важных целей в модуляции воспалительного ответа глутамином возможно являются белки теплового шока 70 [14].

Аргинин

Появилось много «иммунных» смесей для энтерального питания, обогащенных аргинином. Но в его применении существуют противоречия, поскольку метаболические пути аргинина различаются при травме/операции и сепсисе. Повышенная активность аргиназы способствует превращению аргинина в орнитин, что приводит к возникновению относительного дефицита аргинина, который связывают с угнетением иммунитета. В данных обстоятельствах введение аргинина может уменьшить количество инфекционных осложнений. У пациентов с сепсисом аргинин метаболизируется с высвобождением оксида азота, и есть опасения, что это может оказывать повреждающее действие, хотя доказательная база для данного утверждения слабая. В тоже время данных против введения аргинина при сепсисе также недостаточно. Большинство ведущих специалистов, отмечая нерешенность этого вопроса, все же не поддерживают рутинное использование обогащенного аргинином энтерального питания, за исключением больных хирургического профиля [2].

Модифицированные источники липидов

Много препаратов для питания, содержащих повышенное количество омега-3 жирных кислот, доступно в настоящее время, хотя все они включают также и другие потенциально активные ингредиенты, такие как аргинин, глутамин, нуклеотиды и антиоксиданты. Теоретической основой для применения омега-3 жирных кислот является модулирующий эффект этих липидов на выработку эйкозаноидов, что ведет к более благоприятному (анти)воспалительному профилю. Выполнено много небольших исследований, которые показали некоторые преимущества такого питания у пациентов с повреждением легких и сепсисом [15,16,17].

Также разрабатываются новые препараты липидов для парентерального питания, которые обладают схожим действием на воспалительный профиль и проходят оценку в клинических исследованиях.

Антиоксиданты

Выполнено множество исследований, оценивших различные антиоксиданты (обычно это витамины и микроэлементы) в одиночку либо в комбинации. Применяются как энтеральный, так и парентеральный пути доставки. В целом, хотя остаются неясными наиболее эффективные дозы и комбинации препаратов, полученные данные говорят в пользу использования антиоксидантов [18].

Заключение

Нутритивная поддержка пациентов в критическом состоянии является быстро развивающимся направлением с доступными в настоящее время новыми препаратами и добавками. Однако доскональная оценка этих субстанций является сложной задачей, особенно когда различия между их «нутритивными» и «фармакологическими» эффектами становятся как никогда размытыми. С практической точки зрения лучшим изначальным подходом к нутритивной поддержке по-прежнему является стандартизованное и хорошо организованное раннее ЭП в комплексе со строгим контролем уров-

ня гликемии. Кроме того, каждое хорошее ОИТ должно иметь возможность изменить способ питания, чтобы гарантировать эффективную нутритивную поддержку.

Литература

1. Heyland D, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-953.
2. Ochoa JB, Makarenkova V, Bansal V. A rational use of immune enhancing diets: when should we use dietary arginine supplementation? *Nutr Clin Pract* 2004;19:215-225.
3. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J et al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004;91:1138-1145.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
5. Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med*. 1997;23:261-6.
6. Martin CM, Doig GS, Heyland DK et al. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004; 170:197-204.
7. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004;98:461-468.
8. van den Berghe G, Wouters P, Weekes F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
9. www.criticalcarenutrition.com
10. www.EvidenceBased.net
11. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005;31:12-23.
12. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-776.
13. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31:2444-2449.
14. Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31:1079-1086.
15. Gadek JM, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-1420.
16. Galban C, Montejó JC, Mesejo A et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:643-648.
17. Pontes-Arruda A. The effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in patients with sepsis. *Crit Care* 2005;9(Suppl 2):97.
18. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U et al. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31:327-337.

АПНОЭ И ЭКСТРЕННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Дж. Хардмэн (Ноттингем, Великобритания)

Анестезия нередко сопровождается развитием апноэ, возникающего в связи с угнетением центрального респираторного драйва и обструкции дыхательных путей. В подобной ситуации анестезиолог обеспечивает проходимость дыхательных путей пациента путем мануальных приемов или установки искусственных приспособлений для восстановления дыхания. Эти вмешательства позволяют восстановить контролируемое или спонтанное дыхание. Тем не менее, неспособность вовремя восстановить проходимость дыхательных путей может вылиться в продленное и потенциально летальное апноэ.

Во время апноэ разворачивается каскад физиологических изменений: снижается поступление кислорода, накапливается углекислый газ и растет концентрация ионов водорода. Течение последующих изменений хорошо известно [1], но наше понимание физиологии апноэ продолжает углубляться, а внедрение результатов недавних исследований открывает новые перспективы в проблеме апноэ и экстренного восстановления оксигенации [2-4].

Определенные действия до наступления и во время апноэ могут радикально изменять прогрессирование возникающих гипоксемии, гиперкапнии и ацидоза. Эти действия включают раскрытие дыхательных путей, находящихся в состоянии обструкции (даже в отсутствие вентиляции), и инсуффляцию кислорода в трахею. Недавние исследования количественно охарактеризовали важность проходимости дыхательных путей пациента и влияние восстановления проходимости на состояние пациента с развившейся гипоксемией [3, 4].

Перед развитием апноэ денитрогенизация легких обеспечивает создание эффективного запаса кислорода, который может потребляться во время апноэ. Эффективность подобной преоксигенации определяется фракцией вдыхаемого кислорода, объемом минутной вентиляции и величиной функциональной остаточной емкости (ФОЕ). В меньшей степени на эффект преоксигенации влияет потребление кислорода. Дети младшего возраста могут быть денитрогенизированы очень быстро в связи с большим соотношением между объемом минутной вентиляции и ФОЕ, при этом выполнение преоксигенации в течение 3 минут практически не дает преимуществ по сравнению с 1 минутой. Подобная ситуация наблюдается при беременности. Надежное прилегание лицевой маски и предупреждение вдыхания воздухом во время преоксигенации также обеспечивает приемлемо надежную денитрогенизацию, хотя незначительные ошибки, допускающие примешивание азота к вдыхаемой газовой смеси вызывают небольшие отклонения в длительности безопасного периода апноэ. Недавние исследования показали, что попытки увеличения ФОЕ во время преоксигенации могут оказывать некоторый положительный эффект при отсроченном наступлении гипоксемии вследствие апноэ, хотя этот вопрос и остается спорным [5-6]. Течение преоксигенации может быть оценено только посредством анализа состава выдыхаемого газа, при этом напряжение кислорода в артериальной крови часто является непоказательным, а достижение SaO_2 100% определенно не является поводом к прекращению преоксигенации. Фракция кислорода в конце выдоха (EtO_2) будет стремиться к значению вдыхаемой фракции (увлаженного) кислорода. Адекватная денитрогенизация проводится до повышения фракции кислорода в конце выдоха более 80%.

Недавние исследования осветили факторы риска быстрого развития гипоксемии во время апноэ [2, 7-8]. Пациенты, имеющие сочетание факторов риска, могут быть выявлены перед проведением анестезии с соответствующим изменением тактики их ведения.

Существует значимая индивидуальная вариабельность скорости десатурации гемоглобина во время апноэ [7-9]. Можно ожидать быстрой десатурации у беременных или при тяжелом ожирении [7], но иногда возникают непредсказуемые отклонения. Напротив, определенное сочетание патофизиологических факторов может вести к поразительно низкой скорости десатурации гемоглобина, например, у пациентов с выраженным шунтированием крови «справа-налево» при нормальной функциональной остаточной емкости. Апноэ у таких пациентов развивается уже на фоне десатурации гемоглобина, который продолжает отдавать кислород на фоне отсутствия вентиляции, но делает это со сниженной скоростью. К сожалению, пациенты с медленной десатурацией являются скорее исключением из правила. Намного чаще мы имеем дело с больными, патологическое состояние которых повышает чувствительность к быстрой десатурации. Наиболее опасной комбинацией факторов риска является снижение функциональной остаточной емкости, повышенное потребление кислорода и обструкция дыхательных путей.

Десатурация гемоглобина не происходит, пока альвеолярное парциальное давление кислорода не достигнет приблизительно 12 кПа (90 мм рт. ст.). Процесс снижения концентрации кислорода в альвеолах замедляется у пациентов, получающих кислород перед развитием апноэ [3-8] и степень этого замедления определяется вышеперечисленными факторами. С началом десатурации гемоглобина ее скорость довольно постоянна. У здоровых пациентов, дышащих до наступления остановки дыхания атмосферным воздухом, падение насыщения гемоглобина от нормального уровня до потенциально летального при проходимых дыхательных путях развивается за 3 минуты.

Возникающее по достижению устойчивой вентиляции динамическое равновесие, когда сходные объемы углекислого газа и кислорода перемещаются между кровью легочного русла и альвеолами, радикально нарушается с наступлением апноэ. Коэффициент разделения «вода-газ» для CO_2 , составляет приблизительно 50, что определяет очень незначительное его накопление в альвеолах во время апноэ. Большая часть углекислого газа растворяется в воде тканей, при этом в альвеолы за минуту поступает лишь 5-10 мл CO_2 . Совершенно по другому ведет себя кислород, который извлекается из альвеолярного газа с обычной скоростью, составляющей порядка 250 мл/мин. Как следствие, результирующее перемещение газа из альвеол в кровь значительно ближе, чем обычно ожидаемо, к потреблению кислорода (VO_2), [4]. Подобный эффект обуславливает благоприятное следствие, заключающееся в том, что газ, находящийся в контакте с проходимыми дыхательными путями, будет увлекаться в них со скоростью, близкой к потреблению кислорода (VO_2) [8-9]. Одновременно дыхательная смесь будет поступать с наибольшей скоростью в те альвеолы, которые характеризуются наибольшим кровотоком, что автоматически обеспечивает оптимальное вентиляционно-перфузионное соотношение.

Недавние исследования, основанные на компьютерном моделировании процессов, показали высокую значимость обеспечения очень высокой фракции кислорода для увеличения безопасной продолжительности апноэ. В действительности, переносимая длительность апноэ при проходимых дыхательных путях увеличивается более чем в два раза при повышении доставленной фракции кислорода с 90% до 100% [4].

Это повышение значительно более выражено, чем то, которое достигается при повышении фракции кислорода в газовой смеси, доступной для поступления в дыхательные пути, с 21% до 90%.

В периоды высокого потребления кислорода (например, во время фасцикуляций, вызванных введением суксаметониа) выраженное поступление газа в дыхательные пути будет повышаться, при этом обеспечение поступления 100% кислорода в такие моменты значительно увеличивает безопасную продолжительность апноэ.

Однако, значимый приток газа в дыхательные пути не может происходить во время их обструкции [4-10]. В этой ситуации внутригрудное давление снижается со скоростью, зависящей от потребления кислорода и податливости грудной клетки. В большинстве случаев, апноэ при закрытых дыхательных путях вследствие начального пассивного выдоха начинается при значениях внутригрудного давления равного или погранично повышенного по отношению к атмосферному давлению. Экстракция кислорода практически мгновенно ведет к снижению внутригрудного давления ниже атмосферного уровня. На фоне длительного апноэ внутригрудное давление может стать значительно ниже атмосферного, что значимо и опасно снижает альвеолярное парциальное давление кислорода даже при начальной фракции вдыхаемого кислорода, которая была бы совершенно адекватной, если бы не обструкционные нарушения. Развитие такого феномена «гипобарической грудной клетки» может стать причиной выраженной и быстро развивавшейся гипоксемии.

При быстром разрешении обструкции дыхательных путей во время апноэ возникает быстрый приток газа в легкие, давление в которых снижено. Обеспечение высокой фракции вдыхаемого кислорода в этот эпизодический промежуток создает пассивный вдох, который может значительно увеличить длительность переносимого апноэ, что позволяет выиграть время для защиты дыхательных путей. Действительно, обеспечение 100% кислородом в момент устранения обструкции дыхательных путей у пациента с высокой долей вероятности будет наблюдаться устранение десатурации, даже, несмотря на то, что дыхательные движения еще не возобновились.

Инсуффляция кислорода через проходимые дыхательные пути пациента с апноэ может быть очень эффективным методом, замедляющим десатурацию гемоглобина [3, 10, 11]. Было описано апноэ продолжительностью более 1 часа [10]. Подобный подход применялся для поддержания оксигенации у пациентов во время легочных хирургических вмешательств несколько десятилетий назад, как обеспечивающий неподвижность легкого при операции. Однако, подобная инсуффляция, хотя и эффективно замедляет десатурацию (даже у пациентов с уже развившейся гипоксемией), не устраняет гипоксемию, вызванную апноэ, пока не развивается значимое снижение внутригрудного давления, создающее большой приток кислорода. В типичной ситуации при вмешательстве у пациента с апноэ и гипоксемией на фоне нормобарического состояния грудной клетки (внутриплевральное давление равно атмосферному) для восстановления нормальной оксигенации необходимо возобновление дыхательных движений. Восстановление нормокапнии требует вымывания накопленного CO₂ в течение нескольких минут, но возобновление нормального содержания кислорода в крови может быть затруднено, если 100% кислород подается при очень низком объеме минутной вентиляции.

В заключение, необходимо сказать, что недавние физиологические исследования предоставили интересные и полезные сведения в отношении проблемы апноэ,

в частности:

- Комбинация факторов риска может стать причиной быстрого и неожиданного наступления гипоксемии во время апноэ.
- Поддержание максимально высокой фракции кислорода у пациента с апноэ на фоне проходимых дыхательных путей обеспечивает диспропорционально замедленное наступление опасной гипоксемии.
- Апноэ на фоне обструкции дыхательных путей сопровождается развитием отрицательного внутригрудного давления, ускоряющего наступление гипоксемии.
- Восстановление проходимости дыхательных путей после периода обструкции сопровождается одномоментным пассивным вдохом.

Литература

1. Nunn JF. Nunn's applied respiratory physiology. 4th ed. Oxford ; Boston: Butterworth-Heinemann, 1993
2. Hardman JG, Wills JS, Aitkenhead AR. Investigating hypoxaemia during apnoea: validation of a set of physiological models. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 90: 614-8
3. Hardman JG, Wills JS, Aitkenhead AR. Factors determining the onset and course of hypoxaemia during apnoea: an investigation using physiological modelling. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 90: 619-24
4. McNamara MJ, Hardman JG. Hypoxaemia during open-airway apnoea: a computational modelling analysis. *Anaesthesia* 2005;60(8):741-6
5. Cressey DM, Berthoud MC, Reilly CS. Effectiveness of continuous positive airway pressure to enhance pre-oxygenation in morbidly obese women. *Anaesthesia* 2001;56(7):680
6. Herriger A, Frascarolo Ph, Spahn DR, Magnusson L. The effect of positive airway pressure during pre-oxygenation and induction of anaesthesia upon duration of non-hypoxic apnoea. *Anaesthesia* 2004;59(3):243
7. Berthoud MC, Peacock JE, Reilly CS. Effectiveness of preoxygenation in morbidly obese patients. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 464-6
8. Xue FS, Tong SY, Wang XL, Deng XM, An G. Study of the optimal duration of preoxygenation in children. *Journal of Clinical Anesthesia* 1995;7(2):93-6
9. Farmery AD, Roe PD. A model to describe the rate of oxyhaemoglobin desaturation during apnoea. *British Journal of Anaesthesia* 1996;76: 284-91
10. Frumin MJ, Epstein RM, Cohen G. Apnoeic oxygenation in man. *Anesthesiology* 1959; 20: 789-98
11. Holmdahl MH. Apnoeic diffusion oxygenation. *Acta Chir Scandinavia* 1956

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ГЕМОДИНАМИКИ

Азриель Перель* (Тель Авив, Израиль)

***Конфликт интересов:** автор является сотрудником Drager-Siemens и Pulsion Medical Systems, а также является держателем патента за RSVT (патент США # 5,769,082)

Введение

Гемодинамические нарушения у пациента, находящегося в критическом состоянии, могут быть представлены полным спектром изменений волемического статуса и производительности миокарда. Для достижения оптимального состояния преднагрузки и производительности сердца необходима прицельная диагностика нарушений кровообращения. Однако, гемодинамические показатели, которые наиболее часто используются в клинической практике для оценки преднагрузки, в частности, центральное венозное давление (ЦВД) и давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) далеки от совершенства. Недавний анализ литературы четко показал, что ЦВД и ДЗЛК ненадежны в прогнозировании ответа сердечного выброса на волемическую (инфузионную) нагрузку. Кроме того, эти показатели не позволяют определить, ответил ли пациент на проведенную инфузионную нагрузку или нет [1]. ЦВД и ДЗЛК не демонстрируют корреляцию с соответствующими вентрикулярными объемами или ударным выбросом левого желудочка (ЛЖ) [2]. Низкая надежность давлений наполнения как маркеров преднагрузки еще более усугубляется при изменении внутрибрюшного давления и давления в дыхательных путях. Однако, даже сами по себе «объемы» часто являются весьма посредственными предикторами чувствительности к инфузионной нагрузке (которая определяется как выраженность ответа (нарастания) сердечного выброса в ответ на дозированное введение инфузионной среды), поскольку их соотношение с ударным объемом (УО) зависит от сократимости желудочков. Миокардиальная сократимость может отличаться крайней вариабельностью и не подлежит прямому измерению в клинической практике. Вот почему возможности даже таких более аккуратных показателей преднагрузки, как глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО) или конечно-диастолическая площадь ЛЖ в прогнозировании чувствительности к инфузионной нагрузке ограничены. Тем не менее, эти показатели полезны у пациентов со спонтанной дыхательной активностью.

Традиционно, ответ на инфузионную нагрузку оценивается путем введения инфузионных сред под контролем инвазивных параметров гемодинамики, что требует значительных временных затрат. Необходимо многократное измерение сердечного выброса и давлений наполнения с построением реальной кривой Франка-Старлинга, характеризующей функцию левого желудочка. Несмотря на то, что инфузионная нагрузка является одним из наиболее привычных лечебных мероприятий, проводимых в ОИТ, она не ведет к повышению сердечного выброса приблизительно у 50% пациентов. В этом случае, избыточное введение жидкости может быть вредным, особенно у пациентов с дыхательной, почечной или сердечной недостаточностью. Чрезмерная инфузионная терапия действительно может быть недооцененным скрытым источником повышенной смертности в ОИТ, поскольку избыток жидкости может усиливать интерстициальный отек многих органов, повышать содержание жидкости в легких, замедлять снятие с ИВЛ и увеличивать риск септических осложнений. В части случаев проблема избыточной инфузионной терапии может также происходить из неоп-

ределенности, существующей в отношении конечных целей инфузионной терапии, которые часто остаются расплывчатыми. Таким образом, актуальность точной оценки чувствительности к инфузионной нагрузке определяется не только выявлением скрытой гиповолемии или тщательной «профилактической оптимизацией», но также воздержанием от инфузионной терапии в случаях, когда ее проведение не ведет к положительным изменениям.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, гемодинамические эффекты повышения внутригрудного давления предоставляют динамическую информацию об ответе на инфузионную нагрузку. Прямое клиническое применение физиологических принципов взаимодействия между сердцем и легкими на фоне ИВЛ характеризуется нарастающим интересом и стало темой многих обзоров, часть из которых вышла совсем недавно [3-7]. В этой лекции мы описываем базовые физиологические принципы этого подхода к мониторингу гемодинамики, рассматриваем различные параметры, которые были разработаны. Отдельно разграничены положительные стороны и ограничения этих параметров.

Гемодинамические эффекты принудительного дыхания

Во время ИВЛ с положительным давлением главный гемодинамический эффект повышения внутригрудного давления состоит в снижении наполнения правого желудочка (ПЖ) приблизительно на 20%. Этот феномен возникает в нормальных условиях в связи с падением венозного возврата. На фоне гиповолемии инспираторное падение выброса ПЖ может быть более выраженным и достигает 70%. Снижение венозного возврата во время аппаратного вдоха связано не только с сопутствующим ростом давления в правом предсердии. Также важен «эффект водопада», связанный со значимым спадением полых вен, особенно при гиповолемии, когда они становятся более податливыми [8]. Подобное падение венозного возврата в свою очередь снижает ударный выброс ПЖ. У пациентов с острым респираторным дистресс синдромом подобные нарушения могут также происходить во время аппаратного вдоха в связи повышением постнагрузки на ПЖ (рост импеданса изгнания).

Транзиторное инспираторное падение выброса ПЖ ведет к снижению ударного выброса ЛЖ через несколько сердечных сокращений. Однако первый и немедленный эффект роста внутригрудного давления на ЛЖ обычно состоит в нарастании ударного объема ЛЖ [6, 7, 9, 10]. Рост УО ЛЖ главным образом связан с инспираторным «выдавливанием» легочного объема крови, повышением легочного венозного возврата, значимым приростом размеров левого предсердия и ЛЖ [10]. Этот эффект более выражен на фоне застоя («зона 3») в легких. Когда же состояние легких соответствует условиям зоны 2 (имеются в виду зоны Веста-Гибсона, отражающие гравитационные изменения соотношений между альвеолярным, артериальным и венозным давлением легких – прим. перев.) происходит обратное, в частности легочной венозный возврат снижается во время вдоха. Прочие предлагаемые механизмы, объясняющие раннее инспираторное повышение УО ЛЖ, включают:

- снижение трансмурального давления в аорте, отражающее эффективное падение постнагрузки на ЛЖ
- более раннее и длительное раскрытие аортального клапана
- внешнее давление, оказываемое на левый желудочек растущим объемом легких
- улучшение сократимости ЛЖ в связи со снижением размеров ПЖ
- адреналовый выброс в ответ на раздутие легких.

Вторая фаза ответа ЛЖ на аппаратный вдох обычно состоит в снижении УО ЛЖ,

что является результатом предшествующего падения УО ЛЖ. Таким образом, принудительная вентиляция вызывает циклические изменения выброса правого и левого желудочков, включающие раннее повышение УО ЛЖ и падение УО ЛЖ во время вдоха, а далее повышение УО ЛЖ с падением УО ЛЖ во время фазы выдоха.

Базовые принципы анализа формы волны артериального давления (вариабельность систолического давления, показатели dUp и dDown)

Описанные выше респираторные флюктуации УО ЛЖ отражаются на кривой артериального давления. Раннее инспираторное нарастание УО ЛЖ сопровождается повышением систолического АД (АДс), обозначаемого dUp (верхняя дельта, Δ_{up}), в то время как последующее снижение УО ЛЖ сопровождается падением АДс (dDown, нижняя дельта, Δ_{down}) [7, 9] (Рисунок 1). Значение dUp измеряется как разность между максимальным значением АДс и значением АДс во время длительной паузы по завершению выдоха или кратковременного (5 секунд) апноэ. dDown рассчитывается как разность между значением АДс в конце выдоха и минимальным значением АДс. Сумма dUp и dDown составляет разность между максимальными и минимальными значениями АДс на протяжении одного принудительного респираторного цикла и обозначается как вариабельность систолического давления (BCD, Systolic Pressure Variation, SPV) [9].

Важно вновь напомнить, что показатели dUp и dDown отражают два различных гемодинамических процесса. dDown определяется падением венозного возврата во время аппаратного вдоха и его величина отражает чувствительность к инфузионной нагрузке, в частности, степень падения УО ЛЖ в ответ на транзитное снижение преднагрузки. Напротив, dUp отражает ранний инспираторный прирост УО ЛЖ, который исходно был описан как «обратный парадоксальный пульс».

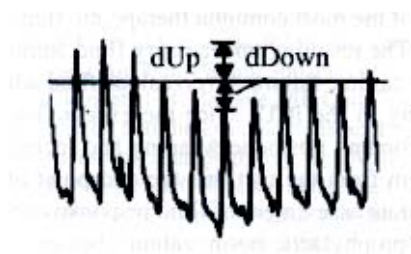


Рисунок 1. Нормальные изменения в артериальном давлении во время ИВЛ. Разность между максимальным и минимальным значениями систолического АД отражает вариабельность систолического давления (BCD). Значение АДс во время кратковременного апноэ используется в качестве опорной величины для измерения dUp и dDown, которые являются двумя составляющими BCD.

Вариабельность систолического давления и dDown отражают волемический статус и прогнозируют ответ на инфузионную нагрузку

Было неоднократно показано, что BCD и dDown являются чувствительными индикаторами изменений объема крови. Значение dDown неизменно и постепенно повышается на фоне дробной контролируемой кровопотери и становится главной составляющей BCD на фоне гиповолемии в экспериментальных условиях. Вслед за восстановлением внутрисосудистого объема dDown снижается обратно к нормальным значениям [9]. При быстрых изменениях или очень низком абсолютном значении артериального давления рекомендуется представление BCD и dDown в процентном виде по отношению к значению АДс на конец выдоха, в частности %BCD и %dDown.

Также было показано, что значения ВСД и dDown повышаются параллельно со снижением сердечного выброса в результате установки ПДКВ. Таким образом, наличие значимого dDown должно предостерегать от дальнейшего наращивания ПДКВ без предшествующей инфузионной нагрузки или углубленного гемодинамического мониторинга. У пациентов ОИТ было показано, что значения вариабельности пульсового давления (ВПД/PPV, см. ниже) до приложения ПДКВ значимо коррелируют с индуцированными ПДКВ изменениями в сердечном выбросе [11].

Чувствительность ВСД и dDown к изменениям внутрисосудистого объема может также проследиваться по их ответу на пассивное поднятие ног. При подъеме ног пациентов с острой недостаточностью кровообращения изменения ВПД значительно коррелировали с изменениями УО, что также наблюдалось после быстрого введения жидкости [12]. Важно отметить, что при подъеме ног ВСД и dDown изменяются более значительно по сравнению с другими показателями, что подчеркивает их удивительную чувствительность к изменению эффективного объема крови. Вариабельность систолического давления и dDown также коррелируют с внутригрудным объемом крови (ВГОК), эхокардиографической конечно-диастолической площадью левого желудочка и даже ДЗЛА.

Тем не менее, основное значение ВСД и dDown определяется точностью этих показателей в прогнозировании ответа на инфузионную нагрузку. В ряде клинических исследований было показано, что эти параметры демонстрируют более значимую корреляцию с изменениями сердечного выброса после инфузионной нагрузки по сравнению с ЦВД, ДЗЛА и даже конечно-диастолической площадью левого желудочка [14]. Значение dDown свыше 5 мм рт. ст. указывает на то, что индекс ударного объема повысится в ответ на пробное введение жидкости при положительном и отрицательном прогностических значениях, составляющих, соответственно, 95% и 93% [14].

У пациентов описанные значения ВСД и dDown варьируют, соответственно, на уровне 7-16 мм рт. ст. и 2-11 мм рт. ст. Широкий спектр «нормальных» значений связан с различиями условиями наполнения камер сердца и дыхательных объемов. Однако, клинические исследования влияния кровотока на ВСД показали, что снижение объема крови на 500 мл (10% ОЦК) сопровождается повышением ВСД и dDown приблизительно на 5 мм рт. ст. Вариабельное восполнение дефицита жидкости у пациентов всегда сопровождалось сколь либо значимым падением ВСД, составляющем от 2,5 до 10 мм рт. ст. В экспериментальных исследованиях было показано, что гиповолемия и/или застойная сердечная недостаточность сопровождаются относительно низкими значениями ВСД, при этом отрезок dDown практически отсутствует [15]. Следует отметить, что в случаях тяжелой правожелудочковой недостаточности инспираторное повышение импеданса ПЖ может быть важной детерминантой ВСД. Выраженные респираторные колебания артериального давления наблюдались у пациентов с легочным сердцем, которые не были чувствительны к инфузионной терапии.

Инспираторное повышение артериального давления – dUp (верхняя дельта, Δ up)

Ранее мы охарактеризовали dUp как показатель, отражающий инспираторный прирост УО ЛЖ. В экспериментальных исследованиях было неоднократно показано повышение dUp на фоне гиперволемии и/или застойной сердечной недостаточности [9, 15]. У пациентов ОИТ довольно часто наблюдались повышенные значения показателя dUp, вносящего преимущественный вклад в ВСД и обусловленного повышенным легочным венозным кровотоком во время вдоха [10].

Тот факт, что dUp не отражает в обычных условиях чувствительность к инфузионной нагрузке, но может быть значимым в численном выражении, имеет некоторые важные следствия. Первое состоит в том, что простой визуальный контроль колебаний артериального давления во время ИВЛ вне связи их с некоторым опорным значением давления может быть обманчив. Во-вторых, пациент со значимым dUp должен рассматриваться либо как находящийся в состоянии гиповолемии или как имеющий нарушенную функцию ЛЖ. В подобных условиях аппаратный вдох выступает для ЛЖ в роли периодически включающегося «вспомогательного насоса». В нескольких исследованиях был изучен потенциал использования аппаратного вдоха с этой целью, но на сегодняшний день мы не располагаем клинически приемлемым методом, использующим потенциальный положительный эффект этого феномена. Прекращение вентиляции у пациента со значимым dUp должно производиться с осторожностью: необходимо рассмотреть потребность в улучшении функции сердечно-сосудистой системы (например, диуретики, инотропы или снижение постнагрузки). Последнее, но не менее важное следствие значимого dUp состоит в том, что интерпретация вариабельности систолического давления, ударного объема и пульсового давления в качестве параметров, указывающих на чувствительность к инфузионной нагрузке, должна восприниматься с осторожностью, поскольку прямой связи между чувствительностью к инфузионной нагрузке и dUp не наблюдается.

Вариабельность пульсового давления и ударного объема

Вариабельность пульсового давления (ВПД) рассчитывается как разность между максимальным и минимальным значениями пульсового давления (ПД) во время цикла аппаратного дыхания, деленная на среднее значение этих двух величин [11, 16]. Рациональность использования ВПД вместо ВСД в качестве параметра ответа на инфузионную нагрузку состоит в том, что при данном значении артериального комплайнса ПД имеет прямую связь с УО ЛЖ и не находится под влиянием меняющегося плеврального давления, которые могут изменять АДс, а следовательно и ВСД. Действительно, было показано, что ВПД является отличным предиктором ответа на инфузионную нагрузку при использовании ПДКВ [11], в том числе у септических пациентов [16]. Значение ВПД > 13% позволяет разделить пациентов на группы отвечающих (повышение сердечного индекса > 15%) и не отвечающих на инфузионную терапию с чувствительностью 94% и специфичностью 96%. Эти показатели несколько выше, чем таковые для ВСД и значительно лучше, чем в случае ДЗЛА и ЦВД [16]. Два других исследования также показали, что ВПД позволяет несколько точнее прогнозировать ответ на инфузионную нагрузку, чем ВСД.

С внедрением обновленного анализа формы пульсовой волны в ряде коммерчески доступных систем для гемодинамического мониторинга стало возможным измерение респираторной вариабельности самого ударного объема вместо суррогатных величин. Вариабельность ударного объема (ВУО) представляет собой разность между максимальным и минимальным значением ударного объема на протяжении одного дыхательного цикла, деленную на среднее значение УО. Было продемонстрировано, что ВУО является чувствительным показателем ответа на инфузионную терапию у пациентов, находящихся под анестезией, и коррелирует с изменениями сердечного выброса после объемной нагрузки [17, 18]. При нейро- [17] или кардиохирургических [18] вмешательствах было показано, что значение ВУО в 9,5% прогнозировало благоприятное повышение сердечного выброса в ответ на нагрузку жидкостью с приемлемой чувствительностью и высокой специфичностью. У кардиохирургических пациентов,

однако, ВУО являлась лучшим предиктором ответа на инфузионную терапию в случаях сохранения нормальной функции сердца по сравнению с больными с низкой предоперационной фракцией изгнания и большими конечно-диастолическими размерами ЛЖ интраоперационно [18]. Наиболее вероятным объяснением подобного различия является характерное повышение dUp у пациентов с нарушенной функцией сердца. В этом случае высокое значение dUp могло сопровождаться снижением прогностической способности ВУО, поскольку, как говорилось ранее, dUp не имеет прямой связи с чувствительностью к инфузионной нагрузке.

Предлагалась оценка респираторной вариабельности прочих гемодинамических параметров, которые, равно как и ВСД, ВПД и ВУО, могут отражать ответ на инфузионную терапию. Эти показатели включают вызванные вентилиацией изменения в форме плетизмографической волны оксиметрии (пульсоксиметрии), в спадении верхней полой вены и в растяжении нижней полой вены, в скорости аортального кровотока и интегрированном по времени значении скорости кровотока в аорте, а также в длительности периода, предшествующего изгнанию. Показано, что все эти параметры лучше, чем существующие маркеры преднагрузки, отражают чувствительность к инфузионной терапии.

Респираторный тест на систолическую вариабельность

Изменения артериального давления при аппаратном вдохе зависят не только от состояния чувствительности к инфузионной нагрузке, но также и от величины самого дыхательного объема. Большее повышение внутригрудного давления будет снижать венозный возврат в большей степени. С учетом этого факта и прочих ограничений функциональных гемодинамических показателей (см. ниже) мы разработали респираторный тест на систолическую вариабельность (RSVT), проведение которого основано на вентилаторном приеме, состоящем из 3 последовательных контролируемых по нарастающему давлению (10 см H₂O, 20 см H₂O и 30 см H₂O) вдохах [19, 20]. Этот прием будет, прежде всего, сопровождаться соответствующим ступенчатым снижением венозного возврата, а, следовательно, и УО ЛЖ и АДс. Построение трех соотносимых минимальных значений (по одному значению на каждый вдох) АДс против соответствующих значений давления в дыхательных путях образует покатую кривую, которая отражает ответ на инфузионную нагрузку и носит название RSVT-кривая. На настоящий момент нами было показано во время сосудистых [19] и кардиохирургических вмешательств [20], что RSVT-кривая значимо снижается у пациентов после инфузионной нагрузки, а также значимо коррелирует с конечно-диастолической площадью ЛЖ и изменениями УО. У пациентов во время кардиохирургических вмешательств RSVT-кривая положительно характеризовала при сравнении с прочими функциональными гемодинамическими параметрами. Все эти параметры отличались большей точностью, чем традиционные показатели преднагрузки [20]. Тест RSVT является стандартизованным, не зависящим от dUp приемом, и, теоретически, таким образом, может точнее, чем прочие параметры, отражать чувствительность к инфузионной нагрузке. При этом также возможно приблизительное численное описание кривой функции левого желудочка, которая часто обсуждается, но весьма редко измеряется. Для установления эффективности этого параметра, связанного с истинным взаимодействием между вентилатором и монитором, необходимы дальнейшие исследования.

Ограничения функциональных гемодинамических показателей

Главное ограничение функциональных параметров гемодинамики состоит в том, что их применение ограничено только условиями полностью контролируемой искусственной вентиляции легких. У пациентов, которые дышат спонтанно или находятся на частичной респираторной поддержке, количественная оценка респираторных изменений гемодинамических параметров может быть неточной или трудной для интерпретации. Прочие потенциальные неточности могут быть связаны с отсутствием стандартизации величины применяемого дыхательного объема, преувеличенные вариации при использовании высоких дыхательных объемов и слишком слабые вариации в случаях, когда используемый дыхательный объем низкий. Усиление вариаций может также наблюдаться при задержке воздуха (при ХОБЛ/астме) или сниженном комплаинсе грудной клетки. Сам по себе сниженный комплаинс грудной клетки не должен влиять на ценность ВСД и ее производных в случаях, когда дыхательный объем остается неизменным, поскольку эффекты повышенного давления в дыхательных путях и подавление его передачи являются взаимоисключающими факторами [6]. Некоторые из крупных клинических исследований функциональных гемодинамических параметров были выполнены у пациентов с дыхательной недостаточностью.

Поскольку расчет функциональных гемодинамических параметров основан на оценке отдельных сердечных сокращений, любые нарушения ритма сердца могут вызывать значимое снижения точности их измерения. Узловой ритм, однако, может повышать ВСД за счет эффективного снижения преднагрузки на фоне отсутствия «предсердного толчка». Как указано выше, ВСД, ВУО и ВПД включают dUp – компонент, который не связан с ответом на инфузионную нагрузку. Это может вести к пониженной способности этих параметров аккуратно отражать чувствительность к инфузионной нагрузке, что особенно вероятно, когда эти показатели находятся на среднем уровне, например, ВСД 5-6 мм рт. ст. может образовываться изолированным dUp, изолированным dDown или сочетанием обоих компонентов. Таким образом, dDown имеет теоретические преимущества, поскольку он напрямую характеризует чувствительность к инфузионной нагрузке. Однако, измерение dDown (и dUp) требует создания длительной паузы в конце выдоха или кратковременного апноэ с последующим тщательным анализом эффектов продолженного (или сдержанного) аппаратного дыхания на форму артериального давления. Предпочтительно, чтобы апноэ создавалось без дисконнекции пациента от респиратора, чтобы избежать потери преобладающего ПДКВ или внутреннего ПДКВ.

Заключение

Мы часто сталкиваемся с разнообразными статическими параметрами, которые не позволяют создать четкой гемодинамической картины. Ожидаемый эффект подобного стимула должен быть хорошо известен с возможностью четкой и немедленной его интерпретации. Сопутствующие гемодинамические изменения могут снижать ценность подобной оценки.

Мы представили общие рекомендации по использованию диагностических или лечебных функциональных тестов, основанных на периодическом повышении внутригрудного давления, циклически провоцирующего кровообращение. Функциональные гемодинамические параметры могут представлять большую ценность при мониторинге пациентов, находящихся на вентиляции, состояние гемодинамики которых часто носит неопределенный характер и нестабильно. Помимо обеспечения немед-

ленной оценки чувствительности к инфузионной нагрузке, эти параметры исключительно чувствительны к изменениям преднагрузки и таким образом полезны в оценке ответа на объемную инфузионную нагрузку. Поскольку здоровое сердце отвечает на инфузионную терапию, описанные параметры дают немедленную, динамическую и основополагающую информацию о состоянии гемодинамики. Функциональные гемодинамические показатели позволяют выявить скрытую гиповолемию и оценить чувствительность к инфузионной нагрузке, которая может отсутствовать при некоторых нарушениях функции сердца.

Литература:

1. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000-8.
2. Kumar A, Anel R., Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 691-9.
3. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Medicine* 2003; 29: 352-60.
4. Perel A. The value of functional hemodynamic parameters in hemodynamic monitoring of ventilated patients. *Anaesthetist* 2003; 52: 1003-4.
5. Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2004; 169: 151-5.
6. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005; 103: 419-28.
7. Perel A. The physiological basis of arterial pressure variation during positive-pressure ventilation. *Resuscitation* 2005; 14: 162-71.
8. Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, et al. Influence of superior vena caval zone conditions on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology* 2001; 95: 1083-8.
9. Perel A, Pizov R, Cotev C. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987; 67: 498-502.
10. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2003; 168: 671-6.
11. Michard F, Chemla D, Richard C, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 1999; 159: 935-9.
12. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, et al. Changes in blood pressure induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1245-52.
13. Coriat P, Vrillon M, Perel A, et al. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesthesia Analgesia* 1994; 78: 46-53.
14. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1313-21.
15. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesthesia Analgesia* 1989; 68: 150-6.
16. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2000; 62: 134-8.
17. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesthesia Analgesia* 2001; 92: 984-9.
18. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Critical Care Medicine* 2003; 31: 1399-404.
19. Perel A, Minkovich L, Preisman S, et al. Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: The Respiratory Systolic Variation Test. *Anesthesia Analgesia* 2005; 100: 942-5.
20. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional hemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *British Journal Anaesthesia* 2005; 95: 746-55.

МЕТА-АНАЛИЗ – ЦЕННОСТЬ И ЗАБЛУЖДЕНИЯ

Мартин Трамер (Женева, Швейцария)

Взрыв информации

Принятие клинических решений должно базироваться на подтвержденных научных гипотезах. Однако, определение наиболее ценной и полезной научной информации не такая простая задача. Очень большое количество медицинских журналов и справочников содержат недостоверную и непроверенную информацию. Таким образом, медицинская литература имеет качественные и количественные проблемы. Каждый год в мире публикуется около миллиона статей в более чем 40000 медицинских журналах [1] и издается около 17000 биомедицинских книг и справочников [2]. Было подсчитано, что примерно половина из общего количества статей цитируются в дальнейшем [3]. В настоящее время необходимо вводить новые системы, которые позволят стандартизировать информацию по ее клинической значимости, качеству и количеству.

Как «справиться» с литературой: крупные рандомизированные исследования

Обычно крупные исследования являются мультицентровыми, они сложны для представления, требуют большого объема работы и затрат. Поскольку большие исследования очень дорогие, они требуют промышленной поддержки. Интересы промышленности достаточно часто не совпадают с нуждами пациентов и клиницистов. К тому же, крупным исследованиям часто не хватает общей значимости; критерии включения и исключения участников исследования настолько строгие и четкие, что они не способны отразить характер общей совокупности обычных пациентов. Очевидно, что в идеальном случае эффективность и вред препаратов, различных вмешательств, способов диагностики и предотвращения различных патологических состояний должно исследоваться в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Тем не менее, в анестезиологии такие исследования до сих пор достаточно редки.

Как «справиться» с литературой: авторские обзоры литературы

В течение многих лет авторы пытаются обобщить данные в обзорные статьи, где они могут представить эти данные в ясной для понимания форме. Данные статьи могут быть полезны для понимания, например, патофизиологии различных патологических состояний. Однако такие авторские обзоры могут содержать в себе серьезные ошибки и неточности [4, 5]. Например, читатель часто не может проследить весь мыслительный процесс автора, от статистических и иных данных до определенных выводов. Также может остаться неизвестным и метод отбора и распознавания данных, также не может быть исключена систематическая ошибка. Наконец, нельзя узнать клиническую значимость этих данных. Несмотря на все эти ограничения и недостатки, авторские обзоры остаются достаточно популярными. Их достаточно просто читать, не имея специальной подготовки в области методологии и статистики. Тот факт, что довольно часто данные обзоры пишут признанные эксперты в той или иной области, порождает веру среди читателей в их объективность, правоту и достоверность. Издатели прекрасно знают, что регулярная публикация авторских обзоров может способствовать повышению индекса цитируемости (impact factor) данного журнала [6].

Как «справиться» с литературой: систематические обзоры и мета-анализ

Доказательная медицина – это честное и точное использование самых лучших из доступных эффективных методик и способов с целью принятия решений относительно терапии отдельных пациентов. Практика использования доказательной медицины требует интеграции клинических решений с положениями, доказанными путем проведения научных экспериментов. Обоснованные и значимые положения должны использоваться в повседневной практике. Необходимо постоянно просматривать медицинскую литературу в поисках новых, доказанных и эффективных методик. Необходимо оценивать данную информацию с точки зрения ее точности и возможности применения в повседневной практике.

Систематический обзор – это практический пример поиска и своевременного использования данных клинических и лабораторных исследований в реальной клинической практике. Таким образом, систематический обзор, который можно отнести к наиболее значимым компонентам доказательной медицины, в корне отличается от классического авторского обзора. Поскольку систематические обзоры предоставляют проверенную, своевременную и точную информацию по определенному вопросу, они отнесены к высшим уровням доступных доказательств.

Базовый подход к систематическому обзору можно разделить на шесть основных этапов, данный процесс можно легко воспроизвести, поскольку весь объем данных и документации доступен:

- Формулирование вопроса
- Систематический (т.е. объективный) поиск значимых данных, как опубликованных, так и неопубликованных, с помощью электронной базы данных, библиографической справки, а также путем переписки и личного контакта с авторами и производителями.
- Критическая оценка. Основная цель – оценить объективность и качество предоставляемых данных, а также обоснованность оригинального исследования.
- Выбор данных
- Качественный и количественный (мета-) анализ данных. Этот этап может включать анализ чувствительности данных, возможность их применения у пациентов, специфические эффекты использования методов и препаратов на различные группы (например, дети по сравнению с взрослыми) или дозозависимый эффект.
- Перенос данных для их использования в клинической практике

Если данные не могут быть напрямую взяты из оригинального исследования, если они клинически гомогенны, эти данные можно скомпоновать, используя биостатистику. Данный статистический метод получил название «мета-анализ» или количественный систематический обзор. Таким образом, объективный мета-анализ всегда базируется на данных систематического обзора. Когда выбор данных невозможен или перенесенные данные могут быть неадекватными (например, пилотное исследование с множеством конечных данных), может быть применен метод «подсчета голосов». Недостатки такого качественного систематического обзора по сравнению с количественным очевидны. Во-первых, невозможно проверить взвешенность данных (крупные исследования могут показывать неэффективность данного метода, в то время как небольшие исследования могут демонстрировать улучшение исхода в группе лечения по сравнению с контрольной). Во-вторых, существует опасность ошибки интерпретации данных рецензентами.

Также как и в случае крупных рандомизированных исследований, необходимо корректно рассматривать какую-либо проблему в систематическом обзоре и давать на основании этого практические рекомендации [7].

Систематический обзор и мета-анализ в анестезиологии

В 1995 году большинство обзоров в четырех наиболее крупных анестезиологических журналах не удовлетворяло основным критериям систематического обзора. Женевская группа доказательной периоперативной медицины (Geneva Evidence-Based Perioperative Medicine Group) собрала воедино все объективные систематические обзоры в области анестезиологии. Весь список данных обзоров был выложен для свободного доступа в Интернете [8]. Было отобрано более 350 статей, этот список постоянно пополняется. Данный список содержит обзоры, касающиеся осложнений анестезиологического пособия, рисков, связанных с проведением анестезии, послеоперационной боли, профилактики и лечения тошноты и рвоты, регионарной анестезии, периоперационной инфузионной терапии, проведения гемотрансфузий, сердечно-легочной реанимации и многих других смежных тем. Большинство из исследований, приведенных в статьях, хорошего качества [9]. В некоторых областях анестезиологии количество опубликованных систематических обзоров было столь велико, что это позволило выработать на основании их определенные алгоритмы для лечения и профилактики различных состояний [10].

Ограничения и «подводные камни» мета-анализа

Очевидно, что мета-анализ не может быть лучше оригинального исследования, на котором он основан («вы не можете приготовить хороший омлет из испортившихся яиц»). Мета-анализ не может сделать плохое исследование лучше. Тем не менее, процесс систематического обзора может помочь в поиске неточностей, ошибок и проблем с обоснованностью того или иного исследования, описанного в литературе. По мнению Мооре (см. рис.), как оригинальное исследование, так и мета-анализ должны быть хорошего качества. Слияние данных из плохих исследований в плохой мета-анализ почти всегда приводит к вводящим в заблуждение результатам [11].

Другая проблема состоит в переносе данных и их интерпретации к реальной клинической ситуации. Около половины обзоров, относящихся к анестезиологии, не опубликованы в анестезиологических журналах, но могут быть найдены в журналах по общей медицине или специализированных неанестезиологических изданиях [12]. В силу этого, обобщение всех пригодных для анестезиологии данных может задерживаться. Кроме того, очень часто возникает нехватка времени для внедрения в практику рекомендаций из систематических обзоров. Клинические рекомендации должны строиться исключительно на качественных и достоверных систематических обзорах.

Выводы

Систематический обзор и мета-анализ не являются альтернативой, однако дополняют клинические исследования. Ценность систематического обзора зависит от ценности клинических исследований, взятых за основу. Тем не менее, систематический обзор представляет собой мощный инструмент, с помощью которого можно сказать, что мы знаем и, как следствие, что мы не знаем. Таким образом, систематический обзор является базисом для рационального и этичного проведения дальнейших исследований. Систематические обзоры позволяют нам улучшить наши знания во многих об-

ластях анестезиологии. Публикуются различные модели, помогающие нам перенести данные из клинических исследований на реальную практическую деятельность [13]. Необходимо дальнейшее проведение исследований для улучшения клинических рекомендаций и выработки новых протоколов.

Литература.

1. Olkin I. Meta-analysis: reconciling the results of independent studies. *Stat Med* 1995; 14: 457-72.
2. Lowe HJ, Barnett GO. Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches. *JAMA* 1994; 271: 1103-8.
3. Hamilton DP. Research papers: who's uncited now? *Science* 1991; 251: 25.
4. Slavin RS. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 9-18.
5. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med*. 1987; 106: 458-88.
6. Garfield E. How can impact factors be improved? *Br Med J* 1996; 313: 411-3.
7. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup D et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUODROM statement. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.
8. <http://www.hcuge.ch/anesthesie/anglais/evidence/arevusyst.htm> (accessed 8.12.2005)
9. Choi PT, Halpern SH, Malik N, Jadad AR, Tramer MR, Walder B. Examining the evidence in anesthesia literature: a critical appraisal of systematic reviews. *Anesth Analg* 2001; 92: 700-9.
10. Gan TJ, Meyer T, Apfel C, Chung F, Davis PJ, Eubanks S et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-67.
11. Moore RA. Why do we need systematic reviews in anesthesia and analgesia? In: Evidence based resource in anesthesia and analgesia, 2nd edition (Ed. Martin R Tramer), BMJ Books, London, 2003 (ISBN 0 7279 1786 2).
12. Tramer MR. Systematic reviews relevant to anaesthetists. In: Evidence based resource in anesthesia and analgesia, 1st edition (Ed. Martin R Tramer), BMJ Books, London, 2000 (ISBN 0 7279 1437 5).
13. Lee A, Gin T. Applying the results of quantitative systematic reviews to clinical practice. *Anesth Analg* 2002; 94: 372-7.

СМЕРТЬ МОЗГА: ОТКУДА И КУДА МЫ ИДЕМ

Том Рассел (Эдинбург, Великобритания)

Прошлое

Классический период

Считается, что до введения в практику современных аппаратов и медицинской практики существовало всеобщее согласие, что смерть наступает с остановкой сердца и прекращением дыхания. Это так, но с некоторыми оговорками.

В древнейшем обществе наблюдения врачей, солдат, мясников и палачей послужили основой для заключения о том, что части организма не всегда умирают одновременно, и что нормальная работа определенных органов играет решающую роль для продолжения существования организма в целом.

Греческие врачи классического периода полагали, что смерть может начинаться с легких, мозга или сердца, но лишь одно сердце является вместилищем жизни. Они верили, что сердце порождает жизненные силы, которые составляют основу жизни, таким образом, единственной гранью между живым и мертвым было наличие сердцебиения. Дыхание, по их мнению, всего лишь регулировало жар сердца, а мозг не играл жизненно важной роли. Гиппократ считал, что мозг отвечает за поведение, чувства и движение, то же мнение разделял и Гален. Однако сердцебиение оставалось единственным признаком, разграничивающим жизнь и смерть.

Однако подобный взгляд не был универсальным. Согласно древней иудейской традиции дыхание было первичным и часто определялось как единственное проявление жизни. Эта точка зрения также оказывала стойкое влияние на христианскую веру, по крайней мере, на протяжении средневековья. По мнению меньшинства, принадлежащего к иудейской вере, сердцебиение являлось приемлемым признаком жизни и смерти. Некоторые, однако, поддерживали точку зрения Maimonides, раввина и врача, жившего в XII веке, который утверждал о жизненной важности головы. Он рассматривал обезглавленное тело как мертвое, даже при сохранении остаточных движений, поскольку последние не имели центральной направленности, что по предположению указывало на веление души.

Таким образом, во всем многообразии классических традиций некоторые органы признавались как ключевые для жизни организма в целом, но вопрос какой именно орган и какие функции являются жизненно важными, оставался предметом противоречий.

Необходимо помнить, что диагностика смерти обычно не входила в список клинических обязанностей врача в классическом понимании этого слова в связи с этическими постулатами Гиппократа, запрещающих лечение умирающих пациентов. Долгом врача было предсказание надвигающейся смерти с дальнейшим отказом от ведения такого случая с целью избежать пребывания с больным, достаточно затянувшегося для того, чтобы диагностировать или подтвердить действительное наступление смерти. Обычно в западной истории реальная диагностика смерти была изначально медицинской задачей.

Разнообразные классические тексты указывают на практические приемы, использовавшиеся для защиты пациента от ошибочного диагноза смерти. В талмуде,

например, описан древний иудейский обычай посещения склепа спустя три дня после смерти с целью проверки на предмет вновь возникших признаков жизнедеятельности. Во время обширных эпидемий, таких как «Черная Смерть» 1348 года и дальнейших вспышках чумы, подобные меры предосторожности было небезопасны и непрактичны. Всеобщий страх перед угрозой быть сожженным заживо соперничал с ужасом перед самим заболеванием.

Таким образом, от самых ранних истоков западной истории, проблема распознавания и диагностики смерти оказалась озадачивающей и сложной.

1740–1850 гг.

Смерть никогда не была легкой в понимании и диагностике, хотя в отдельные исторические периоды запутанность этого вопроса превышала разумные пределы. Эра особенно сильных сомнений зародилась около 1740 и продолжалась до середины следующего века, когда научные и этические последствия эпохи Просвещения сплелись, проводя пугающе расплывчатую границу между жизнью и смертью.

В середине семнадцатого века врач Папы Римского Paulus Zacchias писал, что ни один из признаков вплоть до начала разложения не позволяет с надежностью отличить мертвых от живых. В 1740 г. выдающийся франко-датский анатом Жак Винслов представил диссертацию на тему «Неопределенность признаков смерти и опасность поспешного вскрытия». Диссертация была повторно отпечатана и опубликована на французском, итальянском, шведском и немецком языках. Великий бестселлер! К 1850 г. книги и статьи, посвященные этой теме, можно было исчислять сотнями. В 1933 году передовой медицинский словарь Dungliso соглашался что «единственным четким признаком смерти является начало разложения». Прочие ученые, такие как Kite (1788), Snart (1824) и в последнюю очередь Capron (1980) сомневались, может ли быть проведена надежная грань между начинающимся разложением и такими заболеваниями как гангрена.

Наиболее драматичным следствием отсутствия у врачей уверенности в диагностике смерти стало развитие всеобщей паники в связи с самой возможностью «предварительных похорон, что было отражено в рассказе Эдгара Аллена По «Преждевременно погребенный» и «Крушение дома привратника».

Открытие искусственного дыхания в результате передовых исследований, выполненных в Париже в 1740 г., и использование электрошока для восстановления кровообращения в 1774 году только еще более размыли зыбкую грань между жизнью и смертью, Введение в 1846 г. ингаляционной анестезии запустило новый виток неопределенности и еще более запутало ситуацию. Объектом споров оставались такие состояния как каталепсия, экстаз и транс.

Ответом на подобную запутанную ситуацию было введение более чувствительных и надежных тестов, подтверждающих наступление смерти. Дыхание оценивалось при помощи свечи, птичьего пера или зеркала около носа или с использованием недавно изобретенного стетоскопа. Кровообращение оценивалось путем пальпации пульса, аускультации с использованием стетоскопа и артериальной секции. Со временем, отсутствие положительного эффекта от искусственного дыхания также получило признание как критерий смерти. Kite и Cullen (1784 г.) также предложили использовать в качестве критерия отсутствие ответа на электростимуляцию, что явилось отдаленным предшественником метода электроэнцефалографии.

Конец XIX века

Сомнения в отношении способности врачей отграничить и диагностировать смерть постепенно затихли. К концу столетия подобные аспекты практически перестали обсуждаться в рамках законной врачебной практики. Использование стетоскопа стало рутинным методом диагностики смерти в руках Bouchut (1819), а электрические тесты на сохранение нейромышечной функции стали более точными и распространенными.

Многие врачи предпочитали комбинировать большое число тестов, вместо того, чтобы скорее признать значение одного из тестов решающим. В 80-х годах XIX века среди врачей стал принятым стандартный подход. Накопленный медицинский опыт показывал, что ранее зарегистрированные случаи оживления после очевидного наступления смерти были связаны скорее с нечувствительностью используемых ранее диагностических приемов, нежели реальной остановкой сердцебиения и дыхания. Однако экспериментальные исследования не поддерживали подобный оптимистический взгляд. В 1874 г. Schiff показал, что открытый массаж сердца может оживить сердце, которое прекратило биться, тем самым, предоставив важнейшее доказательство, что истинная остановка сердца не означает необратимой или верной смерти.

Несмотря на веру врачей в тесты функции сердца, легких и мышечной системы для постановки диагноза смерти у индивидуума, многие физиологи начали приходить к заключению о связи между жизнью и нервной системой. Концептуальный основоположник современной нейрофизиологии Sherrington установил, что интегральное функционирование органов и систем, определяющее жизнеспособность, возможно лишь в случае интактной нервной системы.

НАСТОЯЩЕЕ

Новые достижения в медицине и физиологии продолжают порождать потенциально проблематичные вопросы в отношении определения и распознавания смерти. С самых первых случаев трансплантации сердца, специалисты в области медицины и юриспруденции, философы и общество продолжают втягиваться во всеобщие дебаты о необходимости смены определения смерти. Сторонники эвтаназии настаивают на своем предложении о том, что диагноз смерти являлся избыточно консервативным. По началу, сочетались страх быть неправильно признанным мертвым и ужас перед опасностью быть похороненным живым.

С конца 60-х до середины 70-х годов XX века, большинство попыток изменения определения смерти, включая Лондонский симпозиум Ciba в 1966 и созыв Всемирной Медицинской Ассоциации в Сиднее (1968 г.), привели к разработке специальных аспектов, затрагивающих трансплантацию органов. Подобный подход неоспоримо убедил как непосредственных участников, так и общество, что проблема переопределения смерти является беспрецедентной и проистекает из развития новых технологий и неразрывной связи между такими важными понятиями как смерть мозга и трансплантология.

В 1968 г. Комитет Гарвардского Университета представил новое определение смерти, ставшее наиболее известным из ранних попыток пересмотра. Был создан набор критериев для диагностики «необратимой комы» и подчеркнута важность утраты мозгом всех его функций. В 1971 г. Центр здравоохранения университета Миннесоты

опубликовал «Миннесотские критерии», которые отличались от критериев Гарварда тем, что не требовали проведения ЭЭГ и отсутствия двигательной реакции на болевые стимулы.

Отчет «Определение смерти» Президентской Комиссии от 1981 г. поддержал определение смерти «мозга в целом» и отклонил концепцию смерти, основанную на «высших функциях», в связи с расхождением в отношении потери сознания, отсутствия надежных тестов диагностики последней и сопутствующего сохранению жизнеспособности других органов и систем в течение неопределенного периода времени. Предложенный список критериев включал стандартное состояние глубокой комы и отсутствие рефлексов со ствола мозга, включая апноэ. Концепция смерти, основанная на «высших функциях», затрагиваемая в данном отчете, основана на том, что человек умирает не в результате необратимой утраты всех функций мозга, но вследствие постоянного прекращения «тех высших функций головного мозга, которые обуславливают различие между человеком и низшими приматами». Критики решения об отклонении концепции смерти, основанной на «высших функциях», считают, что возникшие проблемы отражают лишь имеющиеся на сегодняшний день ограничения науки и медицины и не вредят этой концепции. С другой стороны, философ Jonas считал, что метод подтверждения бессознательного состояния не может существовать, так как подобный тест недостижим с фундаментальной точки зрения.

Существует два ключевых сторонника смерти ствола мозга, по крайней мере, в Великобритании. Концепция смерти, предложенная Pallis, основана на том, что смерть случается, когда человек перманентно утрачивает сознание и прекращает дышать. Аргументы Pallis сыграли большую роль в развитии концепции смерти ствола мозга не только в качестве приемлемой формы определения, но также и как легальное основание для признания факта смерти в юриспруденции Великобритании. Тест наступления смерти, проистекающий из данной концепции, и его критерии основаны на проверке функций ствола мозга, хотя и не всех. Lamb также поддерживает смерть ствола мозга, но настаивает на концепции смерти, основанной на постоянной утрате интегративной функции человека. Интегративная функция «помещается» при этом в ствол мозга, откуда логично следует, что смерть ствола мозга сопровождается утратой интеграции.

Необходимо отметить, что проведенная в Великобритании конференция Медицинских королевских колледжей (1976 г.) выработала постановление, что постоянная утрата функций ствола мозга является основой для заключения о смерти мозга, а также, что критерии, рассмотренные в отчете, «достаточны для разграничения между теми пациентами, которые сохраняют функциональный резерв для хотя бы частичного восстановления и теми, у которых всякая возможность восстановления отсутствует». Отчет говорит о том, что направленность на оценку функции ствола мозга, нежели мозга «в целом» была основана скорее на прогностической ценности постоянной утраты функции мозга, чем какого-либо предложения о функциональной незаменимости и центральном положении ствола мозга для органа в целом. Второй отчет Медицинских Королевских Колледжей от 1979 г. принял положение, что «смерть мозга представляет собой состояние, в котором пациент становится истинно мертвым, поскольку к моменту ее наступления все функции мозга постоянно и необратимо утрачены». Клинические критерии смерти мозга, упомянутые в первом отчете, были усовершенствованы от степени прогностических до степени диагностических.

В настоящее время, таким образом, существуют четыре ключевых группы, каждая из которых является сторонником различных концепций смерти:

- Приверженцы традиционных признаков: сохранение деятельности сердца и дыхания (Jonas, Evans);
- Сторонники стволовой концепции смерти мозга (Pallis, Lamb);
- Сторонники концепции смерти «мозга в целом» (Lynn);
- Защитники некоторых форм «высших функций» или неокортикальной смерти мозга (Beecher, Veatch, Gervais, Green и Wickler).

Определение смерти относится к проявлениям философической активности, в то время как разработка и применение критериев для установления факта смерти относится к области деятельности медицины. Поскольку определение смерти поддерживается на основе верований и ценностей, возможно различное толкование этого понятия, зависящее от людей и культурных особенностей.

БУДУЩЕЕ?

К настоящему времени согласие, возможно, достигнуто и медицинские специалисты большинства, если не всех западных стран, используют какую-либо из версий смерти головного мозга в ситуациях, когда нужно поставить диагноз смерти. Однако сложившееся положение вещей может быть иллюзорным. Для иллюстрации того, что я имею в виду, привожу цитату из Dennett:

«Где грань завершения человеческой жизни? Дарвиновская перспектива позволяет нам видеть с безошибочной четкостью, почему отсутствует надежда на получение хотя бы призрачного намека на раскрытие системы отсчета течения жизненных процессов. По ряду моральных причин нам необходимо провести границы, нам нужны определения жизни и смерти. Нам знакомы и нуждаются в нескончаемом обновлении те жемчужные наслоения догмы, которые окружают и защищают эти фундаментальные и произвольные попытки».

Другими словами, мы должны быть готовы к возможности, что:

- могут быть разработаны новые аргументы в поддержку нашего текущего понимания смерти и смерти мозга
- в будущем возможно изменение определения смерти

В отношении первого пункта автор опубликовал в 2000 г монографию, представляющую то, что считается обоснованными философскими аргументами в поддержку концепции смерти мозга в целом без упоминания какой-либо из представленных форм смерти мозга в частности. Автор предполагает, что перманентная утрата контроля над гомеостазом является основополагающим критерием, который разделяет живое и мертвое существа, и не ограничивает себя рамками человека как биологического объекта (подобное ограничение могло бы рассматриваться как значимое упущение философской аргументации). Возможно, подобный подход и не представляет какого-либо прогресса, но скорее устанавливает более надежное интеллектуальное основание концепции смерти мозга.

В отношении второго пункта, всегда существовали две отдельные группы экспертов, которые приводили доводы в пользу того, что концепция смерти должна быть основана на «высших функциях». К их числу причисляли рациональность, сознание, самовосприятие, социальное взаимодействие и «то, что в основной степени определяет человека». Моя критика подобного мнения в целом основывается на том, что в

этом случае идет смешение понятий смерти человека и утраты чего-либо, что делает человека личностью. Подобная утрата означает, что человек больше не является персоналией (в философском значении), но остается живущим человеческим существом.

Вторая группа экспертов, поддерживающая концепцию «высших функций» и представлена лицами, вовлеченными в трансплантацию органов. Эта группа, в обобщающем смысле, придерживается мнения, что постоянная потеря сознания должна рассматриваться как смерть с соответствующим изменением отношения к пациенту. В поддержку этой точки зрения приводятся разнообразные этические аргументы, но все они игнорируют базовое, фундаментальное правило медицины, говорящее, что первичной этической задачей врача должно быть обеспечение своему пациенту наилучшего и наиболее адекватного лечения. Тот факт, что другие пациенты могут нуждаться в донорских органах не должен посягать на первичные этические основы.

Нельзя предсказать, куда пойдет наше понимание жизни и смерти в будущем. Почти наверняка будет происходить определенное переосмысление текущих концепций биологической смерти и смерти мозга. Я убежден, что этическое основание, ведущее нас к дальнейшим пересмотрам этой проблемы, должно лежать в плоскости истинной веры в то, что пациент мертв, без учета того, что какие-либо пациенты нуждаются в донорских органах.

Литература:

-
1. Tom Russell. Brain death: philosophical concepts and problems. Ashgate Publishing, Aldershot, 2000 (все ссылки использованные в тексте лекции представлены в монографии).

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ФАКТЫ ИЛИ ВЫМЫСЕЛ?

Де Диен К. (Генк, Бельгия)

Что такое ишемическое preconditionирование (ИП)?

Понятие preconditionирования (или толерантности) определяется как феномен, имеющий место при значительном, но сублетальном изменении условий существования, что позволяет живым организмам приобретать толерантность к обычно летальным изменениям. Применительно к ИП – предварительный короткий эпизод ишемии, активирующий эндогенные защитные механизмы, что позволяет головному мозгу адекватно переносить последующие, более длительные и тяжелые эпизоды ишемии [1].

Первое описание данного феномена было описано для сердца Murgau и соавторами в 1986 году. Последующие исследования описали механизм preconditionирования в почках, легких и ткани печени. Более поздние исследования посвящены исследованию ИП головного мозга. Kitagawa и соавторы [2] первыми описали тот факт, что короткие и не приводящие к летальному исходу периоды ишемии способствуют выработке устойчивости у нейронов гиппокампа к последующим длительным и тяжелым ишемическим атакам. Это наблюдение получило достаточно большой научный резонанс, поскольку защита нейронов гиппокампа с помощью данного метода являлось одним из самых эффективным нейропротективных методов.

Общая характеристика preconditionирования

Прежде всего, стоит отметить, что существует 2 основных типа preconditionирования. «Немедленный» тип характерен для ИП сердечной мышцы. В данной модели ИП имеет место сразу после исходного периода ишемии, длится относительно недолго (часы) и одним из возможных механизмов является посттрансляционная модификация. «Отсроченный» тип характерен для ИП головного мозга. Он развивается через 24 часа после начального периода ишемии, имеет более длительное течение (до 7 дней), возможный механизм – синтез новых белков.

Как отмечено выше, между двумя типами ИП существует временная разница между формированием феномена ИП и начальным периодом ишемии. Kitagawa и соавторы [2] первыми продемонстрировали феномен ишемической толерантности *in vivo*. Через 24 часа после первого периода ишемии, длившегося 2 минуты и не приводившего к повреждению нейронов, они подвергали грызунов повторным ишемическим атакам, длившимся 5 минут. После повторной ишемической атаки, вызванной через 1 или 2 дня после исходной, большинство нейронов области гиппокампа выжили.

Конечный эффект ИП зависит также и от количества (или кратности повторения) исходного периода ишемии. Эффект повторяющихся ишемических атак на головном мозге варьирует в зависимости от длительности, периода между ними и количеством этих эпизодов. Когда интервалы между атаками малы, предшествующая ишемия может сделать ткань мозга более восприимчивой и неустойчивой к последующим эпизодам ишемии. Приобретение толерантности – это временный феномен. Для его формирования требуется 24 часа, эффект длится 7 дней и угасает через 14 дней.

Таким образом, нейропротекция, приобретенная в результате развития феномена

ИП также временное явление. Corbet и Cook [3] отмечали уменьшение количества нейронов области гиппокампа через некоторое время после приобретения ими толерантности. Была обнаружена зависимость снижения от возраста животных и связь данного феномена с выживаемостью. У старых животных снижение количества нейронов было медленным и слабым, в то время как молодые животные демонстрировали быстрое и достаточно сильное снижение количества данных нейронов. В настоящее время, однако, накоплено недостаточно данных относительно изменения плотности нейронов в течение длительного времени.

Последняя и одна из самых важных характеристик ИП это перекрестная толерантность. Это означает, что вредоносный стресс может подготавливать клетки к последующей стрессовой ситуации, которая может коренным образом отличаться от исходной. Таким образом, химический, фармакологический и электрический стресс может подготовить клетки к последующему тяжелому эпизоду ишемической атаки. В частности, в настоящее время широко используются и разрабатываются новые способы фармакологического прекондиционирования.

Экспериментальная модель ИП головного мозга

Важно правильно выбрать экспериментальную модель ИП для того, чтобы феномен, возникающий в экспериментальных условиях перенести на реальную клиническую ситуацию. В настоящее время описано 4 модели ИП головного мозга, различающиеся интенсивностью и типом исходного стимула и последующей летальной ишемией: модель, использующая глобальную ишемию для исходного стимула и последующей летальной атаки (модель глобальной ишемии); модель, для исходного стимула применяющая местное воздействие, и общее для летальной ишемии; модель, в основе которой лежит только местная ишемия для начального и последующего периода ишемии (модель местной ишемии); наконец, использование общего стимула для первой атаки и местной летальной ишемии. Преимущество этих моделей в том, что они позволяют воспроизводить церебральную ишемию в обычных условиях.

Модель глобальной ишемии

Первая экспериментальная модель, описавшая толерантность к церебральной ишемии, была выполнена на грызунах и использовала короткий период глобальной ишемии с последующей реперфузией для защиты против длительного периода глобальной ишемии [2].

Модель местной ишемии

Множественные короткие ишемические атаки (МКИА), наблюдаемые у пациентов, легли в основу данной модели, использующей локальную ишемию для начального прекондиционирования и последующую летальную местную ишемическую атаку. Экспериментально была установлена оптимальная продолжительность этих атак. Ишемическая толерантность развивалась на следующий день после начальной атаки и длилась 5 – 7 дней. Как нейроны, так и глиальные клетки были защищены. Кроме того, было отмечено, что механизм развития толерантности связан не только с нарушением церебрального кровотока, но и с выделением нейропротективных факторов, причем не системное, а локальное.

Механизм действия ИП в головном мозге

Механизм ИП в головном мозге до конца не ясен. Однако существуют многочисленные субстанции, являющиеся возможными индукторами, преобразователями и эффекторами ишемической толерантности. Некоторые из них могут быть ответственны за отсроченную гибель нейронов, в то время как другие могут обеспечивать защиту от ишемии и способствовать сохранению жизнедеятельности клеток. Другими словами, системные физиологические параметры, такие как изменения температуры или церебрального кровотока не влияют на развитие ишемической толерантности.

Schaller и коллеги [4] длительное время изучали 3 фазы развития механизма ишемической толерантности: индукцию, перенос и развитие толерантности. В настоящее время неизвестны общие механизмы на молекулярном уровне, отвечающие за этот феномен. В фазу индукции необходимо присутствие N-метил-D-аспартазы (NMDA), рецепторов к аденозину, а также свободных радикалов кислорода и сохраненного клеточного метаболизма. Протеинкиназы, факторы транскрипции и определенные гены отвечают за перенос сигнала для адекватного ответа. Возможные механизмы ишемической толерантности включают в себя инактивацию ионных каналов или уменьшение высвобождения нейротрансмиттеров, что приводит к снижению токсического воздействия на ткань мозга, повышению активности антиоксидантов или антиапоптозных энзимов, новой защитной экспрессии генов, цитокинов или изменениями в метаболизме головного мозга. Аденозин, калиевые каналы, протеин-киназа C, вовлеченные в ИП сердца также могут играть роль в формировании ИП головного мозга.

Клиническая значимость феномена ИП головного мозга

Weih и соавторы [5] наблюдали 148 пациентов, перенесших инсульт (37 с и 111 без предшествующих кратковременных ишемических атак (ИА)). Они обнаружили, что пациенты с ИА, предшествующими инсульту, демонстрировали лучшую выживаемость, и тяжесть инсульта у них была менее выражена. Роль предшествующих ИА в данном случае была неизвестна. Было ли описанное выше результатом спонтанного тромболизиса, или основную роль здесь играли эндогенные или сосудистые защитные механизмы?

Группа Монсауо [6] обследовала 2490 пациентов с инфарктом участка головного мозга с или без предшествующих коротких ипсилатеральных ИА (293 пациента перенесли ипсилатеральную ИА перед инсультом). Выводы, сделанные по результатам данных наблюдений, позволили сказать, что у пациентов с предшествующими ИА тяжесть инсульта была меньше, а выживаемость выше по сравнению с остальными. Было обнаружено, что даже ИА длительностью от 10 до 20 минут все равно связаны с лучшим клиническим исходом.

Эти исследования показывают, что кратковременные ИА перед возникновением тяжелого инсульта в том же сосудистом бассейне способствуют улучшению выживаемости и уменьшению тяжести инсульта. Однако, все еще неясно, существует ли альтернативное объяснение данному феномену. Возможно, предшествующие эпизоды ИА способствуют лучшему кровоснабжению данной области или открытию коллатерального кровотока, поэтому меньшее количество клеток и тканей разрушается в результате инсульта.

Wegener [7] провел сравнение тканей 65 пациентов с предшествующими инсульту

ИА и пациентов без продромальных ИА, используя магнитно-резонансную томографию через 12 часов после развития инсульта. Нарушения перфузии были схожими в двух группах, однако диффузные повреждения были менее выражены в группе с предшествующими ИА, так же как и объем тканей, поврежденных в результате инфаркта. Клинически выраженный неврологический дефицит был меньше в группе ИА. Это исследование снова подчеркивает важность и благоприятный эффект кратковременных ИА вследствие возникновения феномена эндогенной нейропротекции головного мозга.

Однако не все клинические исследования подтверждают данную гипотезу. Johnston [8] не обнаружил взаимосвязи между предшествующими ИА и тяжестью инсульта, длительностью ИА и последующей степенью нетрудоспособности. Также не было обнаружено различий в степени инвалидизации при условии развития инсульта через 1 день, от 1 до 7 дней или даже через 7-90 дней после первичной ИА. Связаны ли различия в патофизиологии и лечении пациентов с предшествующими ИА с различиями в исходе заболевания, неизвестно. Обнаружить, действительно ли ИП развивается у пациентов после кратковременных ИА, очень сложно, особенно в обсервационных исследованиях. Учитывая потенциальную опасность медикаментозно обусловленного периода ИА, данные исследования не рекомендовано проводить на пациентах, и для доказательства существования феномена ИП может потребоваться тестирование агентов, которые безопасно симулируют эффект ишемии и ИП.

Будущее

Некоторые фармакологические препараты симулируют ИП и могут быть использованы как новое средство для терапии пациентов, перенесших инсульт. Прямая активация клеточных путей, вовлеченных в механизм ИП с помощью фармакологических агентов, может позволить улучшить защиту клеток головного мозга без необходимости использования «настоящего» ИП. Недавно Schaller [9] было проведено исследование 130 пациентов, перенесших инсульт, и пролеченных с использованием местного интраартериального тромболиза с использованием урокиназы. Было отмечено, что улучшение неврологического исхода тесно коррелировало с предшествующими эпизодами ИА. Пациенты с предшествовавшими эпизодами ИА и одинаковой клинической картиной при поступлении с пациентами без прединсультных ИА имели лучшую выживаемость по сравнению с последними. На выживаемость в группе ИА влияли интервал между ИА и возникновением инсульта (1 – 7 дней), длительность ИА (0 – 20 минут), а также количество ИА (2 - 3). В дополнение к этому, авторы отмечали развитие толерантности после назначения ацетилсалициловой кислоты (АК) у пациентов с предшествующими инсульту ИА. Известно, что АК имеет нейропротективное действие, независимое от воздействия на тромбоциты, описанное в исследованиях на животных [9].

Выдвинута гипотеза о том, что защитное действие АК против гипоксии и химической гипоксии частично может быть объяснено повышением эндогенной толерантности к гипоксии. В будущем необходимо разработать и внедрить в широкую практику больше фармакологических агентов, симулирующих эффект гипоксического preconditionирования с помощью перекрестной толерантности и вызывающих длительную защиту против ишемии головного мозга.

Литература

1. Kirino TJ. Ischemic tolerance. J Cereb Blood Flow Metab. 2002 Nov; 22 (11): 1283-96.
2. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M et al. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. Brain Res. 1990; 528: 21-24.
3. Corbett D, Crooks P. Ischemic preconditioning: a long term survival study using behavioural and histological end-points. Brain Res. 1997; 760: 129-136.
4. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemic preconditioning. An experimental phenomenon or a clinical important entity of stroke prevention? J Neurol 2002; 249: 1503-1511.
5. Weih H, Kallenberg A, Bergk A et al. Stroke 1999; 30: 1851-1854.
6. Moncayo J, deFreitas J, Bogousslavsky J et al. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? Neurology 2000; 54: 2089-2094.
7. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V et al. Transient ischemic attack before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. Stroke 2004; 35: 616-621.
8. Johnston C. Stroke 2004; 35: 2680-2682.
9. Schaller B. Ischemic preconditioning as induction of ischemic tolerance after transient ischemic attacks in human brain: its clinical relevance. Neuroscience Letters 2005; 377: 206-211.

ПРОБЛЕМА УМИРАЮЩЕГО ПАЦИЕНТА: ЭВТАНАЗИЯ И УЧАСТИЕ ВРАЧА В ОКОНЧАНИИ ЖИЗНИ

Дитрих Кеттлер (Г, ттинген, Германия)

Принятие решений у постели умирающего больного, смерть и сам процесс умирания главным образом являлись предметом частных суждений, ограниченных рамками специфических религиозных верований и культурных обычаев. Однако мнение социальных групп относительно проблемы окончания жизни все в большей мере становится вопросом политических и этических дебатов. В Великобритании относительная доля людей старше 65 и 75 лет будет в ближайшие годы нарастать, достигая, соответственно, 19% и 8,7%. В результате этого ответная реакция на проблему смерти и умирания будет становиться все более и более важным аспектом медицинской деятельности.

С развитием современных демократических сообществ в западных странах, люди и пациенты все более стремятся к самосознанию и самоопределению в отношении своих личных прав, включая личное принятие решения о прекращении жизни.

В рамках проблемы умирающего больного эта лекция кратко рассматривает подходы, принятые в трех Европейских странах: Великобритании, Голландии и Германии. Для сравнения с тактикой за океаном также рассматриваются детали «Акта о смерти с достоинством» (“Death with Dignity Act”), принятого в штате Орегон (США).

Наконец, я буду ссылаться на «Конвенцию по защите прав и основных свобод человека», где предмет принятия решений у постели умирающего больного рассматривается на уровне Европейского Совета.

В этических парадигмах западной медицины существуют значимые расхождения: от требования к врачу действовать в наилучшем соответствии с интересами пациента, включая предотвращение вреда, что носит название патерналистического («отеческого») подхода, до уважения автономности и желаний каждого пациента как наиважнейшего этического условия. Наряду с растущим признанием превосходства автономии (независимости) и самоопределения пациента, расширяются дебаты относительно проблемы активной эвтаназии и суицида с участием врача. Но нужны ли нам полномочия пациента перед лицом смерти?

Вот несколько вопросов встающих в отношении этих проблем:

- Пределов самоопределения во время завершения жизни не существует?
- Способны ли умирающие лица действовать свободно и добровольно?
- Может ли быть получено истинное информированное согласие на эвтаназию и суицид с помощью врача?
- Не должны ли мы смириться с внутренними (боль и страдания) и внешними влияниями во время наиболее уязвимой стадии нашей жизни – предсмертным периодом?

Уважение к автономии и самоопределению представляются мощными силами, подстегивающими движение за активную эвтаназию и суицид с помощью врача. Однако, между западными сообществами и Европейскими нациями существуют культурные и легальные отличия в подходах к выполнению эвтаназии и суицида с помощью врача.

Перед детальным обсуждением этих вопросов я хотел бы дать несколько определений, необходимых для разъяснения используемой терминологии.

Смерть с участием (помощью) врача является элементом врачебной деятельности, открывающим для пациента доступ к методу совершения самоубийства. Например, пациент принимает смертельный яд, такой как цианид калия (или высокую дозу пентабарбитала натрия), предоставляемого врачом с этой целью.

Добровольная эвтаназия является прямым вмешательством врача с целью наступления смерти пациента в соответствии с его или ее прямым требованием: например, врач вводит смертельный препарат.

В обоих случаях выбор полностью лежит на пациенте. Единственное отличие состоит в том, кто совершает заключительное физическое действие по назначению смертельной дозы препарата. Можно утверждать, что при активной эвтаназии пациента убивает врач, а в случае суицида с врачебной помощью, больной убивает сам себя. Тем не менее, более точным представляется утверждение, что при суициде с врачебной помощью, врач и пациент убивают вместе. Таким образом, термин «смерть с участием врача» может подходить для обозначения обоих процессов: активной анестезии и смерти с помощью врача.

Этот распространенный термин указывает на то, что смерть с помощью врача и добровольная эвтаназия может быть и не имеют существенных различий. Некоторое различие в действиях врача в рамках процесса, ведущего к смерти, не представляется опорой для существенных различий с моральной точки зрения.

Принцип, которому Американское общество придает наибольшее значение – это право индивидуума на самоопределение: принцип уважения к автономности или, по-латыни: “*Voluntas aegroti suprema lex est*” («Воля больного – высший закон» – прим. перев.). Принцип уважения к автономности (самостоятельности) является широко известным философским понятием. Кант писал: «Уважение к независимости проистекает из признания того, что все лица имеют безоговорочное достоинство со способностью определять его или ее судьбу».

Аргумент в пользу смерти с врачебной помощью в меньшей степени касается смерти и в большей – личной свободы и выбора между пациентом и обществом. Риск подобной линии суждения состоит в том, что люди будут делать вещи в отношении самих себя либо общества, которые будут вредны не только для индивидуумов, но также и для общества, например, свобода убивать.

Когда действиями нескольких индивидуумов обществу наносится вред, правительство и общество заинтересованы в контроле над действиями этих индивидуумов.

Отражает ли легализация активной эвтаназии и смерти с врачебной помощью растущее уважение к автономии и самоопределению пациента? По моему мнению, существуют пределы автономии. Автономия не замещает принципы милосердия и не причинения вреда. Право получать помощь в наступлении смерти не абсолютно и может в определенных условиях быть ограничено для защиты пациентов от чрезмерных напряжений, даже внутренних. Активная эвтаназия и смерть с помощью врача преследуют цель возвращения индивидуумам контроля над собственной смертью. Однако, для предупреждения злоупотреблений, защиты уязвимых лиц, гарантии публичной ответственности и даже для подтверждения самостоятельности выбора пациента необходимы протоколы и рекомендации.

Это, некоторым образом, возвращает исключительную власть над персональным решением в руки медицины и общества.

В Соединенных Штатах Верховный суд постановил, что эвтаназия и смерть с участием врача не являются конституционно гарантированным правом каждого гражданина США. Однако, решение Верховного суда все еще оставляет отдельным штатам право решения законодательства в этой области. В 1997 году в штате Орегон был принят акт «Смерть с достоинством». Этот акт разрешает совершение суицида с участием врача, но не активную эвтаназию путем перорального приема средства компетентным, не находящимся в состоянии депрессии, не принуждаемым к таковым действиям пациентом, страдающим терминальным расстройством. Верховный суд США еще не пришел к окончательному решению, должен ли Орегонский Акт рассматриваться как соответствующий конституции. В настоящее время в Калифорнии существует еще одно мощное общественное движение в поддержку легализации эвтаназии.

Данные из Орегона показывают, что все пациенты, вовлеченные в этот процесс, страдали от терминальных заболеваний, таких как рак (63%) или другие состояния: СПИД, боковой амиотрофический склероз, ХОБЛ или полиорганная недостаточность (суммарно 37%). Фигурирующее в отчетах число невелико по отношению к общей численности пациентов, умерших в Орегоне от рака, которая на 1998 год составило суммарно 7000 человек.

В недавнем исследовании был проанализирован врачебный опыт в отношении требования смерти с их привлечением в соответствии с актом штата Орегон «Смерть с Достоинством». В штате Орегон врачи удовлетворили одно из шести требований к назначению летального препарата. К совершению суицида приводил один из десяти случаев отказа. Существенные паллиативные вмешательства, такие как обезболивание или устранение других симптомов, перевод на программу хосписа или пробное назначение антидепрессантов приводило к отказу пациентов от суицида с участием врача в 45% случаев.

В Великобритании, Германии и Голландии, как и в большинстве других Европейских стран, активная эвтаназия и смерть с участием врача являются незаконными. В Германии последний подход легально разрешен, но признан неэтичным Палатой Врачей.

Тем не менее, в Голландии и Бельгии врачи не подлежат преследованию в судебном порядке, за исключением случаев, когда обнаруживается, что они злоупотребили применением правильной законной процедуры. Врач, ускоряющий наступление смерти, должен сообщить об этом случае местному следователю, который в свою очередь ставит в известность государственного обвинителя. После этого прокурор принимает решение, должно ли проводить преследование врача в законном порядке или нет.

В Голландии, для уклонения врача от законного преследования, случай смерти с его участием должен соответствовать следующим критериям:

- страдание пациента должно быть непереносимым без надежды на обратимость
- пациент имеет истинное и непрекращающееся желание умереть
- в консультации пациента должен учувствовать второй независимый врач
- только один из лечащих специалистов может выполнять эвтаназию с исключительным профессионализмом
- в управляющие органы должен быть подан детальный письменный отчет о случае эвтаназии.

По отчетам, число пациентов, чья смерть наступает за счет активной эвтаназии при врачебном вмешательстве, варьирует от 2% до 4% от общей численности умер-

ших. Несмотря на некоторые беспокоящие случаи при проведении эвтаназии, более 90% населения Голландии все еще поддерживают принцип добровольной смерти с участием врача.

В Великобритании, прекращение жизни другого лица, даже если это соответствует воле больного, является незаконным и расценивается как убийство. Суицид с помощью также незаконен, самостоятельный суицид – нет. Однако многие профессионалы среди врачей и медицинских сестер поддерживают большую свободу действий с целью прекращения жизни в случаях непереносимых страданий. Дебаты продолжаются, охватывая как медицинские круги, так и общие слои населения.

По результатам анонимного опроса, проведенного в 1996 г., было выяснено, что 4% врачей обеспечивали условия, при посредстве которых пациент мог завершить свою жизнь. Также нет сомнений в существовании «серой массы» тех, кто проводил активную эвтаназию.

В Германии эвтаназия пациента по его требованию также незаконна, тогда как суицид с участием врача, например, путем предоставления летальных препаратов, разрешен законом, но морально отвергается системой медицинского управления. Высший медицинский управляющий орган – Bundesärztekammer (Федеральная Врачебная Палата) выделяет несколько форм эвтаназии в рамках вспоможения наступлению смерти:

- активная эвтаназия: умерщвление по требованию пациента, которое является незаконным
- опосредованная (непрямая) эвтаназия: смерть как побочный эффект возможной передозировки при симптоматическом (лечебном) вмешательстве (например анальгезия морфином против депрессии дыхания, вызванной морфином), т.е. принцип двойного эффекта
- пассивная эвтаназия: на финальной стадии умирания, когда имеются непереносимые страдания, мероприятия по поддержанию жизни могут быть прекращены, даже если это укорачивает длительность жизни.

Однако, из недавних исследований становится очевидным то, что до 13% немецких врачей общей практики могли осуществить в определенный момент активную эвтаназию.

Недавние подсчеты также показали, что от 60% до 80% населения Германии поддержали бы в определенных обстоятельствах применение активной эвтаназии. Недавно разгорелась полемика по поводу открытия в Германии своего первого филиала швейцарским институтом “Dignitas” (лат. «достоинство» – прим. перев.), оказывающего помощь желающим совершить суицид.

В Европе Комитет по делам общества, здоровья и семьи при парламентарной ассамблее Европейского Совета выпустил первый предварительный отчет по защите человеческих прав и достоинства больных терминальными заболеваниями и умирающих.

В этом предварительном отчете постановляется следующее:

- «Ассамблея рекомендует поощрение Советом Министров Стран-членов Совета Европы в деле защиты достоинства умирающих или страдающих терминальными заболеваниями лиц во всех отношениях, путем признания и защиты права людей с терминальными заболеваниями или умирающих на

оказание всесторонней паллиативной помощи и защиты права терминально больного или умирающего на самоопределение...»

- В дополнение, Комитет рекомендовал защиту человеческих прав и достоинства терминально больных и умирающих лиц путем сохранения запрета против намеренного прекращения жизни таких лиц.
- «Страны-члены должны принять все необходимые меры к обеспечению гарантированного права на жизнь в соответствие со Статьей 2 Европейской Конвенции по Правам Человека, которая устанавливает, что «Никто не должен быть намеренно лишен жизни»...
- «Кроме того, должны быть приняты меры для обеспечения того, чтобы желание терминального больного или умирающего человека прекратить жизнь никогда не представляло бы какого-либо легального требования умереть при помощи другого человека и никогда не служило бы основой легального оправдания действий, ставящих своей целью наступление смертельного исхода».
- Очевидно, что по причине представленных в документе утверждений и расхождением законов в некоторых Европейских странах, единообразного взгляда на Европейский законопроект не существует.

Степень преобладания автономности пациента над продолжением лечения в весьма значимой степени зависит от общества, в котором живет пациент, при этом принцип автономности пациента представляется наиболее важным фактором в США и менее значимым в некоторых западных странах. Таким образом, вопрос о приемлемости активной эвтаназии или суицида с участием врача должен подлежать обсуждению и принятию в рамках отдельных социальных и/или территориальных образований.

Литература:

1. Bundesärztekammer: Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. Deut. Arzteblatt. 1998;39:B1852-3
2. Doyle J, Grant, C, Hibble, A: United Kingdom. In Sohn, W, Zenz, M, (eds.) Euthanasia in Europe. Schattauer, Stuttgart, New York 2001
3. Meier DE, Emmons CA, Wallenstein S, et al: A national survey of physician-assisted suicide and euthanasia in the United States. N Eng J Med 1998;338:1193-201
4. Salem T: Physician-assisted suicide: promoting autonomy - or medicalizing suicide? Hast Center Rep 1999;29:30-6
5. ten Have HAMJ, Wille JWM: Euthanasia in the Netherlands. Crit Care Clin 1996;12:97-108
6. van der Maas PJ, van der Wal G, Haverkate I, et al: Euthanasia, physician-assisted suicide, and other medical practices involving the end of life in the Netherlands 1990-1995. N Eng J Med 1996; 335:1699-1705

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ДИСГЕМОГЛОБИНЫ. КАРБОКСИГЕМОГЛОБИН

Торшин В.А., к.м.н., доцент кафедры биохимии РМАПО, Москва

Нормальное функционирование клетки полностью зависит от доставки кислорода. Более 98% кислорода, поглощаемого легкими из вдыхаемого воздуха, переносится к клетке кровью в виде оксигемоглобина. Лишь 1-2% кислорода физически растворены в плазме крови. Следовательно, решающую роль в транспорте кислорода к тканям играет содержащийся в эритроцитах гемопротейн – гемоглобин. В нормальных условиях в крови в небольших количествах содержатся также дериваты гемоглобина, не способные переносить кислород – так называемые дисгемоглобины (сульфгемоглобин, метгемоглобин, карбоксигемоглобин). Клинически наиболее значимым из перечисленных дисгемоглобинов является карбоксигемоглобин (COHb), то есть гемоглобин, связанный с монооксидом углерода (CO).

ЭНДОГЕННЫЕ И ЭКЗОГЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ МОНОКСИДА УГЛЕРОДА

Монооксид углерода – бесцветный без запаха газ, эндогенно образующийся при нормальном метаболизме. Более 50 лет назад Sjostrand впервые продемонстрировал образование монооксида углерода при катаболизме гем-содержащих протеинов, например – гемоглобина. Эритроциты в конце их 120-дневного жизненного цикла секвестрируются ретикулоэндотелиальной системой, при этом гемоглобин распадается на составляющие части: гем и протеин. Протеин возвращается в сосудистое русло, а гем подвергается дальнейшему превращению под воздействием фермента гем-оксидазы с образованием эквимольных количеств биливердина, железа и монооксида углерода. Биливердин последовательно конвертируется в желтый пигмент билирубин, экскретируемый с желчью, а железо подвергается рециркуляции. Катаболизм гема из других гем-содержащих протеинов, например, из миоглобина и цитохромов, также вносит вклад в эндогенное образование монооксида углерода. Кроме этого, источником эндогенного образования монооксида углерода является перекисное окисление липидов. Биологическое воздействие эндогенно образуемого монооксида углерода определяется его высоким аффинитетом к гем-содержащим протеинам, особенно к гемоглобину. Тем не менее важно осознавать, что монооксид углерода является не просто потенциально токсическим продуктом метаболизма, а также регулирующим фактором таких физиологических процессов, как дыхание, нейромышечная трансмиссия, регуляция артериального давления, регуляция сократимости матки в течение беременности. Эндогенно образующийся монооксид углерода, связываясь с гемоглобином, обеспечивает содержание 0,5-1,0% COHb в крови в норме. При гемолитических процессах возможно повышение фракции COHb до 10%.

В дополнение к эндогенно образуемому CO, мы вдыхаем CO, образующийся в основном в результате неполного сгорания углеводородов. Выхлопные газы автомобилей, содержащие до 10% CO, ответственны за экологическое неблагополучие в крупных мегаполисах. Вместе с тем, нахождение в закрытом пространстве с автомобилем с включенным двигателем до сих пор является довольно частой и эффективной формой суицида. Юридически узаконенная в некоторых странах необходимость каталитических добавок в топливо, ведет к уменьшению эффективности подобного суицида, но с другой стороны – к увеличению времени экспозиции и повышению риска гибели вследствие гипоксемии. Табачный дым содержит около 4% CO. Поэтому у курильщиков уровень COHb может составлять 3-5%, достигая 10%

у злостных курильщиков, выкуривающих более 2-3 пачек сигарет в день. Наиболее серьезные случаи острого или хронического отравления СО связаны с проблемами в домашних отопительных системах, печах, применении угля в брикетах и т.д.

Наиболее неожиданной причиной карбоксигемоглобинемии оказалось вдыхание паров дихлорметана. Этот растворитель широко используется в чистящих агентах, аэрозольных пропеллентах и др. составах. Вдыхаемые пары дихлорметана метаболизируются различными оксидазами до CO_2 и СО. При этом уровень СОНб достигает 5-15%, а в отдельных случаях зарегистрировано повышение до 40-50%.

МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ МОНОКСИДА УГЛЕРОДА

Моноксид углерода обладает сродством к гемоглобину в 200-250 раз выше, чем у кислорода. Это достаточно ярко иллюстрировано примером из монографии Lawrence Martin (1999). При наличии в плазме крови СО, создающего парциальное давление в 0,43 мм.рт.ст. и O_2 с $p\text{O}_2 = 100$ мм.рт.ст., в крови будет содержаться по 50% O_2Hb и СОНб. Помимо вытеснения O_2 из O_2Hb моноксид углерода изменяет аллостерическую структуру гемоглобина, увеличивая аффинитет гемоглобина к кислороду, то есть затрудняя отдачу кислорода в тканях. Вследствие этого снижается как кислород-транспортная функция крови, так и экстракция кислорода тканями. В результате развивается прогрессирующая гипоксия, которой подвержены в большей степени органы с высоким уровнем метаболизма (мозг, сердце, печень, почки). Моноксид углерода оказывает также прямое токсическое воздействие на ткани, конкурируя за O_2 в таких тканевых гемопротеинах, как миоглобин, пероксидаза, каталаза, цитохромы. Например, связывание СО с миоглобином сердечной мышцы приводит к депрессии миокарда и гипотензии, усугубляющих ишемию и гипоксию других органов.

Количество СОНб в крови определяется концентрацией СО во вдыхаемом воздухе (ppm – parts per million – количество частиц на миллион) и длительностью экспозиции. При вдыхании фиксированной концентрации СО уровень СОНб повышается в течение первых двух часов, затем выходит на плато в течение 3-х часов, достигая равновесия к 4-6 часу экспозиции. Табл. 1 демонстрирует взаимоотношения между концентрацией СО и уровнем СОНб при достижении равновесия.

Концентрация СО во вдыхаемом воздухе (ppm)	СОНб %
70	10
120	20
220	30
350-520	40-50
800-1200	60-70
1950	80

Для поддержания СОНб ниже 2,5% при постоянной экспозиции уровень СО не должен превышать 10 ppm.

Концентрация СО составляет:

- Сельская местность: 0,05-0,12 ppm
- Городские автодороги: 17 ppm (достигая при интенсивном движении 53 ppm)
- Подземные гаражи, туннели: до 100 ppm
- Офисы, рестораны (места для курящих): 20-40 ppm
- Разрешенный уровень на рабочих местах с 8-час экспозицией: 50 ppm

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ СО И КОРРЕЛЯЦИЯ С УРОВНЕМ СОНЬ

Основными клиническими симптомами острого отравления СО являются головная боль, тошнота, нарушение сознания вплоть до комы. Головная боль, тошнота, рвота, слабость являются также признаками хронического отравления, для которого характерны снижение интеллектуальных возможностей, затруднение концентрации внимания и снижение памяти. У более, чем 1/3 пациентов неврологические нарушения сохраняются в течение 3-х лет после хронической экспозиции СО. Состояние достаточно трудно диагностируется и полезным может быть определение уровня СОНЬ в крови. Относительно диагностического и прогностического значения уровня СОНЬ при острых отравлениях СО существует достаточно много противоречивых данных. Например, часто проба крови на СОНЬ отправляется в лабораторию уже на фоне терапии 100% O₂. При этом СО вытесняется из связи с гемоглобином и уровень СОНЬ не отражает уровня СО в тканях. Представляется важным отметить, что СО не связывается с гемоглобином достаточно быстро. Например, в эксперименте было показано, что перемешивание эритроцитов в среде со 100% содержанием СО требует для насыщения около 20 минут, а после 5 минутной экспозиции только 25% гемоглобина конвертируется в СОНЬ. Вследствие этого значительное количество вдыхаемого СО, физически растворенного в плазме крови, до связывания с гемоглобином имеет возможность достигнуть жизненно важные органы с риском повреждения клеточных энзимов (каталазы, пероксидазы, цитохромов). СО сохраняется в клетках после нормализации уровня СОНЬ в течение длительного времени и фактически является причиной повреждения клетки. Вышесказанное аргументирует мнение сторонников необходимости проведения гипербарической оксигенации (ГБО), значительно ускоряющей элиминацию СОНЬ. ГБО также увеличивает количество O₂, растворенного в плазме крови, способного вытеснить СО из тканей. Период полураспада СОНЬ у пациента, дышащего атмосферным воздухом, составляет 230-320 минут. При дыхании чистым O₂ период полураспада сокращается до 90 минут. На фоне ГБО с давлением O₂ в 3 АТМ период полураспада СОНЬ сокращается до 22 минут. При этом быстрее освобождается от связи с СО не только гемоглобин, но и клеточные энзимы, что позволяет достигнуть основную цель терапии: профилактику отсроченных неврологических нарушений. Показаниями для ГБО, принятыми в ряде стран (например, в Дании) в случае экспозиции СО, являются:

- Любые неврологические нарушения (помимо головной боли)
- Признаки нарушения сердечной деятельности
- Нарушение сознания вплоть до комы
- Наличие беременности
- Уровень фракции СОНЬ > 25% после 2 часов дыхания 100% O₂

Несмотря на то, что не существует жесткой корреляции между уровнем СОНЬ и клиникой, тем не менее с ростом уровня фракции СОНЬ отчетливо нарастает тяжесть

клинических проявлений острого отравления СО. Данные представлены в таблице 2.

FCO _{Hb} %	Симптоматика
0-2	Нормальный уровень среди некурящих
5-6	Нормальный уровень для курильщиков. Возможно нарушение навыков вождения автомобиля и снижение толерантности к физической нагрузке у некурящих.
10-20	Головная боль, слабость.
20-30	Сильная головная боль, тошнота, рвота, головокружение, нарушение зрения.
30-40	Тошнота, рвота, обморок, тахикардия и тахипноэ, неврологическая симптоматика.
40-50	Кома, судороги, нарушения дыхания и сердечно-сосудистой деятельности.
50-60	Кома, судороги, глубокое угнетение дыхания и сердечной деятельности.
60-70	Кома, судороги, артериальная гипотензия, брадикардия, угнетение дыхания.
>70%	Дыхательная недостаточность. Смерть.

Измерение FCO_{Hb} наиболее часто используется для диагностики острого отравления монооксидом углерода.

Другими показаниями являются:

- подтверждение уровня гемолиза у новорожденных;
- изучение влияния хронической экспозиции СО на здоровье (например, на рабочих местах)
- судебно-медицинское определение уровня СО_{Hb} в трупной крови жертв экспозиции СО (например, при пожарах, суицидах и т.д.).

При судебно-медицинском исследовании трупной крови уровень FCO_{Hb} свыше 50% подтверждает отравление СО как основную причину смерти. Уровень 10-50% показывает, что вдыхание СО внесло свой вклад в механизм гибели и несомненно погибший был жив в момент начала пожара. Уровень FCO_{Hb} ниже 10% означает, что пострадавший либо был мертв к началу пожара, либо умер вскоре после возгорания. Судебно-медицинское исследование уровня СО_{Hb} помогает в оценке фатальных авто- и авиакатастроф, сопровождавшихся возгоранием.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ СОНЬ

Среди множества методов измерения уровня СОНЬ в настоящее время преобладают два метода:

- 1) газовая хроматография, основанная на химическом освобождении монооксида углерода из крови и прямом или непрямом измерении газа;
- 2) ко-оксиметрия, в основе которой лежит метод абсорбционной спектрофотометрии с одновременным автоматизированным измерением поглощения по множеству длин волн (например, современные ко-оксиметры позволяют оценить абсорбцию по 128 длинам волн с шагом в 1,5 нм).

Первый метод как наиболее точный, но технически достаточно сложный и медленный, применяется наиболее широко в судебно-медицинских исследованиях трупной крови, либо в производственной практике при определении невысоких концентраций СОНЬ. Метод ко-оксиметрии нашел применение в диагностике острых и хронических отравлений монооксидом углерода. В настоящее время ко-оксиметры входят в состав современных анализаторов газов крови и кислотно-основного баланса, то есть являются компонентом основных анализаторов в лабораторной экспресс-диагностике неотложных состояний.

Литература

1. Brian Widdop. Analysis of carbon monoxide Ann Clin Biochem 2002; 39: 378-391.
2. O.V. Grishin. The use of CO-oximetry to check the effect of nitric oxides on humans in the diamond extractive industry in Russia. Blood Gas News 1997, vol.6, N1, 10-11.
3. Amiran Lev. ECMO and elevated COHb level. Blood Gas News 1995, vol.4, N1, 6.
4. Hyperbaric oxygen therapy, a committee report. Kensington: Undersea&Hyperbaric Medical Society, 1996: 9-10.
5. Chris Higgins Causes and clinical significance of increased carboxygemoglobin. www.bloodgas.org 2005, October.
6. Lawrence Martin. All You Really Need to Know to Interpret Arterial Blood Gases. 1999: 2-nd Edition, Lippincott Williams&Wilkins,91-92.

ПРОТОКОЛ ВОСПОЛНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ КОМПОНЕНТАМИ АУТОКРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ “Redax Drentech Surgical”

Бубнов В.А. (г.Москва)

Развитие современной хирургии, осуществление сложнейших операций, независимо от их продолжительности, требует использование препаратов крови, полученных от доноров - эритроцитарной и тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы. Их применяют с целью:

- восполнения объема и поддержания ОЦК;
- обеспечения транспорта кислорода для оптимизации метаболизма.
- восполнение факторов свертывающей системы крови.

Но в последние годы возникли две основные проблемы: нехватка человеческой крови и риск, связанный с переносом инфекции и иммунологическими реакциями.

Существует ряд методов, направленных на более полное использование собственной крови больного и возможность их комбинаций при самых разных хирургических вмешательствах.

Приняты следующие протоколы трансфузии аутокрови.

- предоперационная заготовка крови больного с последующим ее переливанием во время или непосредственно после операции.
- предоперационная нормоволемическая гемодилюция.
- интра- и послеоперационная реинфузия излившейся крови. .
- использование лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз до и во время пребывания в клинике.

В клинической больнице № 83 г.Москвы при плановых операциях с прогнозируемой кровопотерей более 20% ОЦК применяется протокол, включающий предоперационную заготовку компонентов аутокрови и интраоперационную реинфузию излившейся крови.

Основную часть составляли пациенты, оперированные на брюшном отделе аорты.

Предоперационная заготовка аутокрови.

Взятие крови проводили из расчета 10% ОЦК при массе тела до 75 кг и 12% ОЦК при массе тела свыше 75 кг (400 – 700 мл.), затем из нее изготавливали свежезамороженную плазму и эритромассу. В зависимости от предполагаемой кровопотери проводилась однократная или двукратная заготовка компонентов аутокрови. Время между двумя заготовками крови составляла 4 – 7 дней, а хирургическое вмешательство проводили не ранее, чем через 72 ч после последней процедуры. Такой подход дает возможность больному восстановить белки плазмы.

Больной должен быть в состоянии перенести эту процедуру. Абсолютные про-

тивопоказания включают острые инфекции, нестабильные заболевания сердца и гематологические расстройства, вызывающие анемию. К относительным противопоказаниям относят беременность, пожилой возраст и онкологические заболевания.

Интраоперационная реинфузия крови

Интраоперационная реинфузия крови заключается в том, что, кровь, излившуюся во время периоперационного периода, собирают и после предварительной обработки по мере необходимости переливают больному.

Таким образом, интраоперационную реинфузию крови можно условно разделить на три этапа:

- сбор крови излившейся в операционную рану
- обработка собранной крови
- собственно инфузия собранной и обработанной крови

Оптимальным является аппаратная реинфузия крови с применением аппаратов типа "Cell-Saver", который в автоматическом режиме собирает, обрабатывает и подготавливает для реинфузии излившуюся кровь. Но подобными аппаратами располагает не каждая клиника. Для клиник, где относительное число операций, сопровождающееся массивными кровопотерями невелико, приобретение подобного дорогостоящего аппарата кажется нерентабельным.

Для решения проблемы интраоперационной реинфузии при операциях на аорте и магистральных сосудах в нашей больнице применяется система для сбора дренажной крови "Drentech Surgical" производства Redax, Италия.

Система однократного применения, стерильная, состоит из дренажной банки (на 1500мл) и реинфузионного мешка (на 800мл - 2-х кратного использования) со встроенной системой фильтров (до 40 микрон). Система закрыта, что сводит к минимуму вероятность бактериального заражения. Имеется дополнительный порт для забора проб крови на гемолиз и для введения антикоагулянтов. В процессе реинфузии подача антикоагулянта производилась непосредственно в шланг отсасывателя. Смешивание крови с антикоагулянтом происходит как можно ближе к кончику шланга. Количество антикоагулянта дается в соответствии с объемом собранной крови.

Для аспирации возможно использование портативного вакуумного аспиратора для системы (комплектуется с зарядным устройством, время непрерывной работы без подзарядки - 24 часа, уровни разрежения - 25, 50, 75, 100 мм.рт.ст.) или любого вакуумного аспиратора с манометром для контроля разрежения. Степень разрежения вакуум-аспиратора подбирают так, чтобы при максимальной скорости всасывания минимально травмировать эритроциты.

Этап сбора излившейся в операционную рану крови аналогичен аппаратной реинфузии крови. Кровь отсасывают и смешивают с антикоагулянтом, а затем она поступает в дренажную банку. По окончании собранная кровь из дренажной банки через соединительную трубку самотеком или при помощи портативного вакуумного аспиратора переливается в реинфузионный мешок. Собранная кровь содержит вредные для больного активированные факторы свертывания, преимущественно, тромбопластин, строму лизированных эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, свободный гемоглобин, продукты деградации фибрина, вазоактивные вещества, микроагрегаты и использованные антикоагулянты. После обратного переливания такой крови у больных могут наблюдаться трансфузионные реакции в виде лихорадки, озноба и повышения АД, обусловленных вазоактивными веществами, которые выделяются лейкоцитами. Таким образом, переливание цельной аутокрови может вместо лечебного действия обернуться тяжелыми и трудно прогнозируемыми осложнениями. Отмывание эритроцитов существенно снижает уровень свободного гемоглобина, уменьшая тем самым риск развития возможных осложнений.

Кровь из реинфузионного мешка переливается в стандартный контейнер «Гемикон» для последующей сепарации и трехкратного отмывания 0,9% р-ром NaCl с помощью центрифуги.

Отрицательным моментом данной методики при сравнении с применением аппарата типа "Cell-Saver" является достаточно длительное время. Весь процесс обработки занимает 40—60 мин. Для восполнения кровопотери в это время производится гемотрансфузии заготовленных в предоперационном периоде компонентов аутокрови

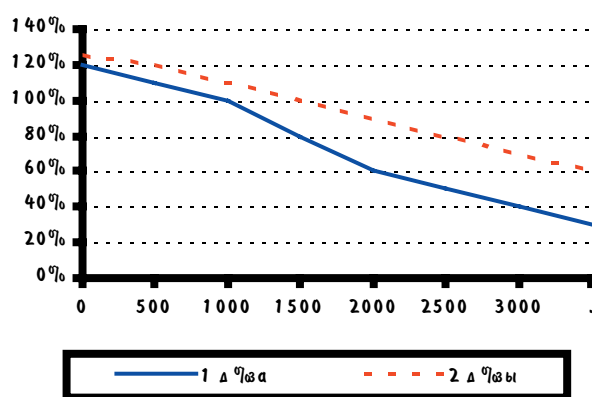
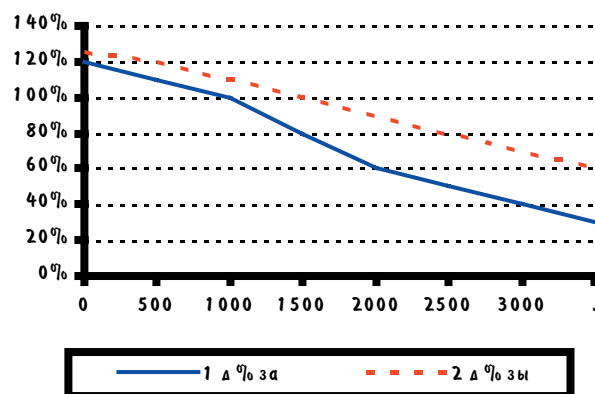
Серьезным недостатком может оказаться и полное отсутствие факторов свертывания, тромбоцитов и белков плазмы в реинфузируемой эритроцитарной массе. Для восполнения факторов свертывания используется заготовленная в предоперационном периоде свежемороженая ауто-плазма.

Использование интраоперационной реинфузии крови лимитируют следующие факторы: операция в зоне воспалительного процесса, риск загрязнения аппарата, удаление злокачественных опухолей.

В целом, удастся вернуть пациенту в среднем 40 – 50% собранных эритроцитов вследствие неизбежного гемолиза и потерь по другим причинам. Использование интраоперационной реинфузии крови и предоперационно заготовленной одной дозы аутоэритроцитов удастся практически полностью восполнить кровопотерю около 1000 мл.

Примерный процент возмещения кровопотери в зависимости от объема интра-

операционной кровопотери и количества заготовленной аутокрови в предоперационном периоде представлены в следующей таблице и диаграмме:



Количество доз аутокрови	Общая кровопотеря (мл.)		
	1000	2000	3000
1 доза	100%	60-70%	менее 40%
2 дозы	100%	90%	70%

Исходя из вышесказанного, при операциях с предполагаемой кровопотерей более 1,5 л. для адекватного возмещения интраоперационной кровопотери желательно иметь заготовленные в предоперационном периоде две дозы аутоэритроцитов и проводить интраоперационную реинфузию крови.

Заключение:

- Применение данного протокола значительно снижает потребность в переливании донорской крови, тем самым уменьшает риск гемотрансфузионных осложнений и гемотрансмиссивных инфекций.
- При наличии в клинике центрифуги данная методика может применяться как альтернатива аппаратной реинфузии крови.
- Преимущество сочетания предоперационной заготовки аутокрови и

интраоперационной реинфузии крови посредством системы для сбора дренажной крови "Redax Drentech Surgical" в отличие от использования только интраоперационной реинфузии очевидно. Пока проводится гемотрансфузия заготовленных в предоперационном периоде компонентов аутокрови для восполнения кровопотери, есть время для обработки собранной во время операции крови или , при необходимости , время для обеспечения компонентами донорской крови, неприобретенными заранее.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СТРУКТУРЕ И АНАЛИЗУ ИССЛЕДОВАНИЯ

М. Колумб (Уайтенишгейв, Великобритания)

Мы давно привыкли, что золотым стандартом при выборе структуры научного исследования является проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание (ПДСРКИ). Тем не менее, понятие рандомизации отнюдь не является старым. Впервые его использовал Fisher в 1925 году [1], но общепринятым это понятие стало только много лет спустя. В последние годы появились рекомендации по проведению и презентации медицинских исследований, такие как CONSORT (CONsolidated Standards of Reporting Trials – Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых испытаний) и QUORUM (Положение о системных обзорах и мета-анализе) [2]. В данной лекции мы рассмотрим некоторые современные подходы к выбору структуры научного исследования, критериев подбора доз лекарственных препаратов. С целью повышения эффективности, снижения побочных действий или степени токсичности проводятся клинические испытания, где сравнивают воздействие фиксированных доз или сочетаний препаратов [3]. За последние годы наблюдается отчетливый рост числа публикаций, посвященных поиску оптимальных доз и путей введения препаратов. Мы более детально рассмотрим два методологических аспекта научного исследования: модель «прямого поиска» (direct search) и метод «вверх-вниз».

Модель прямого поиска

В повседневной практике, основанной на прочных фармакологических принципах, принято, что использование комбинации препаратов различного механизма действия способно увеличить эффективность или уменьшить побочные воздействия, либо добиться того и другого одновременно. При взаимодействии основную роль играют синергизм, суммация и антагонизм. Чем больше препаратов входит в состав комбинации, тем выше разнообразие сочетаний и дозировок. Это предъявляет дополнительные требования к ресурсам и объектам клинического испытания. Наиболее подходящей структурой для такого исследования является модель «прямого поиска» или «оптимизация» [4,7].

Данный подход включает в себя предварительное тестирование количества (обычно шесть) эмпирических комбинаций препаратов, формирующих блок или комплекс. Простейшая комбинация состоит из двух препаратов, однако теоретически их может быть больше. Первоначально производят расчет средних значений центральной тенденции блока или комплекса. Проще всего для этой цели использовать средние дозы, рассчитанные для каждого препарата в отдельности. В реальных условиях расчет средней точки (центроида) проводят с учетом многомерных параметров настройки. Комбинации препаратов классифицируют с точки зрения эффективности и побочных действий. Сочетания препаратов, показавших худшие результаты, вычеркивают. Это приводит к дисбалансу комплекса и необходимости создания новой комбинации с другим направлением по сравнению с отбракованной комбинацией и расчета новой средней точки. Если мы представим амёбу, то в этом случае центроидом будет ядро, а индивидуальные комбинации – псевдофобиями. Таким образом процесс идет дальше, система крутится, результат улучшается. Для большей эффективности и уменьшения побочных эффектов при идентификации худших сочетаний комплекс делят на части [4]. Это позволяет идентифицировать худшие и лучшие центроиды. В дальнейшем эти значения используют в клинических испытаниях для расчета новых центроидов при

формировании комбинаций с другими задачами. Данный процесс направлен на получение оптимального решения и прекращается при отсутствии дальнейшего улучшения.

Данная методика имеет ряд особенностей. Основное преимущество заключается в том, что она предполагает варьирование дозировок и может с успехом использоваться при ограниченном количестве участников исследования и отчетливом эффекте лечения или показателях токсичного воздействия (химиотерапия в онкологии). Применение в условиях анестезиологических исследований по понятным причинам не так срочно. При этом принимается в расчет предположение об исходном дефиците информации о вероятности лекарственных взаимодействий, которые в условиях анестезии обычно не имеют места. Эффективность метода, как и многих других структур исследований определения оптимальных дозировок, зависит от величины шагового изменения величины дозы. Если она слишком мала, тогда метод будет неэффективным. Теоретически может существовать другой оптимальный принцип дозозависимого профиля, который отсутствует в данном процессе. Оптимальная комбинация может быть выбрана случайно или эмпирически, что чревато появлением излишних движений, а отчетливо видная дорога при этом покрывается густым туманом. Последовательный принцип данного методологического подхода может проявляться значительной задержкой получения конечного результата. Более важным считается при этом то, что при сокращении размеров выборки снижается точность расчетов. Это, скорее, наводит на мысль о наличии «зон для дальнейшего исследования». Таким образом, несмотря на то, что метод представляется вполне привлекательным своей логичностью и простотой, в условиях анестезиологии является в большей степени интересным, чем результативным.

Модель «вверх-вниз» (UP-DOWN)

Несмотря на то, что методологические принципы «вверх-вниз» до сих пор используются для определения минимальной альвеолярной концентрации (MAC) при исследовании препаратов для ингаляционного наркоза и минимальной скорости инфузии (MIR) при внутривенной анестезии, в области региональной анестезии они до сих пор не нашли своего применения. Возможно причина кроется в том, что первоначально считалось, что методики местной и регионарной анестезии не подходят для данной методологии. Большинство исследователей, занимающихся изучением дозировок местных анестетиков, а также разработкой дозировок для внутривенной анестезии, опиоидов и других анальгетиков работают в стиле составления лекарственных прописей на основании сравнения фиксированных комбинаций. Сегодня становится ясным, что многие из этих исследований для оценки эффективности использовали концентрации или дозы выше 95-й проценты (EC95, ED95) в верхней части кривой концентрация/ответная реакция, где незначительные изменения упускались из вида, или трактовались ошибочно [3]. Структура научных исследований в режиме варьирования доз предопределяет многократное тестирование дозировок, изоболографические методы и последовательное распределение, основанное на принципе «вверх-вниз» и представляется более информативной в сравнении с методикой составления лекарственных прописей и позволяет проводить качественный анализ производимого эффекта. Таким образом, для того, чтобы оценить соотношение концентрация-эффект у местного анестетика в условиях эпидуральной анестезии при ведении родов, была создана модель минимальной концентрации местного анестетика (MLAC – minimum local analgesic concentration) [8].

Последовательное распределение по принципу «вверх-вниз» является простым, надежным и эффективным методом идентификации средней эффективной дозы (ED50).

Назначаемая доза устанавливается с учетом ответной реакции предыдущих пациентов на более высокие и более низкие дозы. В зависимости от исхода определяется бинарный (да/нет) исход. Оценка эффективности анальгезии производится по 10-балльной (10/100 мм) визуальной аналоговой шкале боли (VAPS – visual analogue pain score) в течение 30 мин. При анализе исходов учитывают их эффективность и неэффективность. При продолжении исследования производят соответствующую коррекцию дозы. Используя данный метод тестирования основное внимание уделяют конечным значениям EC50 и ED50. Это позволяет в дальнейшем определить усредненную эффективную концентрацию (EC50) или дозу (ED50) местного анестетика или анальгетика в клинических условиях. Подобные исследования проводились для изучения воздействия эпидуральной анестезии в первом периоде родов. При этом определялась минимальная концентрация местного анестетика (MLAC) в качестве EC50. После опубликования результатов этого исследования данная методика исследования получила широкое распространение. Изучались эффективность местных анестетиков при эпидуральном пути введения, определялась эффективная дозировка для интратекального введения (минимальная доза местного анестетика – MLAD), рассчитывалось соотношение доза/ответная реакция для опиоидов при интратекальном и эпидуральном введении [9,13]. Давайте рассмотрим некоторые точки зрения на данную методику.

Было высказано предположение [14], что кривая соотношения доза/ответная реакция обладает недостаточной информативностью, т.к. дозировка определяется главным образом величиной ED50. Фактически тестирование одного стандартного отклонения выше и ниже ED50 соответствует точкам значений ED16 и ED84, ограниченными на-иболее линейной частью кумулятивной кривой доза/ответная реакция. Таким же образом в структуре исследования, основанном на принципе «верх-низ», тестирование концентрируется в той зоне, где наклонная кривая наиболее ясно очерчена. Ошибочные данные при тестировании обычно получают при крайних значениях общепринятого анализа регрессии. Это в последующем ведет к некорректному построению кривой.

Рядом авторов также оспаривается факт о том, что знание значения ED50 является недостаточно информативным в отношении вероятных взаимоотношений при значении ED95. При этом кривая доза/ответная реакция может стать весьма приблизительной или даже противоречить истинным значениям [14]. Если принять во внимание, что все возможно, то фармакологический принцип будет выглядеть так: препараты, воздействующие через одни и те же рецепторы или механизмы имеют параллельные кривые доза/ответная реакция. Таким образом, препараты с различными формами кривых действуют на основании других механизмов, имеют химические различия и относятся к различным классам! Поскольку фармакологическая эффективность определяется исходя из меры растворения, в которой препарат оказывает эффективное воздействие, характеризующееся величиной EC50 (молярной). В этом случае мы можем заявить, что препараты имеют различную эффективность. При этом они не занимают аналогичное распределение доза/ответная реакция и, по определению, не являются биоэквивалентными.

Преимущества модели «вверх-вниз»

В то время как данные ED95 могут быть получены исходя из последовательностей «вверх-вниз», они зависят от интервалов тестирования и знаний относительно показателей распределения. D'Angelo [15] выдвинул это предположение и сравнительно недавно описал структуру научного исследования, основанного на последовательном распределении случайной выборки (SARA – sequential allocation-random allocation).

В нее включено использование модели «вверх-вниз», направленное для определения значения ED50 с последующей процедурой рандомизации отдельных тест-доз на основании полученных расчетных данных. Предварительная информация подтверждает наличие трех очевидных вещей. Во-первых, последовательное распределение позволяет производить расчет ED50, во-вторых, изолированное распределение методом случайной выборки приводит к ощутимой потере точности подсчетов ED50 и, в-третьих, потенциальные ошибки при расчете крайних значений распределения ведут к искажению показателей ED95.

Исследования, основанные на модели «вверх-вниз» могут вернуть разумные расчеты ED95. Daoud [16] выполнил подобное исследование для изучения и расчета интратекальной дозы ED50 для формирования моторного блока у 20 рожениц, а затем провел исследование на дополнительной группе из 62 женщин с использованием более высоких дозировок для специфического расчета ED95. Показатели ED95 рассчитанные на основании исключительно данных методики «вверх-вниз» при сравнении с конечными расчетными данными продемонстрировали лишь незначительное улучшение относительно их точности, несмотря на четырехкратное увеличение количества участников исследования.

В связи с тем, что ED50 является достаточно надежной оценочной функцией, сравнительно недавно проведены попытки адаптации этого показателя к использованию в изоболографических исследованиях [17,18]. В двух из этих исследований использовался метод «вверх-вниз». В первом проводилась оценка взаимодействия диаморфина с левобупивакаином при эпидуральном введении, во втором изучалось взаимодействие нефопама и кетопрофена. Для каждого препарата определялись значения ED50. Затем для тестирования проводился отбор различных изобол с варьированием доз, компонентами «вверх-вниз» и сравнение с линией добавления.

Распределение доз производилось по методике «вверх-вниз», а не на основании рандомизирования. В исследовании единичной последовательности не исключено присутствие систематических погрешностей, когда исследуется серия эффективных и неэффективных доз. Чем дольше серия, тем выше достоверность, вероятность или получение результата с противоположным знаком! В данном случае исследователь должен продумать проведение двух или более одновременных последовательностей с тем, чтобы любой объект исследования был рандомизирован до специфической последовательности, а данные сведены в единое целое для системного анализа. Данное улучшение позволяет структуре исследования достигнуть рандомизации, которая обладает большей степенью надежности и фундаментальности для того, чтобы стать золотым стандартом.

Заключение

Методы научных исследований по определению дозировки лекарственных препаратов в целом обладают большей информативностью, чем структуры изучения фиксированных доз. Методы прямого поиска интуитивно представляются более интересными и в ряде случаев могут быть весьма полезными в поиске дальнейших путей исследования. Методы «вверх-вниз» позволяют достоверно оценить объем производимого эффекта. Точность параметров данной структуры доступна улучшению и модификациям. Это способно предоставить дополнительную информацию по фармакодинамическому соотношению доза/ответная реакция.

Литература

1. Fisher R A. Statistical Methods for Research Workers. Edinburgh, Oliver and Boyd, 1925. Pp. 239.
2. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
3. Columb MO. Clinical trials: Up-down sequential allocation. In: Reynolds F, ed. *Obstetric Anaesthesia - Millennium Update*. London: Springer-Verlag, 2000: 157-165.
4. Berenbaum MC. Direct search methods in the optimisation of cancer chemotherapy regimens. *British Journal of Cancer* 1990; 61:101-9.
5. Curatolo M, Schnider TW, Petersen-Felix S, Weiss S, Signer C, Scaramozzino P, Zbinden AM. A direct search procedure to optimize combinations of epidural bupivacaine, fentanyl, and clonidine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2000; 92 (2): 325-37.
6. Sveticic G, Gentilini A, Eichenberger U, Luginbuhl M, Curatolo M. Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: a new optimization method. *Anesthesiology* 2003; 98 (5): 1195-205.
7. Sveticic G, Gentilini A, Eichenberger U, Zanderigo E, Sartori V, Luginbuhl M, Curatolo M. Combinations of bupivacaine, fentanyl, and clonidine for lumbar epidural postoperative analgesia: a novel optimization procedure. *Anesthesiology* 2004; 101 (6): 1381-93.
8. Columb MO, Lyons G. Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in labor. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 81: 833-837.
9. Lyons G, Columb MO, Hawthorne L, Dresner M. Epidural pain relief in labour; bupivacaine sparing by epidural fentanyl is dose dependent. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78: 493-497.
10. Polley LS, Columb MO, Wagner DS, Naughton NN. Dose dependent reduction of the minimum local analgesic concentration (MLAC) of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1998; 89: 626-632.
11. Stocks GM, Hallworth SP, Fernando R, England AJ, Columb MO, Lyons G. The minimum local analgesic dose (MLAD) of intrathecal bupivacaine in labour and the effect of intrathecal fentanyl. *Anesthesiology* 2001;94 (4): 593-8.
12. Nelson KE, Rauch T, Terebuh V, D'Angelo R. A comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96 (5): 1070-3.
13. Capogna G, Camorcia M, Columb MO. Minimum analgesic doses of fentanyl and sufentanil for epidural analgesia in the first stage of labor. *Anesthesia & Analgesia* 2003; 96 (4): 1178-82.
14. D'Angelo R, James RL. Is ropivacaine less potent than bupivacaine? *Anesthesiology* 1999; 90: 941-943.
15. D'Angelo R, Shafer S, Clyne B, Eisenach JC. Efficiency and accuracy of up-down vs. random allocation to determine analgesic potency and dose response. *Anesthesiology (SOAP Abstract Supplement)* 2005; 102: 18, A-24.
16. Daoud Z, Collis RE, Ateleanu B, Mapleson WW. Evaluation of SI motor block to determine a safe, reliable test dose for epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89 (3) 442-5.
17. GA McLeod, B Munishankar, MO Columb. An isobolographic analysis of epidural diamorphine and levobupivacaine in early labour. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 566-79P.
18. Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005; 102(6): 1211-6.