

Дифференциальная Терапия

ТОМ 17
2011 1

*Международная ассоциация специалистов
по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования
Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга*

Главный редактор
д.м.н. профессор *А. М. Зайчик*
(Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора
д.м.н. профессор *К. М. Лебединский*
(Санкт-Петербург)

Редколлегия журнала

д.м.н. профессор <i>Ю. С. Александрович</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>М. Ю. Киров</i> (Архангельск)
д.м.н. доцент <i>В. А. Глущенко</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>В. Е. Марусанов</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>В. И. Гордеев</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>Б. И. Мирошников</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>Е. В. Григорьев</i> (Кемерово)	д.м.н. профессор <i>А. Г. Мирошниченко</i> (Санкт-Петербург)
к.м.н. доцент <i>А. Ю. Земченков</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>А. В. Смирнов</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>В. А. Корячкин</i> (Санкт-Петербург)	д.м.н. профессор <i>В. В. Шилов</i> (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор <i>А. П. Щербо</i> (Санкт-Петербург)	

Ответственный секретарь
к.м.н. *А. Е. Карелов* (Санкт-Петербург)

Директор журнала
д.м.н. *В. А. Мазурок* (Санкт-Петербург)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ <i>А.Р.Гутникова, И.М.Байбеков, Б.А.Саидханов, К.О.Махмудов, Д.Д.Ашурова, И.В.Косникова, Н.Х.Абляева</i>	3	EFFICIENCY OF ENTEROSORPTION AND ANTIOXIDANT THERAPY IN CORRECTION OF MORFO-FUNCTIONAL DISORDERS IN THE LIVER WITH HEAVY METALS INTOXICATION <i>A.R.Gutnikova, I.M.Baybekov, B.A.Saidkhanov, K.O.Makhmudov, D.D.Ashurova, I.V.Kosnikova, N.Kh.Ablyayeva</i>
КИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АЛЬБУМИНОВОГО ДИАЛИЗА ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>С.Е.Хорошилов, А.В.Никулин</i>	9	THE KINETIC MODELING FOR ALBUMIN DIALYSIS IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATIC FAILURE <i>S.E.Khoroshilov, A.V.Nikulin</i>
МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ОБШИРНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ <i>В.В.Голубцов, Е.В.Полин, С.А.Якушкова</i>	14	METHODS OF BLOOD LOSS CORRECTION AT WIDE RECONSTRUCTIVE INVASIONS IN ABDOMINAL CAVITY ORGANS <i>V.V.Golubtsov, E.V.Polin, S.A.Yakushkova</i>
ОПТИМИЗАЦИЯ ГЕМОДИНАМИКИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ <i>М.Ю.Киров, В.В.Кузьков</i>	19	OPTIMIZATION OF NAEMODINAMIC STATUS IN PERIOPERATIVE PERIOD: LITERATURE REVIEW <i>M.Y.Kirov, V.V.Kuz'kov</i>
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИКАМЕНТОВ НА КИСЛОРОДНЫЙ ОБМЕН ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГЛУБИНУ СЕДАЦИИ У КРИТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ <i>В.Д.Слепушкин, Р.А.Кортеева, М.А.Осканова, А.К.Созиева, Д.П.Доев, Е.Г.Миндзаева</i>	30	THE INFLUENCE OF VARIOUS MEDICINES ON THE BRAIN OXYGEN EXCHANGE AND ON THE SEDATION DEPTH AMONG CRITICAL PATIENTS <i>V.D.Slepushkin, R.A.Kortoeva, M.A.Oskanova, A.K.Cosieva, D.P.Doev, E.G.Mindzaeva</i>
ЧТО ОПРЕДЕЛЯЕТ УДОБСТВО ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ: ПЕРЕОЦЕНКА РОЛИ АНЕСТЕЗИОЛОГА ПО МЕРЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА ХИРУРГА <i>Г.Г.Бестаев, К.М.Лебединский, В.П.Земляной</i>	33	WHAT INFLUENCE SURGERY TECHNICAL CONVENIENCE: ANAESTHESIOLOGIST'S ROLE REASSESSMENT IN THE COURSE OF SURGEON'S PROFESSIONAL ADVANCEMENT <i>G.G.Bestaev, K.M.Lebedinskiy, V.P.Zemlyanoy</i>
ПЕРИОПЕРАТИВНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА МЕТОДОМ РЕГИСТРАЦИИ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА В УСЛОВИЯХ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ И СОЧЕТАННОЙ АНЕСТЕЗИИ <i>И.Б.Заболотских, Т.С.Мусаева, Е.В.Богданов</i>	37	PERIOPERATIVE EVALUATION OF WATER AND ELECTROLYTE DISTURBANCES BY DIRECT CURRENT POTENTIAL METHOD IN GENERAL AND REGIONAL ANESTHESIA <i>I.B.Zabolotskikh, T.S.Musaeva, E.V.Bogdanov</i>
СРАВНЕНИЕ ГИПНОТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИНДУКЦИИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ <i>Е.Н.Ершов, А.Н.Бирюков, А.А.Андреев, А.В.Пантелеев, А.В.Шеголев</i>	42	COMPARISON DEPTH OF ANESTHESIA AND HEMODYNAMIC RESPONSE FOR CAESARIAN SECTION IN DIFFERENT INDUCTION OF GENERAL ANESTHESIA <i>E.N.Ershov, A.N.Byrukov, A.A.Andreenko, A.V.Pantelev, A.V.Schegolev</i>
АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ В ОБЕЗБОЛИВАНИИ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ ПОД ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ СХЕМАМИ СИСТЕМНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ <i>А.Е.Карелов</i>	46	ANALGESICS CONSUMPTION ANALYSIS AFTER ABDOMINAL SURGERY UNDER GENERAL ANAESTHESIA WITH DIFFERENT SCHEME OF SYSTEMIC ANALGESIA <i>A.E.Karelov</i>
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ВЗГЛЯД ГЛАЗАМИ АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА <i>Т.Г.Петросян, В.А.Мазурок, Т.В.Решетова</i>	51	MODERN CONCEPT ABOUT POSTOPERATIVE COGNITIVE DISORDERS: ANAESTHESIOLOGISTS AND INTENSIVE CARE SPECIALISTS' VIEW <i>T.G.Petrosyan, V.A.Mazurok, T.V.Reshetova</i>
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕХ РАЗЛИЧНЫХ МОНИТОРОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ГЛУБИНЫ СНА ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ <i>О.Н.Пантеева, Н.Ю.Александров, К.М.Лебединский, Г.Н.Васильева</i>	59	EXPERIENCE WITH THREE DIFFERENT MONITORS OF DEPTH OF ANESTHESIA DURING CARDIO SURGERY <i>O.N.Panteeva, N.U.Alexandrov, K.M.Lebedinskiy, G.N.Vasilyeva</i>
ОКАЗАНИЕ РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА <i>Ю.С.Александрович, В.И.Орел, В.В.Копылов, К.В.Пишенисов, В.В.Андреев</i>	66	THE ORGANIZATION OF INTENSIVE CARE FOR CHILDREN IN MEGALOPOLIS <i>Y.S.Alexandrovich, V.I.Orel, V.V.Kopylov, K.V.Pshenisnov, V.V.Andreev</i>
ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЖИЗНИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИСТЕМНОГО ФЕТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА <i>В.А.Сергеева, Ю.С.Александрович, Н.П.Шабалов, С.Н.Нестеренко</i>	73	RESPIRATORY DISTRESS IN NEONATES IN THE FIRST DAY OF LIFE AS A CONSEQUENCE OF THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE <i>V.A.Sergeeva, Y.S.Alexandrovich, N.P.Shabalov, S.N.Nesterenko</i>
ОСОБЕННОСТИ БЛИЖАЙШЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТОРАКОПЛАСТИКИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ <i>П.А.Исалабдулаева, Т.П.Мишина, С.М.Махачев, А.Д.Магомедов</i>	83	FEATURES OF THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD AFTER THORACOPLASTY IN CHILDREN WITH CONGENITAL DEFORMITIES OF THE CHEST DEPENDING ON THE SOURCE OF RESPIRATORY FUNCTION <i>P.A.Isalabdulaeva, T.P.Mishina, S.M.Makhachev, A.D.Magomedov</i>
ПРИМЕНЕНИЕ СОВМЕЩЕННОЙ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ <i>И.В.Бойков, В.А.Тарасов, Г.Е.Труфанов, В.В.Ипатов</i>	91	THE UTILITY OF COMBINED POSITRON-EMISSION AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF RECURRENT DISEASE OF THORACIC AND ABDOMINAL MALIGNANCIES <i>I.V.Boykov, V.A.Tarasov, G.E.Trufanov, V.V.Ipatov</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И ЛИМФЫ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ВОДЫ «АКВА ФОРТЕ, ТЕРМО И ТЕМПО» <i>Т.А.Асташова, К.Л.Данилов, Н.Е.Гельфонд, В.В.Асташов, Н.Л.Лаврик, Г.А.Фокин</i>	98	EXPERIMENTAL STUDY OF THE BLOOD AND LYMPH IN THE RATS WHO WERE DRINKING WATER «AQUA FORTE, THERMO AND TEMPO» <i>T.A.Astashova, K.L.Danilov, N.E.Gelfond, V.V.Astashov, N.L.Lavrik, G.A.Fokin</i>

НЕФРОЛОГИЯ И ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616.36-08:616.183.2:616-099+546/549

Рецензент — профессор А.М.Зайчик

адрес: Саидханов Боис Акаидович — bois_485@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

¹А.Р.Гутникова, ¹И.М.Байбеков, ¹Б.А.Саидханов, ¹К.О.Махмудов, ¹Д.Д.Ашурова,¹И.В.Косникова, ²Н.Х.Абляева¹РСЦХ имени академика В.Вахидова, Ташкент, Узбекистан²Институт генетики и ЭБР АН РУз

EFFICIENCY OF ENTEROSORPTION AND ANTIOXIDANT THERAPY IN CORRECTION OF MORFO-FUNCTIONAL DISORDERS IN THE LIVER WITH HEAVY METALS INTOXICATION

¹A.R.Gutnikova, ¹I.M.Baybekov, ¹B.A.Saidkhanov, ¹K.O.Makhmudov, ¹D.D.Ashurova, ¹I.V.Kosnikova,²N.Kh.Ablyeva¹V.Vakhidov Republican Specialized Center of Surgery,²Institute of genetics and embryonal biology of the plant AS RUz, Tashkent

© Коллектив авторов, 2011 г.

Установлено, что поступление токсикантов внутрь организма в течение 4-х недель приводит к нарушению детоксикационной функции печени вследствие снижения активности ферментов монооксигеназной системы печени (МОС), активации процесса ПОЛ, снижению антиоксидантного статуса организма. Курс сочетанной энтеросорбционной и антиоксидантной терапии обеспечил нормализацию морфофункционального состояния печени, снижение основных токсикодинамических показателей вследствие восстановления антитоксической функции печени и антиоксидантного статуса организма

Ключевые слова: тяжелые металлы, интоксикация, энтеросорбция, гепатит, антиоксидантная терапия.

It was established that administration of toxicants into animal body during 4 weeks resulted in impairment of liver detoxication function due to attenuation of liver monooxygenase system enzyme activity, activation of the process of lipid peroxidation, reduction of antioxidant body state. The course of combined enterosorption and antioxidant therapy provided normalization of morphofunctional liver state, reduction of the main toxico-dynamic indicators due to recovery of antioxidant liver function and antioxidant body status.

Key words: heavy metals, intoxication, enterosorption, a hepatitis, antioxidant therapy.

Соединения тяжелых металлов (ТМ) относятся к группе наиболее опасных экополлютантов, что обусловлено их высокой токсичностью для живых организмов даже в относительно низких концентрациях, способностью к биоаккумуляции и широкой распространенностью в окружающей среде [2, 6]. Они способны соединяться практически со всеми классами веществ, участвующих в метаболизме клетки, а в процессе их трансформации и обезвреживания в организме образуются реакционно-активные соединения, которые оказывают вторичные токсичные эффек-

ты, в первую очередь, на функцию органов естественной детоксикации [5]. В свою очередь, развивающиеся функциональные нарушения без своевременного их устранения неизменно приводят к структурным повреждениям органов. Особенно ярко патологические эффекты манифестируются в условиях воздействия на организм смеси различных металлосодержащих соединений, что и наблюдается в реальных природных условиях [4]. Многочисленными исследованиями показано, что максимально быстрое снижение содержания ТМ в биосредах может

обеспечить энтеросорбция, являющаяся в этих условиях методом этиотропной терапии [3, 8]. С точки зрения патогенеза интоксикации, развивающейся под воздействием ТМ, важную роль играет нарушение баланса активности про- и антиоксидантных систем, генерирование свободных радикалов кислорода, усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что обуславливает необходимость проведения антиоксидантной терапии [1, 7]. В этой связи поиск оптимальных решений по устранению морфо-функциональных нарушений, развивающихся в процессе воздействия ТМ, является важной и сложной задачей.

Цель исследования: разработка адекватной схемы коррекции морфо-функциональных нарушений, развивающихся в печени при интоксикации солями тяжелых металлов.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 190 половозрелых белых крысах массой 180–200 г, содержащихся в условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Для моделирования патологического процесса использована смесь металлополлютантов, состоящая из солей меди, марганца, молибдена и хрома, взятых в дозе: CuSO_4 — 60 мг/кг, KMnO_4 — 11,2 мг/кг, $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ — 10 мг/кг, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ — 1,19 мг/кг массы тела, и не превышало DL10. Соотношение металлов в смеси соответствовало их среднему

содержанию в почвах в районе Алмалыкского горно-металлургического комбината. Введение смеси осуществляли через день внутрибрюшинно на протяжении 4 недель. Коррекцию формирующихся патологических нарушений осуществляли путем комплексирования энтеросорбционной и антиоксидантной терапии, которую начинали после развития интоксикации и продолжали в течение 3 недель. В качестве энтеросорбента применялся цитрусовый пектин — молекулярная масса 70 тысяч, степень этерификации 50%, содержание карбоксильных групп 0,6%. Сорбент вводили ежедневно через зонд в дозе 0,5 г на 100 г массы тела животного за 1 час до кормления. В качестве антиоксидантного средства применялся препарат Гепамал, представляющий собой масляный экстракт из фитосбора, включающего в равных соотношениях цветки бессмертника, пижмы обыкновенной и плоды шиповника. Препарат вводился per os через 2 часа после еды один раз в день в дозе 1 мл/100 г массы тела.

Результаты и обсуждение. После 4-недельного введения ТМ наблюдались нарастание эндотоксемии с формированием выраженных нарушений функционального состояния печени. У животных возросла концентрация «средних молекул» (СМ) в 1,5 раза, отмечалась билирубинемия: увеличение общей фракции составило более 87%, в значительной степени за счет роста прямой, увеличившейся в 2,8 раза. Активность АЛТ в сыворотке крови возросла на 44%, АсТ — на 33%. Изменение активности соответствующих ферментов в ткани печени было более выраженным: активность АЛТ и АсТ увеличилась в 2

Таблица 1

Изменение функционального состояния печени при интоксикации ТМ и после курса терапии

Показатель	Контроль	Комбинация металлов, P_{1-2}	Терапия гепамал+ пектин	
			P_{2-3}	P_{1-3}
СМ, усл.ед.	$0,08 \pm 0,004$	$0,12 \pm 0,008$	$0,1 \pm 0,002$	
		$<0,01$	$<0,02$	$<0,02$
Билирубин общий, мкмоль/л	$2,40 \pm 0,27$	$4,5 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,5$	
		$<0,05$	$<0,02$	$>0,05$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$0,67 \pm 0,04$	$1,9 \pm 0,4$	$0,75 \pm 0,2$	
		$<0,05$	$<0,05$	$>0,05$
Активность АсТ, Е/л	$194 \pm 10,7$	258 ± 25	$180,2 \pm 4,5$	
		$<0,05$	$<0,001$	$>0,05$
Активность АЛТ, Е/л	$63,3 \pm 2,8$	$91,0 \pm 6,7$	$50,3 \pm 3,4$	
		$<0,02$	$<0,02$	$<0,05$
Активность в ткани печени:				
АсТ, Е/г	200 ± 27	389 ± 35	267 ± 14	
		$<0,02$	$<0,05$	$<0,05$
АЛТ, Е/г	300 ± 27	611 ± 30	333 ± 41	
		$<0,05$	$<0,01$	$>0,05$

содержанию в почвах в районе Алмалыкского горно-металлургического комбината. Введение смеси осуществляли через день внутрибрюшинно на протяжении 4 недель. Коррекцию формирующихся патологических нарушений осуществ-

ляли путем комплексирования энтеросорбционной и антиоксидантной терапии, которую начинали после развития интоксикации и продолжали в течение 3 недель. В качестве энтеросорбента применялся цитрусовый пектин — молекулярная масса 70 тысяч, степень этерификации 50%, содержание карбоксильных групп 0,6%. Сорбент вводили ежедневно через зонд в дозе 0,5 г на 100 г массы тела животного за 1 час до кормления. В качестве антиоксидантного средства применялся препарат Гепамал, представляющий собой масляный экстракт из фитосбора, включающего в равных соотношениях цветки бессмертника, пижмы обыкновенной и плоды шиповника. Препарат вводился per os через 2 часа после еды один раз в день в дозе 1 мл/100 г массы тела.

тативной активности печени. Содержание цитохромов P-450 и B5 уменьшилось на 36%, что указывает на истощение резервных возможностей и срыв компенсаторных детоксикационных механизмов печени (табл. 2). Характерно, что эти изменения протекают на фоне значительной ак-

рий, что, как известно, является причиной разобщения окислительного фосфорилирования. Митохондриальное набухание проявляется выраженным просветлением их матрикса и редукцией крист, также указывая на снижение функциональной активности митохондрий (рис. 2А).

Таблица 2

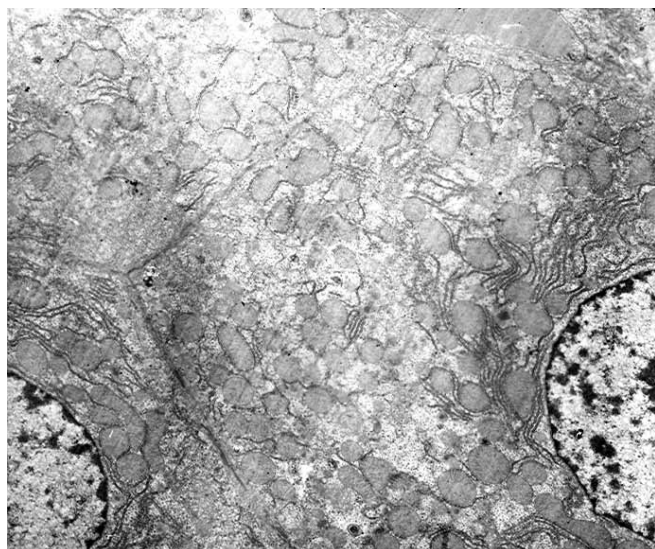
Изменение метаболической активности МОС и системы АОЗ при отравлении солями тяжелых металлов и после курса терапии

Показатель	Интактная группа	Отравление металлами, P1–2	После курса терапии	
			P2–3	P1–3
Показатель в ткани печени:				
Цитохром P-450, нмоль/мг белка	0,80±0,01	0,51±0,03 <0,001	<0,02	0,84±0,07 >0,05
Цитохром B5, Нмоль/мг белка	0,63±0,01	0,40±0,03 <0,001	<0,02	0,66±0,05 >0,05
Каталаза, усл. ед.	4,7±0,8	3,7±0,7 >0,05	<0,02	7,5±0,9 <0,05
Глутатион-редуктаза, усл. ед.	195±13	163±7 <0,05	<0,001	234±3,6 <0,05
Показатель в сыворотке крови:				
МДА, мкмоль/л	2,5±0,02	3,5±0,1 <0,001	<0,01	2,22±0,1 >0,05
АОА, %	31,4±0,8	15,7±0,9 <0,001	<0,001	30,8±0,5 >0,05
Каталаза, усл. ед.	24,3±2,8	17,3±1,4 <0,05	>0,05	21,7 ±3,1 >0,05
Глутатион-редуктаза, усл. ед.	13,6 ±1,9	7,4±2,0 <0,05	<0,02	20,7±2,0 <0,05

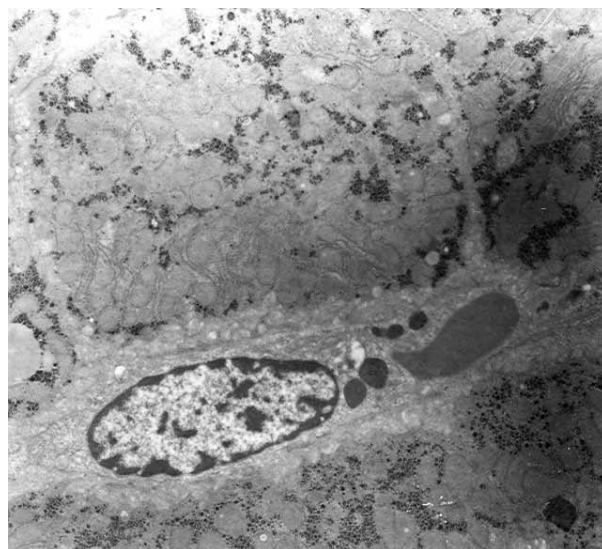
тивации процесса ПОЛ, о чем можно судить по возрастанию концентрации МДА на 40%, и нарушению активности системы антиоксидантной защиты. Суммарная антиоксидантная активность сыворотки уменьшилась вдвое, активность каталазы — на 28%, глутатионредуктазы (ГР) — в 1,8 раз. Аналогичная динамика прослеживается и в ткани печени. Активность ферментов АОС снижается: каталазы — на 21%, ГР — на 16%.

Развившиеся функциональные нарушения печени сопровождались выраженными изменениями ультраструктуры гепатоцитов. В большинстве гепатоцитов отмечается расширение профилей ЗЭС, снижение содержания гликогена, уменьшение просветов пространств Диссе. Расширение профилей ЗЭС сопровождается умеренным расширением перинуклеарных пространств, уменьшением числа ядерных пор в ядерной оболочке, т.е. свидетельствует о перестройке клеточного метаболизма в клетке в сторону интенсификации процесса детоксикации поступивших токсикантов. Наиболее типичным ультраструктурным проявлением изменений гепатоцитов является резкое набухание митохонд-

Это сопровождается появлением митохондрий причудливой формы. Часто встречаются подковообразные митохондрии. В части митохондрий выявляются миелоноподобные тельца, что указывает на биодеградацию этих органелл. Отмечается расширение жёлчных канальцев, увеличение содержания лизосом в цитоплазме гепатоцитов, что является одной из форм структурно-функциональной адаптации клеток, позволяющей им мобилизовать свой защитно-приспособительный потенциал, чтобы противостоять угрозе повреждения клеточных структур и нарушения гомеостаза. Это нередко сопровождается гипертрофией комплекса Гольджи гладкой эндоплазматической сети (ГЭС), что служит доказательством повреждения этого аппарата ввиду нарушения секреции. Наряду с возрастанием числа профилей ГЭС в цитоплазме клеток появляются крупные вакуоли с хлопьевидным содержимым низкой электронной плотности или же гомогенные электроннопрозрачные (рис. 2Б). Т.о., выявленные изменения можно трактовать как морфологическое проявление нарушений секреторной функции клетки в целом.



А

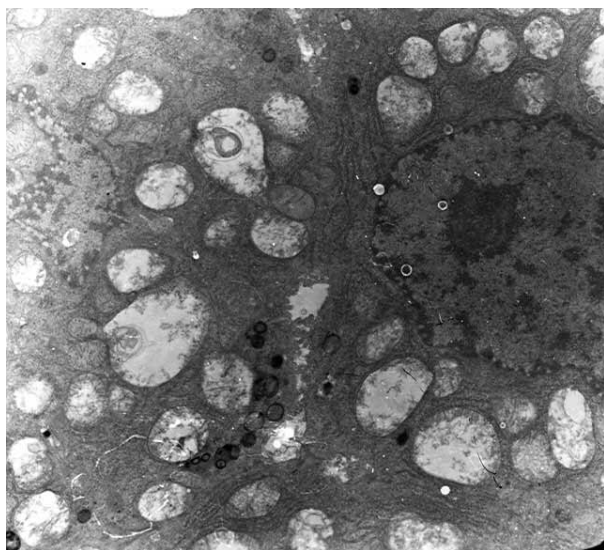


Б

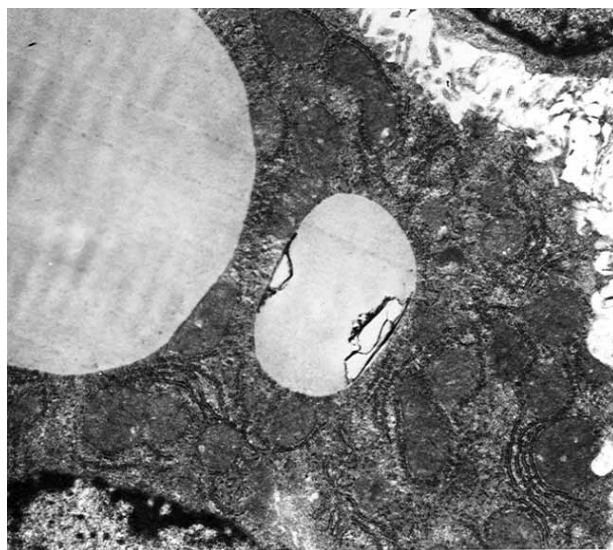
Рис. 1. Гепатоциты здоровых крыс; А. Визуализируются профили ЗЭС и митохондрии в цитоплазме. Б. Синусоиды, пространства Диссе и гепатоциты с гранулами гликогена. ТЭМ $\times 7500$.

Для коррекции клинической манифестации патологического процесса был проведен курс детоксикационной и антиоксидантной терапии. Такой подход обеспечил не только очищение организма от патологических агентов, в значительной степени уменьшая уровень эндотоксемии, но и воздействовал на патогенетические факторы, благодаря купированию процесса ПОЛ. Из данных, представленных в таблице 2 видно, что метаболическая активность монооксигеназ-

са липопероксидации и повышением антиоксидантного статуса организма. Концентрация МДА снизилась в 1,6 раз, при этом значительно возросла активность ферментов антиоксидантной системы. Увеличение активности каталазы в сыворотке крови составило 24%, активность ГР и АОА возросла в 2,7 раза и 2 раза, соответственно. Активность исследуемых ферментов в ткани печени также увеличилась: каталазы — в 2 раза, ГР — в 1,4 раза. Характерно, что обе величины



А



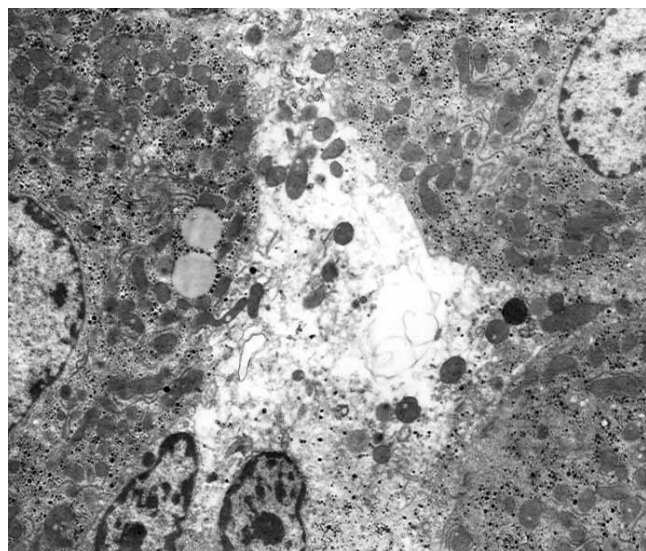
Б

Рис. 2. Изменение ультраструктуры гепатоцитов при интоксикации ТМ; А. Набухание и полиморфизм митохондрий. Расширение желчных канальцев, появление лизосом. Б. Расширение синусоидов, крупные вакуоли в цитоплазме гепатоцитов ТЭМ $\times 7500$.

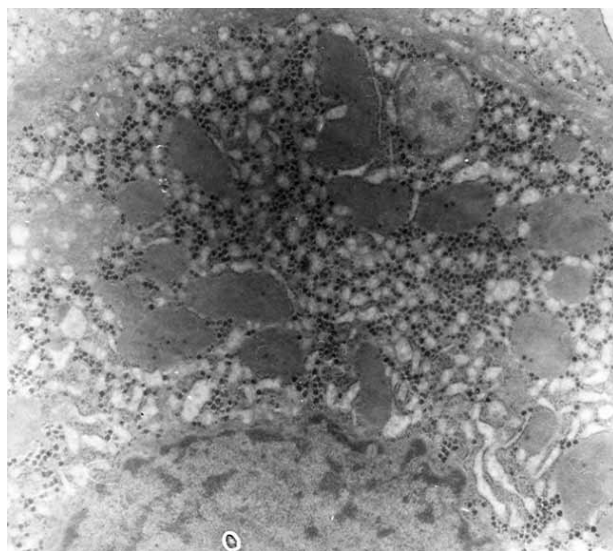
ной системы печени восстановилась в пределах физиологической нормы, о чем можно было судить по возрастанию содержания цитохромов Р-450 и В5. Это совпало с купированием процес-

были выше уровня интактных величин, что указывает на стимулирующее влияние проведенной терапии на систему антиоксидантной защиты. Выявленная динамика указывала на восстанов-

ление процесса естественной детоксикации, способности организма в дальнейшем самостоятельно справляться с инактивацией токсинов. Благодаря оптимизации деятельности системы ПОЛ-АОЗ, путем включения в схему энтеросорбционной терапии антиоксидантов, удалось добиться достоверных позитивных изменений морфо-функционального состояния печени. В пределах физиологической нормы восстановились активность ферментов цитолиза в крови и ткани печени, концентрация билирубина, СМ.



А



Б

Рис. 3. Нормализация ультраструктуры гепатоцитов после курса терапии. А, Б. Визуализируется значительное число структур ГЭС, гликогена, нормальных митохондрий. ТЭМ $\times 7500$.

Проведенные морфологические исследования ткани печени выявили, что общая архитектура гепатоцитов и их ядер сходна по морфологической картине, наблюдающейся у здоровых животных. Они содержат умеренное число профилей ЗЭС и ГЭС, крупные ядра с ядрышками и большим числом ядерных пор, равномерно распределёнными по цитоплазме гранулами гликогена. Наблюдалась упорядоченность печеночных балок. Структура митохондрий нормализуется, матрикс их уплотняется (рис. 3). Гепатоциты с вакуольной дистрофией встречались в единичном количестве. Лишь в отдельных гепатоцитах в цитоплазме сохранялось определённое число лизосом, наблюдалась гиперплазированная ЗЭС, в просвете синусоидов встречались фрагменты разрушенных гепатоцитов, их митохондрии и гранулы гликогена. В некоторых гепатоцитах содержатся липидные гранулы.

сикационных механизмов печени [10,11]. В результате происходит замыкание порочного круга. Установленные отклонения в метаболических процессах печени стали основой нарушения функциональной активности органа и обусловили развитие структурных повреждений гепатоцитов.

Предложенный комплекс лечения, сочетающий в себе энтеросорбционную детоксикацию с антиоксидантной терапией, основанный на использовании препаратов природного происхождения, обеспечивает очищение внутренней среды организма за счет элиминации токсинов, способствует торможению процессов ПОЛ, повышает антиоксидантный статус организма, а также стимулирует ферменты детоксикационной системы организма. В результате активации функции МОС и оптимизации деятельности системы ПОЛ-АОЗ происходит восстановление морфо-функционального состояния печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азарин К.В. Тяжелые металлы как экотоксиканты и генераторы окислительного стресса // Вестн. Российской военно-медицинской академии. — 2008. — № 3 (23), прил. 2. — «Окружающая среда и здоровье человека»: М-лы Второго С.Петербург. Междунар. Форума 1–4 июля 2008 г. — С. 62–63.

2. Бингам Ф.Г., Коста М., Эйхенберг Э.И. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов.— М.: Медицина, 1993.— 368 с.
3. Габрук Н.Г., Олейникова И.И., Сошенко Н.Ю. Пектиновые вещества — природные энтеросорбенты для профилактики повреждающего действия поллютантов // Вестн. Российской военно-медицинской академии.— 2008.— № 3 (23), прил. 2.— «Окружающая среда и здоровье человека»: М-лы Второго С.-Петерб. Междунар. Форума.— 1–4 июля 2008 г.— С. 82–83.
4. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А. и др. Биологическая профилактика комбинированного действия токсичных металлов и органических веществ// Гиг. и санитария.— 2007.— № 3.— С. 37–40.
5. Ильченко И.Н., Вялков А.И., Сырцова Л.Е. и др. О создании системы ранней диагностики и профилактики изменений здоровья детей, обусловленных воздействием тяжелых металлов // Гиг. и сан.— 2007.— № 6.— С.70–74.
6. Мукашева М.А. Накопление тяжелых металлов в биосубстратах рабочих горнорудных предприятий и населения близлежащих районов// Медицина труда и промышл. экология.— 2004.— № 11.— С. 38–40.
7. Петров В.В., Подосиновикова П.П., Кубарская Л.Г., Долго-Сабуров В.Б. Вклад прооксидантного компонента в механизмы токсичности тяжелых металлов и марганца // Токсикологический вестник.— 2004.— № 1.—С. 12–15.
8. Шилов В.В., Лим Т.Е. Экспериментальная оценка лечебной эффективности полифепана и фитомикса при интоксикации свинцом// Эфферентная терапия.— 2004.— № 2.— С. 53–56.
9. Gaetke L.M., Chow C.K. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. // Toxicology.— 2003.— Vol. 189.— P. 147–163.
10. Haonzi D., Lekahal M., Morean A. et al. Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, cusplate activation and apoptosis in rat hepatocytes // Hepatology.— 2000.—V. 32.— P. 303–311.
11. Irshad M., Chaudhuri P.S. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body // Indian. J. Exp. Biol.— 2002.— № 40 (11).— P. 1233–1239.

УДК 616-073.27:616.36

Рецензент — профессор В.В.Шилов

адрес: Хорошилов Сергей Евгеньевич — intensive@list.ru

КИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АЛЬБУМИНОВОГО ДИАЛИЗА ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С.Е.Хорошилов, А.В.Никулин

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко,

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН им. В.А.Неговского, Москва

THE KINETIC MODELING FOR ALBUMIN DIALYSIS IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATIC FAILURE

S.E.Khoroshilov, A.V.Nikulin

Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Ministry of Defense, Moscow

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

© С.Е.Хорошилов, А.В.Никулин, 2011 г.

Для сравнения эффективности различных режимов альбуминового диализа (АлД) при острой печёночной недостаточности (ОПечН) проведено детальное обследование и лечение 25 больных, находившихся в ОРИТ. В результате исследования показано, что при преобладании конъюгированной фракции билирубина (механическая желтуха) альбуминовый диализ целесообразно выполнять с высокими скоростями кровотока и потока альбумина. При высоком уровне несвязанной фракции билирубина более эффективен диализ с меньшими показателями потока крови и альбумина.

Ключевые слова: острая печёночная недостаточность, альбуминовый диализ, билирубин

Objective: To study the effectiveness of different modes of albumin dialysis in patients with acute liver failure. **Subjects and methods.** The examination program included the determination bilirubin clearance in extracorporeal circulation system during albumin dialysis in 25 patients with acute hepatic failure. **Results.** Maximum clearance of unconjugated bilirubin was obtained at the high flow of blood and albumin, while the best removal of bound fraction of bilirubin is possible with prolonged exposure. **Conclusion.** The predominance of the conjugated fraction of bilirubin, albumin dialysis should be performed with high blood flow and flow of albumin. At high levels of unbound fraction of bilirubin is more effective dialysis with lower rates of blood flow and albumin.

Key words: acute hepatic failure, albumin dialysis, bilirubin

Введение. Лечение острой печёночной недостаточности (ОПечН) остаётся одной из важных и сложных проблем медицины. Это определяется тяжестью патологии и крайне высоким уровнем летальности, достигающем 100% у больных без трансплантации и заместительного лечения [1]. Большой интерес представляют технологии замещения печёночной функции, которые дают время для регенерации печёночной ткани при обратимом поражении органа, либо позволяют отсрочить оперативное лечение [2].

Традиционные средства экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ и аналогичные методы) оказываются несостоятельными в связи с гидрофобностью накапливающихся при ПечН токсинов. Несмотря на то, что молекулы токсинов обладают небольшой молекулярной массой (от 30 до 500–1000 дальтон), благодаря связи с альбумином они не поддаются фильтрации через полупроницаемую мембрану диализатора, в отличие от уремических токсинов, и не удаляются во вре-

мя гемодиализа [3]. АлД позволяет решить проблему удаления как гидрофобных токсинов (билирубина, желчных и жирных кислот, меркаптанов, ароматических аминокислот, эндогенных бензодиазепинов и т.д.), так и гидрофильных токсических субстанций — аммиака, конъюгированного билирубина, оксида азота и т.д. [4, 5]

Методика АлД легла в основу создания «молекулярно-адсорбирующей рециркулирующей системы» (МАРС), суть которой заключается в диффузии жирорастворимых низкомолекулярных токсинов через мембрану высокопроницаемого диализатора в альбуминовую донорскую среду, которая используется в качестве диализирующего раствора для крови. Гидрофобные токсины небольшой молекулярной массы через мембрану диффундируют в диализирующий раствор, где связываются с молекулами альбумина. Низкомолекулярные токсические субстанции также свободно диффундируют в диализат, а крупные (глобулины, гормоны, ферменты) ос-

таются в крови за счет размероселективности пор мембраны диализатора. При проведении альбуминового диализа элиминируются жирорастворимые токсины — билирубин, жёлчные кислоты, фенолы, меркаптаны, индолы, эндогенные бензодиазепины, избыток триптофана и ароматических аминокислот, ложные медиаторы и нейротрансмиттеры (фенилэтиламин, октопамин), а также водорастворимые субстанции — аммиак, мочевины, креатинин и другие уремические токсины [6, 7]. Далее за счёт рециркуляции альбумина-диализата через сорбент (активированный уголь) и анионо-обменную смолу осуществляется делигандизация и восстановление связывающей способности насыщенного токсинами донорского альбумина. Такая опосредованная детоксикация в альбуминовом контуре позволяет селективно удалять токсические субстанции, не изменяя баланс регуляторных и адаптационных молекул в плазме крови пациента. Завершается цикл очистки альбумина в капиллярах низкопроницаемого диализатора, мембрана которого снаружи омывается стандартным диализирующим раствором. На этом этапе водорастворимые низкомолекулярные токсины переходят из донорского альбумина в раствор, тем самым определяя диффузионный клиренс по «мелким» молекулам. Такая опосредованная детоксикация в альбуминовом контуре позволяет селективно удалять токсические субстанции, не изменяя баланс регуляторных и адаптационных молекул в плазме крови пациента. Неконъюгированный билирубин не является высокотоксичным соединением, однако его кинетика отражает накопление жирорастворимых токсических субстанций при ПечН и их элиминацию в различных сегментах альбуминового контура [7, 8].

Наличие низкопроницаемого диализатора (diaFlux) в альбуминовом контуре способствует удалению накапливающихся при острой почечной недостаточности уремических токсинов, имеющих малую молекулярную массу [9].

Важная область применения альбуминового диализа — послеоперационные состояния, где он показан больным, перенёсшим обширные хирургические вмешательства или трансплантацию печени, с печёночной недостаточностью вследствие потери большей части клеточной массы органа или интра- и послеоперационной гипоксии печени. Наиболее часто эти состояния встречаются в онкохирургии после расширенных резекций печени, гемигепатэктомии, а также при первичной дисфункции трансплантата после пересадки печени [10]. АлД при вторичной ПечН, развивающейся в результате сепсиса, механической желтухи, сердечной и полиорганной недостаточности, а также как средство экстренной детоксикации при острых отравлениях ве-

ществами с малым или средним объёмом распределения и высоким сродством с белками плазмы крови [12].

Технология МАРС предполагает сочетание диффузионного и сорбционного массопереноса, за счёт чего влияние скорости кровотока и альбумина на элиминацию токсинов носит разнонаправленный характер.

Несмотря на доказанную эффективность методики в устранении основных проявлений интоксикации при ПечН, отсутствуют общепринятые рекомендации по выбору режима диализа, подход к которому чаще всего эмпирический [13].

Цель исследования — рассчитать кинетическую модель альбуминового диализа на основании изучения концентрации токсинов в крови и контуре циркуляции альбумина.

Материалы и методы. Для выполнения поставленных задач детально обследовано 25 больных с ОПечН. В 64% случаев (14 больных) ОПечН развилась в раннем периоде после расширенных хирургических вмешательств на печени, выполненных по поводу опухолевого поражения органа. При этом 8 из них была выполнена расширенная гемигепатэктомия с сохранением 3–4 сегментов печени, а двум — комбинация резекции печени и радиочастотной термоабляции многочисленных метастатических очагов в оставшейся части печени. Вирусный гепатит послужил причиной ОПечН в 28% случаев (7 больных). У 16% больных ($n = 4$) дисфункция печени осложнила течение сепсиса на стадии полиорганной нарушений (абдоминальный сепсис — 2 больных, III стадия травматической болезни — 1 пострадавшая). В 1 наблюдении причиной ОПечН послужил ишемический некроз печени в результате тотального тромбоза воротной вены.

Показанием к альбуминовому диализу явились нарастающая энцефалопатия, выраженная гипербилирубинемия (концентрация общего билирубина более 250 мкмоль/л), появление признаков почечной недостаточности. У 60 % пациентов перед началом АлД в составе синдрома полиорганной дисфункции диагностировалось острое повреждение почек высокого класса («failure» по классификации RIFLE), требующее проведения заместительной почечной терапии.

Заместительная печёночная терапия в режиме альбуминового диализа осуществлялась на аппаратах «Искусственная почка» 4008 В/Н или Multifiltrate (Fresenius, Германия) в комбинации с MARS-модулем (Gambro, Швеция).

Учитывая тяжесть состояния больных и часто наличие источников нестабильного гемостаза, антикоагуляция достигалась продлённой инфузией гепарина (B. Braun — Германия, Ферейн — Россия) в дозе 500–1000 ЕД в час под контролем АЧТВ. Достижение целевых значений 80–100 сек

позволяло эффективно проводить диализ продолжительностью до 24 ч. без признаков тромбообразования в магистральных и альбуминовом диализаторе. Исследование АЧТВ выполняли каждые 4 часа.

Больные были разделены на две группы в зависимости от исходного преобладания фракций билирубина — первую составили 18 человек, исходный уровень билирубина у которых в среднем составил 550 ± 120 мкмоль/л с повышением преимущественно за счет конъюгированной (прямой) фракции, вторую — 7 больных с уровнем билирубина в среднем 420 ± 88 мкмоль/л с приблизительно равным соотношением фракций билирубина. Кинетика билирубина рассчитывалась в конце каждого часа диализа. В течение первого часа (1 этап) альбуминовый диализ выполнялся всем больным со стандартными показателями кровотока, потока альбумина и диализирующего раствора (150/150/500 мл/мин). Затем в течение второго часа (2 этап) он изменялся в сторону увеличения до 200/200/500 мл в минуту, а еще через час (3 этап) — уменьшался до 100/100/300 мл в минуту. На каждом этапе определялся клиренс фракций билирубина (общий и на отдельных элементах контура — диализирующем и сорбционном). Параллельно исследовалась элиминация водорастворимых низкомолекулярных токсических субстанций — мочевины и креатинина.

Клиренс экстракорпорального контура по билирубину в ходе альбуминового диализа рассчитывали по формуле $K = VUF + [(c_i - c_o) / c_i] \times Q_b$, где VUF — скорость ультрафильтрации, c_i и c_o — концентрация билирубина в артериальном и венозном сегментах контура соответственно, Q_b — кровоток в контуре. При снижении клиренса билирубина до 0,5 мл/мин диализ прекращали.

Результаты и обсуждение. Средняя продолжительность АлД составила $14,2 \pm 2,9$ ч., хотя у ряда больных с выраженной гипербилирубинемией полное насыщение контура достигалось уже через 5–7 часов, а в двух случаях продолжительность диализа составила 24 ч.

Начальный клиренс билирубина у больных 1 группы в среднем составил $45,4 \pm 3,8$ мл в минуту. Наиболее значимый эффект достигался в отношении конъюгированной фракции, которая снижалась более чем в 3 раза к концу АлД, непрямая — почти в 1,5 раза.

Изменение скоростных показателей на 1 и 2 этапах диализа не влияло на очищение крови от билирубина. Уменьшение потока крови и альбумина на 3 этапе АлД приводило к снижению клиренса общего билирубина более чем в 2 раза, что говорит о ведущей роли диффузионного механизма в элиминации водорастворимой фрак-

ции билирубина. Эффективность диализирующей и сорбционной составляющей была практически равной.

Во 2 группе клиренс альбуминового контура по общему билирубину оказался меньше, чем в первой и составил 34,4 мл/мин, при возрастании кровотока он уменьшался до 23 мл/мин, а на 3 этапе, напротив, отмечен существенный рост до 54 мл/мин. Наиболее эффективным элементом контура в удалении жирорастворимых токсинов оказалась анионо-обменная смола, о чём говорит максимальный клиренс сорбента по прямому билирубину. Сорбционный механизм удаления оказался ведущим в этой группе больных (более 76%).

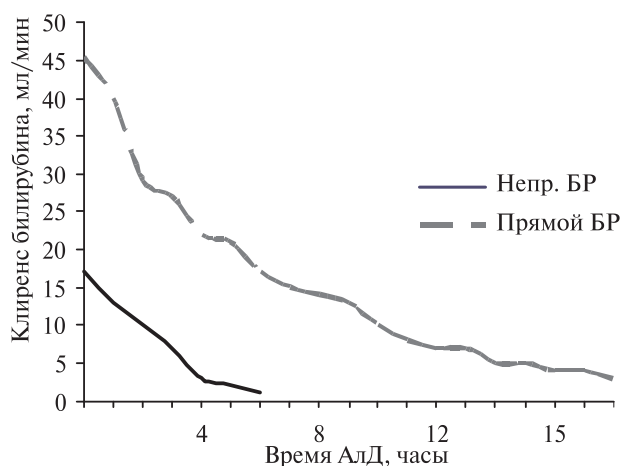


Рисунок. Общий клиренс билирубина у больных 1 группы.

Снижения клиренса билирубина до 0 мл/мин практически не наблюдалось, что объясняется возможностью неограниченной, но мизерной диффузионной экскреции водорастворимой конъюгированной фракции билирубина.

Динамика основных биохимических показателей приведена в табл. 1. Очевидно, что при проведении АлД удовлетворительный контроль продуктов азотистого обмена может быть достигнут лишь при высоких скоростных показателях. Ни один из компонентов контура в обеих группах больных не оказывал значимого влияния на концентрацию АсАТ и АлАТ (молекулярная масса 110 и 114 кДа, соответственно), диализанс трансаминаз оказался ничтожно мал (табл. 1).

Увеличение потока крови и альбумина сопровождалось ростом элиминации водорастворимых веществ (мочевина, креатинин), что также объясняется диффузионным переносом мелких молекул в альбуминовом контуре, прежде всего на низкопроницаемом диализаторе. В то же время прохождение альбумина через diaFlux практически не влияло на концентрацию билирубина в диализирующем растворе.

Таблица 1

Изменение основных лабораторных показателей в результате АлД

Показатели	Значения показателей по группам больных					
	Группа 1 (n=18) ¹			Группа 2 (n=7) ²		
	До АлД	После АлД	Кратность снижения	До АлД	После АлД	Кратность снижения
Общий билирубин (мкмоль/л)	550±120	324±45	1,7	420±88	227±37	1,8
Прямой билирубин (мкмоль/л)	357±64	127±29	2,8	220±50	96±21	2,3
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	193±29	148±45	1,3	200±38	131±32	1,52
АЛТ, (МЕ/л)	368±106	390±98	—	419±145	404±101	1,02
АСТ, (МЕ/л)	168±69	149±92	1,12	337±87	283±98	1,19
Азот мочевины (ммоль/л)	21,1±4,5	9,5±2,1	2,2	23,4±5,2	14,6±3,2	1,6
Креатинин (мкмоль/л)	472±50	207±28	2,28	480±47	298±35	1,6

¹ При значении скоростных показателей кровотока/альбумин/диализат, равным 200/200/500 мл/мин.

² При значении скоростных показателей кровотока/альбумин/диализат, равным 100/100/300 мл/мин.

По исходам лечения, в зависимости от исходной состоятельности печёночной функции больных можно разделить на 2 подгруппы. Первую составили больные, у которых острая и молниеносная форма ПечН развилась на фоне исходно сохранной функции органа. Во 2 подгруппу были отнесены пациенты, имеющие в анамнезе хроническое заболевание печени токсического, метаболического или инфекционного происхождения.

У больных 1 подгруппы восстановление преддиализной концентрации билирубина в среднем наблюдали в течение 70,2±8,7 часов. Восьми больным из этой группы понадобилось проведение лишь одного АлД, ещё шести — двух-трёх, завершившихся «полным» восстановлением функции печени (табл. 2)

вышло исходные показатели. Проведение повторных сеансов диализа не изменяло динамики процесса, и в 9 из 11 случаев (81 %) в этой подгруппе отмечен летальный исход в результате нарастающей полиорганной недостаточности, в связи с чем этот вид экстракорпоральной детоксикации при полиорганной недостаточности можно признать малоэффективным.

Выводы. Таким образом, у больных с ОПечН при преобладании конъюгированной фракции билирубина элиминация последнего достигается как диффузией, так и сорбцией, и альбуминовый диализ у них целесообразно выполнять с высокими скоростями кровотока и потока альбумина. При преобладании неконъюгированной фракции билирубина ведущий механизм элиминации — сорбционный, поэтому для максимального удале-

Таблица 2

Результаты лечения больных после альбуминового диализа по подгруппам

Показатели	1 подгруппа (эффективный АлД) n=14	2 подгруппа (малоэффективный АлД) n=11
Время восстановления преддиализного уровня билирубина, ч	70,2±8,7	18,6±7,9
Летальный исход, связанный с прогрессированием:	4 (29%)	9 (81%)
— печёночной недостаточности	3	4
— полиорганной недостаточности	1	7

Проведение АлД у пациентов 2 подгруппы, несмотря на некоторую положительную лабораторную динамику, не изменяло течения ОПечН. У всех больных отмечалось нарастание гемодинамической нестабильности и энцефалопатии. Восстановление преддиализного уровня интоксикации наступало в течение 1 суток после завершения АлД, и в большинстве случаев пре-

ния билирубина проведение альбуминового диализа следует осуществлять с потоками крови, альбумина и диализирующего раствора, уменьшенными до 100/100/300 мл в минуту, соответственно.

Снижение гипербилирубинемии, поддержание нормальной работы головного мозга и сердечно-сосудистой системы относятся к тем функциям печени, на которые альбуминовый

диализ у значительной части больных оказывает четкое положительное влияние. Если эти нарушения играют главную роль и определяют тяжесть состояния больного, то положительный эффект альбуминового диализа оказывается отчетливым и стойким. В основном такая ситуация возникает при острых патологических процессах, в частности при молниеносной ПечН. Если печеночная недостаточность возникает на фоне хронического прогрессирующего заболевания, сопровождающегося массивной гибелью пече-

ночных клеток с замещением соединительной тканью, то эффект от диализа чаще оказывается кратковременным. Это наблюдается у больных острой/хронической ПечН. По существу добиться частичного (временного) успеха у этой группы можно только переходя на хронический АлД, подобный программному гемодиализу. Можно полагать, что в этих случаях альбуминовый диализ, удаляя токсические продукты, будет лишь временно уменьшать желтуху, энцефалопатию и артериальную гипотонию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Гептнер Р.А., Григорьянц Р.Г., Томаровский О.В. Альбуминовый диализ в комплексной интенсивной терапии больных после кардиохирургических операций. Первый собственный опыт // Анестезиология-реаниматология.— 2005.— № 2.— С. 78–83.
2. Александрова И.В., Ермолов А.С., Артамонов В.В., Рей С.И. Альбуминовый диализ (МАРС-терапия) у больных с дисфункцией печеночного трансплантата // Анестезиология и реаниматология.— 2008.— № 6.— С. 67–70.
3. Lee W.M. Acute liver failure N.Engl. J. Med 1993;329:1862.
4. Nalesso F., Brendolan A., Crepaldi C., Cruz D., de Cal M., Bellomo R., Ronco C. Albumin dialysis and plasma filtration adsorption dialysis system. Contrib Nephrol 2007;156:411–418.
5. Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф. MARS — терапия острой печеночной и печеночно — почечной недостаточности. // IV Международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии».— М.— 2004.— с. 120–121.
6. Mitzner S.R. Stange J., Klammt S. et al. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. J Am Soc Nephrol 2001;12(suppl17):75–82.
7. Хорошилов С.Е., Скворцов С.В., Кудряшов С.К., Хазанов А.И. Лечение острой печеночной и печеночно-почечной недостаточности с применением альбуминового диализа на аппарате MARS // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.— 2006.— № 2.— С. 49–54.
8. Churchwell M.D., Pasko D.A., Smoyer W.E., Mueller B.A. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant.— 2009.— Vol. 24.— № 1.— P. 231–238.
9. Reimann A., Betz S., Raff M. Removal of albumin bound toxins by extended dialysis. Int J Artif Organs 1995;18:465.
10. Plevris J.N., Schina V., Hayes P.C. Review article: the management of acute liver failure. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998;12:405–418.
11. Чжао А.В., Александрова И.В., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Джаграев К.Р., Гуляев В.А. и др. Опыт трансплантации печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. / [Гепатология сегодня: материалы Двенадцатой Рос. конф., г. Москва, 19–21 марта 2007 г.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— № 1.— Прил. № 29.— С.5.— № 7.
12. Александрова И.В., Первакова Э.И., Васина Н.В., Рей С.И. Комплексная экстракорпоральная коррекция печеночной недостаточности. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2006.— № 1.— том XVI.— приложение № 27.— Материалы одиннадцатой Российской гастроэнтерологической недели. № 2.— С. 4.
13. Davenport A. Artificial hepatic support: where are we now? Blood Punt 2001;19:1–3.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК 616.381-005.1-089:

Рецензент — профессор В.А.Корячкин

адрес: Голубцов Владислав Викторович — golubtsov@mail.ru

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ КРОВОПОТЕРИ ПРИ ОБШИРНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

В.В.Голубцов, Е.В.Полин, С.А.Якушкова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

METHODS OF BLOOD LOSS CORRECTION AT WIDE RECONSTRUCTIVE INVASIONS IN ABDOMINAL CAVITY ORGANS

V.V.Golubtsov, E.V.Polin, S.A.Yakushkova

Kuban State medical University Department of anaesthesiology, reanimatology and transfusiology FCI and SR. RF. Krasnodar, Russia

© В.В.Голубцов, Е.В.Полин, С.А.Якушкова, 2011 г.

У пациентов, подвергшихся оперативным вмешательствам на органах брюшной полости по поводу местнораспространенных онкологических процессов, в ходе операции выполнялась реконструкция магистральных сосудов брюшной полости. Все пациенты были разделены на две группы: 1 группа — основная (n=20) и 2 группа контроля (n=22). В основной группе перед началом операции всем пациентам производилась эксфузия 400–800 мл крови, возмещаемая солевыми растворами. В процессе операции в обеих группах производилась аппаратная реинфузия аутоэритроцитов. Доказано, что совместное применение методик острой нормоволемической гемодилюции и аппаратной реинфузии оказывает влияние на снижение летальности у данной категории пациентов (с 33 до 18,8%).

Ключевые слова: Реинфузия, гемодилюция, гомеостаз.

Reconstruction of major vessels in abdominal cavity was intraoperatively performed in patients with located malignant processes. All of them were divided into 2 groups: the 1-st one — main (n=20) and the 2-nd one — control (n=22). Patients from the 1-st group underwent blood exfusion (400–800 ml) followed by substantiation of saline solutions. Hardware autoerythrocyte reinfusion was carried out during the surgery in both groups. It was proved that combined using of acute normovolumic hemodilution and reinfusion techniques decreased lethality from 33 to 18,8% in such category of patients.

Key words: reinfusion, hemodilution, homeostasis.

В настоящее время в связи с развитием современных хирургических технологий, расширением объема оперативных вмешательств на органах брюшной полости, одной из важных проблем является снижение интраоперационной кровопотери [1]. В условиях операционного хирургического стресса кровопотеря может стать причиной возникновения многих патологических состояний, связанных с потерей переносчиков кислорода, факторов свертывания, генерализованной гипоперфузией тканей. Восполнение кровопотери с максимальным сохранением гомеостаза является одной из насущных и непростых проблем как для анестезиологии-реаниматологии, так и для хирургии [2, 3, 4, 6, 7].

Учитывая тенденции к расширению объема хирургических вмешательств на органах брюшной

полости, включающих пластику и реконструкцию магистральных сосудов, стандартные варианты и схемы инфузионно-трансфузионной терапии становятся недостаточно эффективными для поддержания адекватного гомеостаза. Однако хирургические методы не всегда соответствуют современной доктрине «бескровной» хирургии. Поиск и внедрение новых технологий, направленных на минимизацию операционной кровопотери, являются крайне востребованными [5, 7].

Комплекс терапевтических мероприятий, ориентированный на снижение кровопотери, по нашему мнению, может быть реализован тремя основными положениями: нормоволемической гемодилюцией, аппаратной реинфузией аутокрови и сбалансированной инфузионно-трансфузионной терапией. Несмотря на то, что все эти

мероприятия хорошо известны, комплексное их применение при обширных абдоминальных операциях с сосудистыми анастомозами, шунтированием с пережатием магистральных сосудов в доступной литературе нам не встречалось.

Цель исследования — доказать эффективность комбинированного использования аппаратной реинфузии отмытых эритроцитов и нормоволемической гемодилюции при операциях с ожидаемой массивной кровопотерей.

Материал и методы. В рамках исследования был проведен ретроспективный анализ 42 наркозных карт пациентов, оперированных на органах брюшной полости по поводу онкологических процессов с ограниченной локализацией. Ход оперативного вмешательства предполагал реконструкцию магистральных сосудов брюшной полости. Все пациенты были разделены на две репрезентативные группы: 1 группа — основная (n= 20) и 2 группа контроля (n=22). В процессе операции в обеих группах производилась аппаратная реинфузия аутоэритроцитов с использованием систем Fresenius C.A.T.S., Haemonetic Cell Saver 5 и 5+.

В основной группе перед началом операции всем пациентам производилась эксфузия 400–800 мл крови, возмещаемая солевыми растворами в соотношении 1:1,5. Полученная аутокровь реинфузировалась в конце операции. В группе контроля осуществлялась лишь реинфузия излившейся интраоперационно крови.

Длительность оперативного вмешательства колебалась от 6 до 8 часов. Всем пациентам проводилась тотальная внутривенная анестезия на основе кетамина. Контроль кровопотери выполнялся подсчетом суммы собранной интраоперационно крови (автоматически) и послеоперационным взвешиванием перевязочного материала (гравиметрически).

Общая характеристика патологии и оперативных вмешательств представлена в таблице 1.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Соответствие физического статуса пациентов по классификации ASA 2–3 классу и опера-

ционно-анестезиологического риска по балльной классификации Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов не выше III степени.

2. Наличие злокачественного новообразования органов брюшной полости или забрюшинного пространства и показаний к оперативному лечению (табл. 1).

3. Предполагаемая массивная интраоперационная кровопотеря.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

2. Применение осмотических или петлевых диуретиков, гормональная заместительная терапия перед операцией.

3. Сахарный диабет.

4. Повторное оперативное вмешательство в период исследования.

У всех пациентов регистрировались общие и антропометрические данные, основное заболевание и сопутствующая патология. Оценивались показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограммы. Запись электрокоагулограммы (ЭКГ) производилась на приборе «Электрокоагулограф Н-334».

Регистрация лабораторных показателей проводилась на следующих этапах: в начале анестезии и оперативного вмешательства, в ходе операции (каждые 2 часа) и на первые сутки послеоперационного периода.

Статистические методы исследования. Производили вычисление медианы (Me) и перцентиля (P₂₅, P₇₅). Достоверность различий полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов статистики (Крускала-Уоллиса и Хи-квадрат) (Гланц С., 1991).

Работа одобрена локальным этическим комитетом при ООО «Краевой нефрологический центр» от 21.12.2010., протокол № 23.

Результаты и их обсуждение. Одним из важнейших критериев оценки пациентов с кровотечением или постгеморрагическим состоянием, является определение показателей гемограммы.

Таблица 1

Общая характеристика патологии и оперативных вмешательств

Патология	Операция	n
Злокачественное новообразование поджелудочной железы	Расширенная панкреатодуоденальная резекция с протезированием магистральных сосудов брюшной полости	26
Злокачественное новообразование печени	Расширенная гемигепатэктомия с протезированием магистральных сосудов брюшной полости	11
Злокачественное новообразование желудка	Расширенная гастрэктомия с протезированием магистральных сосудов брюшной полости	4
Злокачественное новообразование почки	Расширенная нефрэктомия с протезированием магистральных сосудов брюшной полости	1

Безусловно, особенно в случае развития острой массивной кровопотери, истинные значения анализа крови проявятся лишь через 24–48 ч. Однако динамическая оценка имеет большое клиническое значение. Так, при анализе содержания гемоглобина были полученные следующие результаты (рис. 1).

Максимальные нарушения гомеостаза наблюдались к четвертому часу оперативного вмешательства, когда суммарный объем кровопотери достигал одного (и более) объема циркулирующей крови.

На рисунке, отражающем динамику концентрации гемоглобина, можно увидеть, что к четвертому часу операции в обеих группах возникали показания для начала коррекции, однако

Не столь существенные различия были получены и при оценке тромбоцитарного гемостаза (см. рис. 1).

Главное заключение, которое последовало у нас после получения результатов динамики тромбоцитов (см. рис. 1) — отсутствие сколько-нибудь значимых изменений при использовании аппаратной реинфузии отмытых эритроцитов.

Мы не проследили связи в развитии тромбоцитопении и использовании различных систем для реинфузии. Под влиянием кровопотери и гемодилюции, отдаленных случаях развития ДВС-синдрома или сепсиса, появление тромбоцитопении было совершенно ожидаемым и подвергалось специфической терапии. В частности, тран-

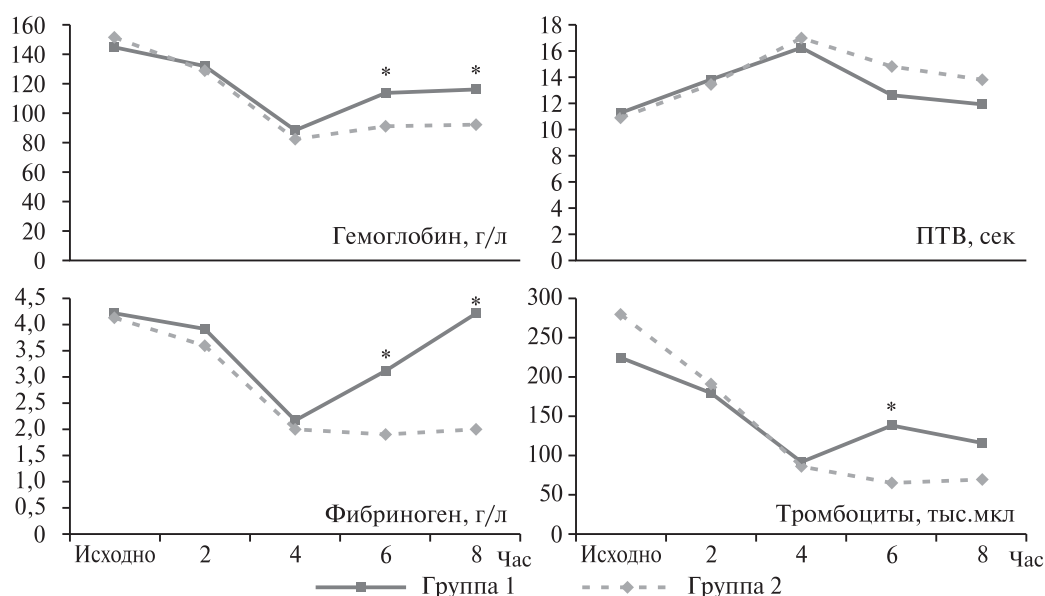


Рис. 1. Динамика исследуемых показателей на этапах операции.

* — $P < 0,05$ (по критерию Крускала-Уолиса).

к шестому часу операции и далее, уровень гемоглобина в группе 1 был достоверно выше, нежели в группе 2, что также отмечалось к окончанию операции ($p < 0,05$).

Что касается состояния системы гемостаза, то из определяемых лабораторным путем показателей, наиболее информативно отреагировал фибриноген (см. рис. 1).

Так, к моменту выполнения основного этапа операции, можно проследить достоверные различия в его концентрации между группами сравнения. Хотя в ходе проводимой коррекции критического снижения фибриногена, характерного для массивной кровопотери, мы не получали.

Напротив, общепризнанный тест — протромбиновое время (ПТВ), оказался малоинформативным, что с другой стороны объяснимо адекватным восполнением плазменных прокоагулянтов в ходе операции (см. рис. 1).

сфузии 4–10 доз тромбоконцентрата при снижении менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в интраоперационном периоде. Однако достоверных различий между группами мы так и не получили, следовательно, предлагаемая схема и использование Cell-Saver (или C.A.T.S.) в частности, не является фактором развития тромбоцитопении.

Анализ такого параметра электрокоагулограммы как Ао, характеризующего плотность образующегося сгустка, показал наличие у многих пациентов 1 группы рыхлого сгустка вследствие активации фибринолитической системы, отображаемой интегральным параметром электрокоагулограммы ФП. Однако, несмотря на фибринолитическую активацию, уровень коагуляционной активности у пациентов данной группы был незначительно повышен (рис. 2).

Выявленное с помощью электрокоагулограммы формирование рыхлого сгустка у пациентов 2

группы говорит о чрезмерной активации фибринолиза, что является признаком развивающейся коагулопатии. О компенсированном состоянии системы гемостаза можно говорить только в случае формирования гемостатически полноценного сгустка, что наблюдалось у 55% больных данной группы. Развитие фибринолитического варианта ДВС-синдрома отмечалось у 32,7% больных. Других вариантов развития ДВС мы не встречали.

Как видно из данной иллюстрации, практически отсутствуют коагуляционные нарушения, вместе с тем состояние гемостаза можно расце-

Назначая СЗП только по одному критерию — развитие коагулопатии, мы практически исключили ее применение на начальных этапах вмешательства и после удаления блока, что существенно повлияло на количество расходуемых интраоперационно гемотрансфузионных сред.

В то же время, у пациентов, в дооперационной подготовке которых выполнялась нормоволемическая гемодилюция, количество перелитых аллогенных эритроцитов было существенно ниже (рис. 3).

На первые сутки после операции у всех больных проводилось сравнение тяжести состояния (табл. 2).

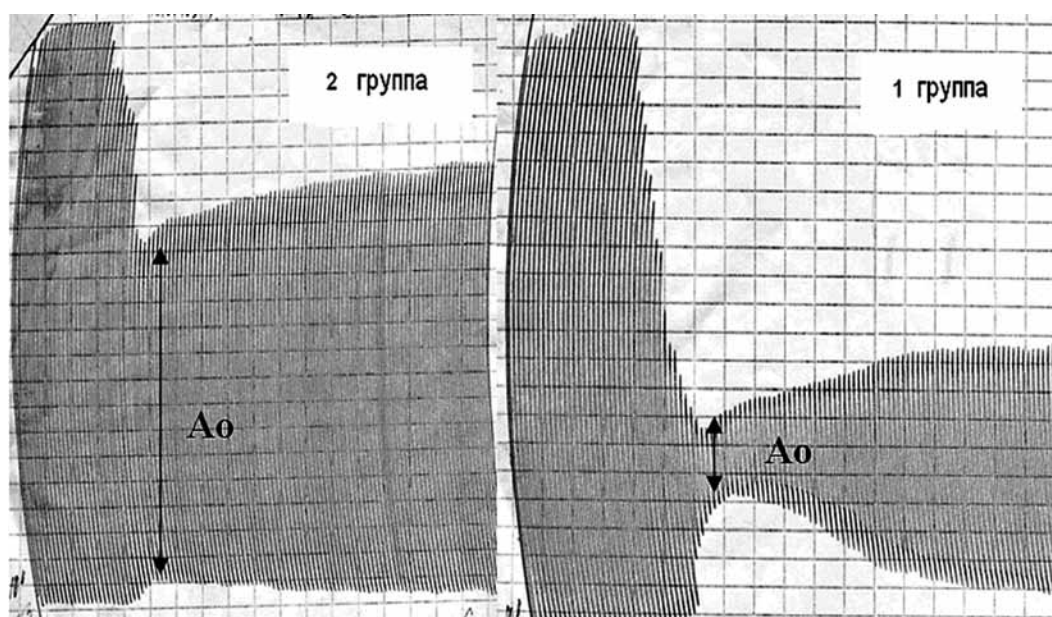


Рис. 2. Клинический пример формирования рыхлого сгустка на ЭЛГК.

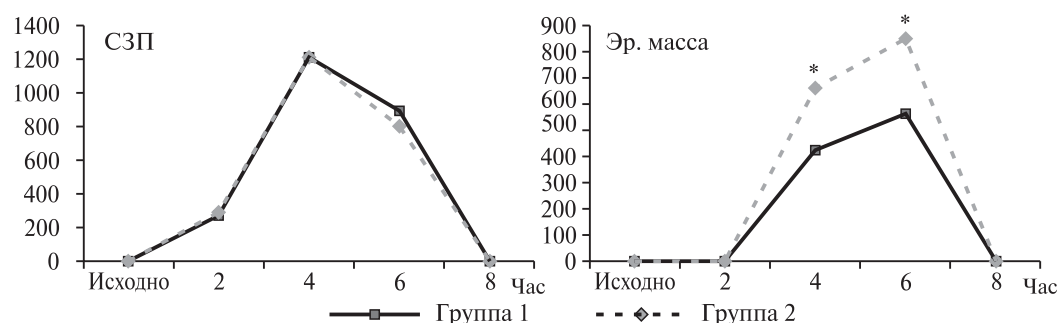


Рис. 3. Потребность в компонентах крови.
* — $P < 0,05$ (по критерию Крускала-Уолиса).

нить как неустойчивое, потребовавшее назначения препаратов аprotинина в группе 2. В группе сравнения, напротив, не применялись антифибринолитики, и состояние гемостаза носило компенсированный характер.

В целом, метод ЭЛГК можно считать достаточно информативным для оценки плотности формирующегося сгустка и состояния фибринолиза.

Применяя СЗП в обеих группах, мы не получили существенного различия терапевтической дозы (рис. 3).

Как мы можем видеть в представленной таблице 2 общий объем кровопотери в обеих группах достоверно не отличался, но тяжесть состояния, оцениваемая по шкале APACHE III, и показатель послеоперационной летальности в группе 2 были достоверно выше, чем в группе 1.

Выводы:

1. Аппаратная реинфузия является надежным способом восполнения кровопотери у пациентов, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта с реконструкцией магистральных сосудов.

Таблица 2

Сравнительная оценка тяжести состояния и последующей 30-ти дневной летальности

Группа	n	Кровопотеря, мл Ме (p25/p75)	APACHE III, Ме (p25/p75)	Летальность, %
1	20	7600 (6100/8050)	62 (54/66)	18,8
2	22	7400 (6700/8000)	95 (90/102)*	33,0*

* — $P \leq 0,05$ по критерию Хи-квадрат

2. Совместное применение методик острой нормоволемической гемодилюции и аппаратной реинфузии имеет более значимый эффект на коррекцию гомеостаза, нежели изолированное применение аппаратной реинфузии у пациентов с массивной кровопотерей.

3. Сочетание методов аппаратной реинфузии отмытых эритроцитов и острой нормоволемической гемодилюции позволяет уменьшить количество аллогенных компонентов крови, тем самым снижая тяжесть состояния с 95 до 62 баллов (APACHE III) и летальность с 33 до 18%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Интенсивная терапия* // Под ред. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И.— М.:ГЭОТАР Медиа, 2009.— 1784 с.
2. *Жибурт Е.Б.* Правила переливания плазмы — М.: «Медицина», 2008.— 240 с.
3. *Мазуркевич Г.С., Багненко С.Ф.* Шок.— СПб.: Политехника, 2004.— 539 с.
4. *Морган Д., Михаил М.С.* Клиническая анестезиология: Монография.— М.—СПб.:БИНОМ-Невский диалект, 2002.— 366 с.
5. *Fink M.P.* Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*— 2002. — Vol. 5.— P. 167–174.
6. *Kor D.J., Stubbs J.R., Gajic O.* Perioperative coagulation management — fresh frozen plasma//*Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*— 2010.— Vol. 24.— № 1.— P. 51–64.
7. *Stainsby D., MacLennan S., Hamilton P.* Management of massive blood loss: a template guideline // *British Journal of Anaesthesia.*— 2000.— Vol. 85.— №. 3.— P. 487–491.

УДК 612.1: 616-089.168.1

Рецензент — профессор К.М.Лебединский

адрес: Киров Михаил Юрьевич — mikhail_kirov@hotmail.com

ОПТИМИЗАЦИЯ ГЕМОДИНАМИКИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Ю.Киров, В.В.Кузьков

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

OPTIMIZATION OF HAEMODINAMIC STATUS IN PERIOPERATIVE PERIOD: LITERATURE REVIEW

M. Y. Kirov, V. V. Kuz'kov

North State Medical University, Arkhangelsk

© М.Ю.Киров, В.В.Кузьков, 2011 г.

Выбор периоперационных методов мониторинга будет определяться факторами риска, связанными как с самим хирургическим вмешательством, так и с исходным состоянием пациента. Традиционные способы гемодинамического мониторинга, а также минимально инвазивные методики могут с успехом применяться для периоперационной оптимизации кровообращения у пациентов с низким и умеренным риском осложнений. Термодилюция, а также непрерывная оценка сердечного выброса и транспорта кислорода являются более надежными методами при выполнении обширных хирургических вмешательств, в том числе у пациентов высокого риска или нестабильных больных. Важной задачей гемодинамической терапии в периоперационном периоде является поддержание функции сердца и перфузии жизненно-важных органов, оптимизация баланса между доставкой и потреблением кислорода. В ряде исследований, использующих различные методы мониторинга и конечные ориентиры терапии, было показано, что так называемая «целенаправленная терапия» обеспечивает оптимальное состояние сердечно-сосудистой системы, улучшает кровоток и функциональное состояние жизненно важных органов. Этот подход уменьшает длительность пребывания в ОИТ и стационаре, частоту осложнений и летальных исходов у хирургических пациентов группы высокого риска.

Ключевые слова: целенаправленная терапия, гемодинамика, мониторинг, исход, периоперационный период.

The choice between available monitoring techniques depends on the both surgery and patient-related risks. The conventional methods of hemodynamic monitoring as well as the 'minimally-invasive' approach may be appropriate in the mild-to-moderate perioperative risk. Thermodilution, optionally, combined with continuous determination of cardiac output and monitoring of oxygen transport is supposed to be the most reliable method in major surgery in high risk and/or unstable patients. The ultimate goal of the perioperative hemodynamic optimization is to maintain the heart performance and organ perfusion as well as to balance the oxygen delivery and consumption. It has been proven that early perioperative goal-directed therapy provides optimal hemodynamic conditions, improves organ function, reduces length of ICU and hospital stay, and decreases the perioperative morbidity and mortality.

Key words: goal-directed therapy, haemodynamic, monitoring, clinical result, perioperative period.

Введение. Оптимизация гемодинамики является одним из ключевых компонентов периоперационной целенаправленной терапии (ЦНТ), которая преследует важную цель — улучшение исходов после хирургических вмешательств [1]. Введение периоперационной ЦНТ кровообращения у хирургических пациентов высокого риска в 1988 году Shoemaker et al. [2] снизило летальность с 38% до 21%. На протяжении последнего десятилетия периоперационная летальность еще более снизилась, достигнув 5–12% [3–5]. Согласно определению, высокий хирургический риск

имеет место при индивидуальном риске летального исхода более 5%, или же в тех случаях, когда выполняется вмешательство, несущее в себе риск летального исхода выше 5% [6].

Еще до вмешательства риск и, соответственно, подходы к ведению пациента могут быть разделены на уровни на основании результатов физиологических и биохимических исследований, а также различных шкал оценки [7–11]. Список последних был недавно пополнен шкалой EuroSCORE в кардиохирургии, а также Американо-Европейскими рекомендациями по

оценке и ведению больных перед некардиохирургическим вмешательством [12–15]. Клинические критерии, позволяющие выявить пациентов высокого риска, нуждающихся в периперационной оптимизации гемодинамики, суммированы в таблице 1. Представленные критерии модифицированы с учетом предшествующих научных работ в этой области [2, 16,

Методы гемодинамического мониторинга

Конечной целью периперационной гемодинамической терапии является оптимизация баланса между доставкой (DO_2) и потреблением кислорода (VO_2). Таким образом, методы гемодинамического мониторинга могут быть разделены на « DO_2 -ориентированные», либо « VO_2 -ориентированные» (рис. 1). Авторы обзора пред-

Таблица 1

Клинические критерии высокого хирургического риска, требующего оптимизации гемодинамики в периперационном периоде

Критерии, зависящие от пациента	Критерии, зависящие от вмешательства
Тяжелое заболевание сердца или системы дыхания, сопровождающееся значимыми функциональными ограничениями; Возраст старше 70 лет с умеренным функциональным ограничением одной или нескольких органных систем; Острая массивная кровопотеря ($>2,5$ л); Тяжелый сепсис; Шок или тяжелая гиповолемия любого происхождения; Дыхательная недостаточность ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст. или $SpO_2 < 90\%$ у пациентов, находящихся на спонтанном дыхании и получающих кислород, или $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст. у пациентов на ИВЛ, или продолжительность ИВЛ более двух суток); Острая энтеропатия (напр., синдром внутрибрюшного компартмента, панкреатит, перфорация полого органа, желудочно-кишечное кровотечение); Острая почечная недостаточность (мочевина >20 ммоль/л, креатинин >260 мкмоль/л).	Обширные некардиохирургические вмешательства (например, карцинома с вовлечением анастомоза толстого кишечника, пневмонэктомия, сложные травматологические и ортопедические процедуры); Обширные / комбинированные вмешательства на сердце и сосудах (напр., аневризма аорты, комбинированное протезирование клапанов сердца, коронарное шунтирование и каротидная эндартерэктомия); Хирургические вмешательства, длящиеся более 2 часов (например, нейрохирургические вмешательства, комбинированные гастроинтестинальные вмешательства); Срочные хирургические вмешательства.

С модификациями из 2, 16, 17

17] с целью выделить гомогенные группы пациентов, нуждающихся в применении индивидуальных алгоритмов терапии. Важнее выявить больных, имеющих риск органной недостаточности, а не дожидаться развития осложнений.

Важная цель периперационной оптимизации кровообращения — поддержание адекватной доставки кислорода (DO_2), которая может быть нарушена как вследствие хирургического вмешательства, так и на фоне общего состояния пациента [16, 18]. Раннее выявление тканевой гипоксии является непреложным условием, поскольку это нарушение может развиваться на фоне относительно нормальных значений «стандартных» гемодинамических показателей, таких как среднее артериальное давление (АД_{ср.}), центральное венозное давление (ЦВД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). Снижение тканевого кровотока ухудшает заживление ран, повышает частоту осложнений и летальных исходов. Для предупреждения и выявления этих нарушений необходимы соответствующие ситуации методы мониторинга, а также отработанные алгоритмы целенаправленной терапии [16, 19].

лагают индивидуализированный выбор метода периперационного мониторинга, зависящий от типа вмешательства и персональных факторов риска, имеющих место у отдельного пациента (рис. 2, табл. 2).

Цели и методы оптимизации гемодинамики

Недавно Hofer et al. [20] описали модульную пошаговую концепцию мониторинга, которая представляется нам весьма ценным подходом, указывающим направление лечебных воздействий в зависимости от частной клинической ситуации.

Уровень I подразумевает необходимость традиционного инвазивного мониторинга на фоне определенных значений ключевых гемодинамических показателей (ЧСС 100/мин, АД_{ср.} >65 мм рт. ст., ЦВД 8–12 мм рт. ст.), органной функции (лактат 1–2 ммоль/л, темп диуреза 1 мл/кг/час) и показателей транспорта кислорода (в частности, сатурации центральной венозной крови — $ScvO_2 > 70\%$) и концентрации гемоглобина 80–100 г/л [2, 21].

Переход на Уровень II должен быть выполнен, если на фоне ранней инфузионной нагрузки не удастся достигнуть улучшения органной функции, темп диуреза снижается менее 1 мл/кг/час,

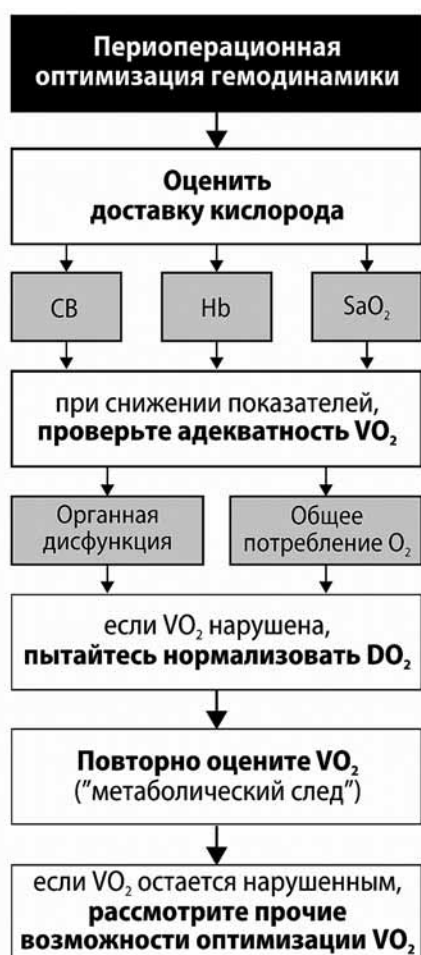


Рис. 1. Пример стратегии оптимизации гемодинамики в периоперационном периоде.

CB — сердечный выброс; Hb — концентрация гемоглобина; SaO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; VO₂ — потребление кислорода; DO₂ — доставка кислорода.

концентрация лактата повышается более 2 ммоль/л и ScvO₂ становится менее 70%. На Уровне II объем мониторинга расширяется за счет «менее инвазивных» методик мониторинга, в частности, транспульмональной термодилуции и непрерывного измерения ScvO₂. Цели терапии будут состоять в стабилизации сердечного индекса (СИ >2,5 л/мин/м²) и волуметрических параметров преднагрузки (индекс глобального конечно-диастолического объема крови, ИГКДО 600–800 мл/м²), устранении отека легких (индекс внесосудистой воды легких, ИВСВЛ <7 мл/кг) и оптимизации предикторов чувствительности к инфузионной нагрузке (вариабельность ударного объема / пульсового давления <12%).

Переход на Уровень III рекомендован в случаях лево- или правожелудочковой сердечной недостаточности и/или легочной гипертензии. На этом уровне предлагается поддерживать значение СИ выше 2,5 л/мин/м², опираясь на измерения, выполненные при помощи катетера Сван-Ганца. Давление заклинивания легочной артерии должно поддерживаться в интервале 12–15 мм рт. ст., насыщение смешанной венозной крови кислородом (SvO₂) — выше 65%, а при непрерывном измерении конечно-диастолического объема правого желудочка его значение должно удерживаться на значениях 110–130 мл/м². Переход на Уровни II и III необходимо рассматривать с учетом возможных ограничений и противопоказаний к определенным видам мониторинга. При наличии показаний, на любом из предложенных уровней может проводиться эхокардиографическое исследование.

Возможные лечебные вмешательства, направленные на оптимизацию кровообращения

Таблица 2

Выбор методов периоперационного гемодинамического мониторинга на основании индивидуальных и хирургических факторов риска

Хирургический риск		Низкий	Умеренный	Высокий
Риск, связанный с пациентом	Низкий	Традиционный неинвазивный	Традиционный неинвазивный ± инвазивный и ScvO ₂ ^a	Минимально- или менее инвазивный ^b , ScvO ₂
	Умеренный	Традиционный неинвазивный ± инвазивный и ScvO ₂ ^a	Минимально инвазивный, ScvO ₂	Менее инвазивный, непрерывное измерение ScvO ₂
	Высокий	Минимально- или менее инвазивный ^b , ScvO ₂	Менее инвазивный, непрерывное измерение ScvO ₂	Менее инвазивный / катетер Сван-Ганца ^b , непрерывное измерение ScvO ₂ / SvO ₂

Рассмотрите необходимость эхокардиографии у пациентов высокого риска и/или при неудовлетворительных результатах мониторинга.

^a — возможен традиционный инвазивный мониторинг у пациентов с гиповолемией и/или сопутствующей умеренной хронической сердечной или дыхательной дисфункцией.

^b — возможен менее инвазивный мониторинг при наличии у пациентов гипоксемии или потребности в инотропной / вазопрессорной поддержке.

^c — в случаях исходной легочной гипертензии и противопоказаниях к использованию либо ограничениях менее инвазивных методик гемодинамического мониторинга может быть целесообразна установка катетера Сван-Ганца [20].



Рис. 2. Стратификация методов периоперационного мониторинга

ЭКГ — эхокардиография; АД — артериальное давление; $S_{cv}O_2$ — насыщение гемоглобина центральной венозной крови кислородом; $S_{v}O_2$ — насыщение гемоглобина смешанной венозной крови кислородом.

и транспорта кислорода, представлены на рисунке 3. На сегодняшний день для подтверждения значимости специальных подходов необходимы крупные многоцентровые рандомизированные исследования.

Гемодинамическая терапия в клинической практике

Несмотря на достигнутое признание важной роли ЦНТ у хирургических пациентов высокого риска, этот подход к ведению пациентов все еще не внедрен повсеместно в клиническую практику. Это объясняется несколькими обстоятельствами. Во-первых, в большинстве исследований, посвященных этому вопросу, использовались инвазивные и/или относительно дорогостоящие методы. Во-вторых, не существует общепринятых рекомендаций по выявлению хирургических пациентов высокого риска, состояние которых определено бы улучшилось при использовании подходов целенаправленной терапии.

Роль инфузии в целенаправленной терапии

Инфузионная терапия лежит в основе оптимизации доставки кислорода, но это «обоюдоострый меч» ЦНТ. Несмотря на доказанность того, что оптимизация DO_2 улучшает исход, а пациенты, которым проводится ЦНТ, получают больший объем инфузионных сред [17, 21–25], имеются данные, что избыточная нагрузка жидкостью может представлять серьезную угрозу у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [26] и ухудшает исход у больных, перенесших вмешательства на органах

ЖКТ [27–29]. Рациональное использование коллоидных растворов как компонента послеоперационной инфузионной терапии может сопровождаться улучшением кровотока и микроциркуляции, а также снижает объем жидкости, необходимый для достижения поставленных гемодинамических целей. Вместе с тем, результаты последних исследований в этой области все еще противоречивы [29, 30, 31–34].

Эффекты «либерального» и «ограниченного» режимов инфузионной терапии у пациентов, перенесших абдоминальные вмешательства, сравнивались в ряде исследований. Brandstrup et al. [27] провели многоцентровое исследование у больных, которым выполнялась колоректальная резекция, и обнаружили, что ограничение объема послеоперационной инфузионной терапии значительно снижало частоту сердечно-легочных осложнений и ускоряло заживление раны. В исследовании Nisanevich et al. [28] пациенты, которым выполнялись плановые абдоминальные вмешательства, были разделены на группы, получавшие раствор Рингер-лактат либо по «либеральному» протоколу (болюс 10 мл/кг с последующим введением 12 мл/кг/час) или по «ограниченному» протоколу (4 мл/кг/час). В группе «ограниченной» инфузионной терапии число пациентов с осложнениями было ниже.

У пациентов группы «либеральной» терапии отмечался более быстрый набор веса при значимо запаздывающем восстановлении функции ЖКТ и увеличении длительности госпитализации. В схожем исследовании, выполненном у кардиохирургических пациентов, Holte et al. [35] показа-



Рис. 3. Концепция периоперационной оптимизации кровообращения.
ССС — сердечно-сосудистая система; ВОГФ — высокообъемная гемофильтрация.

ли, что «ограниченная» инфузионная терапия сопровождается временным улучшением легочной функции и снижает тяжесть гипоксемии, но не оказывает влияния на исход вмешательства.

Важно отметить, что в исследованиях, показавших преимущества ограничения жидкости, не были использованы показатели, отражающие транспорт кислорода (SvO_2 , $ScvO_2$, лактат), при этом режимы и цели инфузионной терапии были фиксированными. Более того, в большинстве исследований ЦНТ, показавших улучшение исхода, усредненный положительный баланс составил около 535–625 мл [22, 36, 37], что значительно ниже, чем значение, полученное в исследовании Brandstrup et al. (2740 мл и 5388 мл в группах «ограниченной» и «либеральной» инфузионной терапии, соответственно) [27]. Таким образом, ЦНТ и ограничение жидкости не противостоят друг другу. Как правило, ЦНТ сопровождается некоторым повышением объема инфузии по сравнению с контрольной группой, но в меньшей степени, чем в случае «либерального» подхода.

Гемодинамическая терапия в кардиохирургии

В кардиохирургии снижение органного кровотока и DO_2 могут развиваться вследствие хирургических манипуляций на сердце, аритмий, снижения преднагрузки и сосудистого тонуса, депрессии миокарда и клапанной дисфункции. В периоперационном периоде этим нарушениям противостоят ЦНТ, основанная на инвазивном

мониторинге гемодинамики и методах ультразвукового исследования.

Для оптимизации проведения кардиохирургических вмешательств высокого риска (застойная сердечная недостаточность, снижение фракции изгнания, внутриаортальная баллонная контрпульсация, повторные вмешательства, легочная гипертензия) все еще рекомендуют выполнять катетеризацию легочной артерии [38, 39], а также поддерживать «сверхнормальные» значения СИ и DO_2 . Вместе с тем, при коронарных и сосудистых вмешательствах у пациентов низкого риска такой подход не улучшает клинический исход [4, 40–42]. Так, в исследовании McKendry et al. для оценки концепции послеоперационной оптимизации кровообращения проводилось чреспищеводное Допплер-исследование (индекс ударного объема (ИУО) >35 мл/м²) [43]. При реализации предложенного протокола наблюдалось сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре. Опираясь на комбинацию гемодинамических (катетер Сван-Ганца) и метаболических параметров после кардиохирургических вмешательств, Pölönen et al. [44] показали, что при поддержании $ScvO_2$ выше 70% и концентрации лактата менее 2,0 ммоль/л повышение СИ и ИУО сопровождается более частым назначением инфузионных сред и инотропных препаратов. Реализованный в исследовании подход также снизил сроки госпитализации и частоту осложнений.

Несколько недавних исследований показали преимущества ранней оптимизации гемодинамики, когда ЦНТ начинается немедленно после индукции анестезии. Так, Goepfert et al. [45] разработали алгоритм для интра- и послеоперационной гемодинамической терапии при аортокоронарном шунтировании (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. Предложенный алгоритм основывался на оценке АД_{СРЕД.}, ЧСС, СИ, ИГКДО и ИВСВЛ с применением методики PiCCO. Предложенный алгоритм снижал потребность в вазопрессорной терапии, длительность респираторной поддержки и пребывания в ОИТ. Напротив, в другом исследовании, посвященном оптимизации гемодинамики путем некалиброванного анализа пульсовой волны у пациентов умеренного и высокого риска, которым выполнялось АКШ, авторы не смогли показать положительного влияния на исход [46].

В нашем собственном исследовании [18] мы рандомизировали пациентов, которым выполнялось АКШ на работающем сердце, на две группы, в первой из которых гемодинамическая терапия была основана на общепринятых параметрах кровообращения (АД_{СРЕД.}, ЧСС, ЦВД), а во второй — на показателях комплексного мониторинга. Во второй группе помимо поддержания нормальных значений АД_{СРЕД.} и ЧСС, терапия подвергалась изменениям для нормализации значений индекса внутригрудного объема крови (ИВГОК) (850–1000 мл/м²), центральной венозной сатурации (>60%) и СИ (>2,0 л/мин/м²). Основанный на комплексном мониторинге алгоритм гемодинамической терапии позволил снизить потребность в вазопрессорах, тогда как частота назначения коллоидных растворов и добутамина увеличилась. Использование алгоритма сопровождалось повышением ScvO₂, СИ и DO₂, а также снижением длительности послеоперационного пребывания в ОРИТ и стационаре на 15% и 25%, соответственно. На стадии исследования находится сходный алгоритм ЦНТ при клапанных кардиохирургических вмешательствах.

Влияние гемодинамической терапии на органную функцию, частоту осложнений и исходы

Несмотря на активное развитие гемодинамического мониторинга, диагностика послеоперационных нарушений кровообращения на уровне микроциркуляции остается достаточно сложной. Так, в проспективном обсервационном исследовании, на момент окончания обширных хирургических вмешательств у 63% пациентов, несмотря на нормальные значения сердечного индекса, наблюдались признаки ишемии слизистой желудка (снижение интерстициального рН (pHi) <7,32) [47].

Влияние ЦНТ на функцию ЖКТ рассмотрено в ряде исследований. В работе Gan et al. [37] авторы мониторировали пациентов во время обшир-

ных плановых вмешательств урологического или гинекологического профиля с использованием чреспищеводного Допплер-исследования, преследуя цель поддержания максимального значения ИУО. Контролируемая инфузионная терапия привела к ускоренному восстановлению функциональной активности ЖКТ, снижению частоты послеоперационной тошноты и рвоты и уменьшению длительности пребывания в стационаре после вмешательства. В подобном исследовании, при выполнении колоректальных вмешательств пациенты были разделены на группы, в одной из которых инфузионная терапия регулировалась по данным чреспищеводного Допплер-исследования (назначение коллоида при повышении ИУО ≥10% на фоне отсутствия роста ЦВД на 3 мм рт. ст.), а в другой — интраоперационная инфузионная терапия подбиралась для достижения необходимого значения ЦВД (12–15 мм рт. ст.) [21]. В первой группе удалось достигнуть значимо более высоких значений СИ, ИУО и DO₂, при этом длительность нахождения в стационаре после операции и время до полного восстановления нормального питания уменьшились. Недавний мета-анализ, проведенный Giglio et al. [48], включивший 16 рандомизированных контролируемых исследований (3410 пациентов), показал, что ЦНТ снижает частоту как серьезных, так и менее значимых осложнений со стороны ЖКТ. Авторы пришли к заключению, что при обширных вмешательствах ЦНТ может предупреждать органные нарушения.

Той же группой исследователей был недавно опубликован еще один мета-анализ, посвященный влиянию периоперационной ЦНТ на функцию почек [49]. Объединение результатов 20 исследований (4220 пациентов) показало, что ЦНТ значимо снижала риск острого повреждения почек после операции. Частота почечной дисфункции снижалась в тех случаях, когда попытки оптимизации терапии у пациентов высокого риска (инфузионная терапия и инотропная поддержка) предпринимались до, во время и после вмешательства. Несмотря на некоторую неоднородность исследованной популяции, в группе лечения наблюдалось значимое снижение летальности.

Положительное влияние ЦНТ на функцию органов может быть объяснено предупреждением эпизодов тканевой гипоксии. В многоцентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании, проведенном у больных, которым выполняли обширные абдоминальные вмешательства, целью терапии было поддержание индекса экстракции кислорода ниже 27% при АД_{СРЕД.} выше 80 мм рт. ст. и темпе диуреза более 0,5 мл/кг/час. Надлежащая оптимизация кровообращения в три раза снижала частоту органной дисфункции и уменьшала длительность нахождения в стационаре [50]. В другом исследовании Pearse et al. [17] хирургические паци-

енты высокого риска были разделены на группы ЦНТ и контрольную группу, при этом СИ определяли при помощи метода дилуции хлорида лития (LiDCOplus). Задачей ЦНТ было поддержание значения DO_2 выше 600 мл/мин/м². В группе ЦНТ было использовано больше коллоидов и допексамина, что сопровождалось снижением частоты осложнений (44% против 68% в контрольной группе). Длительность нахождения в стационаре пациентов группы ЦНТ была достоверно ниже.

У некоторых категорий пациентов, получающих терапию, направленную на оптимизацию гемодинамики, особенно при вмешательствах низкого или умеренного риска, положительное влияние ЦНТ на исходы лечения выявить достаточно сложно. В этой ситуации наряду с физиологическими параметрами могут быть использованы такие показатели как частота осложнений, время, необходимое для достижения формальных критериев перевода из ОИТ («готовность к переводу из ОИТ»), а также длительность пребывания пациента в ОИТ и стационаре.

Представленные результаты подтверждаются двумя исследованиями ЦНТ при вмешательствах по поводу перелома шейки бедренной кости [23, 24]. В первом исследовании пациенты получали инфузионную терапию под контролем чреспищеводной Допплерографии, при этом интраоперационное введение коллоидов вызывало более выраженные изменения ИУО и СИ по сравнению с группой традиционной терапии [24]. В другом исследовании Venn et al. [23] разделили пациентов на группу нерегулируемой терапии, группу, в которой инфузионная нагрузка проводилась на основании значения ЦВД, и группу ЦНТ по результатам чреспищеводной Допплерографии. Пациенты двух последних групп получили больший объем инфузии, при этом у них реже встречалась гипотензия, а время пребывания в стационаре (до выписки) было короче по сравнению с первой группой. Ни одно из представленных исследований не выявило влияния ЦНТ на выживаемость.

Регулирование ЦНТ на основании показателей чувствительности к инфузионной нагрузке (fluid responsiveness) также может улучшать исход хирургических вмешательств. Так, поддержание показателя вариабельности пульсового давления (ВПД, PPV) во время хирургических вмешательств высокого риска на уровне ниже 10% сопровождалось повышением объема инфузионной терапии, уменьшением продолжительности ИВЛ, снижением частоты осложнений и сокращением длительности пребывания в ОИТ и стационаре [51]. В недавнем исследовании, основанном на использовании в качестве ориентиров интраоперационной ЦНТ вариабельности ударного объема (ВУО), ЦВД, АД_{СРЕД}, СИ и ИУО, было показано снижение длительности госпита-

лизации и частоты осложнений по сравнению со стандартным протоколом ведения с использованием АД_{СРЕД}, ЦВД и темпа диуреза [52]. Напротив, коррекция инфузионной нагрузки под контролем вариабельности систолического АД (ВСД) не показала каких-либо преимуществ [22].

Положительное влияние ЦНТ на исход может быть более очевидным у пациентов высокого риска. Так, Lobo et al. [53] перед обширными хирургическими вмешательствами разделили пациентов старше 60 лет, страдающих хроническими сопутствующими заболеваниями, на две группы. В контрольной группе терапия была нацелена на поддержание нормальных значений DO_2 ; в группе протоколированного ведения — на достижение «сверхнормальных» значений DO_2 . В обеих группах терапия заключалась в инфузионной терапии и, при необходимости, дополнительном введении добутамина для достижения желаемых значений DO_2 . В группе протоколированного ведения летальность снижалась в три раза. Подобный результат может быть объяснен более высокой частотой клинических и инфекционных осложнений в контрольной группе (67% против 31%). Схожее снижение частоты инфекционных осложнений, времени до выписки и летальности у хирургических пациентов высокого риска было обнаружено и в предшествующих исследованиях, направленных на поддержание значений DO_2 выше 600 мл/мин/м² при помощи допексамина [3, 54]. Хотя положительное влияние ЦНТ на исход не было подтверждено в крупных многоцентровых исследованиях с использованием катетера Сван-Ганца [55], мета-анализ работ, направленных на периоперационную оптимизацию кровообращения, показал снижение уровня летальности [4].

Избранные примеры исследований, направленных на целевую оптимизацию периоперационной гемодинамической терапии, основанные на использовании различных методов мониторинга, и варьирующие по своим результатам, представлены в таблице 3.

Заключение. В данном обзоре приведен ряд исследований, подтверждающих эффективность целенаправленной гемодинамической терапии при обширных вмешательствах общего и кардиохирургического профиля. Алгоритмы ЦНТ, основанные на адекватном мониторинге, облегчают раннее распознавание и коррекцию периоперационных осложнений и увеличивают эффективность гемодинамической терапии, которая может улучшать клинический исход у различных категорий пациентов.

Важным вопросом, который должен быть поставлен в предстоящих исследованиях, является индивидуализация гемодинамической терапии с учетом типа хирургического вмешательства и категории риска пациента. Как только выра-

Таблица 3
Примеры периперационных гемодинамических целей при использовании различных способов мониторинга: целенаправленный подход и результаты

Метод мониторинга	Пациенты и условия	Целевые значения	Изменения гемодинамической терапии	Исход	Сноска
1	2	3	4	5	6
Катетер Сван-Ганца	Хирургические пациенты высокого риска старше 60 лет, ASA III–IV / срочные или плановые обширные вмешательства	DO ₂ I 550–600 мл/мин/м ² , СИ 3,5–4,5 л/мин/м ² , ДЗЛА 18 мм рт. ст., АДСРЕД. 70 мм рт. ст., ЧСС <120/мин, Ht >27%	Увеличение расхода коллоидов, инотропных и антигипертензивных препаратов, вазодилаторов и эритроцитарной массы	Нет преимуществ в отношении исхода по сравнению со стандартной терапией	Sandham et al. [55]
Инвазивный гемодинамический мониторинг	Интра- и послеоперационный мониторинг при обширных абдоминальных плановых вмешательствах	DO ₂ I >600 мл/мин/м ² , ДЗЛА 16 мм рт. ст., СИ >2,5 л/мин/м ² , АДСРЕД. 70–80 мм рт. ст., Ht >30%	Увеличение дозы добутамина	Снижение частоты осложнений и улучшение выживаемости	Lobo et al. [53]
	Интра- и послеоперационный, плановые абдоминальные вмешательства высокого риска	O ₂ ER <27%, АДСРЕД. >80 мм рт. ст., ЦВД 8–12 см H ₂ O, Диурез >0,5 мл/кг/час	Более раннее назначение инфузионной терапии и эр. массы, увеличение дозы добутамина	Снижение выраженности ПОН, укорочение сроков госпитализации	Donati et al. [50]
	Интра- и послеоперационный мониторинг при АКШ с искусственным кровообращением	СИ >2,5 л/мин/м ² , ИГКДО >650–850 мл/м ² , ИВСВЛ <10 мл/кг, ЧСС 80–110 уд/мин, АДСРЕД. >70 мм рт. ст.	Увеличение расхода коллоидов, меньшие дозы адреналина и норадреналина	Уменьшение продолжительности ИВЛ и времени пребывания в ОИТ	Goepfert et al. [45]
Транспульмональная термодилуция ^a	Интра- и послеоперационный мониторинг при АКШ на работающем сердце	СИ >2,0 л/мин/м ² , ИВГОК 850–1000 мл/м ² , Непрерывная SCVO ₂ >60%, ЧСС 90 уд/мин, АДСРЕД. 60–100 мм рт. ст.	Увеличение расхода коллоидов и добутамина, меньшие дозы эфедрина	Уменьшение времени пребывания в ОИТ и стационаре	Смёткин и соавт. [18]
	Послеоперационный мониторинг у пациентов после обширных хирургических вмешательств высокого риска	DO ₂ I >600 мл/мин/м ² , СИ >2,5 л/мин/м ² , ЧСС <100/мин, АДСРЕД. 60–100 мм рт. ст., Диурез >0,5 мл/кг/час, Лактат <2 ммоль/л	Увеличение расхода коллоидов и допексамина	Снижение частоты послеоперационных осложнений и длительности госпитализации	Pearse et al. [17]
	Транспульмональная дилуция LiCl ^b				

Окончание таблицы 3					
1	2	3	4	5	6
Чреспищеводная эхокардиография / Доплер-исследование ^в	Интра- и послеоперационный мониторинг при плановых общих вмешательствах высокого риска	FTc (УО) >0,35–0,40 сек 10% повышение УО	Увеличение расхода коллоидов	Более раннее восстановление функции ЖКТ, снижение частоты послеоперационных осложнений и сроков госпитализации	Gan et al. [37]
Некалибруемый анализ формы пульсовой волны	Интраоперационный мониторинг при плановых или отсроченных вмешательствах на толстом кишечнике	Повышение УО >10%, ЦВД <3 мм рт. ст.	Увеличение расхода коллоидов	Снижение частоты послеоперационных осложнений и сроков госпитализации	Wakeling et al. [21]
	Послеоперационный мониторинг у пациентов умеренного и высокого риска (EuroSCORE ≥3) при АКШ на работающем сердце	СИ 2,5–4,2 л/мин/м ² , ИУО 30–65 мл/уд/м ² , ИССС 1500–2500 дин сек/см ⁵ /м ² , DO ₂ I 450–600 мл/мин/м ² , Непрерывная ScvO ₂ >70%, ВУО <10%, ЦВД 6–8 мм рт. ст., АДСРЕД. 90–105 мм рт. ст., Нt >30%, Диурез >1 мл/кг/час	Увеличение объема инфузионной терапии, более точное дозирование инотропных препаратов	Очевидных преимуществ не получено	Karoor et al. [46]
	Интраоперационный мониторинг у пациентов высокого риска при плановых обширных абдоминальных вмешательствах	СИ >2,5 л/мин/м ² , АДСРЕД. >65 мм рт. ст., ИУО >35 мл/уд/м ² , ВУО <12%	Уменьшение объема кристаллоидов, увеличение расхода коллоидов, увеличение расхода добутамина	Снижение частоты осложнений и средней длительности нахождения в больнице	Mayer et al. [52]
Прочие методы мониторинга					
Анализ АД (ВПД)	Интраоперационный мониторинг при плановых вмешательствах высокого риска	ВПД (ΔPP) <10%	Больше расход коллоидов	Улучшение послеоперационного исхода, сокращение пребывания в ОИТ и клинике	Lopes et al. [51]

DO₂I — индекс доставки кислорода; СИ — сердечный индекс; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; АДСРЕД. — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; Нt — гематокрит; O₂ER — отношение экстракции кислорода; ЦВД — центральное венозное давление; ИГКДО — индекс глобального конечно-диастолического объема; ИВСВЛ — индекс внесосудистой воды легких; УО — ударный объем; ИУО — индекс ударного объема; ИССС — индекс системного сосудистого сопротивления; ВУО — вариабельность ударного объема; ВПД — вариабельность пульсового давления; ScvO₂ — насыщение центральной венозной крови кислородом.

^а — возможен традиционный инвазивный мониторинг у пациентов с гиповолемией и/или сопутствующей умеренной хронической сердечной или дыхательной дисфункцией. ^б — возможен менее инвазивный мониторинг при наличии у пациентов гипоксемии или потребности в инотропной / вазопрессорной поддержке. ^в — в случаях исходной легочной гипертензии и противопоказаниях к использованию менее инвазивных методов гемодинамического мониторинга может быть целесообразна установка катетера Сван-Ганца [20].

ботка индивидуальных подходов станет реально-стью, термины «либеральный», «рестриктивный» и «сверхнормальный» могут быть заменены единственным определением — «адекватный» показатель, соответствующий потребно-

стям конкретного пациента. Для подтверждения возможных преимуществ целенаправленной терапии и расширения сферы использования этого подхода необходимы крупные многоцентровые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии* // Кузьков В.В., Киров М.Ю. Архангельск «Правда Севера»; 2008 С. 1–246.
2. *Shoemaker W. C., Appel P. L., Kram H. B., et al.* Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients // *Chest.*— 1988.— Vol. 94.— P. 1176–1186.
3. *Boyd O., Grounds R. M., Bennett E. D.* A randomized clinical trial of the effect of deliberate peri-operative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients // *JAMA.*— 1993.— Vol. 270.— P. 2699–2707.
4. *Poeze M., Greve J.W.M., Ramsay G.* Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality // *Crit Care.*— 2005.— Vol. 9.— P. R771–R779.
5. *Pearse R.M., Harrison D.A., James P., et al.* Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom // *Crit Care.*— 2006.— Vol. 10.— P. R81.
6. *Boyd O., Jackson N.* Clinical review: how is risk defined in high-risk surgical patient management? // *Crit Care.*— 2005.— Vol. 9.— P. 390–396.
7. *Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R., et al.* Multifactorial index of risk in noncardiac surgical procedures // *N Engl J Med.*— 1977.— Vol. 297.— P. 845–850.
8. *Detsky A.S., Abrams H.B., Forbath N., et al.* Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index // *Arch Intern Med.*— 1986.— Vol. 146.— P. 2131–2134.
9. *Prytherch D.R., Whiteley M.S., Higgins B., et al.* POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of mortality and morbidity // *Br J Surg.*— 1998.— Vol. 85.— P. 1217–1220.
10. *Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., et al.* Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation.*— 1999.— Vol. 100.— P. 1043–1049.
11. *Wolters U., Wolf T., Stutzer H., Schroder T.* ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome // *Br J Anaesth.*— 1996.— Vol. 77.— P. 217–222.
12. *Nashef S.A., Roques F., Michel P., et al.* European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) // *Eur J Cardiothorac Surg.*— 1999.— Vol. 16.— P. 9–13.
13. *Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary // *J Am Coll Cardiol.*— 2007.— Vol. 50.— P. e159–e241.
14. *Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., et al.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines // *Circulation.*— 2009.— Vol. 120.— P. e169–e276.
15. *Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., et al.* Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in noncardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Noncardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.*— 2010.— Vol. 27.— P. 92–137.
16. *Киров М. Ю., Ленкин А. И., Кузьков В. В.* Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах. // *Общая реаниматология.*— 2005.— Т. I, № 6.— С. 70–79
17. *Pearse R.M., Dawson D., Fawcett J., et al.* Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial // *Crit Care.*— 2005.— Vol. 9.— P. R687–R693.
18. *Сметкин А. А., Киров М. Ю., Кузьков В. В. и соавт.* Мониторинг гемодинамики и транспорта кислорода при реваскуляризации миокарда на работающем сердце // *Общая реаниматология.*— 2009.— Т. V, № 3.— С. 34–38.
19. *Shoemaker W.C., Thangathurai D., Wo C.C., et al.* Intraoperative evaluation of tissue perfusion in high-risk patients by invasive and noninvasive hemodynamic monitoring // *Crit Care Med.*— 1999.— 27:2147–2152.
20. *Hofer C.K., Cecconi M., Marx G., Della Rocca G.* Minimally invasive monitoring. *Eur J Anaesth* 2009; 26:996–1002.
21. *Сметкин А. А., Киров М. Ю.* Мониторинг венозной сатурации в анестезиологии и интенсивной терапии // *Общая реаниматология.*— 2008.— Т. IV, № 4.— С. 86–90.
22. *Wakeling H.G., McFall M.R., Jenkins C.S., et al.* Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery // *Br J Anaesth.*— 2005.— Vol. 95.— P. 634–642.
23. *Buettner M., Schummer W., Huettemann E., et al.* Influence of systolic pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport // *Br J Anaesth.*— 2008.— Vol. 101.— P. 194–199.
24. *Venn R., Steele A., Richardson P., et al.* Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures // *Br J Anaesth.*— 2002.— Vol. 88.— P. 65–71.
25. *Sinclair S., James S., Singer M.* Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial.— *BMJ.*— 1997.— Vol. 315.— P. 909–912.

26. Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury // *N Engl J Med.*— 2006.— Vol. 354.— P. 2564–2575.
27. Brandstrup B., Tønnesen H., Beier-Holgersen R., et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens — a randomized assessor-blinded multicenter trial // *Ann Surg.*— 2003.— Vol. 238.— P. 641–648.
28. Nisanevich V., Felsenstein I., Almog G., et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery // *Anesthesiology.*— 2005.— Vol. 103.— P. 25–32.
29. Joshi G.P. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery // *Anesth Analg.*— 2005.— Vol. 101.— P. 601–605.
30. Molnár Z., Mikor A., Leiner T., Szakmány T. Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock // *Intensive Care Med.*— 2004.— Vol. 30.— P. 1356–1360.
31. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K., et al. A rational approach to perioperative fluid management // *Anesthesiology.*— 2008.— Vol. 109.— P. 723–740.
32. Jakob M., Chappell D., Hollmann M.W. Current aspects of perioperative fluid handling in vascular surgery // *Curr Opin Anaesth.*— 2009.— Vol. 22.— P. 100–108.
33. Senagore A.J., Emery T., Luchtefeld M., et al. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program // *Dis. Colon. Rectum.*— 2009.— Vol. 52.— P. 1935–1940.
34. Hillebrand L.B., Kimberger O., Arnberger M., et al. Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery // *Crit Care.*— 2009.— Vol. 13.— P. R40.
35. Holte K., Foss N.B., Andersen J., et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study // *Br J Anaesth.*— 2007.— Vol. 99.— P. 500–508.
36. Conway D.H., Mayall R., Abdul-Latif M.S., et al. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery // *Anaesthesia* 2002.— Vol. 57.— P. 845–849.
37. Gan T.J., Soppitt A., Maroof M., et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery // *Anesthesiology.*— 2002.— Vol. 97.— P. 820–826.
38. Schwann T.A., Zacharias A., Riordan C.J., et al. Safe, highly selective use of pulmonary artery catheters in coronary artery bypass grafting: an objective patient selection method // *Ann Thorac Surg* 2002.— Vol. 73.— P. 1394–1401.
39. Greenberg S.B., Murphy G.S., Vender J.S. Current use of the pulmonary artery catheter // *Curr Opin Crit Care.*— 2009.— Vol. 15.— P. 249–253.
40. Ziegler D.W., Wright J.G., Choban P.S., Flanckbaum L. A prospective randomized trial of preoperative ‘optimization’ of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery // *Surgery.*— 1997.— Vol. 122.— P. 584–592.
41. Bonazzi M., Gentile F., Biasi G.M., et al. Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial // *Eur J Vasc Endovasc Surg.*— 2002.— Vol. 23.— P. 445–451.
42. Resano F.G., Kapetanakis E.I., Hill P.C., et al. Clinical outcomes of low-risk patients undergoing beating-heart surgery with or without pulmonary artery catheterization // *J Cardiothorac Vasc Anesth.*— 2006.— Vol. 20.— P. 300–306.
43. McKendry M., McGloin H., Saberi D., et al. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery // *BMJ.*— 2004.— Vol. 329.— P. 258–262.
44. Pölonen P., Ruokonen E., Hippelainen M., et al. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients // *Anesth Analg.*— 2000.— Vol. 90.— P. 1052–1059.
45. Goepfert M. S., Reuter D. A., Akyol D., et al. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients // *Intensive Care Med*— 2007.— Vol. 33.— P. 96–103.
46. Kapoor P.M., Kakani M., Chowdhury U., et al. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients // *Ann Card Anaesth.*— 2008.— Vol. 11.— P. 27–34.
47. Mythen M.G., Webb A.R. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased postoperative complications and cost // *Intensive Care Med.*— 1994.— Vol. 20.— P. 99–104.
48. Giglio M.T., Marucci M., Testini M., et al. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Br J Anaesth* 2009.— Vol. 103.— P. 637–646.
49. Brienza N., Giglio M.T., Marucci M., et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study // *Crit Care Med.*— 2009.— Vol. 37.— P. 2079–2090.
50. Donati A., Loggi S., Preiser J.C., et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients // *Chest.*— 2007.— Vol. 132.— P. 1817–1824.
51. Lopes M.R., Oliveira M.A., Pereira V.O., et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial // *Crit Care.*— 2007.— Vol. 11.— P. R100.
52. Mayer J., Boldt J., Mengistu A., et al. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial // *Crit Care.*— 2010.— Vol. 14.— P. R18.
53. Lobo S.M., Salgado P.F., Castillo V.G., et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients // *Crit Care Med.*— 2000.— Vol. 28 — P. 3396–3404.
54. Wilson J., Woods I., Fawcett J., et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of pre-operative optimisation of oxygen delivery // *BMJ.*— 1999.— Vol. 318.— P. 1099–1103.
55. Sandham J.D., Hull R.D., Brant R.F., et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients // *N Engl J Med.*— 2003.— Vol. 348.— P. 5–14.

УДК 615.2:612.06

Рецензент — д.м.н. В.А.Глуценко

адрес: Слепушкин Виталий Дмитриевич — slevit@mail.ru

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИКАМЕНТОВ НА КИСЛОРОДНЫЙ ОБМЕН ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГЛУБИНУ СЕДАЦИИ У КРИТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.Д. Слепушкин, Р.А. Кортеева, М.А. Осканова, А.К. Созиева, Д.П. Доев, Е.Г. Миндзаева
ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», Владикавказ
Республиканская клиническая больница, Назрань
ФГУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр МЗ РФ», Беслан

THE INFLUENCE OF VARIOUS MEDICINES ON THE BRAIN OXYGEN EXCHANGE AND ON THE SEDATION DEPTH AMONG CRITICAL PATIENTS

V.D. Slepushkin, R.A. Kortoeva, M.A. Oskanova, A.K. Cosieva, D.P. Doev, E.G. Mindzaeva
Northern Caucasia medical academia, Vladikavkaz, Russia
Clinical hospital, Nazran, Russia
Northern Caucasia medical center, Beslan, Russia

© Коллектив авторов. 2011 г.

Обследовано 44 больных с множественной скелетной травмой, которым проводилась ИВЛ и седативная терапия в виде постоянной инфузии тиопентала натрия, реланиума или дипривана на протяжении 5 суток. У всех больных индекс BIS колебался в пределах 40. Оценивалась доставка кислорода и экстракция кислорода мозговой тканью. Установлено, что при проведении седативной терапии тиопенталом натрия на 4 и 5 сутки уменьшается степень экстракции кислорода мозгом, развивается гипоксия с нарастанием уровня лактата, одновременно понижается индекс биспектрального анализа, то есть неконтролируемо углубляется степень седации. При инфузии реланиума, наоборот, на 5-е сутки регистрируется повышение экстракции кислорода мозгом и повышается степень седации. При инфузии дипривана на протяжении всех 5 суток степень экстракции кислорода мозговой тканью и уровень седации остаются постоянными.

Ключевые слова: критические больные, седация, обмен кислорода.

44 patients with multiple skeletal trauma, who had been having an AVL and sedative therapy as a constant infusion of Natrium Triopental, Relanium and Propofol for 5 days and nights, have been examined among all patients, the BIS-spectral analysis index oscillated in the range of 40. The oxygen delivery and the oxygen extraction by brain tissue was estimated. It is determined that during the process of Triopental Natrium sedative therapy, the degree of oxygen extraction by brain decreases on the 4th and 5th 24 hours, the hypoxia with the increase of the lactate level develops, the bispectral analysis index decreases simultaneously, i.e. the degree of sedation aggravates uncontrollably. During Relanium infusion, on the contrary, the increase of oxygen extraction by brain is registered on the 5th 24 hours, and the degree of sedation increases. During the infusion of Propofol, the degree of oxygen extraction by brain tissue and the level of sedation remain constant.

Key words: critical patients, sedation, oxygen exchange.

Введение. В комплексе интенсивной терапии, наряду с поддержанием витальных функций, важное место занимает адекватная седация больных [1]. Одним из показаний для проведения седации критическим больным является снижение потребления кислорода тканью мозга [5]. В литературе лишь в общих чертах сообщается, что основные препараты, используемые для седации — тиопентал натрия, реланиум, пропофол — снижают потребление кислорода тканями на 30–50% [2, 5], но не указываются четкие грани-

цы снижения потребления кислорода в зависимости от дозировки препарата.

Цель исследования: определить степень экстракции кислорода мозгом и периферическими тканями в процессе проведения седации критических больных при инфузии тиопентала натрия, реланиума, пропофола.

Материал и методы исследования. В работу включены 3 группы больных, стандартизированных по полу (мужчины), возрасту ($34,7 \pm 2,2$ года) и характеру травмы (множественная скелетная

травма). Степень тяжести по шкале APACHE II составляла 26 ± 2 балла. Больные находились на ИВЛ вентиляторами INTERMED PLUS в режиме SIMV. Оценка параметров проводилась с 1-х по 5-е сутки. Уровень седации оценивали BIS-спектральным методом (приставка BISx к монитору DACH-5000 в фиксированное время — 12.00 ч. О степени экстракции кислорода головным мозгом (ERO_2 в %) судили по разнице между насыщением артериальной (методом пульсоксиметрии) и венозной (методом церебральной оксиметрии) крови кислородом. Использовали

спектрального индекса), необходимый больным для синхронизации с респиратором, проведения диагностических и лечебных манипуляций, что соответствует седативному эффекту по шкале Ramsey в пределах 4–5 баллов. Но обращали на себя внимание два обстоятельства.

Первое — при длительной (в течение 5 суток) инфузии тиопентала натрия седативный эффект, оцениваемый по уровню BIS-индекса, углублялся статистически достоверно на 4 и 5 сутки при одинаковой величине суточной дозы препарата (табл. 1).

Таблица 1

Уровень седации больных по данным BIS-спектрального индекса

Инфузируемый препарат	Уровень седации больных по суткам				
	1	2	3	4	5
Тиопентал Натрия (16 больных)	$37,4 \pm 2,1$	$36,3 \pm 2,0$	$34,3 \pm 2,0$	$28,1 \pm 1,9^*$	$24,1 \pm 1,6^{**}$
Реланиум (14 больных)	$40,3 \pm 3,2$	$40,1 \pm 3,4$	$39,1 \pm 3,6$	$44,1 \pm 3,1$	$48,1 \pm 2,2^*$
Пропофол (14 больных)	$37,3 \pm 3,0$	$37,1 \pm 2,5$	$36,9 \pm 2,8$	$36,8 \pm 2,6$	$36,9 \pm 2,7$

Обозначения: * — $p < 0,05$ по сравнению с 1 сутками; ** — $p < 0,001$ по сравнению с первыми сутками.

церебральный оксиметр Somametics. Индекс доставки кислорода (DO_2I в мл/мин/м²) определяли импедансным реографом NICCOMO TM. В пробах венозной крови, взятой в утренние часы из яремной вены, определяли концентрацию лактата (ммоль/л) на биохимическом анализаторе Sinnova BS-3000p.

Первая группа больных (16 человек) получала инфузию тиопентала натрия в дозе 1000 мкг/кг/ч (2 г в сутки). Вторая группа (14 человек) — инфу-

Второе обстоятельство — при постоянной суточной инфузии реланиума на 5 сутки регистрировалось возрастание BIS-индекса глубины седации. Инфузия пропофола обеспечивала постоянную глубину седации на протяжении всех пяти суток наблюдения (табл. 1).

Степень экстракции кислорода мозговой тканью также была неоднородной у больных трех групп (табл. 2). В первые и вторые сутки степень потребления кислорода головным мозгом

Таблица 2

Экстракция кислорода мозговой тканью и содержание лактата в венозной крови

Показатели	Сутки проведения седативной терапии				
	1	2	3	4	5
ERO_2 (%)					
1 группа	$12,2 \pm 1,1$	$12,0 \pm 1,0$	$10,2 \pm 0,8$	$9,1 \pm 0,6^*$	$8,4 \pm 0,6^*$
2 группа	$16,3 \pm 1,3$	$17,3 \pm 1,3$	$19,1 \pm 1,1$	$19,0 \pm 1,0$	$20,7 \pm 1,1^*$
3 группа	$15,7 \pm 1,0$	$15,9 \pm 1,1$	$15,8 \pm 1,1$	$16,0 \pm 1,3$	$15,8 \pm 1,0$
DO_2I (мл/мин/м ²)					
1 группа	$719,4 \pm 25,1$	$726,3 \pm 25,3$	$721,3 \pm 26,1$	$728,4 \pm 25,9$	$724,8 \pm 25,9$
2 группа	$721,5 \pm 27,1$	$726,3 \pm 30,2$	$720,4 \pm 28,3$	$724,5 \pm 29,4$	$721,5 \pm 29,6$
3 группа	$726,3 \pm 29,3$	$719,7 \pm 30,1$	$724,3 \pm 30,2$	$720,3 \pm 29,4$	$721,4 \pm 29,8$
Лактат (ммоль/л)					
1 группа	$1,30 \pm 0,12$	$1,41 \pm 0,11$	$1,49 \pm 0,11$	$2,31 \pm 0,12^*$	$2,49 \pm 0,14^*$
2 группа	$1,11 \pm 0,11$	$1,14 \pm 0,11$	$1,18 \pm 0,10$	$1,20 \pm 0,10$	$1,14 \pm 0,10$
3 группа	$1,07 \pm 0,10$	$1,15 \pm 0,10$	$1,17 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,10$	$1,13 \pm 0,11$

Обозначения: * — $p < 0,05$ по отношению к 1 суткам

зию реланиума в дозе 75 мкг/кг/ч (30 мг в сутки). Третья группа (14 человек) — инфузию пропофола в дозе 1000 мкг/кг/ч (400 мг в сутки).

Результаты и их обсуждение. Инфузия всех препаратов (табл. 1) обеспечивала примерно одинаковый уровень седации (от 37 до 40 баллов BIS-

была ниже у больных, которым инфузировали тиопентал натрия по сравнению с группами пациентов, которые получали инфузию реланиума или пропофола.

В 1 группе пациентов, получавших инфузию тиопентала натрия, на 4 и 5-е сутки седативной

терапии экстракция кислорода мозговой тканью снижалась на 30–35% ($P < 0,05$) по сравнению с первыми сутками и была почти в 2 раза меньше, чем у больных 2-й и 3-й групп (табл. 2). Во 2 группе больных, которым проводили инфузию реланиума, на 5-е сутки экстракция кислорода мозговой тканью повышалась на 14% ($p < 0,05$). В 3 группе пациентов, получавших постоянную инфузию пропофола, степень экстракции кислорода мозговой тканью на протяжении всех пяти суток наблюдения оставалась неизменной. Следует отметить, что индексированный показатель степени доставки кислорода колебался в незначительных пределах во всех группах больных (табл. 2). Следовательно, изменение степени экстракции кислорода у больных первой и второй групп являлось следствием нарушения потребления кислорода, а не его доставки.

У пациентов 1 группы с инфузией тиопентала натрия на 4 и 5 сутки почти в 2 раза возрастал уровень лактата в венозной крови (табл. 2).

Из приведенных результатов следует, что под влиянием длительной инфузии тиопентала натрия в одинаковой суточной дозе на 4-е и 5-е сутки происходит снижение потребления кислорода тканью мозга, развивается гипоксия, о чем свидетельствует нарастание уровня лактата в пробах венозной крови, полученной из яремной вены [3]. Это приводит к неконтролируемому углублению уровня седации пациентов, что может создать трудности при переводе больных

на самостоятельное дыхание, а также провоцировать органную дисфункцию.

При проведении продленной седации с использованием реланиума регистрировалось, наоборот, увеличение потребления кислорода тканью мозга с одновременным снижением уровня седации на 5-е сутки. Данное обстоятельство требовало увеличения доз диазепама для седации, что в дальнейшем могло привести к проблеме со стороны восстановления ментальных функций [4].

При постоянной инфузии пропофола на протяжении пяти суток не отмечалось значимых колебаний со стороны экстракции кислорода мозговой тканью, а также глубины седации пациентов.

Выводы.

1. При проведении длительной седативной терапии тиопенталом натрия в постоянной суточной дозе на 4 и 5 сутки снижается потребление кислорода мозговой тканью, развивается гипоксия, что сопровождается неконтролируемым углублением степени седации пациентов.

2. Длительная постоянная инфузия диазепама на 5 сутки сопровождается увеличением экстракции кислорода головным мозгом и одновременным повышением величины BIS-спектрального индекса, то есть уменьшением глубины седации.

3. Постоянная инфузия пропофола не изменяет величину экстракции кислорода головным мозгом и глубину седации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И.Б., Песняк Е.В. Седация в интенсивной терапии.— Петрозаводск: «ИнтелТек», 2007.— 78 с.
2. Николаенко Э.М. Седация диприваном больных с поражениями головного мозга: влияние на церебральное кровообращение и метаболизм // Вестник интенсивной терапии.— 1995. — № 5.— С. 18–22.
3. Van Beest P. et al. Lactate: an unusually sensitive parameter of ensuing organ failure? // Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 38.— P. 337.
4. Finkielman J.D. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness // Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 38.— P. 349.
5. Rhoney D.H., Parker D.J. Use of sedative and analgesic agents in neurotrauma patients: effects on cerebral physiology // Neurol. Res.— 2001.— Vol. 23.— P. 237–259.

УДК 614.23+616-089.5:614.23+616-089

Рецензент — профессор Ю.С.Александрович

адрес: Бестаев Георгий Гивиевич — georbest@mail.ru

ЧТО ОПРЕДЕЛЯЕТ УДОБСТВО ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ: ПЕРЕОЦЕНКА РОЛИ АНЕСТЕЗИОЛОГА ПО МЕРЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА ХИРУРГА

Г.Г.Бестаев, К.М.Лебединский, В.П.Земляной

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

WHAT INFLUENCE SURGERY TECHNICAL CONVENIENCE: ANAESTHESIOLOGIST'S ROLE REASSESSMENT IN THE COURSE OF SURGEON'S PROFESSIONAL ADVANCEMENT

G.G.Bestaev, K.M.Lebedinskiy, V.P.Zemlyanoy

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Методом экспертных оценок впервые изучена значимость факторов, влияющих, с точки зрения хирурга, на техническое удобство выполнения оперативного вмешательства и динамика этих представлений по мере профессионального развития специалиста. Наиболее важными факторами хирурги в целом считают качество релаксации мышц и кровоточивость операционного поля. В то же время потребность в профессиональном и личностном контакте с анестезиологом более выражена у врачей высокой квалификации, что позволяет расценивать эту тенденцию как своего рода критерий профессиональной состоятельности хирурга.

Ключевые слова: анестезия, факторы, комфорт, удобство работы хирурга.

Expert survey was performed for the first time to identify factors, influencing technical convenience of the surgery and to evaluate changes in these factors in the course of surgeon's professional advancement. Quality of muscle relaxation and surgery field bleeding appeared overall most important factors. At the same time the need for professional and personal contact with the anaesthesiologist is more pronounced for highly qualified professionals, which allows to consider this trend a kind of test the for surgeon's professional competency.

Key words: anaesthesia, convenience for the surgeon.

Техническое удобство работы хирурга как один из критериев адекватности анестезии — несмотря на кажущуюся очевидность, — аспект вообще практически неизученный [1]. Можно найти единичные публикации, в которых исследователи-анестезиологи в качестве одного из аргументов в защиту той или иной методики обезболивания приводят мнение хирурга; с другой стороны, известен ряд работ авторов-хирургов, настаивающих на той или иной методике анестезии как наиболее удобной для выполнения операции [3, 4]. Однако, к сожалению, сколько-нибудь систематического изложения вопроса об адекватности анестезии с позиции удобства оперирования сегодня просто не существует.

Хотя сегодня полушутливое «противостояние» между анестезиологами и хирургами органично вошло в профессиональный фольклор и даже в литературу [2], одним из основных мотивов появления и развития анестезиологии всегда было обеспечение удобства выполнения оперативного вмешательства. Можно назвать при-

меры многочисленных анестезиологических технологий и подходов, единственной целью которых было улучшение условий выполнения операции — это и миорелаксация, и высокочастотная ИВЛ при операциях на гортани и трахее, и концепция сухого операционного поля, и понятие податливого мозга в нейрохирургии, и «серверные»/«южные» эндотрахеальные трубки.

Очевидно, что представление хирурга об удобстве оперирования не является застывшим, статичным. Однако в современной литературе на русском и английском языках мы не смогли найти публикаций, в которых бы проводился анализ динамики восприятия хирургами удобства выполнения операций по мере профессионального становления специалистов. Поэтому целью настоящего исследования стало не просто выделение спектра факторов, которые влияют на техническое удобство исполнения операции с точки зрения хирурга, но и анализ динамики этих оценок в контексте профессионального развития операторов.

Материал и методы. Исследование проводилось методом анкетирования респондентов в учреждениях практического здравоохранения, медицинских вузах и НИИ хирургического профиля Санкт-Петербурга и Москвы с декабря 2007 г. по февраль 2010 г. Были опрошены врачи-хирурги в количестве 383 человек, представлявшие все ступени развития специалиста — от врачей-интернов до руководителей хирургических кафедр.

Для изучения методом экспертных оценок факторов, способных влиять на удобство исполнения операции, была разработана анкета, в которой перечислен широкий спектр таких факторов. К ним отнесли глубину сна пациента во время операции, качество миорелаксации, кровоточивость операционного поля, личности анестезиолога, сестры-анестезиста, ассистента (-ов) оператора и операционной сестры, микроклимат и моральную атмосферу в операционной, громкость разговоров анестезиологической бригады, качество хирургического инструментария, своевременность начала операции, наличие «Cell-saver»'а или др. технологий кровосбережения, качество освещения, точное позиционирование операционного стола, возможность выбора конкретного анестезиолога и метода анестезии, обсуждение с анестезиологом объема и плана операции, положения пациента на операционном столе и характера оперативного доступа, получение от анестезиолога информации о состоянии пациента.

В анкете респондент отмечал свой профессиональный статус, все значимые, по его субъективному мнению, позиции («мягкий рейтинг») и, наконец, подчеркивал один наиболее важный фактор с точки зрения удобства исполнения операции («жесткий рейтинг»). Также респондентам предлагалось вписать в анкету дополнительные факторы, которые, на их взгляд, не были в ней учтены. Данные архивировали и обрабатывали в программе MS Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение. Общий «мягкий» рейтинг факторов, влияющих на техническое удобство исполнения операции, выглядел следующим образом. Первую позицию занял фактор, наиболее часто упоминавшийся в анкетах среди всех значимых — качество релаксации мышц (306 респондентов, или 79,9% общей численности хирургов, ответивших на вопросы анкеты). Второе место по частоте упоминания респондентами заняло качество хирургического инструментария (299; 78,1%), на третьем месте оказалось обсуждение с анестезиологом объема и плана операции (281 респондент, или 73,4% общей выборки). Далее в порядке убывания рейтинга расположились: получение от анестезиолога информации о состоянии пациента (272; 71,0%), кровоточивость операционного поля (263; 68,7%), глубина сна пациента (221; 57,7%), пра-

вильность установки света (220; 57,4%), своевременность начала операции (191; 49,9%), обсуждение положения пациента на операционном столе (189; 49,3%), выбор конкретного метода анестезии (181; 47,2%), точное позиционирование операционного стола (175; 45,7%), физический микроклимат (172; 44,9%) и моральная атмосфера в операционной (169; 44,1%), наличие «CellSaver»'а (160; 41,8%), личность анестезиолога (157; 41,0%) и обсуждение с ним характера оперативного доступа (156; 40,7%), личности операционной сестры (147; 38,4%) и ассистента (135; 35,2%), возможность выбора анестезиолога (130; 33,9%), личность медсестры-анестезиста (68; 17,7%), и, наконец, разговоры анестезиологической бригады (67; 17,5%).

Фактором, который респонденты наиболее часто отмечали в качестве самого важного («жесткий» рейтинг), стало качество релаксации мышц (95 анкет, 24,8% численности выборки). Следующим в рейтинге оказалось качество хирургического инструментария (54; 14,1%), третье место заняла кровоточивость операционного поля (40; 10,4%). Далее по убыванию значимости расположились глубина сна пациента (31; 8,1%), моральная атмосфера в операционной (26; 6,8%), возможность выбора конкретного метода анестезии (17; 4,4%), личности ассистентов (14; 3,7%), своевременность начала операции (11; 2,9%), возможность выбора анестезиолога и наличие «Cell-Saver»'а (по 10; 2,6%), личность операционной сестры (5; 1,3%), правильность установки света (4; 1,0%), личность анестезиолога и разговоры анестезиологической бригады (по два ответа, 0,5%).

Таким образом, первое место среди вообще всех возможных факторов, определяющих техническое удобство оперирования, занял чисто анестезиологический момент — качество расслабления мышц. В целом можно сказать, что обезличенные «механические» требования к анестезии (миорелаксация, кровоточивость операционного поля, глубина сна, установка света) безусловно опередили по значимости оценку хирургами как профессиональной, так и личностной сторон роли анестезиолога как участника процесса лечения хирургического больного.

С целью анализа динамики восприятия и понимания важности отдельных факторов по мере профессионального роста, врачи-хирурги были ранжированы нами на три группы. В первую (I) группу включили профессоров и доцентов кафедр хирургического профиля, заведующих лабораториями научно-исследовательских институтов, врачей-хирургов высшей категории. Вторую (II) группу составили ассистенты кафедр хирургического профиля, врачи-хирурги первой и второй категорий. Третья (III) группа — интерны, клинические ординаторы и аспиранты ка-

федр хирургического профиля, а также врачи-хирурги, не имеющие пока квалификационной категории. Численности всех трех групп оказались очень близки между собой — 120, 139 и 124 респондента соответственно (31,3%, 36,3% и 32,4% общей численности выборки).

Рейтинги «мягких» факторов, занявших первые пять мест в различных группах респондентов, отражены в таблице. Обратим внимание на то, что проценты в этой таблице относятся к доле респондентов от численности данной группы, а не всей выборки в целом.

вии с анестезиологом как с личностью, подтверждением чего является последнее место в рейтинге фактора личности анестезиолога: он отмечен всего лишь одним хирургом из всей группы!

Все это позволяет довольно определенно говорить о том, что во взаимодействии с анестезиологом как с профессионалом и личностью наиболее заинтересованы именно хирурги наиболее высокой квалификации.

Что касается фактора, который респонденты (I) группы наиболее часто отмечали в качестве самого важного («жесткий» рейтинг), стало каче-

Таблица

Все факторы, влияющие на удобство выполнения хирургической операции («мягкий рейтинг»)

Места в рейтинге	Группы респондентов (число респондентов; доля от численности группы в %)		
	I (n=120)	II (n=139)	III (n=124)
Первое	Качество хирургического инструментария (108; 90%)	Качество миорелаксации (110; 79,1%)	Качество миорелаксации (93; 75%)
Второе	Качество миорелаксации (103; 85,8%)	Качество хирургического инструментария (102; 73,4%)	Возможность получения информации о состоянии пациента (91; 73,4%)
Третье	Возможность обсуждения с анестезиологом объема и плана операции (99; 82,5%)	Кровоточивость операционного поля (98; 70,5%)	Качество хирургического инструментария (89; 71,8%)
Четвертое	Возможность получения информации о состоянии пациента (98; 81,7%)	Возможность обсуждения с анестезиологом объема и плана операции (97; 69,8%)	Возможность обсуждения с анестезиологом объема и плана операции (85; 68,5%)
Пятое	Кровоточивость операционного поля (87; 72,5%)	Возможность получения информации о состоянии пациента (83; 59,7%)	Кровоточивость операционного поля (78; 62,9%)

Первый момент, привлекающий внимание при анализе таблицы — довольно заметное отличие спектра и удельного веса факторов в колонке I группы от остальных групп респондентов. Так, на первом месте по популярности у респондентов наиболее высокого профессионального ранга оказался довольно предсказуемый, на наш взгляд, фактор — качество хирургического инструментария. На следующей позиции в I группе фигурирует качество релаксации мышц. Факторы, характеризующие потребность хирурга в профессиональном контакте с анестезиологом, заняли довольно высокие позиции: третье и четвертое места в этом «мягком» рейтинге. На пятой позиции — кровоточивость операционного поля. В двух остальных группах хирургов факторы, связанные с анестезией, также представлены, но носят более «механический» характер. Отметим, что у молодых специалистов на второй позиции неожиданно оказалось получение от анестезиолога информации о состоянии пациента.

Что касается «межличностных» отношений хирурга с анестезиологом, то данные факторы у респондентов I группы заняли 11-ю и 18-ю строки рейтинга из 21. Начинающие специалисты еще меньше заинтересованы во взаимодей-

ство релаксации мышц (46 анкет, 38,3% к доле респондентов от численности группы). Следующим в рейтинге оказалось качество хирургического инструментария (32; 26,7%), третьим — кровоточивость операционного поля (12; 10,0%).

Фактором, который наиболее часто отмечали в качестве самого важного респонденты II группы, вновь стало качество релаксации мышц (26 анкет, 18,7% к доле респондентов от численности группы). Следующим в рейтинге оказалась моральная атмосфера в операционной (25; 17,9%), третье место заняло качество хирургического инструментария (24; 17,2%).

Респонденты III группы также наиболее часто отмечали в качестве самого важного фактора качество релаксации мышц (23 анкет, 18,5% численности группы). Второе и третье места здесь поделили между собой кровоточивость операционного поля и глубина сна пациента (по 22; 17,7%).

Как видно, и здесь проявились различия между группами. Единственным фактором, который сохранил свою лидирующую позицию, во всех группах оказалось качество релаксации мышц.

В ряд анкет респондентами по собственной инициативе были внесены дополнительные факторы, важные, по их мнению, для удобства опери-

рования. Таковыми оказались: формирование устойчивой «сработанной» бригады хирург — операционная сестра — ассистенты — анестезиолог (4; 1,0%, к общей численности выборки), возможность выполнения в ходе операции эндоскопического пособия (3; 0,8%), уверенность хирурга в качестве послеоперационного ведения пациента в палате интенсивной терапии и возможность неожиданного продления операции (по два ответа, 0,5%). По одному респонденту указали на возможность введения по просьбе хирурга тех или иных лекарственных препаратов, объективные технические сложности операции, возможность выбора хирургических инструментов и аппаратуры для разных видов вмешательств, настроение хирурга, качество предоперационной подготовки, личность врача-оператора, достаточность анестезиологических средств и наличие современной анестезиологической аппаратуры и инструментария, правильно определенные показания к операции, правильный выбор оперативного доступа и правильный выбор методики анестезии.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования удалось получить дан-

ные не только о спектре и значимости факторов, влияющих, с точки зрения хирурга, на удобство исполнения оперативного вмешательства, но и оценить (в той или иной мере) динамику этих представлений по мере развития профессиональной карьеры оператора. Наиболее значимыми факторами, определяющими удобство технического исполнения оперативного вмешательства, респонденты-хирурги считают качество миорелаксации, качество хирургического инструментария и кровоточивость операционного поля. Заметим, что, хотя из этих трех факторов первый полностью, а третий — частично зависят от анестезиолога, оба они носят характер «технического минимума», не предполагая активного и творческого участия анестезиолога в процессе лечения хирургического больного.

Значимость же для хирурга факторов, отражающих профессиональный и личностный контакт с анестезиологической бригадой, увеличивается по мере его профессионального роста, что, по-видимому, позволяет использовать этот критерий как своеобразный индикатор профессиональной зрелости специалиста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебединский К.М. // III съезд анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России. Сборник тезисов и докладов.— СПб, 2005.— С. 19–31.
2. Hall G. // ESA Newsletters.— 2001.— Vol. 12.— P. 2.
3. Oldman M., McCartney C.J.L., Leung A., et. al. A survey of orthopedic surgeons' attitudes and knowledge regarding regional anesthesia // Anesth. Analg.— 2004.— Vol. 98.— P. 1486–1490.
4. Sadrolsadat S.H., Mahdavi A.R., Moharari R.S., et. al. A prospective randomized trial comparing the technique of spinal and general anesthesia for lumbar disk surgery: a study of 100 cases // Surg. Neurol.— 2009.— Vol. 71.— № 1.— P. 60–65.

УДК 612.1/.8: 616-009.614

Рецензент — профессор В.А.Корячкин

адрес: Заболотских Игорь Борисович — pobeda_zib@mail.ru

ПЕРИОПЕРАТИВНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА МЕТОДОМ РЕГИСТРАЦИИ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА В УСЛОВИЯХ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ И СОЧЕТАННОЙ АНЕСТЕЗИИ

И.Б.Заболотских, Т.С.Мусаева, Е.В.Богданов

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

PERIOPERATIVE EVALUATION OF WATER AND ELECTROLYTE DISTURBANCES BY DIRECT CURRENT POTENTIAL METHOD IN GENERAL AND REGIONAL ANESTHESIA

I.B.Zabolotskikh, T.S.Musaeva, E.V.Bogdanov

Kuban Medical University, Krasnodar

© И.Б.Заболотских, Т.С.Мусаева, Е.В.Богданов, 2011 г.

Целью изучения было выявить характер изменений водно-электролитного гомеостаза при различных функциональных состояниях организма, определяемых методом регистрации постоянного потенциала (ПП). Материал и методы: В исследование вошли 124 пациентов, которым проводились оперативные вмешательства на органах брюшной полости, длительностью свыше 3 часов. Изучали: изменения параметров сверхмедленных биопотенциалов, показатели гемодинамики, системы внешнего дыхания и газообмена, метаболический статус, температурный гомеостаз, водно-электролитный баланс, статистические расчеты. Результаты: Комбинация регионарной и общей анестезии с сочетанием различных уровней блокады ноцицептивной чувствительности, позволяет обеспечить более эффективную стресс-протекцию при длительных абдоминальных операциях, по сравнению только с тотальной внутривенной анестезией. В ближайший постнаркозный период у больных с компенсированным ФС наблюдается отсутствие нарушений со стороны водно-электролитного обмена, а с декомпенсированным ФС — тенденция к развитию внеклеточной гипергидратации.

Ключевые слова: нарушения водно-электролитного обмена, постоянный потенциал.

The purpose of this research was to reveal a character of water and electrolyte changes at the various functional states defined by a method of registration direct current potential. The study was performed on 124 patients in intensive care department. The registration of direct current potential (DCP) was made in a forehead-palm lead. And also we assessed central hemodynamics, gas exchange, temperature and nutrition state, parameters of red blood, biochemical research of blood and urine and the analysis of water daily balance. In addition to standard monitoring we defined blood and urine osmolality. The combination of general and regional anaesthesia with a various levels of sensitivity blockade, allows to provide more effective stress-protection at long abdominal operations in comparison with only general anesthesia. During the nearest postanaesthesia period at patients with compensated functional state there was no water and electrolyte disturbances, and with decompensated functional state — the tendency to development of extracellular hyperhydration was observed.

Key words: water and electrolyte disturbances, permanent potential

Введение. Реакция пациента на оперативное вмешательство не может быть предсказуемой, так как зависит от множества факторов: объема оперативного вмешательства, возраста, функциональных резервов пациента, длительности и характера заболевания. Известные методы контроля уровня седации (клинические, инструментальные) имеют недостатки, и в целом характеризуют состояние ЦНС человека только в момент измерения и не могут помочь в прогнозировании над-

вигающихся изменений. Накопленные к настоящему времени убедительные данные об использовании анализа сверхмедленных биопотенциалов (СМБП) с помощью метода регистрации постоянного потенциала (ПП) [1, 2, 3] подтверждают высокую диагностическую значимость в оценке текущего функционального состояния организма, компенсаторно-приспособительных возможностей основных регуляторных систем и стрессорной устойчивости организма и широко ис-

пользуются для прогнозирования течения анестезии, послеоперационного периода. Имеются литературные данные, указывающие на тесную взаимосвязь уровня возбуждения клетки со степенью ее гидратации. Так, деполяризация клеточной мембраны сопровождается гипергидратацией клетки и относительной дегидратацией внеклеточного пространства, а гиперполяризация приводит к противоположным изменениям [4, 5]. Таким образом, имеются теоретические предпосылки для исследования диагностической эффективности сверхмедленных биопотенциалов в оценке водно-электролитного гомеостаза. Поэтому цель нашего исследования — выявить характер изменений водно-электролитного гомеостаза при различных функциональных состояниях организма у больных, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости в условиях тотальной внутривенной и сочетанной анестезии.

Материал и методы исследования. В работе обобщены и представлены результаты ретроспективного исследования 124 пациентов, которым проводились различные плановые оперативные вмешательства на органах брюшной полости (панкреатодуоденальная резекция, гастрэктомия, резекция желудка), длительностью свыше 3 часов. Мужчины составили 53,4%, женщины — 46,6%.

сорной блокады Т1–Т2; в качестве местного анестетика применяли 0,5% ропивакаин в дозе 30,6 (18,0–45,0) мг/ч.

В зависимости от вида анестезии нами было выделено 2 группы, а на основании регистрации параметров сверхмедленных биопотенциалов (ПП) в предоперационном периоде в каждой группе дополнительно было выделено 3 подгруппы (табл. 2).

Больные между группами не отличались по возрасту, длительности анестезии и операции и тяжести по шкале APACHE II.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Соответствие физического статуса пациентов по классификации ASA 1–3 классу.

2. Наличие операционно-анестезиологического риска по балльной классификации Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов не выше III степени.

3. Интраоперационная кровопотеря не более 10–20% ОЦК.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

2. Применение осмотических или петлевых диуретиков, гормональная заместительная терапия перед операцией.

Таблица 1

Анестезиологическое обеспечение обширных абдоминальных операций

Этапы	Анестезия	
	Тотальная внутривенная анестезия	Сочетанная анестезия (ропивакаин)
Индукция анестезии	реланиум 0,2–0,3 мг/кг; кетамин 2 мг/кг; фентанил 3 мкг/кг; пипекуроний 0,015–0,02 мг/кг; листенон 2 мг/кг	
Поддержание анестезии	кетамин 1,6 (1,4–1,7) мг/кг/час; реланиум 0,03 мг/кг/час; пипекуроний 0,02–0,03 мг/кг/час; фентанил 5,2 (4,6–8,0) мкг/кг/час	0,5% ропивакаин (суммарная доза) — 390,0 (189,0–665,0) мг.
Послеоперационный период (24 ч)	промедол (суммарная доза) — 120,0 (90,0–140,0) мг	0,2% ропивакаин (суммарная доза) — 256,0 (226,0–384,0) мг.

Таблица 2

Критерии выделения групп и подгрупп пациентов

Группа	Количество	ПП до операции	Подгруппа	Количество	ПП после операции
1	n=55	Общая анестезия	A	n=21	Компенсированный
			B	n=16	Субкомпенсированный
			C	n=18	Декомпенсированный
2	n=69	Сочетанная анестезия	A	n=28	Компенсированный
			B	n=22	Субкомпенсированный
			C	n=19	Декомпенсированный

Оперативное вмешательство у обследованных больных выполнялось в условиях тотальной внутривенной и сочетанной анестезии (табл. 1).

Уровень пункции и катетеризации эпидурального пространства от TVIII до TX, уровень сен-

3. Сахарный диабет.

4. Массивная одномоментная кровопотеря во время оперативного вмешательства.

5. Использование инотропных или вазопресорных препаратов для стабилизации показате-

лей гемодинамики на любом этапе исследования.

6. Повторное оперативное вмешательство в период исследования.

Исследование проводили на следующих этапах: 1 — перед операцией; 2–3–6 час анестезии; 3 — при поступлении из операционной, 4 — через 4 часа, 5 — через 8 часов, 6 — через 12 часов, 7 — через 16 часов; 8 — через 20 часов; 9 — через 24 часа после окончания операции.

Мониторинг исследуемых параметров: ПП (использование жидкостных AgCl электродов и высокоомного усилителя постоянного тока с возможностью компьютерной обработки получаемых данных). Регистрация осуществлялась неинвазивно в отведении «центральная точка лба — тенар» с расположением референтного электрода на тенаре. Показатели гемодинамики: частота

(McGraw Hill, США) и Statistica 5.0 (StatSoft Inc., США) на ПЭВМ. Учитывая характер распределения, использовались непараметрические методы статистического анализа. Величины показателей приведены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го персентилей. Для сравнения показателей в группах использовали критерии Крускала-Уоллиса, и Данна.

Результаты и их обсуждение. При анализе регистрируемых показателей в предоперационном периоде нами не было выявлено значимых отличий в показателях водно-электролитного обмена по данным клинко-лабораторных данных (значения центрального венозного давления, Na^+ , K^+ , Cl^- в плазме крови и моче, средний объем эритроцита, гематокрит) между группами. Уровни постоянного потенциала в предоперационном периоде представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели постоянного потенциала в предоперационном периоде

Показатель	Группа 1А	Группа 1В	Группа 1С	Группа 2А	Группа 2В	Группа 2С
ПП (мВ)	-19,4 (-16,7-(-32,1)) ^{#,^}	-39,0 (-34,6-(-46,5)) ^{*,^}	-8,4 (-2,9-(-12,8)) ^{*,#}	-22,5 (-18,3-(-31,6)) ^{#,^}	-44,0 (-36,4-(-64,5)) ^{*,^}	-12,2 (-5,7-(-14,9)) ^{*,#}

* — $p < 0,05$ между 1А группой и 1В, 1С, 2В, 2С; # — $p < 0,05$ между 1В и 1А, 1С, 2А, 2С; ^ — между 1С и 1А, 1В, 2А, 2В по критерию Крускала-Уоллиса и Данна. Данные представлены в виде медианы и персентилей (25 и 75).

сердечных сокращений (ЧСС, мин^{-1}), систолическое (АДс, мм рт.ст.) и диастолическое (АДд, мм рт.ст.) артериальное давление, среднее динамическое давление (СДД, мм рт.ст.); ударный индекс (УИ, $\text{мл}/\text{м}^2$); сердечный индекс (СИ, $\text{л}/(\text{мин} \times \text{м}^2)$); общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$); вегетативный индекс Кердо (ВИК, усл. ед.); двойное потребление миокардом кислорода (ДП, усл. ед.). [6]. Система внешнего дыхания и газообмен: частоты дыхания (ЧДД); индекса дыхательного объема (ИДО, $\text{мл}/\text{кг}$); индекса минутного объема дыхания (ИМОД, $\text{мл}/\text{кг}$); фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2 , %); парциальное напряжение кислорода в артериальной и венозной крови (PaO_2 , PvO_2 , мм рт.ст.); парциальное напряжение углекислого газа в артериальной и венозной крови (PaCO_2 , PvCO_2 , мм рт.ст.); парциальное давление CO_2 в выдыхаемой газовой смеси (EtCO_2 , %). Метаболический статус: глюкоза крови (ммоль/л), азотистый баланс (АБ, усл. ед.), доставка кислорода (DO_2 , $\text{мл}/\text{мин} \times \text{м}^2$); потребление кислорода (VO_2 , $\text{мл}/\text{мин} \times \text{м}^2$); коэффициент утилизации кислорода (KVO_2 , %). Температурный гомеостаз: центральная температура (T_1 , °С); периферическая температура (T_2 , °С); центрально-периферический градиент температуры (ΔT). Водно-электролитный баланс: МСV, электролиты крови, фактическая осмоляльность крови.

Статистические расчеты проводились с помощью программ Primer of Biostatistics 4.03

Как видно из таблицы 3 группы с одинаковым уровнем бодрствования, но различными видами анестезиологического пособия, достоверно не отличались между собой по значениям постоянного потенциала, что, в дальнейшем, при анализе показателей в послеоперационном периоде позволит нам оценить эффективность физиологической защиты и выраженность стресс-реакции в условиях тотальной внутривенной и сочетанной анестезии. Исходно перед операцией преобладали негативные значения ПП. В интраоперационном периоде во всех исследуемых группах, начиная с индукции в анестезию, значения ПП менялись на позитивные, что объясняется функциональной блокадой гипоталамических мотивационных центров препаратами для премедикации и анестезии. По данным Фокина В.Ф. (2003) однообразная динамика ПП в течении интранаркозного периода у всех групп больных объясняется свойствами анестетиков угнетать энергетический обмен мозга. Снижение энергетического обмена приводит к значимым изменениям ПП в течение анестезии. Это свидетельствует о значительном влиянии центральных анестетиков на уровень ПП, а отсутствие данных о глубине анестезии затрудняет интерпретацию показателей ПП в интраоперационном периоде.

Реакция организма на агрессию сопровождается усилением энергетических процессов и высоким катаболизмом, повышенный расход энергетических веществ при этом неизбежен, и если

нет внешнего поступления, то истощаются запасы организма с формированием субстратного энергодифицита, что наблюдалось во всех шести группах. Подобное состояние повышенного расхода энергии в ответ операционную травму связано со стимуляцией симпатoadреналовой системы, но только в одной группе (1В) мы наблюдали явления гиперкатаболизма по данным показателя потребления кислорода (VO_2), поэтому в данной группе помимо субстратного энергодифицита наблюдался еще и гиперметаболический энергодифицит. Однако известно, что высокий уровень бодрствования (1В, 2В группы) характеризуется чрезмерно высоким уровнем активации ЦНС. Такое функциональное состояние детерминирует затяжные спастические реакции на стресс воздействие с формированием циркуляторной гипоксии, т. е. вазоконстрикторной фазы нарушения транскапиллярного обмена (спазм на уровне прекапиллярных сфинктеров). Поэтому в этих двух вышеуказанных группах мы наблюдали (табл. 4) явления циркуляторной или гемодинамической гипоксии, которые были более выражены в 1В группе, что привело к повышению экстракции кислорода тканями (по данным показателя K_{VO_2}). Как видно из таблицы 4, в исследуемых группах не было найдено достоверных отличий по скорости интраоперационной инфузии для возмещения потерь и стабилизации показателей гемодинамики, хотя наблюдалась едва заметная тенденция к увеличению скорости вводимых сред в 1В и 2В группах, в результате значимого увеличения темпа диуреза в этих группах. Напротив, для пациентов с низким уровнем бодрствования характерно преобладание торможения ЦНС на фоне истощения регуляции физиологических функций и ограничения адаптационных резервов. Данное функциональное состояние предполагает нарушение сосудистого тонуса, гипергидратацию периферических тканей, что соотносится с гидродинамической стадией расстройств микроциркуляции и транскапиллярного обмена (парез прекапиллярных сфинктеров и «инерция» посткапилляров с развитием интерстициального отека тканей). В результате этого нарушение поступления кислорода в ткани и/или несоответствия доставки O_2 потребности клетки в O_2 формирует гипоксический энергодифицит, следствием которого явилось угнетение метаболических процессов (снижение митохондриального рН при кислородном голодании снижает скорость метаболизма). Так как в группах 1С и 2С наблюдалась тенденция к задержке жидкости по данным показателей

Таблица 4
Показатели водно-электролитного баланса и кислородтранспортной функции в исследуемых группах в интраоперационном периоде

Показатель	Группа 1А	Группа 1В	Группа 1С	Группа 2А	Группа 2В	Группа 2С
Интраоперационная инфузия (мл/кг/час)	15,6 (11,3–21,4)	18,6 (13,4–19,8)	14,4 (12,0–17,6)	17,1 (15,4–21,8)	19,4 (14,6–22,4)	15,3 (13,4–17,8)
Интраоперационный диурез (мл/кг/ч)	1,7 (1,4–2,9)	2,0 (1,9–3,4)	1,3 (1,1–1,7)*, #	1,9 (1,5–2,2)	2,6 (2,3–3,5)	1,4 (1,3–1,6)*, #
Содержание Na в плазме крови (ммоль/л)	139,0 (136,0–141,0)	137,0 (135,0–139,0)	143,0 (139,0–146,0)	138,0 (136,0–139,0)	135,0 (134,0–141,0)	142,0 (140,0–145,0)
Содержание К в плазме крови (ммоль/л)	3,6 (3,3–4,0)	3,1 (3,0–3,6)	3,4 (3,2–3,6)	3,8 (3,5–4,2)	3,1 (2,9–3,2)	3,3 (3,0–3,4)
Осмотичность крови (мосм/кг)	284,0 (279,0–286,0)	284,0 (282,0–287,0)	289,0 (286,0–291,0)	287,0 (284,0–290,0)	282,0 (280,0–284,0)	286,0 (285,0–291,0)
SvO_2 (%)	71,0 (69,0–73,5)	69,6 (67,4–71,0)*, #	84,0 (81,0–87,0)	73,0 (70,1–74,5)	71,5 (70,2–72,0)	79,0 (76,0–84,0)*, #
Лактат (ммоль/л)	1,5 (1,2–2,0)	2,2 (1,6–2,3)	1,4 (0,9–1,5)	0,9 (0,6–1,1)	2,0 (1,6–2,2)	1,1 (0,8–1,6)
DO_2 (мл/мин $\times$ м ²)	597,0 (524,8–645,0)	534,0 (505,0–580,0)	446,0 (330,0–544,0)	557,0 (535,4–599,0)	524,0 (498,0–563,0)	464,0 (420,0–506,0)
VO_2 (мл/мин $\times$ м ²)	121,0 (115,3–134,0)	156,0 (136,0–167,0)*, #	85,3 (77,0–94,7)	114,0 (109,0–121,4)	118,0 (111,0–134,5)	92,5 (86,0–99,7)*, #
K_{VO_2} (%)	24,6 (22,3–27,4)	32,0 (31,0–37,5)	19,4 (17,6–22,1)	26,4 (24,9–29,0)	29,0 (28,7–32,2)	18,8 (16,7–24,2)

* — $p < 0,05$ между 1В группой и 1С, 2С; # — $p < 0,05$ между 2В и 1С, 2С по критерию Крускала-Уоллиса и Данна. Данные представлены в виде медианы и перцентилей (25 и 75).

диуреза и плазменным уровням натрия, это оправдано повлияло на тенденцию к снижению интраоперационной инфузии для предотвращения внеклеточной гиперволемии.

Что касается послеоперационного периода, то, согласно Мооре (1953), в «биологическом процессе защиты» после травмы можно выделить несколько фаз. Для 1–3 дня после операции или травмы характерна адренергически-кортикоидная фаза, которая характеризуется преобладанием тонуса симпатической нервной системы, а также повышением активности различных гормональных систем: коры и мозгового слоя надпочечников, щитовидной железы и гипофиза. Изменения водного и электролитного баланса, исходя из вышеизложенного, обуславливаются, например, повышенной инкрецией альдостерона (вторичный гиперальдостеронизм), процессами трансминерализации, а также потерей калия, связанной с увеличенным распадом белков организма вследствие повышенного выделения вазопрессина в результате анестезии, потери жидкости, усиленной реабсорбции натрия и воды. Данные изменения были характерны при поступлении из операционной для 1А, 1С, 2А и 2С групп пациентов, у которых наблюдался выраженный положительный водный баланс за время операции, с тенденцией к снижению диуреза и увеличению потерь калия, а также задержки Na и воды в раннем послеоперационном периоде.

Анализируя вклад показателей в осмоляльность крови на этапах исследования, мы не выявили достоверных отличий и значимого вклада мочевины крови в нарушения водно-электролитного обмена: все этапы исследования и во всех группах показатели мочевины крови оставались в пределах физиологической нормы. Относительно изменений в метаболическом статусе, они полностью соответствовали представлениям о катаболической фазе послеоперационного периода. Гипергликемия, сохранялась все первые сутки наблюдения с тенденцией к повышению к 5 этапу, а затем постепенным снижением. Относительно концентрации Na в плазме крови в 1С и 2С группах на всех этапах исследования сохранялась тенденция к гипернатриемии.

Выводы. Выраженный гиперметаболизм в группе с субкомпенсированным ФС при тотальной внутривенной анестезии предполагает, что комбинация регионарной и общей анестезии с сочетанием различных уровней блокады ноцицептивной чувствительности, позволяет обеспечить более эффективную стресс-протекцию при длительных абдоминальных операциях, по сравнению только с тотальной внутривенной анестезией. В ближайший постнаркозный период у больных с компенсированным ФС наблюдается отсутствие нарушений со стороны водно-электролитного обмена, а с декомпенсированным ФС — тенденция к развитию внеклеточной гипергидратации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илюхина В.А., Заболотских И.Б. Энергодефицитные состояния здорового и больного человека. Краснодар; 1993.
2. Заболотских И.Б., Илюхина В.А. Физиологические основы различий стрессорной устойчивости здорового и больного человека. Издательство Кубанской медицинской академии. Краснодар; 1995.
3. Заболотских И.Б. Интегрирующая роль сверхмедленных физиологических процессов в механизмах внутри- и межсистемных взаимоотношений в норме и патологии. Кубанский научный медицинский вестник 1997; 1–3: 26–35.
4. Acher R. Water homeostasis in the living: molecular organization, osmoregulatory reflexes and evolution. Ann Endocrinol (Paris) 2002: 197–218.
5. Lang F., Busch G.L., Ritter M., Volki H., Waldegger S., Gulbins E., Haussinger D. Functional Significance of Cell Volume Regulatory Mechanisms. Physiological Reviews 1998; 78 (1): 247–306.
6. Заболотских И.Б., Григорьев С.В., Данилюк П.И., Трембач Н.В. Способ определения ударного объема сердца. Патент РФ № 2384291.— Зарегистрирован в ГРИ 2009.
7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. АОЗТ «Антидор» 2003.

УДК 618.5-089.888.61

Рецензент — профессор *Е.В.Григорьев*адрес: *Ершов Е.Н. — ershov.en@gmail.com*

СРАВНЕНИЕ ГИПНОТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИНДУКЦИИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Е.Н.Ершов, А.Н.Бирюков, А.А.Андреев, А.В.Пантелеев, А.В.Щеголев.

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, ГУЗ «Родильный дом № 9»

COMPARISON DEPTH OF ANESTHESIA AND HEMODYNAMIC RESPONSE FOR CAESARIAN SECTION IN DIFFERENT INDUCTION OF GENERAL ANESTHESIA

*E.N.Ershov, A.N.Byrakov, A.A.Andreenko, A.V.Panteleev, A.V.Schegolev*Department of Anaesthesiology and Intensive care, Military-Medical Academy, Maternity hospital № 9,
Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Актуальность. Целью исследования явилось сравнить глубину седации и гемодинамические реакции на индукцию общей анестезии при кесаревом сечении с использованием пропофола и тиопентала натрия в рекомендуемых дозах. **Материалы и методы исследования:** в исследование включено 45 пациенток, которым проводилась в плановом порядке операция кесарево сечение. Пациентки были разделены на 3 группы по 15 человек в зависимости от используемых общих анестетиков. При этом, в 1-й группе в качестве общего анестетика использовали тиопентал натрия в дозе 5 мг/кг, во 2-й группе — пропофол в дозе 2,5 мг/кг, в третьей тиопентал натрия — 7 мг/кг. Для исследования глубины седации использовался «АЕР monitor/2». Среднее артериальное давление (АД сред), индекс ААИ оценивались на 8 этапах операции: исходное состояние (I), после индукции анестезии (II), после интубации трахеи (III), после разреза кожи (IV), после разреза матки (V), извлечение плода (VI). Сравнение групп осуществлялось с помощью непараметрического метода Манна-Уитни для несвязанных выборок. **Результаты и обсуждение:** При сравнении 1-й и 2-й группы более высокие показатели АД сред наблюдались в 1-й группе: II ($p=0,001$), III ($p=0,003$), IV ($p=0,001$), V ($p<0,0001$), VI ($p<0,0001$). Показатели индекса ААИ, выходящие за пределы хирургического уровня глубины анестезии (15–25), регистрировались в 1-й группе: III ($p=0,001$), IV ($p<0,0001$), V ($p<0,0001$), VI ($p<0,0001$). При сравнении 2-й и 3-й группы более высокие показатели АД сред наблюдались в группе 3: III ($p=0,005$) и VI ($p<0,0001$). При сравнении 1-й и 3-й группы значимых различий по АД сред и индексу ААИ не выявлено. **Выводы:** Использование пропофола в дозе 2,5 мг/кг: обеспечивает хирургический уровень глубины анестезии на основных этапах операции; уменьшает выраженность прессорной реакции на интубацию трахеи и операционную травму, в сравнении с дозировкой тиопентала натрия 5 мг/кг и 7 мг/кг; а также не обладает угнетающим влиянием на плод.

Ключевые слова: общая анестезия, кесарево сечение, пропофол, тиопентал натрия, глубина седации.

Background and Goal of study: The aim of the study was to compare the induction of general anaesthesia for cesarean section using propofol and thiopental sodium in the recommended doses. **Materials and Methods:** 45 women scheduled for cesarean section under general anaesthesia were enrolled. Patients were divided into 3 groups (15 patient in each), depending on the general anaesthetics and their doses. In the first group induction was performed using thiopental sodium 5 mg/kg, in the second group — propofol, dose of 2.5 mg/kg, in the third group—thiopental sodium 7 mg/kg. Evaluation the depth of sedation used «AEP monitor/2». Mean arterial pressure (MAP) and the index of AAI were estimated at: the initial state (I), induction of anaesthesia (II), tracheal intubation (III), skin incision (IV), uterine incision (V), delivery of the fetus (VI). Comparison of groups was performed using the Mann-Whitney test for unrelated samples. Results and Discussion: in the first group II ($p=0,001$), III ($p=0,003$), IV ($p=0,001$) and V ($p<0,0001$), VI ($p<0,0001$) were associated with elevation of MAP in comparison with second group. Analysis of AAI at all stages showed insufficient level of anaesthesia in first group at III ($p=0,001$), IV ($p<0,0001$), V ($p<0,0001$), VI ($p<0,0001$). Comparison second and third group showed higher elevation MAP at III ($p=0,005$) и VI ($p<0,0001$) in third group. No statistically significant differences were observed for the levels MAP and AAI between first and third groups. Conclusion: using propofol on induction of

general anaesthesia for cesarean section at dose of 2,5 mg/kg in comparison with thiopental sodium (5 mg/kg and 7 mg/kg) provide sufficient surgical level of anaesthesia (AAI=15–25), allow minimize hypertensive response for laryngoscopy, intubation, laparotomy and delivery of the fetus, and safe for fetus.

Key words: general anesthesia, caesarian section, propofol, thiopental sodium, depth of anesthesia.

Введение. В современной акушерской анестезиологии, при операции кесарево сечение предпочтение отдается регионарным методикам анестезии [1]. Тем не менее, существуют показания для использования и общей анестезии: отказ пациентки, противопоказания к регионарным методикам анестезии, срочность оперативного вмешательства [5]. Установлено, что частота использования общей анестезии при операции кесарево сечение составляет приблизительно 15% [4]. Также сообщается, что смертность от общей анестезии в акушерстве в 17 раз выше, чем при нейроаксиальных методах [4].

Недостатками общей анестезии при кесаревом сечении являются: поверхностный характер, вероятность сохранения сознания у матери во время операции и выраженная гемодинамическая реакция на операционную травму до извлечения плода, выражающаяся в артериальной гипертензии и тахикардии [1]. Это связано, как известно, с особенностями методики индукции анестезии до извлечения плода (отказ от использования наркотических анальгетиков, минимальная доза анестетиков для индукции). В связи с этим общая анестезия при кесаревом сечении имеет риск интраоперационного пробуждения [3], частота этого явления составляет 0,1–0,2% [8].

Целью исследования явилось: сравнить глубину анестезии (седации) и гемодинамические реакции при кесаревом сечении с использованием в качестве индукции анестезии пропорола и различных доз тиопентала натрия.

Задачи исследования включали в себя: оценку и сравнение глубины анестезии с помощью нейрофизиологического мониторинга, гемодинамической реакции на интубацию трахеи и операционную травму, безопасности используемых дозировок и препаратов для новорожденного (постнаркозная депрессия) при анестезии с использованием пропорола и тиопентала натрия.

Материалы и методы. В исследование было включено 45 пациенток в возрасте от 18 до 40 лет (ASA I-II), которым в плановом порядке выполнялась операция кесарево сечение. Пациентки не имели соматической патологии, течение беременности было гладким. Состояние плода оценивалось как удовлетворительное (по данным кардиотокографии). При доплерографическом исследовании не выявлено нарушений маточно-плацентарного кровотока. Пациентки были разделены на 3 группы по 15 человек в зависимости от используемых анестетиков и их доз. Во всех

группах использовалась методика быстрой последовательной индукции, миорелаксация осуществлялась листеноном в дозе 1,5 мг/кг, после извлечения — эсмероном в дозе 6 мг/кг. При этом в 1-й группе в качестве общего анестетика использовался тиопентал натрия в дозе 5 мг/кг, во 2-й группе — пропорол в дозе 2,5 мг/кг, в 3-й группе — тиопентал натрия в дозе 7 мг/кг. В исследуемых группах анальгезия в интраоперационном периоде проводилась фентанилом, его введение осуществлялось после извлечения плода в дозе 6 мкг/кг. Последующее поддержание анестезии в трех группах осуществлялось постоянной инфузией пропорола в дозе 5 мг/кг/ч после извлечения плода. Параметры вентиляции подбирались по уровню Et CO₂, чтобы обеспечить нормокапнию. Во время анестезии осуществлялся мониторинг, который включал в себя: неинвазивное измерение артериального давления (АД), подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрию, капнографию, термометрию, ЭКГ-мониторинг. Дополнительно для исследования глубины седации использовался «АЕР monitor/2». Среднее артериальное давление (АД сред) и индекс среднелатентных слуховых вызванных потенциалов (индекс AAI) оценивались на 8 основных этапах операции: до индукции, после индукции анестезии, после интубации трахеи, после разреза кожи, после разреза матки, после извлечения плода (сразу после пережатия пуповины и введения фентанила). Также учитывались оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 и 5 минуте после извлечения плода. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы SPSS 13.0. Использовались методы описательной статистики, сравнение групп осуществлялось с помощью непараметрического метода Манна-Уитни для несвязанных выборок, критерий значимых различий для групп был принят $p < 0,01$, так как сравнивались 3 групп.

Результаты исследования. Показатели АД сред и индекса AAI на различных этапах операции в группе № 1 и № 2 представлены в табл. 1.

При сравнении 1-й и 2-й группы более высокие показатели АД сред наблюдались в 1-й группе, при этом значимые различия выявлены на следующих этапах: после индукции ($p=0,001$), после интубации трахеи ($p=0,003$), после разреза кожи ($p=0,001$), после разреза матки ($p<0,0001$) и после извлечения плода ($p<0,0001$).

При сравнении индекса AAI в группе 1 и 2 значимые различия выявлены на следующих

этапах: после интубации трахеи ($p=0,001$), после разреза кожи ($p<0,0001$), после разреза матки ($p<0,0001$), после извлечения плода ($p<0,0001$).

Показатели АД сред и индекса ААІ на различных этапах операции в группе № 2 и № 3 представлены в табл. 2.

При сравнении 2-й и 3-й группы более высокие показатели АД сред наблюдались в группе 3. При этом значимые различия выявлены на этапах после интубации трахеи ($p=0,005$) и после извлечения плода ($p<0,0001$), однако при сравнении индекса ААІ значимых различий на исследуемых этапах операции не выявлено.

Показатели АД сред и индекса ААІ на различных этапах операции в группе № 1 и № 3 представлены в табл. 3.

При сравнении 1-й и 3-й группы значимых различий на исследуемых этапах по уровню АД сред не выявлено.

При сравнении 1-й и 3-й групп значимых различий на исследуемых этапах по уровню индекса ААІ также выявлено не было. Однако, следует отметить, что уровень индекса ААІ в 3 группе находился в пределах хирургического уровня на основных этапах, и лишь на этапе после извлечения плода отмечалось его увеличение.

Во всех группах значимых различий в оценке новорожденных по шкале Апгар не выявлено (табл. 4).

Обсуждение результатов. Согласно показателям нейромониторинга дозировка пропофола 2,5 мг/кг позволяет поддерживать хирургический

Таблица 1

Показатели АД сред и ААІ на различных этапах операции в группе № 1 и № 2

Этапы операции	АД сред			ААІ		
	Тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	Пропофол 2,5 мг/кг n=15	p	Тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	Пропофол 2,5 мг/кг n=15	p
До индукции	104 (100; 112)	98 (92; 108)	0,078	59 (58; 60)	59 (58; 60)	0,797
После индукции	105 (101; 107)	95 (93; 102)	0,001*	31 (29; 33)	28 (27; 30)	0,055
После интубации трахеи	115 (107; 117)	100 (98; 107)	0,003*	29 (24; 30)	22 (20; 24)	0,001*
После разреза кожи	122 (113; 129)	110 (104; 113)	0,001*	30 (27; 33)	21 (19; 23)	$p<0,0001$ *
После разреза матки	123 (121; 127)	103 (97; 108)	$p<0,0001$ *	31 (29; 34)	24 (24; 26)	$p<0,0001$ *
После извлечения плода	117 (113; 122)	101 (95; 106)	$p<0,0001$ *	30 (27; 32)	23 (20; 24)	$p<0,0001$ *

* — $p<0,01$ — значимые различия

Таблица 2

Показатели АД сред и индекса ААІ на различных этапах операции в группе № 2 и № 3

Этапы операции	АД сред			ААІ		
	тиопентал натрия 7 мг/кг n=15	пропофол 2,5 мг/кг n=15	p	тиопентал натрия 7 мг/кг n=15	пропофол 2,5 мг/кг n=15	p
До индукции	98 (96;107)	98 (92; 108)	0,788	60 (59;60)	59 (58; 60)	0,112
После индукции	105 (99;119)	95 (93; 102)	0,016	26 (17;32)	28 (27; 30)	0,34
После интубации трахеи	119 (104;133)	100 (98; 107)	0,005*	20 (17;25)	22 (20; 24)	0,34
После разреза кожи	125 (108;140)	110 (104; 113)	0,019	25 (18;39)	21 (19; 23)	0,26
После разреза матки	113 (108;121)	103 (97; 108)	0,02	28 (22;37)	24 (24; 26)	0,238
После извлечения плода	114 (109;122)	101 (95; 106)	$p<0,0001$ *	30 (23;36)	23 (20; 24)	0,026

* — $p<0,01$ — значимые различия.

Таблица 3

Показатели АД сред и ААІ на различных этапах операции в группе № 1 и № 3

Этапы операции	АД сред			ААІ		
	тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	тиопентал натрия 7 мг/кг n=15	p	тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	тиопентал натрия 7 мг/кг n=15	p
До индукции	104 (100; 112)	98 (96;107)	0,142	59 (58; 60)	60 (59;60)	0,145
После индукции	105 (101; 107)	105 (99;119)	0,863	31 (29; 33)	26 (17;32)	0,042
После интубации трахеи	115 (107; 117)	119 (104;133)	0,541	29 (24; 30)	20 (17;25)	0,019
После разреза кожи	122 (113; 129)	125 (108;140)	0,558	30 (27; 33)	25 (18;39)	0,101
После разреза матки	123 (121; 127)	113 (108;121)	0,033	31 (29; 34)	28 (22;37)	0,26
После извлечения плода	117 (113; 122)	114 (109;122)	0,195	30 (27; 32)	30 (23;36)	0,788

Таблица 4

Оценка новорожденных по шкале Апгар в группах на первой и пятой минуте

	Пропофол 2,5 мг/кг, n=15	Тиопентал натрия 5 мг/кг, n=15	Тиопентал натрия 7 мг/кг, n=15
На первой минуте	7 (7;8)	7 (7;8)	7 (7;8)
На пятой минуте	9 (8;9)	9 (8;9)	9 (8;9)

уровень глубины анестезии, что уменьшает вероятность интраоперационного пробуждения пациентки. Индукционная доза пропофола 2,5 мг/кг обеспечивает менее выраженную гемодинамическую реакцию на интубацию трахеи и травматичные этапы операции кесарево сечение, чем индукционные дозы тиопентала натрия 5 мг/кг и 7 мг/кг.

Доза тиопентала натрия 5 мг/кг не обеспечивает хирургического уровня глубины анестезии, о чем свидетельствуют как высокие значения ААІ индекса, так и выраженные гемодинамические реакции на интубацию трахеи и хирургическую агрессию, что в ряде случаев может способствовать возвращению сознания во время операции.

Увеличение дозы тиопентала натрия до 7 мг/кг обеспечивает достаточную глубину анестезии и менее выраженную гемодинамическую реакцию на исследуемых этапах операции по сравнению с дозировкой тиопентала натрия 5 мг/кг.

По данным Patrick M. и соавт. пропофол и тиопентал натрия снижают АД сред за счет снижения ударного индекса и общего периферического сосудистого сопротивления [6, 7]. Полученные значимые различия в выраженности гемодинамической реакции между пропофолом и тиопенталом натрия в исследуемых дозировках объясняются большим снижением АД сред при использовании пропофола в сравнении с тиопенталом натрия, что подтверждается работами Van Aken H и соавт. [6, 7].

Elaheh Allahyary и соавт. производили оценку глубины анестезии с помощью ААІ индекса при операции кесарево сечение с использованием в качестве индукции анестезии тиопентал натрия в дозе 3–4 мг/кг. Полученные данные свидетельствовали о поверхностном уровне анестезии на этапах ларингоскопии, разреза кожи и извлечения плода [2].

Выводы:

1. Использование пропофола в дозе 2,5 мг/кг: обеспечивает хирургический уровень глубины анестезии на основных этапах операции; уменьшает выраженность прессорной реакции на интубацию трахеи и операционную травму, в сравнении с дозировкой тиопентала натрия 5 мг/кг и 7 мг/кг; не обладает угнетающим влиянием на плод, в сравнении с дозировкой тиопентала натрия 5 мг/кг и 7 мг/кг.

2. Тиопентал натрия (7 мг/кг): снижает выраженность гемодинамического ответа на интубацию и начало операции; обеспечивает более глубокий уровень седации в сравнении с дозировкой тиопентала натрия 5 мг/кг; не обладает угнетающим влиянием на плод, в сравнении с дозировкой тиопентала натрия 5 мг/кг и пропофола 2,5 мг/кг.

3. Применение тиопентала натрия в дозе 5 мг/кг: не обеспечивает хирургический уровень глубины анестезии на основных этапах операции; не уменьшает выраженность прессорной реакции в ответ на интубацию трахеи и операционную травму; не обладает угнетающим влиянием на плод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Datta, S., B. Kodali, and S. Segal, *Obstetric Anesthesia Handbook*. 2010: Springer Verlag.
2. Elaheh Allahyary, Farid Zand, Hamid Reza Tabatabaee: Evaluation of the adequacy of general anesthesia in cesarean section by auditory evoked potential index: an observational study // *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*.— 2008.— Vol. 46(1).— P. 16–24.
3. Errando C.L. et al. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients // *Br. J. Anaesth.*— 2008.— Vol. 101 (2).— P. 178–185.
4. Hawkins J.L., Gibbs C., Orleans M. et al. Obstetric anesthesia workforce survey // *Anesthesiology*.— 1997.— Vol. 87.— P. 135–143.
5. Johnson D., Truman C. Hospital practice more than specialty influences the choice of regional or general anesthesia for Cesarean section // *Can. J. Anaesth.*— 2002.— Vol. 49.— P. 954–958.
6. Patrick M., Blair I., Feneck R. A comparison of the haemodynamic effects of propofol (Diprivan) and thiopentone in patients with coronary artery disease // *Postgrad. Med. J.*— 1985.— Vol. 61.— P. 23–27.
7. Van Aken H., Meinshausen E., Prien T. et al: The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans // *Anesthesiology*.— 1988.— Vol. 68.— P. 157–163.
8. Xu L., Wu A.S., Yue Y. The incidence of intra-operative awareness during general anesthesia in China: a multi-center observational study // *Acta Anaesthesiol. Scand.*— 2009.— Vol. 53 (7).— P. 873–882.

УДК 616-089.5-036

Рецензент — профессор Ю.С.Александрович

адрес: Карелов Алексей Евгеньевич — a.karelov@mail.ru

АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ В ОБЕЗБОЛИВАНИИ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ ПОД ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ СХЕМАМИ СИСТЕМНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

А.Е.Карелов

Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

ANALGESICS CONSUMPTION ANALYSIS AFTER ABDOMINAL SURGERY UNDER GENERAL ANAESTHESIA WITH DIFFERENT SCHEME OF SYSTEMIC ANALGESIA

A.E.Karelov

N.N.Petrov Research Institute of Oncology,
Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Опиоид-редуцирующие технологии при проведении анестезии во время абдоминальных операций являются современным направлением развития анестезиологии. Целью настоящего исследования являлась оценка потребности в обезболивающих средствах после крупной абдоминальной операции под общей анестезией с разными методами системной аналгезии. А-группу составили больные (61 человек), обезболивание у которых осуществляли объемно-дозированной инфузией аденозинтрифосфата натрия в темпе $20-70 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$, а в ф-группе оказались 48 пациентов с традиционным обезболиванием с помощью опиоидного агониста фентанила, который вводили шприцевым дозатором со скоростью в диапазоне от $0,08-0,11 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ на начальных этапах операции до $0,02-0,04 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ в конце операции. В результате было выявлено, что суммарная потребность в наркотических аналгетиках в послеоперационном периоде, приведенная к длительности их применения, статистически достоверно ниже у пациентов а-группы в сравнении с пациентами ф-группы.

Ключевые слова: аденозинтрифосфат натрия, потребность в аналгетиках после операции.

Opioid-reduced methods of analgesia during general anaesthesia and surgery are modern direction of anaesthesiology development. The aim of current study is estimation of analgesic consumption after surgery under general anaesthesia with different methods of systemic analgesia. A-group was consisted of 61 patients who received infusion of sodium adenosine triphosphate at rate $20-70 \text{ mkg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ as intraoperative analgesic, and 48 patients that were included in f-group were given fentanyl infusion at rates from $0,08-0,11 \text{ mkg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (the start of surgery) to $0,02-0,04 \text{ mkg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (the end of surgery). It was revealed that opioid consumption after surgery concerning duration of its using was statistically lower in a-group comparing with f-group.

Key words: sodium adenosine triphosphate, narcotic consumption after surgery.

Введение. Несмотря на эталонную высокую эффективность агонистов опиоидных рецепторов, эти препараты вытесняются их схем анестезиологического пособия. Причиной смены взглядов является широкий спектр побочных эффектов указанных веществ. Из-за этого опиоид-редуцирующие технологии при проведении анестезии во время абдоминальных операций получают все более широкое распространение.

В большинстве случаев снижение интраоперационной дозы опиоидов достигают с помощью местных анестетиков при применении различных методов региональной анестезии. Дру-

гой путь развития безопиоидной анестезиологии заключается в использовании комбинации аналгетических адъювантов [2, 7], точки фармакологического действия которых находятся на путях передачи ноцицептивной информации. Важно отметить, что интраоперационная аналгезия, основанная на адъювантных препаратах, может сопровождаться снижением потребности в наркотических средствах после оперативного вмешательства [7].

За последние четыре десятилетия было выявлено множество важных физиологических эффектов естественных неселективных агонистов

пуриновых рецепторов (НАПР): контроль за иммунным ответом и воспалением, влияние на функции сердца и сосудов, управление функциями разных органов [10, 15, 20], а также участие в регуляции смены сна-бодрствования и высших функций ЦНС — сознания, эмоций, памяти [12], — в нейротрансмиссии, включая модуляцию ноцицептивного сигнала [13]. Это позволило начать изучение применимости препаратов НАПР в анестезиологии.

В начале 1980-х годов в литературе появились первые упоминания об обезболивающем эффекте инфузии препарата НАПР аденозина [11]. Вскоре поток публикаций, посвященных изучению анальгетических свойств НАПР, резко возрос, а в 1992 году появилась работа Alf Sollevi о первом успешном применении аденозина в качестве анальгетического адъюванта ингаляционной анестезии [18]. В дальнейшем и до настоящего времени продолжают исследования, раскрывающие возможности применения препаратов НАПР в клинической работе.

Цель работы — оценить потребность в обезболивающих средствах после крупной абдоминальной операции под общей анестезией в группах пациентов, у которых в схеме системной анальгезии в качестве ведущего препарата использовали либо неселективный агонист пуриновых рецепторов аденозинтрифосфат натрия, либо агонист опиоидных рецепторов фентанил.

Материалы и методы. В основе этой работы лежит 109 наблюдений при выполнении общей анестезии во время операции на желудке или резекции кишки по поводу осложнений язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки или злокачественного заболевания органов желудочно-кишечного тракта. В исследование были включены пациенты, отнесенные к II–IV функциональному классу по шкале ASA. Критерием разделения пациентов на группы стал метод интраоперационной анальгезии. В а-группу вошли пациенты — 61 человек: 34 мужчины и 27 женщин, — обезболивание у которых осуществляли объемно-дозированной инфузией 1% раствора АТФ-На в темпе $20\text{--}70 \text{ мкг}\times\text{кг}^{-1}\times\text{мин}^{-1}$, а в ф-группе оказались 48 больных (20 мужчин и 28 женщин) с традиционным обезболиванием с помощью опиоидного агониста фентанила, который вводили шприцевым дозатором со скоростью в диапазоне от $0,08\text{--}0,11 \text{ мкг}\times\text{кг}^{-1}\times\text{мин}^{-1}$ на начальных этапах операции до $0,02\text{--}0,04 \text{ мкг}\times\text{кг}^{-1}\times\text{мин}^{-1}$ в конце операции. Статистически группы не различались по возрасту, сопутствующей патологии и длительности операции.

Подготовка пациентов к операции проводилась по общим правилам. Помимо анксиолитических препаратов (диазепам 10 мг в/м) в премедиацию включались Н1 гистаминолитики (20 мг

супрастина в/м) и м холинолитики (1 мг метацина в/м). Для смягчения воспалительного ответа на операционную травму в схему премедиации (на операционном столе) вошли метамизол ($25\text{--}40 \text{ мг}\times\text{кг}^{-1}$), ϵ -аминокапроновая кислота ($60\text{--}80 \text{ мг}\times\text{кг}^{-1}$) и дексаметазон ($0,2\text{--}0,3 \text{ мг}\times\text{кг}^{-1}$). Перед индукцией анестезии внутривенно вливали $5\text{--}8 \text{ мг}\times\text{кг}^{-1}$ кристаллоидных растворов для компенсации гиповолемии в результате предоперационной подготовки и предотвращения чрезмерной гипотензии во время вводной анестезии.

Индукция анестезии включала в себя диазепам ($0,25\text{--}0,35 \text{ мг}\times\text{кг}^{-1}$) и фентанил ($1,5\text{--}3 \text{ мг}\times\text{кг}^{-1}$). Интубацию трахеи выполняли с использованием прямой ларингоскопии после орошения глотки и голосовых складок 2 мл 2% раствора лидокаина и введения миорелаксантов: дитилина ($2\text{--}2,5 \text{ мг}\times\text{кг}^{-1}$) с обязательной прекураризацией 1 мг пипекурониума. Инфузию АТФ-На начинали за 10 мин до начала анестезии, а фентанила — после вводной анестезии.

Поддержание общей анестезии всех пациентов обеспечивали сочетанием ингаляции смеси закиси азота с кислородом в соотношении 2,5–3,0:1. Необходимый уровень миорелаксации поддерживали фракционным внутривенным введением недеполяризующего миорелаксанта — пипекурониума по 1–2 мг, — ориентируясь на клинические признаки глубины миоплегии. Инфузионную терапию на операционном столе проводили растворами кристаллоидов в среднем темпе $0,25\text{--}0,35 \text{ мкг}\times\text{кг}^{-1}\times\text{мин}^{-1}$. Прекращение инфузии АТФ-На производили непосредственно перед транспортировкой пациента из операционной, а фентанила за 10–20 мин до конца операции.

Исходя из клинической картины, и используя рутинные подходы, в послеоперационном периоде проводили антибактериальную и инфузионно-трансфузионную терапию, профилактику тромбоэмболических осложнений и образования острых язв слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Обезболивание обеспечивали назначением внутримышечных инъекций ингибитора циклооксигеназы метамизола (1000 мг) и опиоидного агониста промедола (20 мг) в режиме «по требованию».

При работе с цифровым материалом применяли программу для статистической обработки «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) и использовали t критерий Стьюдента для независимых выборок.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Результаты. При изучении потребности в анальгетических препаратах пациентов а- и ф-групп статистически достоверный различий выявлено не было. Статистической разницы между

а- и ф-группами также не было обнаружено и при анализе продолжительности обезболивающей терапии. В таблице показаны данные, отражающие потребность в наркотических и ненаркотических анальгетиках у пациентов в послеоперационном периоде.

действием. Такой эффект развивается при активации A1-рецепторов, расположенных на плазматической мембране ноцицептивных нейронов [9]. Более того, в физиологических условиях эти соединения участвуют в обеспечении некоего уровня антиноцицептивной защиты организма [1].

Таблица

Потребность в анальгетиках у пациентов после операции

	а-группа	ф-группа	p*
Количество доз опиоидов	5,89±2,50	6,48±2,48	0,22
Количество доз иЦОГ	5,38±3,35	4,57±3,19	0,21

* — p-уровень при сравнении между а- и ф-группами.

Существующие тенденции более высокой эффективности предложенного в настоящей работе метода интраоперационного обезболивания были вскрыты при сравнении среднесуточного количества доз наркотического анальгетика промедола, отнесенной к длительности его применения — $2,69 \pm 0,87$ и $3,06 \pm 0,69$ ($p=0,02$; $t=2,37$; t критерий Стьюдента). На рисунке представлено графическое изображение статистического распределения отношения среднесуточного количества доз промедола к продолжительности его применения у пациентов а- и ф-групп.

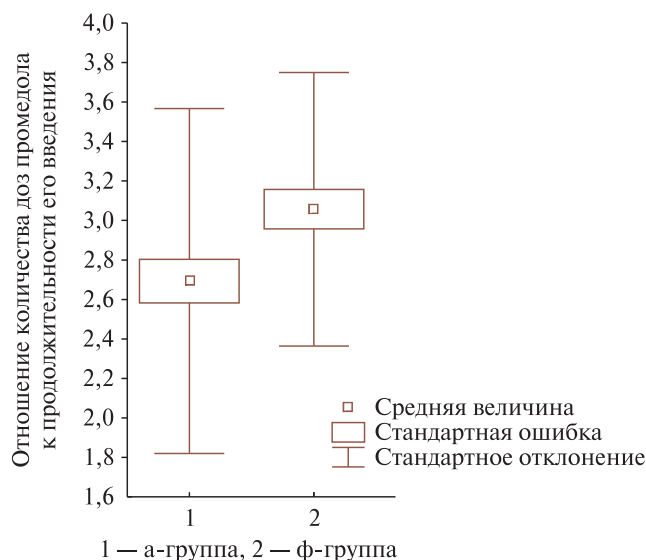


Рисунок. Сравнительный анализ отношения доз промедола к продолжительности его введения у пациентов а- и ф-групп.

Обсуждение результатов. Возможность участия НАПР в модуляции проведения ноцицептивного стимула обуславливает интерес к этому классу препаратов специалистов, занимающихся изучением проблемы физиологии/патофизиологии боли и лечением болевых синдромов, в том числе после операции.

Вещества, относящиеся к пуриновым агонистам, обладают отчетливым обезболивающим

Полные агонисты опиоидных рецепторов и НАПР имеют синергичные эффекты и взаимно дополняют друг друга. И опиоиды, и препараты группы НАПР могут предупредить возникновение тяжелого послеоперационного болевого синдрома путем предотвращения развития гипервозбудимости нейрональных мембран, то есть развития центральной сенситизации нейронов [16]. Надо отметить, что для достижения указанного эффекта опиоиды следует вводить до нанесения повреждающего воздействия (до разреза кожи), а НАПР эффективны даже при позднем начале введения.

В отличие от опиоидных агонистов, НАПР обладают прямым и непрямым противовоспалительным действием [3], которое усиливает общий обезболивающий эффект.

И опиоидные агонисты и НАПР смягчают реакцию организма на хирургическую агрессию. Опиоиды — путем прямого ингибирования секреции адренокортикотропного гормона, и непрямого — кортизола, с одной стороны, могут препятствовать повышению концентрации адреналина за счет супрессии его высвобождения клетками мозгового слоя надпочечников, не влияя на высвобождение норадреналина, с другой [8]. Для НАПР также отмечают способность снижать интенсивность выброса и адренокортикотропина, в частности, при гипоксии, и кортизола, благодаря, как предполагается, супрессии экзоцитоза [6], сдерживать секрецию кортизола. Они также оказывают ингибирующее влияние на секрецию норадреналина и не вмешиваются в адреномедулярную секрецию [17].

Из вышесказанного становится очевидным, что препараты НАПР могут быть применены, в том числе, и для периоперационного обезболивания.

Лечение послеоперационного болевого синдрома (ПОБС) составляет существенную долю работы практического анестезиолога. Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в области терапии ПОБС, интенсивную боль испытывают около 80% прооперированных пациентов [4].

Тяжелый ПОБС может негативно сказаться на течении восстановительного периода. При высокой интенсивности боли в послеоперационном периоде повышена частота послеоперационных осложнений, задерживается выписка, затруднена физическая активность, нарушен сон [14, 19].

Сущностью современного подхода к выбору варианта послеоперационного обезболивания также стало стремление к отказу или, по крайней мере, редукции в используемых схемах наркотических анальгетиков. Это достигается применением методов региональной анестезии или препаратов с анальгетическими свойствами, не относящихся к опиоидным агонистам [5]. Ведущим мотивом развития последнего из указанных направлений является отличный от опиоидов палитра побочных эффектов ненаркотических анальгетиков, который, если не учитывать анафилактические реакции, не включает в себя состояния, угрожающие жизни пациента в периоперационном периоде. С другой стороны, некоторые авторы советуют шире применять методы региональной анестезии/анальгезии, но они также имеют существенные недостатки и широкий спектр ограничений.

Сегодня невозможно утверждать достоверно, что фармакологическими средствами перекры-

ваются все возможные механизмы развития боли в послеоперационном периоде. Выявляемые случаи тяжелого ПОБС демонстрируют пробелы наших представлений о его развитии. Даже современные методы лечения ПОБС не могут пока обеспечить достижения идеальной анестезии. Поэтому в анестезиологии продолжает существовать насущная потребность в дальнейшей разработке новых подходов и методов снижения частоты периоперационных осложнений и повышения удовлетворенности пациентов лечением.

Проведенное исследование показало, что замещение опиоидных агонистов положительно сказывается на течении восстановительного периода в виде снижения потребности в опиоидных агонистах, что отражает меньшую тяжесть ПОБС у пациентов, обезболивавшихся с помощью инфузии АТФ-На.

Вывод. Суммарная потребность в наркотических анальгетиках в послеоперационном периоде относительно длительности их применения статистически достоверно ниже у пациентов а-группы в сравнении с пациентами ф-группы, а интраоперационное применение препарата НАПР АТФ-На является важным шагом в развитии современной анестезиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карелов А.Е., Горохов К.А., Алеева Р.Ш., Патлай И.В. Эффекты активации и блокады пуриновых рецепторов при сильном ноцицептивном раздражении у бодрствующих добровольцев // Эфферентная терапия.— 2010.— Т. 16, № 3.— С. 86–90.
2. Карелов А.Е. Сравнение потребности в миорелаксантах во время абдоминальных операций на фоне пуриновой или опиоидной анальгезии // Эфферентная терапия.— 2010.— Т. 16, № 4.— С. 47–50.
3. Akkari R., Burbiel J.C., Hockemeyer J., Müller C.E. Recent progress in the development of adenosine receptor ligands as antiinflammatory drugs // Curr. Top. Med. Chem.— 2006.— Vol. 6, № 13.— P. 1375–1399.
4. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // Anesth. Analg.— 2003.— Vol. 97.— P. 534–540.
5. Buvanendran A., Kroin J.S. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain // Curr. Opin. Anaesthesiol.— 2009.— Vol. 22, № 5.— P. 588–593.
6. Chau A., Rose J.C., Koos B.J. Adenosine modulates corticotropin and cortisol release during hypoxia in fetal sheep // Am. J. Obstet Gynecol.— 1999.— Vol. 180, № 5.— P. 1272–1277.
7. Collard V., Mistracetti G., Taqi A. et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy // Anesth. Analg.— 2007.— Vol. 105, № 5.— P. 1255–1262.
8. De Lange S., Stanley T.H., Boscoe M.J. et al. Catecholamine and cortisol responses to sufentanil-O₂ and alfentanil-O₂ anaesthesia during coronary artery surgery // Can. Anaesth. Soc. J.— 1983.— Vol. 30 (3 Pt. 1).— P. 248–254.
9. Fredholm B.B., Ijzerman A.P., Jacobson K.A. et al. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors // Pharmacol. Rev.— 2001.— Vol. 53.— P. 527–552.
10. Linden J. Adenosine in tissue protection and tissue regeneration // Mol. Pharmacol.— 2005.— Vol. 67.— P. 1385–1387.
11. Post C. Antinociceptive effects in mice after intrathecal injection of 5'-N-ethylcarboxamide adenosine // Neurosci. Lett.— 1984.— Vol. 51.— P. 325–330.
12. Ribeiro J.A., Sebastiao A.M., de Mendonca A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implications // Prog. Neurobiol.— 2003.— Vol. 68.— P. 377–392.
13. Sawynok J., Liu X.J. Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain // Prog. Neurobiol.— 2003.— Vol. 69.— P. 313–340.
14. Shang A.B., Gan T.J. Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient // Drugs.— 2003.— Vol. 63.— P. 855–867.

15. *Sitkovsky M.V.* Extracellular purines and their receptors in immunoregulation. Review of recent advances // *Nippon Ika Daigaku Zasshi.*— 1998.— Vol. 65, № 5.— P. 351–357.
16. *Sjölund K. F., Segerdahl M., Sollevi A.* Adenosine reduces secondary hyperalgesia in two human models of cutaneous inflammatory pain // *Anesth. Analg.*— 1999.— Vol. 88. № 3.— P. 605–610.
17. *Sollevi A.* Cardiovascular effects of adenosine in man; possible clinical implications // *Prog. Neurobiol.*— 1986.— Vol. 27.— P. 319–339.
18. *Sollevi A.* Adenosine infusion during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia: indications of perioperative analgesic effect // *Acta Anesthesiol. Scand.*— 1992.— Vol. 36, № 6.— P. 595–599.
19. *Strassels S.A., Chen C., Carr D.B.* Postoperative analgesia: economics, resource use, and patient satisfaction in an urban teaching hospital // *Anesth. Analg.*— 2002.— Vol. 94.— P. 130–317.
20. *Tabrizchi R., Bedi S.* Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature // *Pharmacol. Therap.*— 2001.— Vol. 91.— P. 133–147.

УДК 614.23:616-089.5+616-036:616.8

Рецензент — д.м.н. В.А.Глуценко

адрес: Тигран Гагикович Петросян — drtigran@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ: ВЗГЛЯД ГЛАЗАМИ АНЕСТЕЗИОЛОГА- РЕАНИМАТОЛОГА

Т.Г.Петросян, В.А.Мазурок, Т.В.Решетова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

MODERN CONCEPT ABOUT POSTOPERATIVE COGNITIVE DISORDERS: ANAESTHESIOLOGISTS AND INTENSIVE CARE SPECIALISTS' VIEW

T.G.Petrosyan, V.A.Mazurok, T.V.Reshetova

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

© Т.Г.Петросян, В.А.Мазурок, Т.В.Решетова, 2011 г.

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — частое осложнение раннего послеоперационного периода (особенно у кардиохирургических пациентов). Анестезиологи-реаниматологи нередко либо не распознают это нарушение, либо, напротив, выраженная ПОКД расценивается как более грубое психоневрологическое отклонения (бред, делирий), что приводит к неоправданному назначению депримирующих психотропных препаратов, еще больше угнетающих когнитивную функцию. В статье анализируется современное состояние проблемы ПОКД в мире.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция.

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) — frequent complication of the early postoperative period (especially at cardiosurgery). Anaesthesiologists and ICU doctors quite often do not recognize these disorders or, on the contrary, expressed POCD is regarded as more rough psychoneurological deviations (delirium, psychosis), that leads to unjustified assignment the psychotropic preparations further oppressing cognitive function. In the article modern condition of a problem is analyzed.

Key words: postoperative cognitive dysfunction.

В течение последнего десятилетия послеоперационные познавательные расстройства приобретают статус фактора, чрезвычайно значимого для качества послеоперационной клинической и социальной реабилитации пациентов и прогнозирования выживаемости [15]. С позиции анестезиолога-реаниматолога опасность послеоперационной когнитивной дисфункции заключается, прежде всего, в ее способности осложнять течение раннего послеоперационного периода и увеличивать количество послеоперационных осложнений [30, 78]. В крайних случаях ранние послеоперационные интеллектуальные нарушения приводят к летальным исходам, причина которых заключается, как правило, в фатальных поступках пациентов, не выполняющих требования медицинского персонала, немотивированно удаляющих у себя системы жизнеобеспечения и т.п. В дополнение, пациенты с ранними послеоперационными интеллектуальными отклонениями повышают психическую и физическую нагрузку персонала ОРИТ [17].

Отклонения в познавательной сфере в раннем послеоперационном периоде являются до сих

пор малоизученными по причине сложности диагностики. В то же время именно от сохранности психических функций зачастую зависит дальнейшая судьба пациента и качество его жизни. В этой связи, а также по причине увеличения материальных затрат на лечение, в последние десятилетия особое внимание за рубежом уделяют психическому статусу больных после хирургических вмешательств [21, 63]. Тем не менее, послеоперационные когнитивные нарушения (особенно у кардиохирургических больных), являясь широко распространенными, очень часто остаются нераспознанными практикующими анестезиологами-реаниматологами. Либо, напротив, — выраженная ПОКД расценивается как более грубое психоневрологическое отклонение (бред, делирий), что приводит к неоправданному назначению депримирующих психотропных препаратов, еще больше угнетающих когнитивную функцию [28].

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный период, клинически

проявляющееся нарушениями памяти, иногда мышления, речи, трудностями концентрации внимания, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования. ПОКД влечет за собой проблемы обучения, снижения умственной работоспособности и настроения [3, 75].

ПОКД или умеренное когнитивное расстройство (англ. «mild cognitive disorder»), включено в МКБ-10 как самостоятельная диагностическая позиция (F06.7), где, в частности, указано, что его симптомы по выраженности таковы, что не доходят до уровня критериев деменции или делирия, а отклонения выявляются только при выполнении тестовых заданий [1].

В зарубежных работах, изучающих послеоперационные познавательные расстройства у кардиохирургических пациентов, критерием ПОКД является ухудшение результатов нейропсихологического тестирования не менее чем на 20% от данных дооперационного уровня [63, 66]. Однако многие из используемых тестовых заданий практически невыполнимы для пациентов, находящихся в условиях блока интенсивной терапии [21, 58, 65, 69]. Это делает актуальным подбор тестовых методик, позволяющих исследовать психический статус у больных в период нахождения в ОРИТ.

Как и любое другое осложнение, ПОКД характеризуется определенным набором факторов риска. Достоверно известно, что у определенной доли хирургических больных познавательные нарушения имеются уже на дооперационном этапе, что способствует прогрессированию когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде [35, 52, 55, 56, 61, 63]. Это же обстоятельство, согласно отдельным исследованиям, затрудняет выявление послеоперационных познавательных нарушений [57, 84]. По мнению Newman и соавт. (2001), это обусловлено тем, что чувствительность применяемых тестов тем выше, чем выше исходные результаты, и наоборот [69].

По результатам некоторых авторов, фактором риска формирования послеоперационных познавательных нарушений является низкий уровень образования [58, 60, 66, 68]. Напротив, у пациентов с высоким образовательным цензом риск развития ПОКД меньше [43, 67]. К предоперационным предикторам ПОКД у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК), также относят проживание в одиночестве, без родственников и близких [43].

В некоторых исследованиях мужской пол относится к факторам риска по развитию ухудшений в интеллектуальной сфере после общехирургических оперативных вмешательств [16]. В других работах наоборот, результаты послеоперационного психоневрологического тестиро-

вания оказались хуже у женщин [81]. Однако большинство авторов не находят влияния гендерных различий на развитие ПОКД как после кардиохирургических, так и после некардиохирургических вмешательств [43, 58, 69, 78].

Злоупотребление алкоголем относят к факторам риска по развитию ПОКД [45, 81]. Однако в крупном мультицентровом исследовании эта связь не была выявлена [58]. Наконец, Johnson T. и соавт. (2002) показали, что у больных, избегавших приема алкоголя до операции, послеоперационные познавательные нарушения развивались чаще. Сами авторы объясняют это двояко: вероятно, более тяжелым дооперационным состоянием больных, послужившим причиной ограничения потребления алкоголя, или тем, что пациенты, избегавшие употребление алкоголя, были более уязвимы к воздействию седативных препаратов, назначаемых в периоперационном периоде [46].

Табакокурение, согласно одним работам, причисляется к предрасполагающим факторам ухудшения в интеллектуальной сфере [29, 81]. Тогда как в других — связи табакокурения с ПОКД не находят ни у кардиохирургических, ни и у общехирургических больных [43, 58].

Возраст пациентов, согласно многочисленным исследованиям, признан основным независимым фактором риска долгосрочного послеоперационного интеллектуального ухудшения у кардиохирургических и общехирургических больных [30, 51, 53, 58, 60, 69, 75, 78]. В отдельных работах, тем не менее, подобная связь не демонстрируется [10, 13, 46], возможным объяснением чему является молодой возраст (40–60 лет) обследованных пациентов [46].

Противоречивы данные и о связи послеоперационных познавательных расстройств с наличием различных сопутствующих заболеваний. Так, по результатам одних исследований, предрасполагающими факторами развития ПОКД являются сердечнососудистые, респираторные и цереброваскулярные заболевания, распространенный атеросклероз, сахарный диабет [43, 46, 60, 78, 81]. По данным других работ, взаимосвязь с вышеперечисленной патологией не выявляется [58, 69]. Наличие сопутствующих заболеваний у пожилых является причиной приема множества лекарственных препаратов. Это может оказаться значимым, с учетом, что многие препараты негативно влияют на познавательные функции [28, 50].

Частота развития ПОКД может зависеть от вида оперативного вмешательства [8, 21]. Так, согласно результатам крупнейшего Европейского эпидемиологического исследования («International Study on Post-Operative Cognitive Dysfunction»), было установлено, что после некардиохирургических операций ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция имела место у 19,2% пациентов

40–60 лет и у 25,8% больных старше 60 лет. При этом стойкая ПОКД отмечена у 6,2% лиц молодого возраста и у 9,9% лиц пожилого возраста [46, 58]. В то время как частота послеоперационных познавательных расстройств после кардиохирургических операций составляет от 50 до 80% на момент выписки из клиники, от 20 до 50% через 6 недель после операции и от 10 до 30% через 6 месяцев после операции [69, 82, 87].

Предрасполагающим генетическим фактором в развитии ПОКД у кардиохирургических пациентов является наличие алипопротеина E ϵ -4 аллели [9, 36, 89]. Однако у некардиохирургических пациентов эта зависимость не определяется [4].

Этиология церебральных повреждений после кардиохирургических операций многофакторная и, в основном, обусловлена необходимостью использования ИК [21, 66, 87]. Основными отрицательными эффектами ИК, предположительно, являются нарушения ауторегуляции мозгового кровотока [73, 79], непulseирующий поток крови [38, 54], макро- и микроэмболия сосудов головного мозга [14, 74], а также системная воспалительная реакция [42, 95]. Кроме того, есть свидетельства, что гипотензия в перфузионном периоде (среднее АД во время ИК менее 50 мм рт. ст.) является фактором риска развития ПОКД у пожилых пациентов [33]. Наконец, быстрое согревание перед отключением ИК неблагоприятно влияет на послеоперационные показатели интеллектуальной сферы [19, 34].

В исследовании, где применялась транскраниальная доплерография с целью регистрации количества и размеров эмболов во время реваскуляризации миокарда, выполненной как в условиях ИК, так и на работающем сердце, выявлялась достоверно большая степень эмболизации сосудов головного мозга у пациентов, прооперированных с ИК. У больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство на работающем сердце, на момент выписки из стационара были лучше показатели нейропсихологического тестирования в сравнении с группой пациентов, прооперированных в условиях ИК. Однако через 6 недель и 6 месяцев достоверные межгрупповые различия при исследовании интеллектуальной сферы уже отсутствовали [62]. В то же время есть указания, что применение внутриаортального фильтра во время ИК уменьшает материальную эмболию церебральных сосудов, но не влияет на послеоперационные нейрокогнитивные показатели [24].

В целом, несмотря на то, что в более ранних исследованиях основным фактором риска по развитию ПОКД у кардиохирургических больных признавалось искусственное кровообращение [21, 66, 87], в последних работах это утверждение подвергается сомнению [40, 62, 83, 88, 91, 93].

Так, согласно исследованию Sweet J.J. и соавт. (2008), при сравнении послеоперационной познавательной функции у трех групп пациентов: а) после реваскуляризации миокарда в условиях ИК, б) после интервенционной кардиоангиологической операции и в) контролем (здоровые лица) — значимых отличий через год не выявлялось [88]. Аналогичные результаты получены и в работе van Dijk D. и соавт. (2008) при сравнении показателей когнитивной сферы через пять лет в двух группах: у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК, и у добровольцев без оперативного вмешательства, сопоставимых по основным и демографическим показателям, — различия послеоперационной познавательной функции отсутствовали [94].

При сравнении влияния анестезиологических методик, применяемых при общехирургических операциях, на развитие ПОКД данные также противоречивы [21]. Согласно результатам одних авторов, между группами больных, перенесших хирургическое вмешательство под общей и регионарной анестезией, разницы нет [5, 11, 12, 31, 47, 58, 70, 77, 97]. Другие исследователи находят более выраженное ухудшение в познавательной сфере у пациентов, перенесших регионарную анестезию [46], третьи — наоборот, утверждают, что когнитивная дисфункция преимущественно развивается после общей анестезии [44].

Есть указания на наличие прямой связи ранней ПОКД с продолжительностью анестезии, но при изучении интеллектуальной сферы через 3 месяца этой зависимости уже не проявляется [58]. По мнению некоторых авторов, длительность анестезиологического обеспечения не влияет на результаты послеоперационного психометрического исследования, однако, существует связь между развитием когнитивных нарушений и объемом хирургического вмешательства [85]. Встречаются и неожиданные результаты: так, в исследовании Smith R.J и соавт. (1986) было показано, что ПОКД развивается чаще после кратковременной анестезии [86].

Влияния препаратов, применяемых во время анестезиологического обеспечения (ингаляционные и внутривенные анестетики, наркотические анальгетики), на вероятность развития послеоперационных познавательных расстройств не доказано [58]. Kalman S.H. и соавт. (1993) сравнили группы больных, где в анестезиологическом обеспечении применялись пропофол и изофлюран в сочетании с закисью азота или без нее. В группе больных с применением пропофола послеоперационные результаты были лучше, чем после использования изофлюрана, тогда как закись азота не влияла на частоту ПОКД [48]. Savageau J.A. и соавт. (1982) выявили взаимосвязь послеоперационных познавательных нару-

шений у кардиохирургических пациентов с кровопотерей и использованием пропранолола во время операции [39].

Известно, что гипервентиляция, возникающая во время анестезиологического обеспечения, способствует возникновению церебральной вазоконстрикции, что, предположительно, может обуславливать возникновение ПОКД. Так, Wollman S.B. с соавт. (1968) продемонстрировали, что длительная гипервентиляция во время анестезии ассоциируется с ухудшением познавательной функции у больных в течение 3–6 дней после оперативного вмешательства [98]. Однако более поздние исследования не выявляют влияния гипокапнии на частоту развития ПОКД [7, 64].

Во время хирургического вмешательства может отмечаться артериальная гипотензия, в результате которой ухудшается перфузия головного мозга. В этой связи в самых ранних исследованиях интраоперационную гипотензию относили к серьезным факторам риска развития ПОКД [6]. Однако многочисленные последующие исследования не выявили убедительной взаимосвязи интраоперационной гипотензии с риском развития ПОКД [23, 58, 80].

Ухудшение ментальных функций различной степени обычно объясняется гипоксией головного мозга [2]. К умеренной гипоксии, вероятно, больше всего чувствительны нейротрансмиттеры [20, 21, 32]. Однако в ряде работ, где обследовались пациенты, перенесшие различные виды хирургических вмешательств, убедительных данных за наличие взаимосвязи между гипоксемией и ПОКД получено не было [58, 59, 72]. Не подтвердили влияния гипоксемии на развитие нарушений когнитивной сферы и исследования у пациентов с синдромом сонного апноэ [18, 25, 26, 27] — после устранения гипоксемии результаты психометрических тестов на внимание улучшались незначительно [90]. То есть, не сама гипоксия, а, вероятно, вторичные механизмы, чувствительные к дефициту кислорода, обуславливают послеоперационные познавательные нарушения [58].

Послеоперационные осложнения после общехирургических и кардиохирургических операций относятся к факторам риска по развитию когнитивных расстройств [28, 58, 78, 81]. Так, согласно исследованию Moller J.T с соавт. (1998), факторами риска ранней ПОКД являются послеоперационные инфекционные и респираторные осложнения у общехирургических пациентов, а также необходимость проведения повторного оперативного вмешательства в течение первой недели [58].

Послеоперационные когнитивные нарушения могут быть взаимосвязаны с развитием синдрома малого сердечного выброса после кардиохирурги-

ческого вмешательства и необходимостью проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) или потребностью в длительной (более 6 часов) катехоламиновой поддержке [43].

Неадекватное болеутоление в послеоперационном периоде может быть причиной когнитивных расстройств после хирургических вмешательств [22, 41]. Возникновение в раннем послеоперационном периоде делирия может рассматриваться как фактор риска послеоперационных когнитивных расстройств [60], однако, другие авторы, подобной взаимосвязи не находят [58]. Наконец, сама ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция, выявляемая при выписке из стационара, согласно отдельным исследованиям, может быть отнесена к предикторам развития долгосрочных когнитивных расстройств [60, 66, 68], однако, есть работы, где подобная связь не определяется [92].

Отмечено, что церебральные повреждения сопровождаются повышением концентрации нейрон-специфической эналазы (NSE) в плазме и спинномозговой жидкости. NSE — гликолитический изофермент эналазы. Фермент присутствует в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани [49]. Отдельные исследования показывают взаимосвязь повышения концентрации в плазме крови NSE в послеоперационном периоде с развитием послеоперационных когнитивных нарушений у общехирургических больных [76].

Поскольку многие авторы связывают риск развития ПОКД не с одним, а с множеством факторов [30, 37, 78], то перспективным считается применение комплекса мер для профилактики когнитивных нарушений у кардиохирургических больных [30]. Согласно предположениям Gao L. с соавт. (2005), в настоящее время наиболее эффективны ранние профилактические мероприятия для снижения частоты познавательных расстройств у кардиохирургических больных — поддержание оптимальной гемодинамики в течение всей операции, медленное согревание перед отключением ИК [34], использование внутриаортальных фильтров [24] и применение ультрафильтрации [96].

Анализ литературы показал, что в подавляющем большинстве случаев когнитивные расстройства изучались после перевода пациентов на профильное отделение [21, 40, 58, 63, 69, 78, 93], тогда как исследований, направленных на возможно раннее выявление ПОКД, — еще в палате отделения реанимации и интенсивной терапии — практически не существует. В тоже время, из определения ПОКД следует, что данная патология развивается уже в «раннем послеоперационном периоде». Напротив, согласно рекомен-

дациям по оценке послеоперационных психопатологических нарушений у кардиохирургических больных [63], следует воздержаться от психоневрологического тестирования в первые 4–6 дней после операции.

В целом, складывается противоречивая ситуация вокруг изучения когнитивных нарушений раннего послеоперационного периода. С одной стороны, достоверно известно, что ПОКД у кардиохирургических больных встречается с большей частотой именно в период нахождения в ОРИТ, с другой, — данной проблеме не уделяется должного внимания, так как в раннем послеоперационном периоде имеется множество не-

благоприятных факторов, влияющих на познавательную сферу и усложняющих проведение психометрического тестирования. При этом, предполагается, что именно ранняя профилактика, диагностика и терапия этих нарушений может устранить более поздние послеоперационные отклонения в познавательной сфере [30, 71].

В итоге, с учетом отсутствия единого мнения о возможных причинах и факторах риска, способствующих возникновению послеоперационных когнитивных расстройств, методах их профилактики и коррекции, дальнейшие исследования, направленные на решение данной проблемы не теряют своей актуальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств // Под ред. Ю.Л.Нуллера и С.Ю.Циркина— СПб.: «Адис», 1994.— 303 с.
2. Постнов В.Г., Караськов А.М., Ломиворотов В.В. Неврология в кардиохирургии: Руководство для врачей.— Новосибирск: Сибрегион инфо., 2007.— 255 с.
3. Шнайдер Н.А. Постооперационная когнитивная дисфункция // Неврологический журнал.— 2005.— № 4.— С. 37–44.
4. Abildstrom H., Christiansen M., Siersma V.D. et al. Apolipoprotein E Genotype and Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery // Anesthesiology.— 2004.— Vol. 101.— P. 855–861.
5. Ashjo/rn J., Jakobsen B.W., Pilegaard H.K. et al. Mental function in elderly men after surgery during epidural analgesia // Acta Anaesthesiologica Scandinavica.— 1989.— Vol. 33.— P. 369–373.
6. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people // Lancet.— 1955.— Vol. 2.— P. 259–263.
7. Blenkarn G.D., Briggs G., Bell J., Sugioka K. Cognitive function after hypocapnic hyperventilation // Anesthesiology.— 1972.— Vol. 4.— P. 381–386.
8. Brander P., Kjellberg M., Tammisto T. The effects of anaesthesia and general surgery on geriatric patients // Annales Chirurgiae et Gynaecologiae Fenniae.— 1970.— Vol. 59.— P. 138–145.
9. Brayne C., Harrington C.R., Wischik C.M. et al. Apolipoprotein E genotype in the prediction of cognitive decline and dementia in a prospectively studied elderly population // Dementia.— 1996.— Vol. 7.— P. 169–174.
10. Bruggemans E.F., Van Dijk J.G., Huysmans H.A. Residual cognitive dysfunctioning at 6 months following coronary artery bypass graft surgery // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.— 1995.— Vol. 9.— P. 636–643.
11. Campbell D.N.C., Lim M., Kerr Muir M. et al. A prospective randomised study of local versus general anaesthesia for cataract surgery // Anaesthesia.— 1993.— Vol. 48.— P. 422–428.
12. Chung F., Meier R., Lautenschlager E. et al. General or spinal anesthesia: Which is better in the elderly? // Anesthesiology.— 1987.— Vol. 67.— P. 422–427.
13. Chung F., Seyone C., Dyck B. et al. Age-related cognitive recovery after general anesthesia // Anesthesia and Analgesia.— 1990.— Vol. 71.— P. 217–224.
14. Clark R.E., Brillman J., Davis D.A. et al. Microemboli during coronary artery bypass grafting // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1995.— Vol. 109.— P. 249–258.
15. Cosgrove D.M., Loop F.D., Lytle B.W. et al. Primary myocardial revascularization // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1984.— Vol. 88.— P. 673–684.
16. Cryns A.G., Gorey K.M., Goldstein M.Z. Effects of surgery on the mental of older persons. A meta-analytic review // J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.— 1990.— Vol. 3.— P. 184–191.
17. Cubrilo-Turek M., Roman Urek R., Turek S. Burnout Syndrome— Assessment of a Stressful Job among Intensive Care Staff // Collegium Antropologicum.— 2006.— Vol. 30, № 1.— P. 131–135.
18. Dealberto M.J., Pajot N., Courbon D., Alperovitch A. Breathing disorders during sleep and cognitive performance in an older community sample: the EVA Study // Journal of the American Geriatrics Society.— 1996.— Vol. 44.— P. 1287–1294.
19. Dietrich W.D., Busto R., Globus M.Y., Ginsberg M.D. Brain damage and temperature: cellular and molecular mechanisms // Adv. Neurol.— 1996.— Vol. 71.— P. 177–194.
20. Dijkhuizen R.M., Knollema S., van der Worp H.B. et al. Dynamics of cerebral tissue injury and perfusion after temporary hypoxia ischemia in the rat: evidence for region-specific sensitivity and delayed damage // Stroke.— 1998.— Vol. 29.— P. 695–704.
21. Dodds C., Allison J. Postoperative cognitive dysfunction in the elderly surgical patient // Brit. J. Anaesth.— 1998.— Vol. 81.— P. 449–462.

22. Duggleby W., Lander J. Cognitive status and postoperative pain: older adults // *Journal of Pain and Symptom Management*.— 1994.— Vol. 9.— P. 19–27.
23. Eckenhoff J.E., Compton J.R., Larson A., Davies R.M. Assessment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements // *Lancet*.— 1964.— Vol. 2.— P. 711–714.
24. Eifert S., Reichenspurner H., Pfefferkorn T. et al. Neurological and neuropsychological examination and outcome after use of an intra-aortic filter device during cardiac surgery // *Perfusion*.— 2003.— Vol. 18.— P. 55–60.
25. Engleman H.M., Cheshire K.E., Dean I.J., Douglas N.J. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome // *Thorax*.— 1993.— Vol. 48.— P. 911–914.
26. Engleman H.M., Martin S.E., Deary I.J., Douglas N.J. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome // *Lancet*.— 1994.— Vol. 343.— P. 572–575.
27. Flemons W.W., Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.— 1997.— Vol. 99.— P. 750–756.
28. Fong H.K., Sands L.P. and Leung J.M. The Role of Postoperative Analgesia in Delirium and Cognitive Decline in Elderly Patients: A Systematic Review // *Anesth. Analg.*— 2006.— Vol. 102.— P. 1255–1266.
29. Galanis D.J., Petrovitch H., Launer L.J. et al. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-American men. The Honolulu–Asia Aging Study // *American Journal of Epidemiology*.— 1997.— Vol. 145.— P. 507–515.
30. Gao L., Taha R., Gauvin D. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery // *Chest*.— 2005.— Vol. 128.— P. 3664–3670.
31. Ghoneim M.M., Hinrichs J.V., O'Hara M.W. et al. Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia // *Anesthesiology*.— 1988.— Vol. 69.— P. 507–515.
32. Gibson G.E., Pulsinelli W., Blass J.P., Duffy T.E. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia // *American Journal of Medicine*.— 1981.— Vol. 70.— P. 1247–1254.
33. Gold J.P., Charlson M.E., Williams-Russo P. et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1995.— Vol. 110.— P. 1302–1314.
34. Grigore A.M., Grocott H.P., Mathew J.P. et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery // *Anesth. Analg.*— 2002.— Vol. 94.— P. 4–10.
35. Gustafson Y., Berggren D., Brannstrom B. et al. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture // *J. Am. Geriatr. Soc.*— 1988.— Vol. 36.— P. 525–530.
36. Haan M.N., Shemanski L., William J., Jagust W.J. et al. The Role of APOE ϵ 4 in Modulating Effects of Other Risk Factors for Cognitive Decline in Elderly Persons // *JAMA*.— 1999.— Vol. 281, № 1.— P. 40–46.
37. Hanning C.D. Postoperative cognitive dysfunction // *British Journal of Anaesthesia*.— 2005.— Vol. 95, № 1.— P. 82–87.
38. Harris D.N., Oatridge A., Dob D. et al. Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass // *Anesthesiology*.— 1998.— Vol. 88.— P. 340–345.
39. Heller S., Frank K., Kornfeld D. et al. Psychological outcome following open-heart surgery // *Arch. Intern. Med.*— 1974.— Vol. 134.— P. 908–914.
40. Hernandez F., Brown J.R., Likosky D.S. et al. Neurocognitive Outcomes of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass: A Prospective Randomized Controlled Trial // *Ann. Thorac. Surg.*— 2007.— Vol. 84, № 6.— P. 1897–1903.
41. Heyer E.J., Sharma R., Winfree C.J. et al. Severe pain confounds neuropsychological test performance // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*— 2000.— Vol. 22.— P. 633–639.
42. Hill G.E. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass // *Int. Anesthesiol. Clin.*— 1996.— Vol. 34.— P. 95–108.
43. Ho P.M., Arciniegas D.B., Grigsby J., McCarthy M. et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery // *Ann. Thorac. Surg.*— 2004.— Vol. 77.— P. 597–603.
44. Hole A., Terjesen T., Breivik H. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*.— 1980.— Vol. 24.— P. 279–287.
45. Hudetz J.A., Iqbal Z., Gandhi S.D. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Patients with a History of Alcohol Abuse // *Anesthesiology*.— 2007.— Vol. 106.— P. 423–430.
46. Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction in Middle-aged Patients // *Anesthesiology*.— 2002.— Vol. 96.— P. 1351–1357.
47. Jones M.J.T., Piggott S.E., Vaughan R.S. et al. Cognitive and functional competence after anaesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement // *British Medical Journal*.— 1990.— Vol. 300.— P. 1683–1687.
48. Kalman S.H., Jensen A.G., Ekberg K., Eintrei C. Early and late recovery after major abdominal surgery. Comparison between propofol anaesthesia with and without nitrous oxide and isoflurane anaesthesia // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*.— 1993.— Vol. 37.— P. 730–736.
49. Kirino T., Brightman M.W., Oertel W.H. et al. Neuron-specific enolase as an index of neuronal regeneration and reinnervation // *The Journal of Neuroscience*.— 1983.— Vol. 3, № 5.— P. 915–923.

50. *Larson E.B., Kukull W.A., Buchner D., Reifler B.V.* Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons // *Ann. Intern. Med.*— 1987.— Vol. 107.— P. 169–173.
51. *Lindesay J.* The concept of delirium // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.*— 1999.— Vol. 10.— P. 310–315.
52. *Litaker D., Locala J., Franco K. et al.* Preoperative risk factors for postoperative delirium // *Gen. Hosp. Psychiatry.*— 2001.— Vol. 23.— P. 84–89.
53. *Liu Y., Wang D., Li L. et al.* The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *Anesthesia & Analgesia.*— 2009.— Vol. 109, № 4.— P. 1013–1022.
54. *Macha M., Yamazaki K., Gordon L.M. et al.* The vasoregulatory role of endothelium derived nitric oxide during pulsatile cardiopulmonary bypass // *ASAIO J.*— 1996.— Vol. 42.— P. 800–804.
55. *Marcantonio E., Goldman L., Mangione C. et al.* A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery // *JAMA.*— 1994.— Vol. 271.— P. 134–139.
56. *Marcantonio E.R., Flacker J.M., Michaels M., Resnick N.M.* Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture // *J. Am. Geriatr. Soc.*— 2000.— Vol. 48.— P. 618–624.
57. *Millar K., Asbury A.J., Murray G.D.* Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery // *British Journal of Anaesthesia.*— 2001.— Vol. 86, № 1.— P. 63–67.
58. *Moller J.T., Chitmans P., Rasmussen L.S. et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction // *Lancet.*— 1998.— Vol. 351.— P. 857–861.
59. *Moller J.T., Sennild I., Johannessen N.W. et al.* Perioperative monitoring with pulse oximetry and late post operative cognitive dysfunction // *British Journal of Anaesthesia.*— 1993.— Vol. 71.— P. 340–347.
60. *Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al.* Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery // *Anesthesiology.*— 2008.— Vol. 108.— P. 18–30.
61. *Morrison R.S., Magaziner J., Gilbert M. et al.* Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*— 2003.— Vol. 58.— P. 76–81.
62. *Motallebzadeh R., Bland J.M., Markus H.S. et al.* Neurocognitive Function and Cerebral Emboli: Randomized Study of On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery // *Ann. Thorac. Surg.*— 2007.— Vol. 83.— P. 475–482.
63. *Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A.* Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.*— 1995.— Vol. 59.— P. 1289–95.
64. *Murrin K.R., Nagarajan T.M.* Hyperventilation and psychometric testing // *Anaesthesia.*— 1974.— Vol. 29.— P. 50–58.
65. *Newman S.P.* Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.*— 1995.— Vol. 59.— P. 1351–1355.
66. *Newman M.F.* Open heart surgery and cognitive decline // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.*— 2007.— Vol. 74, № 1.— P. 52–55.
67. *Newman M.F., Croughwell N.D., Blumenthal J.A. et al.* Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass: association with postoperative cognitive dysfunction // *Circulation.*— 1994.— Vol. 90, № 2.— P. 243–249.
68. *Newman M.F., Grocott H.P., Mathew J.P. et al.* Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32, № 12.— P. 2874–2881.
69. *Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B. et al.* The Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators: Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344.— P. 395–402.
70. *Nielson W.R., Gelb A.W., Casey J.E. et al.* Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly // *Anesthesiology.*— 1990.— Vol. 73.— P. 1103–1109.
71. *Pisani M.A., Redlich C., McNicoll L. et al.* Underrecognition of Preexisting Cognitive Impairment by Physicians in Older ICU Patients // *Chest.*— 2003.— Vol. 124.— P. 2267–2274.
72. *Prior F.N., Chander P.* Air as a vaporizing gas. Cognitive functions in elderly patients undergoing anaesthesia // *British Journal of Anaesthesia.*— 1982.— Vol. 54.— P. 1207–1211.
73. *Prough D.S., Rogers A.T., Stump D.A. et al.* Cerebral blood flow decreases with time whereas oxygen consumption remains stable during hypothermic cardiopulmonary bypass in humans // *Anesth. Analg.*— 1991.— Vol. 72.— P. 161–168.
74. *Pugsley W., Klinger L., Paschalis C. et al.* The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning // *Stroke.*— 1994.— Vol. 25.— P. 1393–1399.
75. *Rasmussen L.S.* Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Adults // *Geriatrics & Aging.*— 2003.— Vol. 6, № 10.— P. 36–38.
76. *Rasmussen L.S., Christiansen M., Hansen P.B., Moller J.T.* Do blood levels of neuron specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? // *Acta Anaesthesiol. Scand.*— 1999.— Vol. 43.— P. 495–500.

77. Riis J., Lomholt B., Haxholdt O. et al. Immediate and long-term mental recovery from general versus epidural anaesthesia in elderly patients // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*.— 1983.— Vol. 27.— P. 44–49.
78. Roach G.W., Kanchuger M., Mangano C.M. et al. Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Bypass Surgery // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 335, № 25.— P. 1857–1863.
79. Rogers A.T., Stump D.A., Gravlee G.P. et al. Response of Cerebral Blood Flow to Phenylephrine Infusion during Hypothermic Cardiopulmonary Bypass: Influence of PaCO₂ Management // *Anesthesiology*.— 1988.— Vol. 69.— P. 547–551.
80. Rollason W.N., Robertson G.S., Cordiner C.M., Hall D.J. A comparison of mental function in relation to hypotensive anaesthesia and normotensive anaesthesia in the elderly // *British Journal of Anaesthesia*.— 1971.— Vol. 43.— P. 561–565.
81. Selnes O.A., Goldsborough M.A., Borowicz L.M. et al. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem // *Ann. Thorac. Surg.*— 1999.— Vol. 67.— P. 1669–1676.
82. Selnes O.A., Goldsborough M.A., Borowicz L.M. et al. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass // *Lancet*.— 1999.— Vol. 353.— P. 1601–1606.
83. Shroyer A.L., Grover F.L., Hattler B. et al. On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361.— P. 1827–1837.
84. Silverstein J.H., Steinmetz J., Reichenberg A. et al. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive Impairment // *Anesthesiology*.— 2007.— Vol. 106.— P. 431–435.
85. Smith C., Carter M., Sebel P., Yate P. Mental function after general anaesthesia for transurethral procedures // *British Journal of Anaesthesia*.— 1991.— Vol. 67.— P. 262–268.
86. Smith R.J., Roberts N.M., Rodgers R.J., Bennett S. Adverse cognitive effects of general anaesthesia in young and elderly patients // *International Clinical Psychopharmacology*.— 1986.— Vol. 1.— P. 253–259.
87. Sotaniemi K.A., Mononen H., Hokkanen T.E. Long-term cerebral outcome after open-heart surgery: a five-year neuropsychological follow-up study // *Stroke*.— 1986.— Vol. 17.— P. 410–416.
88. Sweet J.J., Finnin E., Wolfe P.W. et al. Absence of Cognitive Decline One Year After Coronary Bypass Surgery: Comparison to Nonsurgical and Healthy Controls // *Ann. Thorac. Surg.*— 2008.— Vol. 85.— P. 1571–1578.
89. Tardiff B.E., Newman M.F., Saunders A.M. et al. Preliminary Report of a Genetic Basis for Cognitive Decline After Cardiac Operations // *Ann. Thorac. Surg.*— 1997.— Vol. 64.— P. 715–720.
90. Valencia-Flores M., Bliwise D.L., Guilleminault C. et al. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.— 1996.— Vol. 18.— P. 197–210.
91. van Dijk D., Nierich A.P., Eefting F.D. et al. The Octopus Study: Rationale and Design of Two Randomized Trials on Medical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness of Bypass Surgery on the Beating Heart // *Controlled Clinical Trials*.— 2000.— Vol. 21, № 6.— P. 595–609.
92. van Dijk D., Jansen E.W.L., Hijman R. et al. Cognitive Outcome After Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized Trial // *JAMA*.— 2002.— Vol. 287, № 11.— P. 1405–1412.
93. van Dijk D., Moons K.G.M., Keizer A.M.A. et al. Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery // *Heart*.— 2004.— Vol. 90.— P. 431–434.
94. van Dijk D., Moons K.G.M., Nathoe H.M. et al. Cognitive Outcomes Five Years After Not Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *Ann. Thorac. Surg.*— 2008.— Vol. 85.— P. 60–64.
95. Wan S., LeClerc J.L., Vincent J.L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass // *Chest*.— 1997.— Vol. 112.— P. 676–692.
96. Wang M.J., Chiu I.S., Hsu C.M. et al. Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.*— 1996.— Vol. 61.— P. 651–656.
97. Williams-Russo P., Sharrock N.E., Mattis S. et al. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomised trial // *Journal of the American Medical Association*.— 1995.— Vol. 274.— P. 44–50.
98. Wollman S.B., Orkin L.R. Postoperative human reaction time and hypocarbia during anaesthesia // *British Journal of Anaesthesia*.— 1968.— Vol. 40.— P. 920–925.

УДК 616.12-089

Рецензент — профессор Ю.С.Александрович

адрес: Пантеева Ольга Николаевна - panteeva@rambler.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕХ РАЗЛИЧНЫХ МОНИТОРОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ГЛУБИНЫ СНА ВО ВРЕМЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

О.Н.Пантеева, Н.Ю.Александров, К.М.Лебединский, Г.Н.Васильева
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

EXPERIENCE WITH THREE DIFFERENT MONITORS OF DEPTH OF ANESTHESIA DURING CARDIO SURGERY

O.N.Panteeva, N.U.Alexandrov, K.M.Lebedinskiy, G.N.Vasilyeva
Medical Academy of Postgraduate Studies, St.Petersburg

© Коллектив авторов, 2011 г.

Цель исследования оценить возможность применения многофункциональной электрофизиологической системы «NicoletOne Monitor» (VIASYS, США), BIS-монитора (General Electric) и монитора слуховых вызванных потенциалов аерEX (Alfa-Impex Oy, Финляндия) для оценки глубины сна на фоне различных методик анестезии при кардиохирургических вмешательствах. У вошедших в исследование 84 пациентов использовали различные методики анестезии: внутривенная методика с использованием пропофола и фентанила, дормикума и фентанила, севофлюрана и фентанила, кетамина и фентанила. При этом «NicoletOne Monitor» зарекомендовал себя наиболее высокоточным инструментом оценки глубины сна, но при этом дорогостоящим и требующим участия специалиста электрофизиолога. Его преимущества могут быть максимально реализованы при проведении научно-исследовательской работы. Применение монитора слуховых вызванных потенциалов возможно при использовании наиболее широкого спектра различных методик анестезии, в том числе при внутривенной анестезии кетамином. Однако для окончательного вывода о предпочтении одного монитора перед другим в зависимости от вида анестезии необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: глубина анестезии, незапланированное пробуждение, «NicoletOne Monitor», BIS-монитор, монитор слуховых вызванных потенциалов.

The goal of the study is to evaluate the suitability of multifunctional electrophysiological system «NicoletOne Monitor» (VIASYS, USA), BIS-monitor (General Electric) and monitor of auditory evoked potentials аерEX (Alfa-Impex Oy, Finland) for evaluation of depth of sleep while using different anesthesia methods during surgery on cardiac patients. A few different anesthesia methods were used on 84 patients that took part in the study: intravenous methods using propofol and fentanyl, dormikum and fentanyl, ketamin and fentanyl, and a combined method using sevofluran and fentanyl. «NicoletOne Monitor» demonstrated the qualities of the most precise instrument for monitoring depth of sleep, albeit expensive and one that requires an electrophysiologist to operate. The advantages of this instrument can be most fully exercised while performing a scientific study. Monitor of auditory evoked potentials can be utilized with the widest set of anesthesia methods, including intravenous anesthesia using ketamin. Still, additional research is required to make a final conclusion about advantages of a certain monitor while using a certain anesthesia method.

Key words: anesthesia depth, awareness, «NicoletOne Monitor», BIS-monitor, monitor of auditory evoked potentials.

Актуальность проблемы. Разработка методов оценки глубины анестезии, ее мониторинга, в том числе при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК), на сегодняшний день не прекращается и остается актуальной [3].

Существующие мониторы глубины анестезии имеют много недостатков: так, монитор биспектрального индекса (BIS) невозможно использовать во время анестезии кетамином в связи со

свойством кетамина вызывать картину возбуждения на ЭЭГ [8]; результаты BIS некорректны при повышении или понижении температуры тела [12, 7], при использовании эпинефрина [19]; закись азота не вызывает изменений показателей BIS при концентрации менее 50%. Монитор слуховых вызванных потенциалов плохо прогнозирует появление двигательной реакции на болевые стимулы [9]. Из общих недостатков можно отметить зависимость результатов от вы-

сокого импеданса (сопротивления) электродов, электрических помех в операционной, электрической активности лицевых мышц.

Цель исследования: Оценить возможность применения многофункциональной электрофизиологической системы «NicoletOne Monitor» (VIASYS, США), BIS-монитора (General Electric) и монитора слуховых вызванных потенциалов аерEX (Alfa-Impex Oy, Финляндия) для оценки глубины сна на фоне различных методик анестезии при оперативных вмешательствах у пациентов кардиохирургического профиля.

Материал и методы. Всего обследовано 100 пациентов, в сравнительный анализ включены 84 человека (средний возраст $55,9 \pm 1,5$ лет), из них 29 (32,8%) женщин и 55 (67,2%) мужчин. Длительность ИК составила $119 \pm 7,3$ мин, время пережатия аорты $81,4 \pm 4,6$ мин, оценка риска по шкале EuroScore $4,6 \pm 0,3$ баллов, прогнозируемая летальность по шкале EuroScore $5,1 \pm 0,7\%$. В исследование были включены пациенты, которым проводились оперативные вмешательства на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК), лишь два пациента были оперированы без использования АИК (на работающем сердце).

В выборку включили пациентов с умеренной или высокой степенью анестезиологического риска, т.е. III–IV классов физиологического со-

стояния использовали 10 мг мидазолама (дормикум), анестезию поддерживали постоянной инфузией мидазолама со скоростью $0,1 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{ч}^{-1}$.

3. Внутривенная анестезия кетамин, фентанилом, миоплегия ардуаном. Для индукции использовали кетамин $2\text{--}3 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$, анестезию поддерживали постоянной инфузией кетамина в темпе $2 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{ч}^{-1}$.

4. Ингаляционная анестезия севофлураном с анальгезией фентанилом, миоплегией ардуаном. Для индукции использовали 10 мг мидазолама, в дальнейшем анестезию поддерживали ингаляцией севофлурана $2\text{--}2,5$ об. %.

Во всех случаях интубация трахеи осуществлялась на фоне миоплегии ардуаном, ИВЛ — аппаратом «Fabius» (Dräger, Германия) кислородо-воздушной смесью. Анальгезию поддерживали фракционным введением фентанила, общая доза которого за время операции составила $0,018\text{--}0,022 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$. Искусственное кровообращение осуществляли аппаратом «Jostra HL-20» (Jostra, Германия) с использованием оксигенатора «Affinity» (Medtronic, США) с первичным объемом заполнения экстракорпорального контура 1600 мл.

Распределение пациентов по характеру анестезии и способу контроля глубины сна представлены в таблице.

С учетом того, что наряду с гемодилюцией, связанной с началом искусственного кровообра-

Таблица

Распределение пациентов по виду анестезии и способу контроля уровня глубины сна

Вид анестезии	Количество пациентов	Способ контроля глубины сна
Внутривенная анестезия на основе пропофола, фентанила, ардуана I группа	29	«NicoletOne Monitor»
Внутривенная анестезия на основе пропофола, фентанила, ардуана с коррекцией дозы гипнотика в АИК — II группа	35	«NicoletOne Monitor»
Внутривенная анестезия на основе пропофола, фентанила, ардуана — III группа	10	BIS — монитор аерEX
Внутривенная анестезия на основе дормикума, фентанила, ардуана — IV группа	5	BIS — монитор аерEX
Ингаляционная анестезия севофлураном с фентанилом, ардуаном — V группа	4	BIS — монитор аерEX
Внутривенная анестезия на основе кетамина, фентанила, ардуана — VI группа	1	аерEX
Всего	84	

стояния Американского общества анестезиологов (ASA). Анестезию проводили по одной из стандартных методик, используемых в клинике:

1. Внутривенная анестезия пропофолом, фентанилом, миоплегия ардуаном. Для индукции применяли пропофол в дозе $2 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$, фентанил — $0,007 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1}$. В дальнейшем анестезию поддерживали постоянной инфузией пропофола со скоростью $4\text{--}5 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{ч}^{-1}$.

2. Внутривенная анестезия мидазоламом, фентанилом, миоплегия ардуаном. Для индук-

ции, происходит разведение и гипнотика, у пациентов одной из групп дополнительно в состав среды первичного заполнения АИК вводили гипнотик из расчета его целевой плазменной концентрации ($7,5 \text{ мг} \times \text{л}^{-1}$), что составило $1,2 \text{ мл } 1\%$ раствора пропофола.

Динамика уровня глубины сна у пациентов I и II групп оценивалась с помощью электрофизиологической системы «NicoletOne Monitor». Регистрация осуществлялась с помощью чашечковых ЭЭГ-электродов. Активные электроды рас-

полагались в точках Fp1, Fp2, C3, C4, с референ-том на точке Fz (по системе 10–20). Для каждого отведения вычисляли по два производных — 95% частоты спектрального края (SEF) и спектральную энтропию (SEM).

У одного пациента мы использовали внутривенную методику анестезии кетамин, а контроль степени глубины сна осуществляли только с помощью монитора слуховых вызванных потенциалов — аерEX. Такое малое количество пациентов объясняется тем, что кетамин редко используется в кардиоанестезиологии из-за выраженного влияния на гемодинамику.

У пациентов III, IV и V групп контроль глубины сна осуществляли одновременно двумя мониторами — аерEX и BIS.

При всех способах мониторингирования глубины сна данные фиксировались в нескольких точках: до индукции, непосредственно перед подключением аппарата искусственного кровообращения (эти данные принимались за исходные), затем в течение первых 10 мин ИК, каждые 10 мин на этапе охлаждения, на этапе достижения целевой температуры, каждые 10 мин на этапе согревания, и через 10 мин после окончания ИК. У пациентов без использования искусственного кровообращения (ИК) показатели мониторов глубины сна фиксировались в 10 точках на основных этапах операции.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с помощью пакета программ STATISTICA 5.5. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных сравнение качественных характеристик (пол, оценка динамики глубины анестезии, летальность) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера. Анализ количественных показателей (возраст, вес, активность ЦНС, абсолютные и относительные изменения частоты спектрального края и т.п.) выполнялся с использованием критериев Манна-Уитни, медианного χ^2 и процедур модуля ANOVA [1]. Статистический анализ проводился только среди пациентов I и II групп. У пациентов остальных групп статистический анализ не проводился из-за малого размера выборки, что позволяет в этих группах говорить только о наблюдаемых тенденциях.

Результаты исследования. Полученные результаты показывают, что уровень глубины сна изменяется в течение анестезии, причем у пациентов II группы, где пациенты получали дополнительную дозу гипнотика в объем первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения (АИК), а мониторинг глубины сна осуществляли с помощью электрофизиологической системы «NicoletOne Monitor», влияние искусственного

кровообращения (ИК) на глубину сна оказалось наименьшим ($p < 0,001$), что показано на рис. 1.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что показания двух мониторов — аерEX и BIS —

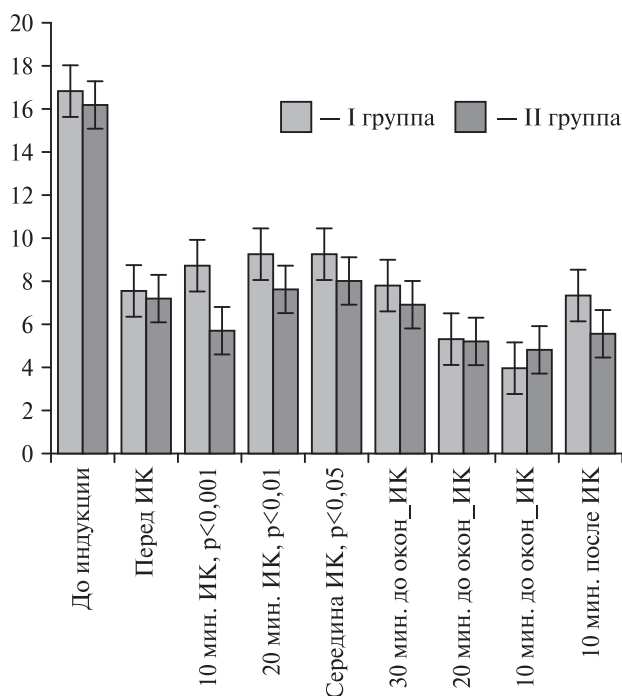


Рис. 1. Динамика частоты спектрального края на разных этапах оперативного вмешательства. Контроль глубины сна с помощью «NicoletOne Monitor».

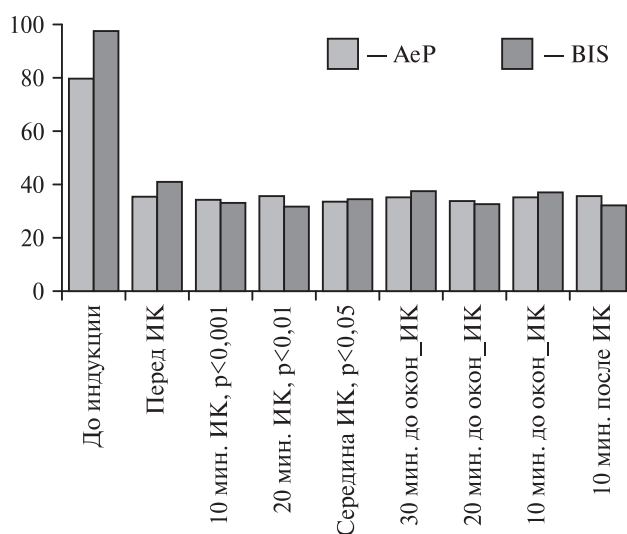


Рис. 2. Динамика глубины сна у пациентов III группы при анестезии пропофолом по данным мониторов аерEX и BIS на разных этапах оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения.

максимально близки друг к другу. Но, тем не менее, аерEX отметил начало ИК едва заметным уменьшением глубины сна, а показатель BIS, напротив, снизился с началом ИК, что свидетельствует об увеличении глубины сна. При этом

данные, зафиксированные до начала индукции на двух мониторах, отличались, и у BIS-монитора были изначально выше.

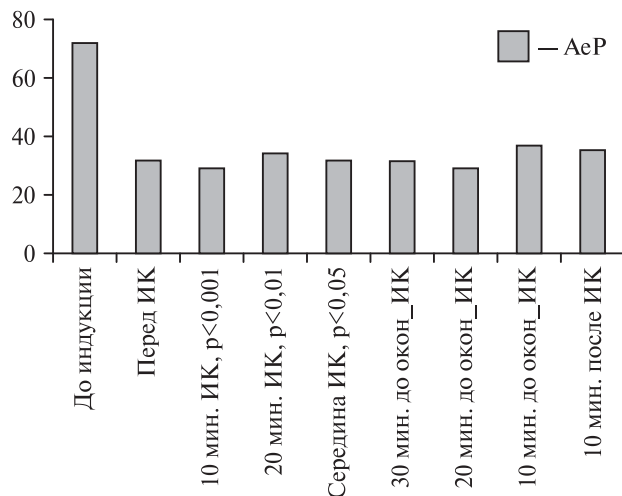


Рис. 3. Динамика глубины сна у пациентов VI группы при анестезии кетаминотом по данным монитора аерЕХ на разных этапах оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения.

Как видно из рис. 3, при использовании аерЕХ в качестве монитора глубины сна при кетаминотом наркозе, показатели глубины сна были стабильны в течение всего времени оперативного вмешательства. Это соответствовало наблюдаемой клинической картине глубины сна.

Одновременное использование аерЕХ и BIS-мониторов показали отличающиеся данные при анестезии севофлураном и мидазоламом, и сходные результаты при использовании пропофола. При анестезии севораном BIS монитор быстрее реагировал на изменение глубины сна и показывал большую глубину сна в сравнении с данными аерЕХ, что отражено на рис. 5. При моноанестезии дормикомом BIS-монитор регистрировал более значимое уменьшение глубины сна при начале ИК, и его данные свидетельствовали о более поверхностном сне пациентов, чем показатели аерЕХ — рис. 4.

Обсуждение. Электрофизиологическая система «NicoletOne Monitor» позволила зафиксировать динамику глубины анестезии с началом ИК. В частности, было отмечено снижение глубины сна у пациентов I группы с началом ИК, в то время как среди пациентов II группы количество таких наблюдений оказалось достоверно меньшим. Это подтверждает дилуционный механизм уменьшения глубины сна при начале ИК (см. рис. 1). Несмотря на то, что дополнительная доза гипнотика, добавляемая в прайминг АИК, была достаточно мала (1,2 мл 1% раствора пропофола, что меньше обычно применяемых болюсных доз препарата) — используемый вариант мониторинга

позволил выявить разницу в степени глубины сна между пациентами I и II групп, которая оказалась высокодостоверной ($p < 0,001$). Таким образом, как и многие другие исследователи [6, 13, 17], мы получили подтверждение того факта, что использование АИК является фактором риска непреднамеренного восстановления сознания (НВС).

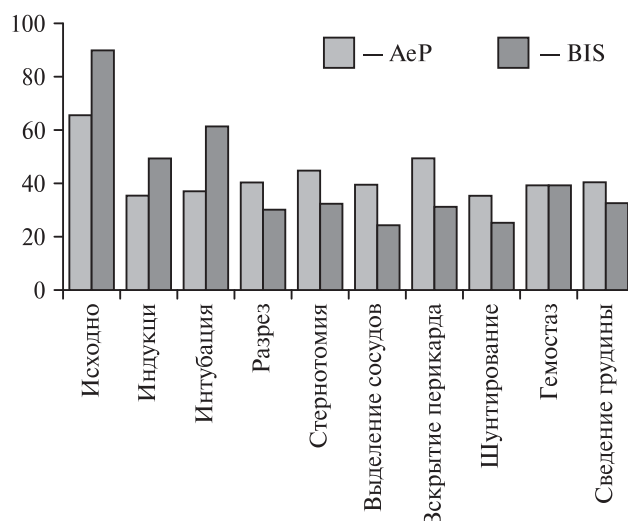


Рис. 5. Динамика глубины сна у пациентов V группы при ингаляционной анестезии севораном по данным мониторов аерЕХ и BIS на разных этапах оперативного вмешательства без использования искусственного кровообращения. Для индукции использовали дормиком, после интубации ингаляция севорана.

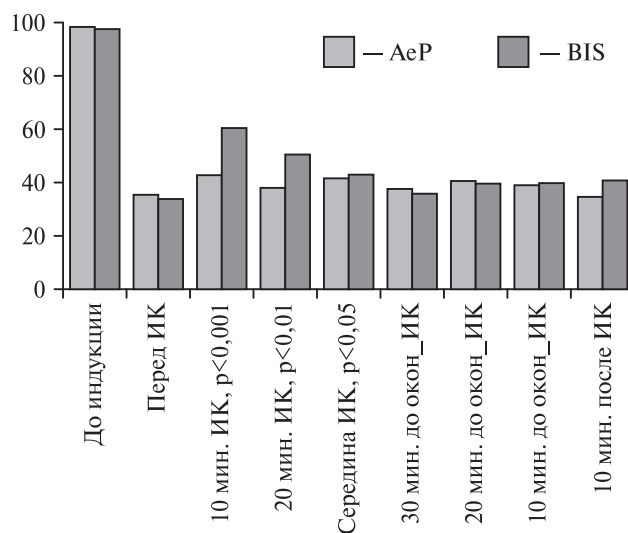


Рис. 4. Динамика глубины сна у пациентов IV группы при анестезии дормикомом по данным мониторов аерЕХ и BIS на разных этапах оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения.

Вопрос, однако, заключается в клинической значимости полученных нами результатов, так как на сегодняшний день сохраняется много раз-

ногласий по поводу необходимости и методов оценки глубины сна [2, 5, 16].

Первоначально мониторы того класса, к которому относится «NicoletOne Monitor», были разработаны с целью динамической оценки активности мозга у пациентов палат неврологической реанимации. Они позволяют записывать полноценную нативную ЭЭГ — до 16 каналов, а также до нескольких десятков ее производных (частотных, амплитудных, спектральных и т.д.). Достоинством таких систем является возможность оценивать сразу несколько производных ЭЭГ, а также одновременная оценка качества исходного сигнала с помощью полноценной нативной ЭЭГ. Именно поэтому из исследования были исключены 20% пациентов, т.к. анализ нативной ЭЭГ позволил выявить артефакты, которые не были заметны по записи трендов.

Для сравнительного анализа мы использовали разные методики анестезии у девятнадцати пациентов, контролируя глубину их сна одновременно двумя мониторами: аерЕХ и BIS. В результате было выявлено, что при внутривенной анестезии на основе пропофола оба монитора показывают сходные значения глубины сна (см. рис. 2). Ни один из них не зафиксировал существенного уменьшения глубины сна и с началом ИК. В то же время, показатели аерЕХ все-таки незначительно повысились при начале ИК, что позволяет говорить о тенденции к уменьшению глубины сна, в то время как BIS-монитор показывал стабильный уровень глубины сна. Учитывая, что исходные показатели BIS-монитора были выше, мы можем предположить, что при использовании пропофола возможна трактовка данных обоих мониторов как взаимозаменяемых, т.е. полученные результаты сопоставимы между собой.

При внутривенной анестезии на основе мидазолама (IV группа) оба монитора показали уменьшение степени глубины сна при начале ИК, но данные BIS-монитора свидетельствовали о более значимом уменьшении глубины сна (см. рис. 4). Это, возможно, свидетельствует о большей динамичности данных BIS-мониторинга на фоне анестезии мидазоламом.

При использовании севофлурана было отмечено, что показатели BIS-монитора говорят о большей глубине сна, чем данные аерЕХ. О достоверности полученных результатов судить не представляется возможным из-за малого размера выборки. Однако можно предположить, что в зависимости от вида анестезии для контроля глубины сна следует выбирать разные мониторы.

Так, общеизвестно, что использование BIS-монитора невозможно при использовании кетамин [8]. По нашим впечатлениям, при этом виде анестезии вполне возможно использовать

аерЕХ, так как его показатели не расходились с наблюдаемой нами клинической картиной глубины сна (см. рис. 3). Это находит подтверждение и в других научных публикациях [21].

При ингаляционной анестезии севофлураном мы отметили меньшую глубину сна по данным монитора аерЕХ, а во время индукции мидазоламом, напротив, — мониторинг BIS свидетельствовал о меньшей глубине сна (см. рис. 5).

На основании вышеизложенного складывается впечатление, что оценка уровня глубины сна пациентов существенно зависит от уровня и характера мониторинга, что находит отражение в многочисленных научных публикациях. Например, частота такого осложнения как НВС сильно варьирует, составляя от 0,0068 до 25% [15, 20]. Наиболее часто, однако, по результатам американских, европейских и австралийских исследователей, приводятся цифры 0,1–0,3% [10, 14, 18]. Более высокие цифры встречаемости НВС получены при использовании одновременно нескольких мониторов глубины анестезии [15], что свидетельствует о меньшей достоверности показателей одного монитора по сравнению с показателями сразу нескольких мониторов.

В то же время, с помощью только электрофизиологической системы «NicoletOne Monitor» нам удалось показать влияние гемодилюции на уровень глубины сна. Благодаря высокой точности системы, мы смогли подтвердить, что в генезе НВС принимают участие множество факторов, что совпадает с мнением других исследователей [4, 6, 11, 17, 18, 22]. Можно, однако, предположить, что «NicoletOne Monitor» обладает гораздо большей чувствительностью и специфичностью, чем это необходимо для контроля уровня глубины сна в операционной.

«NicoletOne Monitor» относится к аппаратам экспертного уровня и, обладая высокой чувствительностью, дает преимущества для использования в научно-исследовательской работе. Продолжением достоинств аппарата, однако, становятся его недостатки. Прежде всего, это необходимость более квалифицированной оценки с привлечением специалиста — электрофизиолога, а также высокая стоимость.

Зная о желании клиницистов иметь в руках простой и одновременно точный инструмент, мы можем сказать, что использованный нами монитор слуховых вызванных потенциалов — аерЕХ — пожалуй, в большей степени удовлетворяет этим требованиям. Он представляет собой компактное устройство, которое удобно разместить недалеко от пациента. Прибор прост в использовании, на его подключение требуется 1–2 минуты. Этот монитор можно использовать при анестезии кетамин, что добавляет преимуществ, в частности, перед более широко распро-

страненными мониторами BIS. С учетом того, что степень угнетения сознания определяется способностью переработки афферентного потока, а не просто уровнем спонтанной биоэлектрической активности нейронов, использование монитора аерЕХ более логично при данном виде анестезии.

Разработчики монитора аерЕХ предусмотрели возможность накопления полученных данных на внешних электронных носителях, что также позволяет проводить ретроспективный анализ динамики глубины анестезии. Отсутствие необходимости обязательного участия специалиста-электрофизиолога, а также невысокая стоимость монитора — дополнительные преимущества.

Кроме того, надо отметить субъективную реакцию пациентов при использовании монитора аерЕХ. Подключение монитора происходило до начала индукции анестезии, а, следовательно, пациенты были в сознании. Практически всех больных интересовало, что за звуковой сигнал они слышат и зачем он нужен. Узнав, что это монитор глубины сна, который контролирует «качество наркоза», пациенты получали дополнительную уверенность в положительном исходе предстоящего вмешательства, и, кроме того, это повышало рейтинг специальности и конкретно анестезиолога в глазах пациентов.

И все же, ни анализ современной научной литературы, ни собственный опыт использования разных мониторов для контроля уровня глубины сна пока не позволяют указать «идеальный» монитор, что подчеркивает необходимость продолжения исследований в этой области.

Выводы.

1. Электрофизиологическая система «Nicolet-One Monitor» (VIASYS) сложна и обладает излишней чувствительностью для мониторинга глубины сна в руках анестезиолога; ее преимущества могут быть максимально реализованы при проведении научно-исследовательской работы.

2. Добавление в объем первичного заполнения АИК дозы пропофола, рассчитанной по целевой концентрации препарата в плазме крови, позволяет обеспечить достоверно большую стабильность глубины сна пациента, что подтверждает дилуционный механизм уменьшения глубины сна в момент начала ИК.

3. Применение монитора аерЕХ возможно при использовании наиболее широкого спектра различных методик анестезии, в том числе при внутривенной анестезии кетаминном.

4. Для окончательного вывода о предпочтении одного монитора перед другим в зависимости от вида анестезии необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реброва О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». — Москва, Медиа Сфера, 2002. — 380 С.
2. 2008 International Standards for a Safe Practice of Anaesthesia. [Электронный ресурс], World Federation of Societies of Anaesthesiologists. — Режим доступа: <http://anaesthesiologists.org/en/safety/2008-international-standards-for-a-safe-practice-of-anaesthesia.html>. — Проведено 16.12.2009.
3. Bruhn J., Myles P.S., Sneyd R., Struys M.M. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated. What's next? // Br. J. Anaesth. — 2006. — Vol. 97 (1). — P. 85–94.
4. Deepak K., Tempe et al. Awareness During Cardiac Surgery // The Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia. — 2006. — Vol. 13 (2). — P. 214–219.
5. Ekman A., Lindholm M.L., Lennmarken C. et al. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring // Acta Anaesthesiol. Scand. — 2004. — Vol. 48. — P. 20–26.
6. Ghoneim M.M. Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. — 2007. — Vol. 21 (3). — P. 327–343.
7. Grocott H.P. False increase BIS values with forced-air head warming // Anesth Analg. — 2003. — Vol. 96. — P. 1230.
8. Hans P., Dewandre P.Y., Brichant J.F., Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia // Br J Anaesth. — 2005. — Vol. 94. — P. 336–340.
9. Kochs E., Kalman C.J., Thornton C. et al. Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anaesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anaesthesia // Anesth Analg. — 1999. — Vol. 88. — P. 1412–1417.
10. Lennmarken C., Sandin R. Neuromonitoring for Awareness During Surgery // Lancet. — 2004. — Vol. 363 (9423). — P. 1747–1748.
11. Liu E.H., Dhara S.S. Monitoring oxygenator expiratory isoflurane concentrations and the bispectral index to guide isoflurane requirements during cardiopulmonary bypass // J. Cardiothorac Vasc. Anesth. — 2005. — Vol. 19 (4). — P. 485–487.
12. Mychaskiw G., Heath B.J., Eichhorn J.H. Falsely elevated bispectral index during deep hypothermic circulatory arrest // Br J Anaesth. — 2000. — Vol. 85. — P. 798–800.
13. Myles P.S., Leslie K., McNeil J. et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomized controlled trial // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 1757–1763.

14. *Osterman J.E., Hopper J. et al.* Awareness under Anesthesia and the Development of Posttraumatic Stress Disorder // *Gen. Hosp. Psychiatry.*— 2001.— V. 23 (4).— P. 198–204.
15. *Pollard R.J., Coyle J.P., Gilbert R.L., Beck J.E.* Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data // *Anesthesiology.*— 2007.— V. 106. (2).— P. 269–274.
16. *Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness* // *Anesthesiology.*— 2006.— Vol. 104.— P. 847–864.
17. *Rungreungvanich M., Thienthong S., Charuluxananan S. et al.* Predictors of intra-operative recall of awareness: Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study): a case-control study // *J. Med. Assoc. Thai.*— 2007.— Vol. 90 (8).— P. 1551–1557.
18. *Sebel P.S., Bowdle T.A. et al.* The Incidence of Awareness During Anesthesia: A Multicenter United States Study // *Anesth. Analg.*— 2004.— Vol. 99 (3).— P. 833–839.
19. *Shin H.W., Ban Y.J., Lee H.W. et al.* Arousal with IV epinephrine depends on the depth of anesthesia // *Can J Anaesth.*— 2004.— Vol. 51.— P. 880–885.
20. *Tiren C., Anderson R.E., Barr G. et al.* Clinical comparison of three different anaesthetic depth monitors during cardiopulmonary bypass // *Anaesthesia.*— 2005.— Vol. 60 (2).— P. 189–193.
21. *Vereecke H.E., Struys M.M., Mortier E.P.* A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia // *Anaesthesia.*— 2003.— Vol. 58 (10).— P. 957–961.
22. *Ye Z., Guo Q.L., Zheng H.* Investigation and analysis of the incidence of awareness during general anesthesia // *J. Cent. South. Univ. (Med Sci).*— 2008.— Vol. 33 (6).— P. 0533–0504.

УДК 616-036-053.2

Рецензент — профессор В.И.Гордеев

адрес: Александрович Юрий Станиславович — jalex1963@mail.ru

ОКАЗАНИЕ РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

Ю.С.Александрович, В.И.Орел, В.В.Копылов, К.В.Пшениснов, В.В.Андреев

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

THE ORGANIZATION OF INTENSIVE CARE FOR CHILDREN IN MEGALOPOLIS

Y.S.Alexandrovich, V.I.Orel, V.V.Kopylov, K.V.Pshenisnov, V.V.Andreev

St.Petersburg State Paediatric Medical Academy, St.Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Статья посвящена основным аспектам организации реанимационной помощи детям в условиях мегаполиса. Рассматриваются ключевые факторы, влияющие на показатели работы педиатрических отделений анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), подчеркивается актуальность и необходимость стандартизации оценки состояния пациентов и лечебно-диагностических мероприятий. Установлена гетерогенность педиатрических ОАРИТ, что обусловлено профилизацией стационара и различной степенью тяжести пациентов. При оценке эффективности работы педиатрических ОАРИТ обосновывается необходимость анализа профиля и тяжести состояния пациентов в ОАРИТ, поскольку только количественные показатели не являются истинным отражением эффективности деятельности педиатрических ОАРИТ.

Ключевые слова: педиатрические отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, дети, критическое состояние, организация реанимационной помощи детям

The article deals with basic aspects of the organization of intensive care for children in the metropolis. The key factors affecting the performance of paediatric anaesthesiology and intensive care units (PICU) are examined, highlights the urgency and the need to standardize assessment of patients and the therapeutic and diagnostic activities. It was established heterogeneity of paediatric ICU, due to specialization of hospitals and varying degrees of severity of patients. In evaluating of the effectiveness of paediatric ICU justifies the need to analyse the profile and severity of the condition of patients in PICU because only quantitative indicators are not a true reflection of the effectiveness of paediatric ICU.

Key words: paediatric department of anaesthesiology, intensive care, children, critical state, the organization of intensive care for children.

Введение. Педиатрическая реаниматология и интенсивная терапия является одной из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, основной задачей которой является поддержание и восстановление жизненно важных функций организма ребенка. В мире в последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа педиатрических реанимационных коек, однако, это связано не только с увеличением числа детского населения, но и с рядом других факторов, которые в настоящее время неясны [5, 6]. В большинстве стран мира коечный фонд стационаров не менее чем на 7–10% представлен реанимационными койками. Такой принцип распределения коечного фонда позволяет оказывать высококачественную и своевременную реанимационную помощь всем пациентам

в критическом состоянии [1, 2, 3]. Кроме этого, одной из особенностей ОАРИТ является высокий уровень оснащенности, независимо от общих характеристик стационара, что обусловлено внедрением передовых технологий в медицинскую практику, необходимых для качественного оказания медицинской помощи при различных критических состояниях [4].

Использование указанных принципов распределения коечного фонда, оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии и эффективная кадровая политика позволили во многих странах мира значительно сократить смертность. Но при попытке использовать хорошо зарекомендовавший себя мировой опыт возникает проблема отсутствия исследований, посвященных оценке эффективности деятельности отечественных пе-

диатрических ОРИТ. Отсутствует единая форма отчета о работе таких отделений, которая позволила бы сравнить их эффективность, например, в разных регионах, а также не предложены объективные критерии оценки эффективности.

Сложность разработки единых критериев оценки обусловлена разнонаправленностью профилей стационаров и ОРИТ, оказывающих помощь детям. Но, при этом, без стандартизации вариантов оценки деятельности педиатрических отделений реанимации невозможно планирование потребности в койках, оснащенности и кадрах, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования. На основании анализа деятельности педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии установить основные факторы, влияющие на качество оказания медицинской помощи детям в критическом состоянии.

Материалы и методы исследования. В качестве базы исследования были взяты все стационары города Санкт-Петербурга, оказывающие помощь детям в критическом состоянии. Общая характеристика стационаров представлена в табл. 1.

Всего в городе развернуто 16 отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, в которых имеется 166 коек, среди которых

ний день количество детей в г. Санкт-Петербурге составляет 658,9 тысяч человек.

Кроме указанных отделений реанимации и интенсивной терапии помощь детям в критическом состоянии оказывают в ОРИТ взрослых клиник, которые имеют койки для пациентов детского возраста. В частности, реанимационная помощь детям оказывается в структурном подразделении Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова институте детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой (12 коек ОРИТ) и в отделении онкологии, гематологии с применением интенсивной химиотерапии на базе городской больницы № 31 (6 коек ОРИТ). Также реанимационная помощь детям оказывается в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова и в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. профессора А.Л.Поленова.

С целью оценки эффективности деятельности педиатрических ОАРИТ оценивали показатели лечебной деятельности, уровень оснащенности и штатный состав отделений. При проведении анализа не учитывали показатели, отражающие деятельность неонатальных ОРИТ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных средств паке-

Таблица 1

Характеристика стационаров г. Санкт-Петербурга, оказывающих помощь детям в критическом состоянии

Стационар	Количество коек	Общее количество коек в ОАРИТ	% коек ОАРИТ к коечному фонду стационара
ДГБ №1	600	43	7,1
ДГБ № 2 Св. Марии Магдалины	342	6	1,75
ДГБ № 4 Св. Ольги	370	12	3,8
ДГКБ № 5 им. Н.Ф.Филатова	650	15	2,3
ДГБ № 22	315	10	3,2
Клиника СПбГПМА	815	17	2,1
Клиника ФГУ НИДОИ им. Г.И.Турнера	440	12	2,7
Клиника ФГУ НИИДИ	350	12	3,4
ОДКБ	385	12	3,1
Всего	4267	166	3,8

семьдесят две (43,4%) койки предусмотрены для оказания помощи детям старше одного месяца, 66 (39,75%) — для новорожденных и 16 (9,6%) — для оказания специализированной помощи (кардиореанимация, травматология и ортопедия). Следует отметить, что число реанимационных коек в стационарах, оказывающих экстренную помощь детям, составляет всего 3,8% от общего коечного фонда стационара, в то время как численность детского населения в г. Санкт-Петербурге и потребность в оказании реанимационной помощи неуклонно растут. На сегодняш-

та STATISTICA v. 6.0. Исходя из того, что большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, анализ достоверности различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики (U-тест Манна-Уитни и критерий Вилкоксона). За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На основании проведенного исследования было установлено, что решающим фактором, определяющим эффективность работы педиатрических

ОАРИТ является характеристика стационара в целом и характер оказываемой медицинской помощи, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 2.

В частности, из таблицы следует, что максимальное число пациентов, поступивших в стационар за год, было в детской городской больнице № 5 им. Н.Ф.Филатова и клинике Санкт-Петербур-

В табл. 3 показано, что наибольший спектр высококвалифицированной и специализированной медицинской помощи оказывается в Детской городской клинической больнице № 5, клинической больнице СПбГПМА и ДГБ № 1.

Эти стационары оказывают помощь детям при критических состояниях любой этиологии, что послужило основанием для более детального

Таблица 2

Общая характеристика стационаров, оказывающих помощь детям старше 1 месяца

Лечебно-профилактическое учреждение	Общее количество коек в стационаре	Количество коек хирургического профиля	Количество хирургических отделений	Количество детей, поступивших в стационар за год
ДГБ № 1	600	125	7	22689
ДГБ № 2	342	151	3	13001
ДГБ № 5	650	339	9	33698
ДГБ № 22	315	115	2	9912
СПбГПМА	815	300	6	20724

бургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГПМА), которое составило 33 698 и 20 724 пациентов соответственно, причем число детей в ДГБ № 5 превысило показатели клиники СПбГПМА на 40%, что явилось статистически значимым ($p < 0,05$).

Вероятнее всего, это связано с тем, что в Детской городской больнице № 5 оказывается круглосуточная помощь практически при всех критических состояниях, независимо от профиля патологии, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 3. Кроме этого, одной из осо-

анализа работы указанных отделений. Результаты анализа представлены в табл. 4.

В табл. 4 показано, что, несмотря на постоянное количество коек в ОРИТ, число пациентов, нуждающихся в оказании реанимационной помощи, из года в год неуклонно растет. В частности, если в 2007 году в ОРИТ СПбГПМА поступило всего лишь 616 пациентов, то в 2009 году их количество составило 745, что превысило показатели 2007 года на 18%. Аналогичная ситуация характерна и для ОРИТ ДГБ № 1, где количество пациентов 2009 года превысило показатели пре-

Таблица 3

Характеристика стационаров в зависимости от профиля патологии

ЛПУ	Профилирующие потоки пациентов
ДГБ № 1	Неонатология, комбустиология, кардиология, онкогематология, травматология, урология, нефрология, неврология, эндокринология
ДГБ № 2	Травматология, кардиология, аллергология
ДГБ № 3	Инфекционная патология
ДГБ № 4	Оториноларингология, пульмонология, неврология, неонатология
ДГБ № 5	Инфекционные заболевания, микст-патология (хирургия + инфекция), оториноларингология, травматология, гинекология, токсикология, нейрохирургия, челюстно-лицевая хирургия, офтальмология
ДГБ № 22	Травматология
СПбГПМА	Ангиохирургия, оториноларингология, урология, нефрология, микрохирургии глаза, ортопедия
НИИДИ	Инфекционные заболевания, нейроинфекция

бенностей ДГБ № 5 является то, что 339 (52%) из 650 коек предусмотрено для пациентов хирургического профиля.

Существенное влияние на эффективность деятельности педиатрических ОАРИТ оказывает профиль патологии, явившейся причиной развития критического состояния (табл. 3).

дыдущих лет на 19%. Все выявленные изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При этом следует отметить, что показатели летальности в указанных отделениях на протяжении нескольких лет остаются достаточно стабильными и не превышают 3,5%, причем минимальные показатели летальности характерны для

Таблица 4

Основные показатели деятельности педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии

Характеристика	СПБГПМА			ДГБ № 5			ДГБ № 1		
	2007	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
Количество коек в ОРИТ		12			15			15	
Количество пациентов, поступивших в ОРИТ	616	671	745	1042	1056	1016	940	1001	1157
Количество пациентов, умерших в ОРИТ	5	13	11	28	29	29	27	25	25
Летальность, %	0,86	1,9	1,5	2,4	2,7	2,95	2,9	2,5	3,4
Фактически койко-дней	2178	2502	2694	2424	2179	2199	3754	3756	3876
Фактическая работа койки	181,5	208,5	224,5	161,6	145,3	146,6	—	—	246
Средний койко-день	3,75	3,77	3,62	2,2	2,1	2,2	4,0	3,8	3,4
Оборот койки	48,46	55,29	62,08	73,5	70,5	67,8	60	67	77,2

клиники СПБГПМА. Максимальная летальность характерна для ОРИТ ДГБ № 5.

Также мы провели анализ возрастной структуры пациентов и степени тяжести их состояния в трех изучаемых стационарах (табл. 5, 6).

работы педиатрического ОАРИТ. В то же время следует отметить, что значимая разница в количественном соотношении пациентов разных степеней тяжести в трех ведущих больницах города свидетельствует, в том числе, и об отсутствии

Таблица 5

Распределение детей по возрасту в ОАРИТ исследуемых стационаров по годам

Возраст больных	СПБГПМА		ДГБ № 5		ДГБ № 1	
	2008	2009	2008	2009	2008	2009
До 1-го месяца	6	10	24	36	124	134
От 1-го месяца до 1-го года	161	137	158	141	322	261
От 1-го года до 3-х лет	112	143	208	201	270	109
От 3-х до 7 лет	189	261	189	196	186	157
Старше 7 лет	158	125	234	216	340	255

Таблица 6

Влияние степени тяжести пациентов на показатели работы ОАРИТ

Тяжесть состояния	СПБГПМА		ДГБ № 5		ДГБ № 1	
	Количество пациентов	Койко-день	Количество пациентов	Койко-день	Количество пациентов	Койко-день
Тяжелое	516	1421	709	973	1045	2595
Очень тяжелое	174	918	254	814	62	714
Крайней степени тяжести	55	355	53	412	50	567

Максимальное число пациентов до одного месяца поступило в ОРИТ ДГБ № 1, что свидетельствует о специализации указанного подразделения и объясняет высокие показатели летальности в данном отделении. Об этом свидетельствует и степень тяжести пациентов, а также показатели суммарного койко-дня, который был максимальным для пациентов крайней степени тяжести именно в ОРИТ ДГБ № 1 (табл. 6).

На основании данных, представленных в табл. 6, можно сказать, что большинство пациентов ОАРИТ находились в очень тяжелом и крайне тяжелом состоянии, что также отражает влияние данного фактора на эффективность

единой шкалы оценки этих состояний, что требует внедрения стандартной системы оценки тяжести пациентов в педиатрических ОАРИТ, адаптированной к условиям региона [5].

При анализе путей поступления пациентов в ОАРИТ было выявлено, что большинство из них переводится из профильных отделений данного стационара и операционных (табл. 7).

Кроме этого, на основании данных, представленных в табл. 7, можно сделать вывод, что большая часть пациентов, нуждающихся в оказании экстренной медицинской помощи, поступает в городские стационары, а не в федеральные лечебно-профилактические учреждения, где в ос-

Таблица 7

Пути поступления пациентов в ОРИТ

	Характеристика	СПбГПМА	ДГБ № 5	ДГБ № 1
Поступили в отделение	Из приемного покоя	145	691	420
	Из других отделений и операционных	512	355	712
	Из других стационаров	14	10	25
Переведены из отделения	В другие отделения	644	999	1112
	В другие стационары	14	28	5
	Выписаны домой	0	0	—
	Умерли	13	29	40

новном проводятся плановые высокотехнологичные хирургические вмешательства. Об этом свидетельствует значительное число пациентов, поступивших в ОАРИТ из приемного отделения городских больниц.

В Детской городской больнице № 5 количество таких пациентов составило 691 человек, что превысило аналогичные показатели клиники СПбГПМА и ДГБ № 1 на 34 и 36%. Вероятнее всего, это обусловлено большим количеством детей, поступающих в стационар после дорожно-транспортных происшествий и заболеваниями центральной нервной системы, что требует незамедлительного проведения мероприятий интенсивной терапии. Распределение пациентов по профилю патологии представлено в табл. 8.

почек и термической травмой, причем она составила 28% среди хирургической патологии.

В ОРИТ ДГКБ № 5 среди пациентов хирургического профиля первое место занимали дети с заболеваниями центральной нервной системы, органов брюшной и грудной полостей, травматическими повреждениями глаза и ЛОР-органов.

В клинике СПбГПМА были сосредоточены пациенты с аномалиями развития сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и мочевыделительной системы.

При анализе мероприятий интенсивной терапии, проводимых в ОАРИТ указанных стационаров, существенных различий выявлено не было (табл. 9). В тоже время, максимальное число пациентов, нуждающихся в проведении искусст-

Таблица 8

Распределение больных по профилю

Характеристика	СПбГПМА			ДГБ № 5			ДГБ № 1		
	2007	2008	2009	2006	2008	2009	2007	2008	2009
Хирургический	359	411	427	380	501	575	561	593	627
Инфекционно-соматический	189	205	244	492	541	481	273	374	374

Таблица 9

Характеристика мероприятий интенсивной терапии

Характеристика	СПбГПМА	ДГБ № 5	ДГБ № 1
Искусственная вентиляция легких	183	151	247
Катетеризация магистральных вен	131	184	284
Продленная перидуральная анальгезия	103	12	10

Представленные в табл. 8 данные свидетельствуют о хирургической направленности многопрофильных стационаров, оказывающих экстренную помощь детям. Вместе с тем, в ОАРИТ ДГБ № 5 им. Н.Ф.Филатова почти 50% пациентов имели инфекционно-соматическую патологию, что обусловлено инфекционным профилем стационара в целом. Среди пациентов хирургического профиля в ОРИТ ДГБ № 1 преобладали дети с заболеваниями органов грудной и брюшной полостей, врожденными пороками развития

веной вентиляции легких и катетеризации магистральных венозных сосудов, было в ОРИТ ДГБ № 1, что обусловлено особенностями возрастной структуры пациентов (до 1 года) и крайней степенью тяжести состояния.

Высокий процент проведения продленной эпидуральной анальгезии в клинике СПбГПМА свидетельствует о том, что большая часть пациентов находилась в ОАРИТ после выполнения плановых и экстренных оперативных вмешательств, сопровождающихся выраженным боле-

вым синдромом (травматологические операции) и явлениями пареза кишечника (перитонит).

Анализ показателей летальности в ОРИТ стационаров, оказывающих помощь детям, представлен в табл. 10.

методик анестезии, что свидетельствует о значительном числе пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нуждающихся в плановых хирургических вмешательствах.

Таблица 10

Показатели летальности в педиатрических ОАРИТ

Характеристика	СПбГПМА		ДГБ № 5			ДГБ № 1		
	2008	2009	2007	2008	2009	2007	2008	2009
Умерло всего	13	11	16	25	29	38	27	25
Хирургического профиля	6	2	3	16	21	7	3	4
Нехирургического профиля	7	9	13	9	8	31	24	21
Летальность %	1,9	1,48	1,83	2,4	2,7	4,5	2,9	2,5

В табл. 10 показано, что профиль умерших пациентов ОРИТ четко свидетельствует о хирургической активности стационара и тяжести состояния пациентов. В частности, в ОРИТ ДГБ № 5 — 21 (72%) пациент имели заболевания хирургического профиля, в то время как в ОРИТ ДГБ № 1 и СПбГПМА среди умерших пациентов преобладали дети с соматическими заболеваниями. Основной причиной смерти детей в ОРИТ ДГБ № 1 были врожденные пороки сердца, а в ОРИТ СПбГПМА — хронические заболевания почек с прогрессированием острой почечной недостаточности и онкологические заболевания.

При анализе эффективности деятельности анестезиологической службы стационаров также были выявлены существенные различия между стационарами города, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 11.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что основными факторами, влияющими на показатели деятельности педиатрических отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, являются хирургическая активность стационара, профиль патологии пациентов, кадровый состав и уровень профессиональной подготовки всего персонала ОАРИТ. По мнению ряда авторов, одним из путей повышения качества оказания реанимационной помощи детям является четкое разделение всех ОРИТ на два дифференцированных уровня, что позволит более адекватно распределять медицинские ресурсы и сделает помощь более доступной, что особенно важно, учитывая принцип «золотого часа» [5, 6, 7].

Следует отметить, что существенные различия в профиле ОАРИТ и наличие узкой специа-

Таблица 11

Оценка деятельности анестезиологической службы стационаров

Характеристика		СПбГПМА	ДГБ № 5	ДГБ № 1
Общее количество анестезий		5495	11991	4216
Плановых		3699	3925	2260
Экстренных		1796	8066	2060
Эндотрахеальных		1724	3160	1481
Масочных		1838	6933	2735
в/в и комбинированных		1341	1886	
Регионарных		554	12	21
По степени тяжести (ASA)	I	4218	10531	3024
	II	874		
	III	385	1330	1059
	IV–V	48	130	129

В частности, в ОАРИТ Детской городской больницы № 5 — 68% анестезий (8066) проводится по экстренным показаниям, в то время как в СПбГПМА отмечается противоположная ситуация, причем в данном стационаре прослеживается максимальное использование регионарных

лизации в ОАРИТ стационаров, оказывающих специализированную помощь детям, создают определенные трудности при проведении анализа. Избежать этого можно путем внедрения в клиническую практику ежегодного отчета, отражающего не только количественные показате-

ли деятельности ОАРИТ, но и профиль патологии, а также тяжесть состояния пациентов.

Выводы.

1. С целью повышения качества оказания реанимационной помощи детям, находящимся в критическом состоянии, целесообразно увеличение числа реанимационных коек в многопрофильных стационарах, оказывающих экстренную круглосуточную помощь.

2. Для стандартизации лечебно-диагностических мероприятий и оптимизации материально-технического оснащения педиатрических ОАРИТ необходимо внедрение в клиническую практику единой шкалы оценки тяжести состояния пациентов ОАРИТ, отвечающей условиям реанимационной помощи в регионе.

3. Средний койко-день в ОРИТ, оборот койки и летальность не являются абсолютными критериями эффективности деятельности педиатрических ОАРИТ и не могут использоваться при сравнительном анализе показателей работы ОАРИТ региона, так как они определяются профилем патологии и тяжестью состояния пациентов, которые различаются в зависимости от характеристик стационара и уровня оказания медицинской помощи.

4. Гетерогенность педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии является основным фактором, который необходимо учитывать при анализе деятельности педиатрических ОАРИТ и разработке стандартов лечебно-диагностических мероприятий и оснащения отделений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и соавт. Критические состояния в клинической практике. // М.: МИГ «Медицинская книга», 2010.— 640 с.
2. Недашковский Э.В. Оперативное управление анестезиолого-реанимационной службой многопрофильной больницы. Системный анализ, моделирование, компьютеризация // Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2009.— 200 с.
3. Черняховский Ф.Р. Организация отделения анестезиологии-реаниматологии // М.: Медицина, 1991.— 191 с.
4. Köroğlu T.F., Atasever S., Duman M. A survey of pediatric intensive care services in Turkey // The Turkish Journal of Pediatrics.— 2008.— № 50.— P. 12–17.
5. DiCarlo J.V., Zaitseva T.A., Khodateleva T.V. et al. Comparative assessment of pediatric intensive care in Moscow, the Russian Federation: A prospective, multicenter study // Critical Care Medicine.— 1996.— Vol. 24.— Issue 8.— P. 1403–1407.
6. Randolph A.G., Gonzales C.A., Cortellini L. et al. Growth of pediatric intensive care units in the United States from 1995 to 2001 // J. Pediatr.— 2004.— Vol. 144.— P. 792–798.
7. Nisphagen M.D., Polderman K.N., DeVicor D. et al. Pediatric intensive care: result of a European survey. // Intensive Care Med.— Vol. 28.— № 12.— P. 1797–1803.
8. Shann F., Duke T. Twenty-three thousand unnecessary deaths every day: What are you doing about it? // Pediatric Critical Care Medicine.— 2009.— Vol. 10.— № 5.— P. 608–609.

УДК 616.24-008.4-053.31

Рецензент — профессор В.И.Гордеев

адрес: Сергеева Вера Алексеевна — verasergeeva@mail.ru

ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У НОВОРОЖДЁННЫХ В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЖИЗНИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИСТЕМНОГО ФЕТАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

¹В.А.Сергеева, ³Ю.С.Александрович, ²Н.П.Шабалов, ¹С.Н.Нестеренко¹Курский государственный медицинский университет²Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова³Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

RESPIRATORY DISTRESS IN NEONATES IN THE FIRST DAY OF LIFE AS A CONSEQUENCE OF THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE

¹V.A.Sergeeva, ³Y.S.Alexendrovich, ²N.P.Shabalov, ¹S.N.Nesterenko¹Kursk State Medical University²Military Medical Academy named by S.M.Kirov³St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

© Коллектив авторов, 2011 г.

С целью изучения роли системного фетального воспалительного ответа (СФВО) и эндотелиальной дисфункции в возникновении дыхательной недостаточности (ДН) в раннем неонатальном периоде произведен анализ содержания ряда иммунологических показателей в венозной крови 78 новорождённых с нарушениями дыхания, возникшими в 1-е сутки жизни на фоне синдрома дыхательных расстройств или пневмонии, и у 19 детей с неосложнённым течением раннего неонатального периода. Развитие ДН, особенно тяжелой степени, потребовавшей проведения ИВЛ, было сопряжено с наличием воспалительных изменений в плаценте и повышением концентрации в венозной крови ИЛ-8, ИЛ-10, sICAM-1, t-PA. К концу первого месяца жизни, несмотря на снижение уровня ИЛ-8, обнаружено увеличение уровня sICAM-1 у детей с тяжёлой степенью ДН, что может указывать на сохранение эндотелиальной дисфункции и быть одной из причин хронизации воспалительного процесса в лёгких. У недоношенных детей с ДН выявлено существенное повышение содержания в TGF-бета 1, что может указывать на нарушение внутриутробного развития лёгочной ткани и являться предрасполагающим к развитию ДН фактором. Авторы делают вывод о том, что ДН у новорождённых в 1-е сутки жизни обусловлена комплексом возникающих антенатально патофизиологических изменений, среди которых важную роль играет системный фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность у новорождённых, системный фетальный воспалительный ответ (СФВО), эндо-телиальная дисфункция, фуникулит, хориоамнионит, интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-бета 1), растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), тканевой активатор плазминогена (t-PA).

This article represents the data of study which purpose was to determine the role of fetal inflammatory response syndrome in the development of respiratory distress in newborns. Seventy eight patients with symptoms of respiratory distress which need supplementary oxygen or respiratory therapy in first day of life were included in this study. The association of respiratory distress with placental inflammation and increase of blood level of interleukine-8, -10, sICAM-1 and t-PA was found. The authors describe the elevation of blood level of sICAM-1 to the age of one month that may appoint to endothelial activation and may lead to the development of chronic lung diseases. In neonates less than 37 weeks of gestation with symptoms of respiratory distress higher blood level of TGF-beta 1 in day 1 of life was found that may play additional adverse effect in the pathogenesis of lung diseases. So, fetal inflammatory response syndrome and endothelial activation may be the cause of lung damage which clinically appears like respiratory distress.

Key words: respiratory distress in neonates, fetal inflammatory response syndrome, endothelial dysfunction, funicitis, chorioamnionitis, inter-leukin-8 (IL-8), interleukin10 (IL-10), transforming growth factor-beta 1 (TGR-beta 1), soluble intracellular adhesion molecular 1 (sICAM-1), tissue plasminogen activator (t-PA).

Определение роли внутриматочного воспаления в развитии заболеваний плода и ново-

рождённого и разработка эффективных средств предупреждения внутриутробной инфекции яв-

ляется одной из актуальных проблем современной неонатологии [1].

Известно, что внедрение патогенных микроорганизмов урогенитального тракта беременной в полость амниона, а затем через сосуды пупочного канатика или путём аспирации к плоду инициирует комплекс воспалительных изменений, проявляющихся в усилении продукции цитокинов, миграции нейтрофилов и активации процессов перекисного окисления липидов [2]. Это приводит к развитию локального, а затем и системного фетального воспалительного ответа (СФВО), характеризующегося активацией иммунной системы плода с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [3]. Со времени первого описания в 1997 г. R.Gomez с соавторами СФВО («Fetal inflammatory response syndrome» в трактовке зарубежных авторов) [4] проведены многочисленные исследования и получены доказательства, свидетельствующие о ключевой роли СФВО в развитии неонатального сепсиса [5], полиорганной недостаточности [6], церебрального паралича [7] и нейро-эндокринно-иммунной дисфункции [8].

Однако результаты исследований роли СФВО в формировании патологии бронхо-лёгочной системы противоречивы. Согласно одним данным, внутриамниотическое воспаление и сопряжённая с ним активация фетальной иммунной системы является фактором риска развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) [9]. Другие исследователи получили противоположные результаты, свидетельствующие об ускорении созревания сурфактантной системы лёгких плода и уменьшении выраженности РДС, но при этом нарушения васкуляризации и альвеоляризации лёгочной ткани, что является причиной формирования бронхолёгочной дисплазии (БЛД) [10]. Респираторные нарушения у новорождённых могут быть обусловлены присоединением нозокомейальной инфекции, чему способствует феномен толерантности лёгочных макрофагов, развивающийся на фоне внутриматочной инфекции [11]. В последние годы активно изучается роль системной активации эндотелия в развитии синдрома острого повреждения лёгких [12], а также цитокиновый профиль у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом [13].

Рабочей гипотезой данного исследования явилось предположение о том, что внутриматочная инфекция посредством инициации СФВО и связанной с ним системной активацией эндотелия ведёт к повреждению лёгочной ткани плода, что проявляется в 1-е сутки жизни развитием у новорождённых клинических признаков дыхательной недостаточности (ДН). С целью подтверждения данной гипотезы была исследована концентрация ряда медиаторов, отражающих

выраженность СФВО и эндотелиальной дисфункции у новорождённых с ДН в зависимости от срока гестации и способа родоразрешения.

Материалы и методы. В исследование было включено 78 новорождённых, у которых в первые сутки жизни отмечались клинические проявления ДН. Критериями развития ДН у новорождённых было увеличение частоты дыхания и нарушение биомеханики (втяжение уступчивых мест грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры), и гипоксемия, что явилось показанием к проведению респираторной терапии. В соответствии с тяжестью ДН пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 49 новорождённых с тяжёлой ДН, потребовавшей проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), а во вторую — 29 детей с ДН средней степени тяжести, нуждавшиеся в проведении оксигенотерапии. Критериями исключения из исследования явились: тяжёлая интранатальная асфиксия (оценка по шкале Апгар менее 3 баллов на 5 минуте жизни), подтверждённые генетические аномалии, тяжёлое течение гемолитической болезни новорождённых, синдром аспирации мекония. Группу сравнения (3-ю) составили 19 новорождённых с физиологическим течением раннего неонатального периода.

Исследование проведено на базе родильных домов (областной и городской перинатальные центры, родильные дома МУЗ № 4, № 6), городской детской больницы № 2 г. Курска. Изучался акушерско-гинекологический анамнез матерей, течение беременности и родов, течение раннего неонатального периода, а также результаты клинического обследования новорождённых на этапе родильного дома. Кроме этого, у детей 1-й и 2-й групп исследование проводилось и на II этапе в условиях отделения патологии новорождённых. Также проводилось патоморфологическое исследование плацент, которое осуществлялось на базе Областного патологоанатомического бюро г. Курска. Хориоамнионит диагностировали при наличии нейтрофильной инфильтрации экстраплацентарных мембран и хориона, фуникулит — при инфильтрации нейтрофилами стенки сосудов пупочного канатика или вартоиевого студня.

С целью выявления характерного для новорождённых с ДН иммунологического паттерна анализировалось содержание в венозной крови детей провоспалительных медиаторов — интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-17 (ИЛ-17), С-реактивного белка (СРБ), простагландина E₂ (PGE₂), противовоспалительных медиаторов — ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР-бета 1), а также маркеров повреждения эндотелия — растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) и Е-селектина

(sE-селектин), фактора фон Виллебранда (vWF) и тканевого активатора плазминогена (t-PA).

Забор крови производили из пупочной вены ребёнка в 1-е сутки жизни в момент манифестации клинических проявлений ДН. Повторный забор крови осуществляли при выписке из отделения патологии новорождённых в возрасте 25 ± 5 дней жизни только у пациентов 1-й и 2-й групп. После центрифугирования сыворотка крови замораживалась и хранилась при температуре -70°C . Исследование осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Bender MedSystem (Австрия) для СРБ, sE-селектина, sICAM-1, ТФР-бета 1; BIOSOURCE (США) для ИЛ-8 и ИЛ-10, Technoclone (Австрия) для t-PA, vWF, Вектор-Бест (Россия) для ИЛ-17, R&DSsystem (США) для PGE2. Уровень чувствительности тест-систем для определения ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, sE-селектина, sICAM-1, СРБ, антигена t-PA, активности t-PA, ТФР-бета 1, PGE2 составил 5 пг/мл, 1 пг/мл, 2 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл, 3 нг/мл, 0,1 нг/мл, 0,05 ед/мл, 9 пг/мл, 27,5 пг/мл соответственно.

С целью определения характера внутриутробного инфицирования производилось бактериологическое исследование отделяемого из глаз, пупочной ранки, а также крови, мочи, стула и, в случае проведения искусственной вентиляции лёгких, аспирата из трахеи. Посев из наружного слухового прохода проводился в родзале, посев крови — при подозрении на сепсис, посев из глаз — при явлениях конъюнктивита в 1–3 сутки жизни. С целью выявления вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и токсоплазмы проводилось исследование крови новорождённых методом ИФА.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы для IBM PC «BIO-STAT» (Stenton A. Grantz, Ph.D., 1999). Для оценки различий в группах с нормальным распределением данных использовались методы описательной статистики. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи U-критерия Манна-Уитни, а в зависимых совокупностях — с использованием критерия Крускала-Уолисса (полученные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля). Корреляция оценивалась по результатам коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Среди 97 обследованных новорождённых было 48 доношенных и 49 недоношенных детей, в том числе 8 детей с очень низкой массой тела (1000–1500 г) и 3 детей с экстре-

мально низкой массой тела (< 1000 г). Большинство недоношенных детей (98%) относились к 1-й и 2-й группам, где их распределение было примерно одинаковым — 61% и 59% соответственно, однако масса и длина тела, а также оценка по шкале Апгар детей 1-й группы была существенно ниже, чем у детей 2-й группы (табл. 1). В 1-й и 2-й группах была примерно в 2 раза выше частота оперативного родоразрешения, по сравнению с 3-й группой, однако эти различия не были статистически значимы.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза и характера течения беременности матерей обследованных новорождённых не выявил существенных различий в характере генитальной патологии и течения беременности у матерей обследованных новорождённых. В 1-й группе чаще, чем во 2-й группе наблюдалось инфицирование околоплодных вод ($p = 0,003$), а продолжительность безводного периода в 1-й и 2-й группах была примерно в 3 раза больше, чем в 3-й группе.

У пациентов 1-й группы в 3 раза чаще (62%), а у пациентов 2-й группы в 2 раза чаще (52%), чем у пациентов 3-й группы (21%) наблюдались воспалительные изменения в плаценте в виде хориоамнионита, фуникулита и/или васкулита пупочных сосудов и сосудов хориона. При этом фуникулит (и/или васкулит пупочных сосудов), являющийся гистологическим маркером СФВО [14], обнаружен при исследовании 22% плацент всех детей и в 28% плацент детей с дыхательной недостаточностью (1-я + 2-я группа), в то время как популяционная частота встречаемости фуникулита составляет не более 4% [15].

Обращает на себя внимание тот факт, что из 21 новорождённого с фуникулитом 19 детей (90%) имели ДН, а 17 детей (81%) были недоношенными. На долю недоношенных детей приходилось 89% пациентов ($n = 17$) с ДН, при исследовании плацент которых был обнаружен фуникулит. При этом наблюдалась корреляционная связь у всех включенных в исследование детей между выявлением фуникулита и сроком гестации менее 37 недель ($r = 0,567$, $p < 0,001$), а также степенью тяжести ДН ($r = 0,363$, $p < 0,001$). Это указывает на высокую частоту внутриматочной инфекции у матерей обследованных детей с респираторными нарушениями.

Подтверждением этому могут служить результаты клинического обследования новорождённых 1-й и 2-й групп, у которых помимо респираторных нарушений выявлялись разнообразные инфекционно-воспалительные заболевания, среди которых у детей 1-й группы преобладали ранний неонатальный сепсис ($n = 16$), пневмония ($n = 16$), некротический энтероколит ($n = 13$) и неонатальный гепатит ($n = 11$). Для детей 1-й группы была также характерна большая час-

Таблица 1

Данные акушерско-гинекологического анамнеза и клиническая характеристика обследованных новорождённых

Показатель	1-я группа, n=49	2-я группа, n=29	3-я группа, n=19	P1-2	P1-3	P2-3
Недоношенные						
Мальчики	30 (61%)	17 (59%)	2 (11%)	>0,05	<0,001	0,012
Масса тела (г)	19 (39%)	15 (52%)	10 (43%)	>0,05	>0,05	>0,05
Длина тела (см)	2230±862	2740±885	3248±644	0,028	<0,001	0,032
Оценка по Апгар на 1-й и 5-й минуте (баллы)	45,3±5,6	50,0±4,8	51,3±2,9	0,001	<0,001	>0,05
Срок гестации (нед.)	5,1±2,0 / 6,5±1,4	6,1±1,6 / 7,4±1,1	7,0±1,1 / 7,8±1,8	0,042 / 0,017	0,01 / 0,005	>0,05 / >0,05
Возраст матери, годы	34,6±4,3	35,7±3,7	38,6±1,6	>0,05	0,001	0,01
Оперативные роды	26,6±5,6	26,9±5,8	25,8±5,9	>0,05	>0,05	>0,05
Генитальная патология:	15 (31%)	8 (27%)	3 (16%)	>0,05	>0,05	>0,05
Кольпит	9 (18%)	9 (31%)	1 (5%)	>0,05	>0,05	>0,05
Эрозия шейки матки	7 (14%)	7 (24%)	4 (17%)	>0,05	>0,05	>0,05
Аднексит	1 (5%)	2 (7%)	2 (11%)	>0,05	>0,05	>0,05
Кандиломатоз	2 (4%)	—	—	>0,05	>0,05	>0,05
Аборты, %	15 (31%)	8 (28%)	10 (52%)	>0,05	>0,05	>0,05
Аборты, n (M±m)	0,75±0,98	1,7±3,4	0,8±1,0	>0,05	>0,05	>0,05
Выкидыши, %	9 (14%)	6 (21%)	3 (15%)	>0,05	>0,05	>0,05
Инфекционный процесс во время беременности:						
Гипертермия	4 (8%)	8 (27%)	1 (4%)	>0,05	>0,05	>0,05
Острые респираторные заб.	10 (20%)	5 (17%)	5 (26%)	>0,05	>0,05	>0,05
Плацентит (по данным УЗИ)	8 (16%)	8 (27%)	2 (10%)	>0,05	>0,05	>0,05
Пилонефрит	18 (36%)	10 (34%)	4 (21%)	>0,05	>0,05	>0,05
Кандидоз влагалища	4 (8%)	4 (14%)	6 (32%)	>0,05	>0,05	>0,05
Хламидиоз (по данным ИФА)	9 (18%)	12 (41%)	6 (32%)	>0,05	>0,05	>0,05
ЦМВИ (по данным ИФА)	3 (6%)	9 (31%)	2 (10%)	>0,05	>0,05	>0,05
ВПГ (по данным ИФА)	6 (12%)	8 (27%)	2 (10%)	>0,05	>0,05	>0,05
Аномалии течения беременности и родов:						
Угроза прерывания	22 (45%)	17 (59%)	8 (42%)	>0,05	>0,05	>0,05
Маловодие	5 (10%)	—	2 (10%)	>0,05	>0,05	>0,05
Многоводие	2 (5%)	5 (17%)	4 (21%)	>0,05	>0,05	>0,05
Загрязнённые ОПВ	12 (24%)	19 (65%)	9 (47%)	0,003	>0,05	>0,05
Гестоз	6 (21%)	4 (14%)	—	>0,05	>0,05	>0,05
ХФПН	16 (33%)	11 (38%)	7 (37%)	>0,05	>0,05	>0,05
Безводный период >8 часов	25 (51%)	14 (48%)	3 (16%)	>0,05	0,025	0,023
Дородовое излитие ОПВ	20 (41%)	13 (45%)	11 (58%)	>0,05	>0,05	>0,05
Слабость родовой деятельности	7 (14%)	2 (7%)	2 (10%)	>0,05	>0,05	>0,05
Гипертермия в родах	2 (5%)	4 (14%)	—	>0,05	>0,05	>0,05
Гистология плаценты:						
Без признаков воспаления	18 (38%)	14 (48%)	15 (79%)	>0,05	0,002	0,027
Воспаление в плаценте, в т.ч.:	31 (62%)	15 (52%)	4 (21%)	>0,05	0,004	0,037
Хориоамнионит	19 (39%)	5 (18%)	2 (10%)	>0,05	0,074	>0,05
Фуникулит	12 (23%)	10 (33%)	2 (10%)	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: в процентах указана частота признака в каждой группе

тота задержки внутриутробного развития ($n=22$), что может быть отражением хронической фетоплацентарной недостаточности. У новорождённых 2-й группы наиболее часто диагностировали гнойный конъюнктивит, инфекцию мочевыводительной системы, назофарингит.

При бактериологическом исследовании биологического материала (крови, мочи, стула, аспирата из трахеи, отделяемого из глаз и пупочной ранки, наружного слухового прохода) микроорганизмы обнаружены в 56 пробах у детей 1-й группы, 14 пробах у детей 2-й группы и 4 пробах у детей 3-й группы. В пересчёте на количество больных частота детекции возбудителя в 1-й группе (1,1 положительный посев на 1 ребёнка) была в 2 раза выше, чем во 2-й группе (0,5 положительных посевов на 1 ребёнка) и в 5 раз выше, чем у пациентов 3-й группы (0,2 положительных посевов на 1 ребёнка). Больше всего положительных результатов получено при микробиологическом исследовании отделяемого из глаз и из пупочной ранки. Бактериемия установлена у 5 детей 1-й группы, что явилось микробиологическим подтверждением сепсиса. Лидирующую позицию среди обнаруженных микроорганизмов занимала грамположительная микрофлора (78% всех положительных посевов и 100% в случае bacteriemia), которая была преимущественно представлена *Streptococcus epidermidis*.

Обследование новорождённых 1-й и 2-й групп на внутриутробные инфекции (ВПГ, ЦМВ, *Chlamidia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*) проводилось методом ИФА. Иммуноглобулин М ни в одном случае обнаружен не был.

Среди сопутствующих заболеваний у большинства новорождённых 1-й и 2-й групп выявлялась патология центральной нервной системы (ЦНС), обусловившая развитие синдрома угнетения ЦНС у 43 (88%) новорождённых 1-й группы и 11 (38%) новорождённых 2-й группы. При этом у детей 1-й группы чаще, чем у детей 2-й группы, выявлялось геморрагическое поражение ЦНС в виде внутримозгового кровоизлияния (ВЖК) 3-й степени, а также в 2 раза чаще наблюдалось тяжёлое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

Учитывая полиорганный характер поражения, наблюдавшийся у детей 1-й и 2-й групп, была проанализирована степень тяжести полиорганной недостаточности (ПОН) с использованием критериев органной недостаточности, предложенных Н.П.Шабаловым (2004 г.) [1]. Установлено, что для новорождённых 1-й группы было характерно более тяжёлое течение ПОН, и у них чаще выявлялась церебральная, энтеральная недостаточность и гемодинамические нарушения. Тридцать один ребёнок (63%) из 1-й группы имел поражение 3-х и более функциональных систем. Это

не только явилось причиной тяжёлого течения раннего неонатального периода, но и послужило основанием к необходимости проведения интенсивной терапии у 28 (57%) новорождённых 1-й группы в течение $12,1 \pm 9,7$ дней после перевода на II этап лечения. В 10 случаях (20%) в 1-й группе заболевание закончилось летальным исходом, наступившим в сроки от 1 до 30 суток. Среди умерших детей у одного ребёнка диагностирован менингоэнцефалит, у 2-х детей — врождённая кишечная непроходимость, у 7 детей — сепсис.

При рентгенологическом исследовании лёгких, произведенном на 2–5 сутки жизни, признаки РДС были обнаружены у 36 (73%) новорождённых 1-й группы и 23 (79%) новорождённых 2-й группы, что позволило отнести РДС к основной причине ДН у новорождённых 1-й и 2-й групп. Пневмония диагностирована у 16 (33%) и 6 (21%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно.

Все новорождённые с ДН нуждались в проведении респираторной терапии. У детей 2-й группы она ограничивалась только оксигенотерапией через носовые катетеры, маску или в условиях кислородной палатки в течение $2,4 \pm 1,9$ дней. В 1-й группе проведение ИВЛ потребовалось 38 (77%) пациентам, а у 11 (23%) новорождённых ДН удалось купировать путём создания постоянного положительного давления в дыхательных путях через носовые канюли. Продолжительность ИВЛ у детей 1-й группы составила $7,7 \pm 7,1$ дней, а продолжительность оксигенотерапии — $10,4 \pm 9,1$ дней.

Анализ исследуемых медиаторов позволил выявить следующие особенности (табл. 2). Уровень ИЛ-8 у новорождённых 1-й и 2-й группы был значительно повышен по сравнению с детьми 3-й группы. При этом у пациентов с ДН содержание ИЛ-8 не зависело от её причины (пневмония или РДС), срока гестации и способа родоразрешения (табл. 3) и в случае благоприятного исхода на момент выписки ребёнка значительно снижалось, достигая уровня ИЛ-8 у детей 3-й группы в 1-е сутки жизни. Учитывая предложенные К. Наке (2005) рекомендации о возможности использования в качестве одного из критериев СФВО повышение уровня ИЛ-8 в венозной крови новорождённых в 1–3 сутки жизни более 70 пкг/мл [16], мы проанализировали встречаемость данного признака в каждой группе новорождённых. Оказалось, что 1-й группе данный признак наблюдался в 77%, во 2-й группе — в 67%, а в 3-й группе — только в 5% случаев ($p < 0,001$). При этом частота встречаемости паттерна «ИЛ-8 < 70 пкг/мл + отсутствие воспалительных изменений в плаценте» наблюдалась у 79% новорождённых 3-й группы и только в 4% и 14% у новорождённых 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 2

Содержание исследуемых медиаторов и гормонов в венозной крови новорождённых

Показатель	В 1-е сутки жизни			На момент выписки		p1-2	p1-3	p2-3	p1-4	p2-5	p4-5
	1-я группа ¹ n=49	2-я группа ² n=29	3-я группа ³ n=19	1-я группа ⁴ n=49	2-я группа ⁵ n=29						
ИЛ-8, пг/мл	186 [79–457]	130 [35–349]	27 [22–41]	45 [28–90]	34 [22–52]	>0,05	<0,001	0,001	<0,001	0,018	>0,05
ИЛ-17, пг/мл	11,2 [10,0–13,3]	10,9 [9,1–12,3]	10,3 [8,5–11,8]	13,3 [11,4–17,3]	14,8 [12,7–18,3]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,03	>0,05
СРБ, нг/мл	717 [87–1936]	1347 [164–2184]	43 [27–115]	784 [94–1422]	413 [235–914]	>0,05	>0,05	0,056	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-10, пг/мл	10,1 [6,0–18,6]	7,5 [5,3–13,4]	4,2 [2,0–5,4]	6,0 [4,1–7,8]	6,4 [5,0–8,9]	<0,001	0,009	<0,001	0,005	>0,05	>0,05
ТФР-бета 1, пг/мл	13 021 [4422–26130]	14 394 [7530–18667]	9561 [5157–15291]	8343 [2550–12849]	7236 [3739–11802]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PGE2, пг/мл	1352 [783–1726]	1062 [533–1987]	1676 [1627–1683]	1497 [1117–1830]	1716 [1637–1859]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
sE-селектин, нг/мл	252 [142–340]	198 [126–280]	196 [170–287]	246 [218–313]	287 [213–399]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
sICAM-1, нг/мл	32 [22–46]	27 [24–38]	18 [16–25]	66 [55–102]	44 [39–63]	>0,05	0,028	>0,05	0,003	>0,05	>0,05
Антиген t-PA, нг/мл	7,9 [4,1–12,8]	6,9 [1,8–12,4]	3,9 [1,3–7,1]	3,5 [1,2–5,6]	2,1 [0,8–4,4]	>0,05	0,042	>0,05	0,042	>0,05	>0,05
Активность t-PA, ед/мл	0,09 [0,04–0,43]	0,075 [0,037–0,75]	0,03 [0,018–0,073]	0,068 [0,028–0,35]	0,05 [0,018–0,1]	>0,05	0,014	0,01	>0,05	>0,05	>0,05
vWF, ед/мл	1,2 [0,9–1,4]	1,1 [0,6–1,4]	1,1 [0,9–1,3]	1,0 [0,9–1,3]	1,1 [0,9–1,2]	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Лимфоциты	3324±2161	4125±3330	3420±1533	3514±1460	4510±2147	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Моноциты	1190±1719	4125±704	3420±948	815±487	1089±1367	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
НИ	0,14±0,13	0,11±0,07	0,1±0,01	0,09±0,07	0,07±0,04	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: Результаты определения ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, СРБ, ТФР-бета 1, sE-селектин, sICAM-1, PGE2, t-PA, vWF, представлены в виде Me и межквартильного размаха, уровня лимфоцитов, моноцитов и НИ — в виде Me±m.

Содержание СРБ у новорождённых 2-й группы было выше, чем у пациентов 3-й группы, но не отличалось у пациентов 1-й и 3-й групп, что может быть обусловлено супрессией продукции СРБ печенью детей 1-й группы, для которых, как указано выше, была характерна большая степень выраженности ПОН. Кроме этого уровень СРБ у новорождённых с ДН был значительно ниже у недоношенных по сравнению с доношенными, хотя его корреляционной связи со сроком гестации не обнаружено ($r=0,215$, $p=0,417$).

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 значительно повышался в крови новорождённых по мере прогрессирования ДН, имея тенденцию к более высокому уровню у новорождённых с пневмонией по сравнению с детьми с РДС и у новорождённых от вагинальных родов по сравнению с детьми, извлечёнными путём кесарева сечения (табл. 3). При этом различия в его содержании достигли уровня статистической значимости не только при сравнении пациентов 1-й и 2-й групп с 3-й группой, но и при сравнении пациентов 1-й и 2-й групп. Это, с одной стороны, свидетельствует о формировании защитного противовоспалительного ответа по мере прогрессирования СФВО. Однако, учитывая роль ИЛ-10 и ТФР-бета 1 в качестве регуляторов клеточного и гуморального иммунитета, можно предположить, что повышенная их продукция обуславливает нарушение баланса Т-хелперов 1 и 2 типа, лежащего в основе развития аутоиммунных и аллергических заболеваний, хронизации и прогрессирования воспалительных процессов [17]. На это может указывать и тот факт, что в случае благоприятного исхода на момент выписки уровень ИЛ-10 у новорождённых с ДН хотя и снижался, но оставался выше, чем уровень ИЛ-10 у здоровых новорождённых в 1-е сутки жизни ($p=0,01$ и $p<0,001$ для 1-й и 2-й групп соответственно) (табл. 2).

Содержание другого противовоспалительного цитокина — ТФР-бета 1 не отличалось у новорождённых всех трёх групп, однако среди пациентов с ДН уровень ТФР-бета 1 был значительно выше у недоношенных детей (табл. 3), не демонстрируя корреляционной зависимости со сроком гестации ($r=-0,003$, $p=0,985$). У детей с ДН уровень ТФР-бета 1 в динамике снижался, однако различие не достигло уровня статистической значимости.

Анализ показателей эндотелиальной дисфункции позволил установить повышенное содержание sICAM-1, антигена t-РА и более высокую активность t-РА у новорождённых 1-й группы по сравнению со здоровыми новорождёнными (табл. 2). В случае благоприятного исхода содержание антигена t-РА в крови новорождённых 1-й группы на момент выписки значительно

снижалось, в то время как активность t-РА не менялась. Наряду с этим у детей с ДН наблюдалось повышение в динамике уровня sICAM-1, особенно выраженное у пациентов 1-й группы. Обнаружена тенденция ($p=0,075$) к повышению содержания sICAM-1 у детей с пневмонией по сравнению с детьми с РДС (табл. 3), что может указывать на более выраженное повреждение эндотелия в случае присоединения бактериального или вирусного воспаления лёгочной ткани. Полученные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у новорождённых с ДН, особенно тяжёлой степени, о чём также свидетельствует более выраженная ПОН в данной группе больных.

Учитывая преобладание недоношенных детей среди пациентов с ДН, мы проанализировали корреляционную связь между сроком гестации и содержанием исследуемых показателей в 1-е сутки жизни и выявили её наличие только с уровнем sE-селектина ($r=0,475$, $p=0,001$).

Анализ зависимости между содержанием исследуемых медиаторов и оценкой по шкале Апгар позволил выявить наличие выраженной отрицательной корреляционной связи между степенью тяжести интранатальной гипоксии и уровнем ИЛ-8 ($r=-0,41$, $p=0,011$), ИЛ-10 ($r=-0,489$, $p=0,003$) и sICAM-1 ($r=-0,354$, $p=0,022$), что, с одной стороны, может указывать на влияние острой интранатальной гипоксии на цитокиновый профиль плода и состояние его эндотелия, а с другой стороны, может свидетельствовать о роли СФВО в снижении адаптационных возможностей плода, реализуемых в процессе родов и в раннем неонатальном периоде. В пользу последнего предположения служат данные о том, что ИЛ-8 и ИЛ-10 не относятся к цитокинам, уровень которых быстро повышается после воздействия патогенного фактора, будь то инфекция или острая гипоксия [18], а согласно дизайну данного исследования, забор крови производился в 1-е сутки жизни новорождённых.

Анализ содержания исследуемых медиаторов в 1-е сутки жизни у умерших новорождённых по сравнению с выжившими пациентами 1-й группы не выявил существенных различий (данные не представлены), что может быть обусловлено разнородностью причин и срока наступления летального исхода.

Обсуждение полученных результатов. Рабочей гипотезой данного исследования явилось предположение о том, что предрасполагающим к развитию ДН фактором у новорождённых в 1-е сутки жизни может быть СФВО, формирующийся во время внутриутробного развития и приводящий к полиорганному повреждению, в том числе к поражению лёгких плода. Подтверждением этому может быть выявленная нами корреляци-

Таблица 3

Содержание исследуемых медиаторов и частота встречаемости воспалительных изменений в плаценте у детей с дыхательной недостаточностью в зависимости её причины, срока гестации и способа родоразрешения (Ме, 25 и 75 перцентиль)

Показатели	Срок гестации		Способ родоразрешения		Причина ДН		p1-2	p3-4	p5-6
	<37 нед. ¹ , n=47	>= 37 нед. ² , n=31	Вагинальные роды ³ , n=54	Кесарево сечение ⁴ , n=24	Пневмония ⁵ , n=19	РДС ⁶ , n=59			
ИЛ-8, пг/мл	124 [62-365]	277 [75-535]	176 [80-474]	123 [58-277]	197 [104-547]	135 [62-381]	0,109	0,314	0,255
ИЛ-17, пг/мл	11,0 [9,5-12,7]	11,9 [9,4-13,7]	11,7 [9,8-13,4]	11,0 [8,3-12,5]	11,9 [10,6-13,1]	11,0 [9,3-13,2]	>0,05	>0,05	>0,05
СРБ, нг/мл	233 [45-1736]	1220 [313-2450]	1066 [174-2286]	520 [34-1347]	551 [147-1142]	1222 [85-2184]	0,024	0,303	0,513
ИЛ-10, пг/мл	7,4 [5,2-14,9]	10,7 [6,8-44,2]	10,9 [6,2-18,6]	6,7 [4,9-12,8]	11,2 [7,6-26,7]	7,3 [5,0-14,6]	0,169	0,119	0,105
ТФР-бета 1, пг/мл	16671 [9156-28968]	6522 [4069-17400]	10296 [4742-24852]	16939 [10099-18784]	14607 [6443-25177]	12849 [5472-18843]	0,025	0,427	>0,05
PGE2, пг/мл	1421 [1049-1862]	876 [489-1614]	1175 [690-1627]	1658 [484-1850]	1491 [1021-1701]	1175 [541-1822]	0,208	>0,05	>0,05
sE-селектин, нг/мл	167 [120-228]	302 [252-359]	238 [128-343]	230 [198-248]	287 [162-445]	231 [128-299]	0,012	>0,05	>0,05
sICAM-1, нг/мл	31 [25-44]	26 [22-40]	26 [20-44]	35 [29-42]	44 [37-55]	26 [22-34]	0,526	0,715	0,075
Антиген t-РА, нг/мл	6,8 [2,5-12,4]	9,3 [2,3-19,0]	2,1 [0,9-3,2]	1,9 [1,0-2,8]	5,1 [1,9-16,7]	8,3 [4,9-12,5]	0,693	>0,05	>0,05
Активность t-РА, ед/мл	0,075 [0,037-0,36]	0,345 [0,05-0,69]	0,22 [0,06-0,66]	0,038 [0,024-0,156]	0,05 [0,03-0,42]	0,09 [0,06-0,51]	0,016	0,021	>0,05
vWF, ед/мл	1,2 [0,9-1,4]	1,1 [0,8-1,3]	1,0 [0,9-1,3]	1,4 [1,1-1,7]	1,3 [0,9-1,7]	1,1 [0,9-1,4]	>0,05	0,081	>0,05
Воспаление в плаценте, n	33 (70%)	20 (64%)	33 (62%)	11 (46%)	12 (63%)	33 (56%)	>0,05	>0,05	>0,05
Фуникулит, n	19 (40%)	2 (7%)	9 (16%)	3 (13%)	7 (36%)	15 (25%)	0,012	>0,05	>0,05

онная связь между случаями обнаружения фуникулита и степенью выраженности ДН, а также в 7 раз большая частота выявления фуникулита у матерей новорождённых с ДН, чем в целом в популяции.

Восходящее распространение инфекционно-воспалительного процесса из полости амниона в стенку пупочного канатика, сосуды пуповины и хориона, а также через лёгкие плода инициирует цитокиновый ответ плода и активацию его эндотелия, что, учитывая ход пупочных сосудов, прежде всего, приводит к поражению лёгочного эндотелия и лёгочной ткани плода [19]. Отражением этого явилась высокая частота обнаружения у обследованных нами детей повышенного уровня ИЛ-8 (более 70 пкг/мл) в случае развития у них ДН. Известно, что ИЛ-8 относится к группе хемоаттрактивных пептидов, и его повышение в крови указывает на активацию эндотелия [20], лабораторным подтверждением которой явилось значительное повышение уровня sICAM-1 и антигена t-РА, а также его активности у новорождённых с ДН, особенно тяжёлой степени, по сравнению со здоровыми новорождёнными. Подтверждением роли СФВО в формировании ДН в раннем неонатальном периоде в нашем исследовании явилось и то, что совокупность таких признаков как содержание ИЛ-8 менее 70 пкг/мл и отсутствие воспалительных изменений в плаценте, с высокой долей вероятности указывающее на отсутствие СФВО на этапе внутриутробного развития плода, наблюдалась лишь в единичных случаях у детей с ДН, в то время как для здоровых детей была характерным паттерном.

У новорождённых с ДН нам не удалось выявить межгрупповых различий в содержании ИЛ-8 и молекул клеточной адгезии в зависимости от причины ДН (РДС или пневмония), срока гестации и способа родоразрешения, что может свидетельствовать об универсальном характере повреждения лёгочной ткани на фоне СФВО у обследованных детей.

В то же время установлено значительное повышение в крови недоношенных детей из этой группы уровня ТФР бета1. Известно, что ТФР бета1 является важным регулятором пролиферации и дифференциации клеток и принимает участие в процессе формирования лёгочной ткани плода [21], а также в патогенезе БЛД [22]. Полученные нами данные подтверждают результаты ряда исследований, в которых было показано, что избыточная продукция ТФР-бета 1 сопряжена с развитием БЛД [23], так как нарушает альвеологенез в позднюю стадию развития лёгких и приводит к нарушению и несбалансированности развития кровеносных сосудов в альвеолярных септах [24].

Для недоношенных с ДН также была характерна большая частота встречаемости фуникулита, что может указывать на сопряжённость СФВО с нарушением формирования лёгочной ткани плода и на предрасположенность к развитию БЛД. Одним из предрасполагающих к возникновению ДН у недоношенных детей фактором может быть выявленная нами тенденция к снижению у них продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, оказывающее защитное действие при остром лёгочном повреждении.

Требуется дальнейшего изучения обнаруженный нами феномен значимого повышения в крови новорождённых с ДН, особенно тяжёлой степени, содержания sICAM-1 на момент выписки, несмотря на клиническое улучшение и нормализацию содержания ИЛ-8. Нельзя исключить, что сохраняющаяся активация эндотелия протекает субклинически и может быть причиной хронизации лёгочного воспаления, предрасполагать к реализации острых респираторных заболеваний и бронхообструктивной патологии у детей первого года жизни.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. Обнаружение воспалительных изменений в плаценте в виде фуникулита или васкулита сосудов пуповины тесно сопряжено с тяжестью дыхательной недостаточности у новорождённых и может рассматриваться как фактор риска её развития в раннем неонатальном периоде.

2. Дыхательная недостаточность у новорождённых в 1-е сутки жизни обусловлена комплексом возникающих антенатально патофизиологических изменений, среди которых важную роль играет системный фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция, проявляющиеся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и факторов активации эндотелия, а именно ИЛ-8, sICAM-1 и t-РА.

3. Дополнительными факторами риска повреждения лёгочной ткани у недоношенных детей на фоне системного фетального воспалительного ответа является сниженная продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а также повышенная продукция ТФР-бета 1, играющего важную роль в нарушении альвеолизации и васкуляризации лёгких плода.

4. Несмотря на клиническое улучшение и снижение содержания ИЛ-8 на момент выписки, у новорождённых, развивших дыхательную недостаточность в раннем неонатальном периоде, сохраняются признаки активации эндотелия в виде увеличения продукции sICAM-1, что может служить фактором, предрасполагающим к хронизации воспалительного процесса в лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов.— Т. II.— 4-е изд., испр. и доп.— М.: МЕДпресс-информ; 2006.
2. Lee J., Oh K.J., Yang H.J. *et al.* The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 (10): 917–923.
3. Naccasha N., Hinson R., Montag A. *et al.* Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97: 220–224.
4. Gomez R., Chezzi F., Romero R. *et al.* Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cy-tokine response before birth [Abstract] *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 514.
5. Yoon B.H., Romero R., Park J.S. *et al.* The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funicitis), umbilical cord plasma inter-leukin-6 concentration, amniotic fluid.infection, and neonatal sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 1124–1129.
6. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. *et al.* Fetal plasma MMP-9 concentration are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187: 112.
7. Bashiri A., Burstein E., Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J. Perinat. Med.* 2006; 34: 5–12.
8. Karrow N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system during inflammation and altered programming of the neuroendocrine-immune axis during fetal and neonatal development: Lessons learned from the model inflammogen, lipopolysaccharide. *Brain, behavior, and Immunity.* 2006; 20: 144–158.
9. Torrance H.L., Krediet T.G., Vreman H. J. *et al.* Oxidative stress and proinflammatory cytokine levels are increased in premature neonates of pree-clamptic mothers with HELLP syndrome. *Neonatology* 2008; 94: 1138–142.
10. Kramer B.W., Ladenburger A., Kunzmann S. *et al.* Intravenous lipopolysaccharide-induced pulmonary maturation and structural changes in fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200: 195.e1–195e.10.
11. Thomas W., Seidenspinner S., Kramer B.W. *et al.* Systemic fetal inflammation and reduced concentrations of macrophage migration inhibitory fac-tor in tracheobronchial aspirate fluid of extremely premature infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198: 64.e1–64.e6.
12. Maniatis N.A., Kotanidou A., Catravas J.D. *et al.* Endothelial pathomechanisms of acute lung injury. *Vascular pharmacology* 2008; 49: 119–133.
13. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных с РДС. *Общая реаниматология.* 2009; 6: 21–30.
14. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E. *et al.* Funicitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2002; 11: 18–25.
15. Lee S.E., Romero R., Kim C.J. *et al.* Funicitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2006; 19(11): 693–697.
16. Haque K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6 (Suppl.): 545–549.
17. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I. *et al.* The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and auto-immune disease. *British Society for Immunology. Clinical and Experimental Immunology.* 2007; 148: 32–46.
18. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник.— М. Медицина; 1999.
19. Mittendorf R., Montag A.G., MacMillan W. *et al.* Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1438–1446.
20. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Н.Н. Петрищева.— СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2003.
21. Zhao J., Shi W., Chen H. *et al.* Smad7 and Smad6 differentially modulate transforming growth factor beta-induced inhibition of embryonic lung morphogenesis. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 23992–23997.
22. Vicencio A.G., Lee G.G., Cho S.J. *et al.* Conditional overexpression of bioactive transforming growth factor-beta 1 in neonatal mouse lung: a new model for bronchopulmonary dysplasia? *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 31: 650–656.
23. Kotecha S., Wangoo A., Silverman M. *et al.* Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J. Pediatr.* 1996; 128: 464–469.
24. Ued K., Cho K., Okajima S. *et al.* A rat model for arrest o alveolarisation induced by antenatal endotoxin administration / *Pediatr. Res.*— 2006.— V. 59.— P. 396–400.

УДК 616.712-053.2

Рецензент — профессор В.Е.Марусанов

адрес: Мишина Тамара Петровна — mtp007@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ БЛИЖАЙШЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТОРАКОПЛАСТИКИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

*П.А.Исалабдулаева, Т.П.Мишина, С.М.Махачев, А.Д.Магомедов**Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург
Детская Республиканская клиническая больница им. Кураева Н.М., г. Махачкала*

FEATURES OF THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD AFTER THORACOPLASTY IN CHILDREN WITH CONGENITAL DEFORMITIES OF THE CHEST DEPENDING ON THE SOURCE OF RESPIRATORY FUNCTION

*P.A.Isalabdulaeva, T.P.Mishina, S.M.Makhachev, A.D.Magomedov**Medical Academy of Postgraduate Education, St.-Petersburg
Kuraev Children's Republican Clinical Hospital, Makhachkala*

© Коллектив авторов. 2011 г.

У 101 ребенка с воронкообразной деформацией грудной клетки исследована кардиореспираторная функция до операции и в ближайшем послеоперационном периоде после торакопластики по Палтия. Выделены две группы детей в зависимости от исходных респираторных нарушений. У пациентов со значительными респираторными нарушениями бронхолегочные осложнения имели место в 40% случаев, на ранних сроках после операции отмечалась кардиодепрессия и нарушения вентиляционной функции (снижение дыхательного объема, резервного объема выдоха, рост ЧДД). Определили, что прогностическое значение в развитии осложнений после операции имеют показатели спирографии до операции: ФЖЕЛ, МОС50, ЖЕЛ.

Ключевые слова: дети, воронкообразная деформация грудной клетки, послеоперационный период, центральная гемодинамика, функция внешнего дыхания.

In 101 children with funnel chest studied cardiorespiratory function before surgery and in the immediate postoperative period after thoracoplasty in Palta. Two groups of children depending on the source of respiratory disorders. Patients with significant respiratory disorders bronchopulmonary complications occurred in 40% of cases, the early period after surgery was observed breach kardiodepressiya and ventilatory function (reduction of tidal volume, expiratory reserve volume, the growth of NPV). Determined that the prognostic significance in the development of complications after surgery have spirometry before surgery: FVC, MOS50, VC.

Key words: children, funnel chest, the postoperative period, central hemodynamics, respiratory function.

Одной из наиболее часто встречающихся аномалий развития грудной клетки у детей является ее воронкообразная деформация (ВДГК), которая встречается примерно у одного на 400 новорожденных (0,1–1,0% населения), мужчины страдают в 5 раз чаще, чем женщины [4, 8]. Проблемы часто выявляются в раннем детстве, но становятся все более серьезными в подростковом возрасте, наблюдается утомляемость, одышка при легкой нагрузке, снижение выносливости, боли в грудной клетке и тахикардия [12]. Влияние ВДГК на дыхательную и сердечную деятельность, вызванное сжатием структур средостения и сокращения дыхательных объемов, очевидно [2, 5, 9, 12].

Основным показанием к хирургической коррекции является большая степень дефекта и кардиореспираторные нарушения, снижающие качество жизни ребенка, хотя многие авторы придерживаются мнения о том, что хирургическое лечение ВДГК в большинстве случаев решает только косметические или психологические задачи [7, 11].

Наиболее радикальным методом хирургического лечения ВДГК является торакопластика, выполняемая различными способами. Оптимальным методом обезболивания считается комбинированный наркоз с эпидуральной анестезией, которая может быть продолжена в течение нескольких дней и после операции, однако,

в тоже время может стать причиной нарушения гемодинамики и привести к гиповентиляции. В ближайшем послеоперационном периоде возникают проблемы для нормального функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой системы в результате нарушения каркаса и ограничения экскурсии грудной клетки [3].

Большинство клинико-функциональных исследований, изучающих кардиореспираторные изменения у детей при этой патологии, проведено до операции и в отдаленном послеоперационном периоде [7, 10, 12, 13, 15]. Данные о дыхательной функции и центральной гемодинамике в ближайшем послеоперационном периоде, представленные в некоторых работах в соответствии с видами обезболивания, проведены без учета степени нарушений исходных данных [15]. В доступной литературе нет последовательных наблюдений и убедительных доказательств зависимости гемодинамических нарушений и тяжести респираторных расстройств, наблюдаемых в ближайшем послеоперационном периоде, от исходной кардиореспираторной функции. Изучение характера и механизма развития этих нарушений на ранних этапах хирургического лечения ВДГК у детей позволит оптимизировать методы их коррекции и улучшить качество лечения. Важно определить «факторы риска» бронхолегочных осложнений после операции, профилактика и коррекция которых позволит уменьшить патофизиологические сдвиги в ближайшем послеоперационном периоде.

В связи с этим, целью нашего исследования стало определение характера кардиореспираторных нарушений в ближайшем послеоперационном периоде в соответствии с исходным функциональным состоянием дыхания у детей с ВДГК, и факторов риска бронхолегочных осложнений после торакопластики.

Материал и методы. Были обследованы 101 ребенок с ВДГК II и III степени, средний возраст $8,63 \pm 0,56$ лет, поступивший на плановое лечение в хирургическое отделение РДКБ г. Махачкала. Все больные оценены по шкале ASA и относились к II и III группам анестезиологического риска.

Всем пациентам выполнена торакопластика по Палтия. Методом обезболивания выбрана техника «сбалансированной» анестезии в комбинации с эпидуральной анальгезией, выполненной на уровне ThIV–ThVII. Методика общей анестезии во всех наблюдениях была стандартной. Индукция общей анестезии осуществлялась ингаляцией закиси азота и кислорода с внутривенным введением кетамина 2 мг/кг. Поддержание анестезии проводилось ингаляцией закиси азота с кислородом (2:1), галотана в концентрации 0,2–0,4 об%, и внутривенным введением по по-

казаниям фентанила 2,5 мкг/кг×час. Пункция и катетеризация эпидурального пространства на уровне ThVI–ThVII выполнялись после интубации трахеи на фоне ингаляции галотана и закиси азота с кислородом. Эпидуральный блок обеспечивался маркаином (2 мг/кг 0,5–0,25% раствор). Всем пациентам проводилась контролируемая по объему ИВЛ с параметрами вентиляции, обеспечивающими $ETCO_2$ в пределах 33–38 мм рт.ст.

После окончания оперативного вмешательства (средняя продолжительность которого составила $3,04 \pm 0,17$ часов) продолжалась инфузия 0,125% раствора маркаина в дозе 0,2 мг/кг×час (0,15 мл/кг×час) в течение ближайших 48 часов послеоперационного периода. В некоторых случаях (осмотр, перевязка, жалобы на боль) анальгезия потенцировалась внутримышечным введением опиоидного анальгетика.

В соответствии с величиной ЖЕЛ, мы выделили две условные степени тяжести субкомпенсированной стадии ВДГК: умеренную — при ЖЕЛ >60% и ФЖЕЛ >55% и значительную — при ЖЕЛ <60% и ФЖЕЛ <55% от нормы. Взяв за основу величину ЖЕЛ и ФЖЕЛ, мы учитывали тот факт, что эти функциональные показатели внешнего дыхания являются универсальными в оценке внешнего дыхания и коррелируют с показателем максимального потребления кислорода, измеряемым в пробе с физической нагрузкой, или, при рестриктивной патологии, — с показателем диффузионной способности легких [17]. Снижение же ЖЕЛ, максимальной вентиляции дыхания (МВЛ) указывает на тяжесть функциональных изменений легочного дыхания [6, 16]. На основании этого была оценена динамика кардиореспираторных показателей в двух группах пациентов, различаемых по исходному состоянию дыхательной функции.

Выделены 2 группы пациентов: 1 группа — дети с исходными умеренными изменениями дыхательной функции (56 человек); 2 группа — дети со значительными изменениями показателей спирографии до операции (45 человек). Характеристика пациентов в группах представлена в табл. 1.

У всех детей оценивались показатели гемодинамики и внешнего дыхания до операции (1 этап), через 6 часов (2 этап), 12 часов (3 этап), 18 часов (4 этап), 24 часа (5 этап) и 48 часов после операции (6 этап исследования).

Центральную гемодинамику исследовали неинвазивным методом — УЗИ сердца на аппарате «SIM 7000 GFM SHALLENGE» (Н/Новгород — Италия, 1993). Для регистрации ЧСС и САД использовали следящие системы CARDIOCAP-II («Datex», Финляндия-Швеция). Проводили измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления (САД), минут-

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, степени ВДГК и частоте бронхолегочных осложнений внутри исследуемых групп

Группы	1 (n=56)	2 (n=45)
Пол		
М	41 (73,22%)	24 (53,34%)
Д	15 (26,78%)*	21 (46,66%)
Средний возраст, лет	10,42±0,77	6,85±0,35**
Степень ВДГК		
I–II	19 (33,93%)	7 (15,56%)**
Возраст, лет	10,83±1,11	6,05±0,07**
III	37 (66,07%)*	38 (84,44%)*
Возраст, лет	10,5±0,944	7,71±0,72**
Продолжительность операции, час	3,04 (2,65–3,35)	3,1 (2,23–4,20)
Бронхолегочные осложнения после операции	6 (17,65%)	18 (40%)**
Количество койко-дней, проведенных в ОРИТ	2,03±0,47	4,8±0,05

Примечание: * — достоверность отличия внутри группы; ** — достоверность отличия между группами.

ного и ударного объема сердца (МОС и УО), фракции выброса (ФВ), конечного диастолического объема (КДО). На основании перечисленных данных рассчитывались сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПС), индекс КДО (ИКДО).

Внешнее дыхание исследовано методом спирографии, использован аппарат «СМП 21/01-Р-Д» (Россия, Ростов-на-Дону). Измеряли частоту дыхательных движений (ЧДД), дыхательный объем (ДО), минутный объем дыханий (МОД), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), резервный объем выдоха (РОе), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), мгновенную объемную скорость при 50% выдоха (МОС50), соотношение РОе к резервному объему вдоха (РОе/РОи) и максимальную вентиляцию легких (МВЛ) до операции. Показатели оценивали в абсолютных величинах и в процентах от средних должных значений в соответствии с границами нормы и отклонениями от них, приведенных в руководствах и справочниках по спирографии (1).

Исследования внешнего дыхания позволяли оценить степень восстановления мышечной силы, выяснить характер изменений с целью выявления факторов риска бронхолегочных нарушений.

Градиент центральной и периферической температуры ($D T^{\circ}$) определялся путем термометрии, проводимой электротермометром «Cardioscap» фирмы «Datex» (Финляндия). При этом считали, что при нормальном уровне функционирования сердечно-сосудистой системы градиент температур ($D T$) не должен превышать $4^{\circ} C$.

Полученные данные обрабатывали методом математической статистики с использованием пакета программ обработки данных медицин-

ского исследования (Statistica 8). Достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Применяли корреляционный анализ и оценку прогностической значимости показателей спирографии по рангам.

Показатели представлены в виде $M \pm m$.

Результаты исследований и их обсуждение.

До операции в 1-й группе детей выявлены три типа центральной гемодинамики. Преимущественно наблюдался нормодинамический тип кровообращения, характеризуемый снижением КДО относительно возрастной нормы и компенсаторным повышением сократимости. ФВ в среднем превышала норму на 9,5%. Незначительная гиподинамия выявлена в 17,85% (10 человек) ($p < 0,05$), обусловленная снижением КДО (максимально на 23,4% от нормы). Гипердинамический вариант гемодинамики до операции наблюдался у 8 больных (14,28%, $p < 0,05$). СИ у них в среднем превышал норму на 45%.

Средние значения показателей центральной гемодинамики приведены в табл. 2.

Ни у одного ребенка 2-й группы со значительными изменениями функции внешнего дыхания до операции не был диагностирован гиподинамический тип кровообращения. Преобладала нормодинамия (40 пациентов) ($p < 0,05$). Гипердинамический вариант гемодинамики в исходе наблюдался у 5 пациентов (11,11%, $p < 0,05$). Возрастная норма СИ на фоне сниженной преднагрузки достигалась повышенной фракцией изгнания. Не было достоверных различий в величине ЧСС между группами. Тахикардия была умеренной.

После операции наблюдали уменьшение сердечного выброса в обеих группах, обусловленное снижением преднагрузки. Гиподинамический

Показатели центральной гемодинамики в послеоперационном периоде ($M \pm m$) по группам в зависимости от исходного состояния дыхательной функции

Показатель	Группы	Этапы наблюдения					
		1	2	3	4	5	6
УИ, мл/м ²	1	42,69±1,40	36,83±1,96*	36,61±2,07*	35,33±0,85*	39,35±1,97	42,12±0,56
	2	45,39±0,57	42,53±0,76(*)	39,97±2,48	32,42±0,81*	32,73±1,82	34,35±0,12* (*)
СИ, л/мин×м ²	1	3,66±0,16	3,36±0,19	3,55±0,36	3,37±0,23	3,57±0,30	3,85±0,61
	2	4,17±0,19	3,75±0,31 (*)	4,06±0,41	3,43±0,19*	3,55±0,19*	3,50±0,31* (*)
ЧСС в мин ⁻¹	1	86,22±2,50	104,93±4,57*	100,3±4,08*	102,56±3,66*	95,72±4,88	89,62±2,41
	2	89,52±4,39	101,87±5,87*	100,2±5,92	107,12±4,74*	113,62±4,32* (*)	109,82±4,23* (*)
ИКДО, мл/м ²	1	54,24±1,69	42,61±0,20	53,11±3,63	44,87±2,18	47,54±3,73	53,84±0,94
	2	53,08±2,35	51,37±2,36(*)	40,85±1,02* (*)	44,91±1,90*	54,71±0,59(*)	51,37±0,84(*)
УПС, усл. ед.	1	21,9±1,20	20,6±2,62	23,15±2,06	23,81±2,93	24,7±2,17	24,27±1,58
	2	19,63±1,42	18,64±1,79	17,94±1,45(*)	24,41±1,99	19,64±0,23	20,14±1,14
САД, мм рт. ст.	1	79,41±1,65	82,37±2,70	77,12±3,08	77,71±2,45	77,87±3,62	78,76±6,90
	2	77,56±2,37	78,67±2,45	78,67±2,54	79,61±2,81	78,76±3,22	76,77±2,93
ΔT°, °C	1	3,4±0,01	3,6±0,01*	3,2±0,05	3,5±0,03*	3,5±0,05	3,3±0,04
	2	3,4±0,01	3,9±0,01*	3,5±0,05	3,8±0,03*	3,8±0,05	3,6±0,04

Примечание: * — достоверность отличия по сравнению с исходными данными $p < 0,05$, (*) — достоверность отличия по сравнению с данными 1 группы, $p < 0,05$.

тип гемодинамики фиксировали в 25% (14 детей) ($p < 0,05$) наблюдений в 1-й группе детей. Во второй группе развивался в основном гиподинамический тип кровообращения, тенденция к которому сохранялась на всех этапах исследования. Стойкая тахикардия у этих пациентов, достоверно более выраженная относительно детей 1-й группы имела, вероятно, компенсаторный характер и не была обусловлена уменьшением КДО, что показал и корреляционный анализ (см. табл. 3). Как видно на рис. 1, у детей 2-й группы достоверно снижалась фракция выброса как свидетельство кардиодепрессии, что требовало проведения инотропной поддержки сердечной деятельности.

Проведенный корреляционный анализ основных показателей центральной гемодинамики с наиболее значимыми и доступными в практике врача исследованиями (АД, ЧСС, градиентом кожно-ректальной температуры) показал, что одни и те же показатели имеют разную зависимую связь до и после операции. Как видно из табл. 3, до операции сердечный выброс зависел преимущественно от преднагрузки и сократимости миокарда ($r = 0,669074$, $r = 0,756820$), а также в равной степени от хронотропной функции сердца и общего периферического сопротивления ($r = 0,544046$, $r = -0,510735$). По величине САД в меньшей степени можно судить об удельном периферическом сопротивлении ($r = 0,374600$). После операции корреляционная связь ЧСС и СИ очень низкая, величина сердечного выброса в большей степени зависима как от преднагрузки и сократимости, так и от постнагрузки (коэфф. корреляции между СИ и УПС вырос с $-0,510735$ до $-0,779073$). То есть, можно предполагать, что ЧСС после операции зависима от каких-то других событий: дыхательной функции или степени анальгезии. Увеличивалась положительная связь АД с УПС.

Приобретает значение определение кожно-ректального градиента после операции, который имел положительный коэффициент корреляции с УПС и отрицательный с сердечным выбросом и величиной преднагрузки.

Таким образом, до операции сердечный выброс в одинаковой степени зависим от всех показателей работы сердца. После операции, в условиях еще более сниженной преднагрузки на фоне действующего симпатического блока ЭА, величина СИ имеет очень низкую связь с ЧСС. Увеличение ЧСС не влияет значительно на процесс увеличения сердечного выброса и не имеет диагностического значения в определении величины КДО и СИ. Тогда как, по значению ΔT° и его увеличению

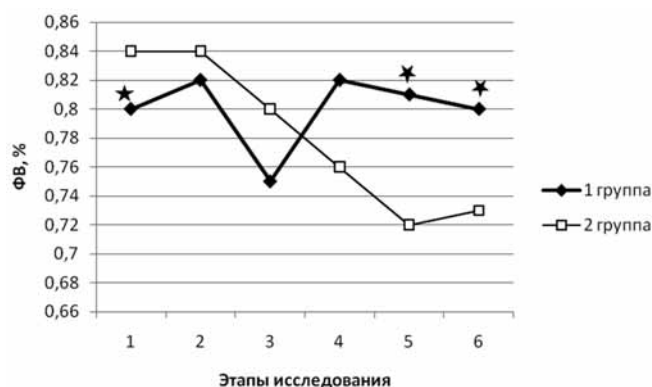


Рис. 1. Динамика фракции выброса у детей после операции в зависимости от исходного состояния функции дыхания, (★ — достоверность $p < 0,05$).

Соответствующие данные представлены в табл. 4.

У пациентов 2-й группы данные спирографии до операции указывали на значительные нарушения дыхательной функции и характеризовались заметным снижением резервных возможностей системы дыхания. ЖЕЛ составляла в среднем $52,33 \pm 3,064\%$, ФЖЕЛ — $52,33 \pm 3,064\%$ от нормы. У всех больных этой группы были нарушения показателей пробы форсированного выдоха от умеренных (ФЖЕЛ) до значительных (ОФВ1), показатели представлены в табл. 4. МОД превышал норму на 66,6% и был достоверно выше. Увеличение МОД происходило за счет значительного учащения дыхания. ЧДД зачастую превышала норму более чем на 45%. Показатели ETCO_2 , как

Таблица 3

Практическая значимость некоторых показателей в соответствии с корреляционным анализом основных данных центральной гемодинамики до и после операции торакотомии у детей

Показатель	СИ	УИ	ИКДО	ЧСС	$\Delta T^\circ, ^\circ\text{C}$	САД	УПС
До операции							
СИ	1,000000	0,756820	0,669074	0,544046		-0,110198	-0,510735
УИ	0,756820	1,000000	0,802378	0,176090		0,084853	-0,358132
ИКДО	0,669074	0,802378	1,000000	0,266626		0,101188	-0,445048
ЧСС	0,544046	0,176090	0,266626	1,000000		-0,259354	-0,478595
САД	-0,110198	0,084853	0,101188	-0,259354		1,000000	0,374600
УПС	-0,510735	-0,358132	-0,445048	-0,478595		0,374600	1,000000
После операции							
СИ	1,000000	0,687827	0,682340	0,133694	-0,457713	-0,120422	-0,779073
УИ	0,687827	1,000000	0,951659	-0,031355	-0,488290	-0,100756	-0,671284
ИКДО	0,682340	0,951659	1,000000	0,025097	-0,475331	-0,188276	-0,699809
ЧСС	0,133694	-0,031355	0,025097	1,000000	-0,002386	-0,216766	-0,255385
$\Delta T^\circ, ^\circ\text{C}$	-0,457713	-0,488290	-0,475331	-0,002386	1,000000	0,002058	0,474854
САД	-0,120422	-0,100756	-0,188276	-0,216766	0,002058	1,000000	0,465929
УПС	-0,779073	-0,671284	-0,699809	-0,255385	0,474854	0,465929	1,000000

Примечание: жирный шрифт — $p < 0,05$.

можно судить о снижении сердечного выброса и об увеличении УПС. Как видно из табл. 2, к концу 1-х суток после операции ΔT° у детей 2-й группы увеличивался на 14,77%, тогда как в 1-й группе — максимально на 5,8%, что соответствовало снижению СИ в среднем на 18% и на 7,75% у этих пациентов.

До операции показатели внешнего дыхания, на которые влияет сила дыхательных мышц и растяжимость легких и грудной клетки, в 1-й группе пациентов находились в пределах нормы или были незначительно снижены. ЖЕЛ, ФЖЕЛ и МВЛ в среднем составляли 82% от нормы, что является условной нормой. МОД, ДО и ЧДД были в пределах нормы. Преобладали рестриктивные нарушения, на что указывало отношение $\text{РОЕ}/\text{РОИ}$, превышающее единицу. РОЕ в ряде случаев даже значительно превышал норму.

и ДО, были в пределах нормы, что свидетельствовало об адекватной альвеолярной вентиляции.

Таким образом, до операции у пациентов со сниженной жизненной емкостью легких и показателями пробы форсированного выдоха наблюдали гипервентиляционный тип дыхания.

Тахипноэ, обеспечивая высокий МОД, в свою очередь, приводила к быстрой утомляемости и мышечной слабости. Это подтверждалось более низкой МВЛ. МВЛ относительно показателей в предыдущей группе была в 2 раза снижена ($82,029 \pm 11,653$ и $47,32 \pm 11,861$ соответственно в 1-й и 2-й группах больных).

В ближайшем послеоперационном периоде в 1-й группе детей ДО на всех этапах исследования сохранялся в границах нормы, но был ниже исходных значений, в связи с чем в первые послеоперационные сутки на фоне отсутствия учаще-

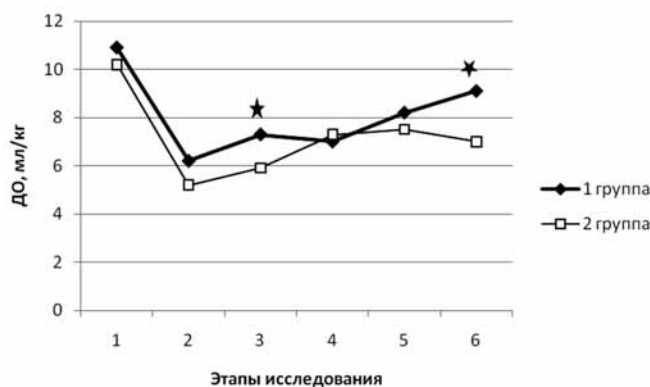


Рис. 2. Динамика дыхательного объема у детей после операции в зависимости от исходного состояния функции дыхания. (★ — достоверность $p < 0,05$).

ния дыхания, наблюдали снижение МОД. В первые часы после операции ДО составлял 57,05%, к концу первых послеоперационных суток — 63,27% от исходных значений. Ко 2-м суткам ДО заметно увеличивался, приближаясь к норме, и достоверно был больше в сравнении с 2-й группой. По сравнению со 2-й группой наблюдали заметно более низкие показатели ЧДД. Все показатели спирографии, требующие для выполнения физических усилий (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1), после операции значительно снижались. Рост их постепенно начинался в начале 2-х суток после операции (4 этап), достигая 50% от исходной величины к 5 этапу наблюдения. Во 2-й группе после операции ДО существенно снижался и был достоверно ниже показателей 1-й группы (см. рис. 2). Сохранялось тахипноэ (см. рис. 3), которое обеспечивало высокий МОД (достоверно более выше, чем во 1-й группе — $p < 0,05$).

Частое и поверхностное дыхание, увеличивая вентиляцию мертвого пространства, приводило к умеренной гиперкапнии. ЖЕЛ и показатели пробы форсированного выдоха после операции снижались как и в предыдущей группе и были ниже в соответствии с исходными данными. Рост этих показателей происходил постепенно с начала 2-х суток.

Длительно сохранялись низкими показатели, характеризующие проходимость периферических бронхов (ОФВ1). Значительно уменьшался РОЕ (на 245,5% через 12 часов после операции), соотношение РОЕ/РО1 становилось $< 1,0$. То есть, в показателях дыхательной функции у многих детей в этой группе на первое место выходили обструктивные нарушения, требующие интенсивной терапии.

Таким образом, до операции у пациентов 2-й группы все данные спирографии в совокупности указывали на слабость дыхательной мускулатуры и смешанные нарушения внешнего дыхания, рестриктивно-обструктивного генеза.

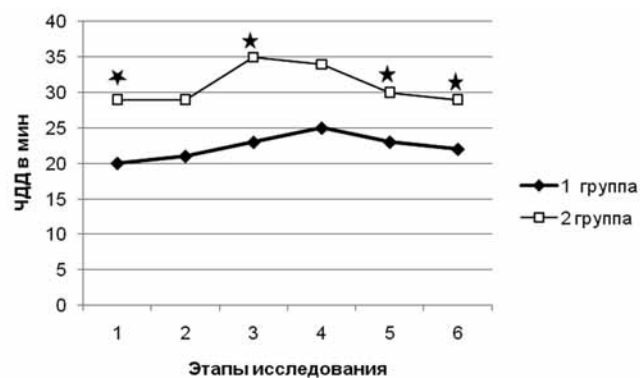


Рис. 3. Динамика частоты дыхания у детей после операции в зависимости от исходного состояния функции дыхания. (★ — достоверность $p < 0,05$).

Наиболее вероятно, что схожее снижение скоростных показателей спирографии после операции в двух группах — это результат действия моторного блока, вызываемого ЭА, а также хирургического вмешательства, усиливающего рестриктивные нарушения. Потеря тонуса межреберных мышц препятствует активному выдоху, как и слабость абдоминальных мышц, что отражалось на восстановлении показателей форсированного выдоха, но не влияло на восстановление ДО, величина которого определяется работой диафрагмы. Сниженный ДО у пациентов 2-й группы приводил к уменьшению альвеолярной вентиляции в первые сутки, а сочетание с низким резервным объемом выдоха обуславливал недостаточную дренажную функцию трахеобронхиального дерева.

Наблюдаемая кардиодепрессия, проявляющаяся развитием гиподинамического типа кровообращения, снижением сократительной функции миокарда в совокупности с дыхательными нарушениями, утяжеляли течение ближайшего послеоперационного периода. Бронхолегочные осложнения у детей 2-й группы имели место у 18 детей (40%, $p < 0,05$) в виде острого трахеобронхита, застойной бронхопневмонии. В то время как в 1-й группе детей нарушения функции трахеобронхиального дерева с признаками трахеобронхита имели место у 5 детей (8,9%, $p < 0,01$) и разрешались проведением стандартной общепринятой терапии. Во 2-й группе помимо общепринятых мероприятий по улучшению дренажной функции легких, потребовалось проведение хотя бы одной санационной фибробронхоскопии. Количество койко-дней, проведенных в реанимации, составило $4,8 \pm 0,05$ в сравнении с детьми 1-й группы, у которых этот показатель равнялся $2,03 \pm 0,47$ ($p < 0,05$).

Исходя из наших наблюдений, следует сделать вывод о возможности прогнозирования послеоперационных легочных осложнений в зависимости от показателей функции легких до опе-

Таблица 4

Показатели спиреографии в послеоперационном периоде ($M \pm m$) по группам в зависимости от исходного состояния дыхательной функции

Показатель	Группы	Этапы наблюдения					
		1	2	3	4	5	6
ДО мл/кг	1	10,92±1,08	6,23±0,58*	7,31±0,81	6,91±0,26*	8,06±0,46*	9,13±1,46
	2	10,25±1,37	5,22±1,29	5,99±0,53*(*)	7,37±0,47	7,54±0,74	7,14±1,93*(*)
МОД л/кг	1	0,189±0,011	0,136±0,015*	0,164±0,019*	0,186±0,014*	0,194±0,011*	0,230±0,020
	2	0,253±0,014(*)	0,116±0,026*	0,223±0,015*(*)	0,255±0,021(*)	0,229±0,030*(*)	0,230±0,010
ЖЕЛ мл/кг	1	63,39±3,73	29,03±4,14	32,81±6,74	23,14±1,001*	29,04±0,89*	34,43±1,63
	2	42,05±2,95(*)	14,75±3,57(*)	21,74±1,87*(*)	15,61±1,10*	27,99±4,13*	29,49±2,69
ФЖЕЛ мл/кг	1	55,59±3,65	18,42±1,99	17,38±2,08*	18,28±1,81*	24,54±1,81*	30,95±3,12
	2	42,29±3,22(*)	27,13±2,19(*)	15,80±1,65*	13,23±0,40*(*)	27,35±3,76	27,05±3,72
РОе/РОі	1	1,37±0,45	0,68±0,29	0,61±0,28	0,24±0,03	0,68±0,19	0,59±0,16
	2	0,91±0,22	1,35±0,48	0,70±0,24	1,066±0,18	0,76±0,21	0,69±0,72
ОФВ1 мл/кг	1	48,76±3,38	17,41±1,85	14,82±1,48*	15,89±1,37*	25,45±2,043*	24,87±3,40
	2	37,13±2,75(*)	15,13±2,18	16,63±1,57*	12,49±0,25	25,09±3,94	25,79±2,17
РОе мл/кг	1	19,48±3,17	6,50±1,34*	7,94±1,46*	5,33±1,27*	4,87±0,62*	9,62±3,77*
	2	14,48±1,56(*)	8,89±1,24*	5,018±1,33*(*)	8,519±1,89*	8,36±1,98*(*)	6,16±1,26*

Примечание: * — достоверность отличия по сравнению с исходными данными $p < 0,05$, (**) — достоверность отличия по сравнению с данными 1 группы, $p < 0,05$.

рации. Нами установлено, что у детей с ВДГК после торакопластики при исходной ЖЕЛ, составляющей $<60\%$ от нормы, МВЛ $<60\%$ от нормы, риск развития легочных осложнений значительный.

Как видно из табл. 5, по прогностической значимости, выстраиваемой по рангам, наибольшее влияние имеет показатель ФЖЕЛ (прогностическая значимость 100 при $p < 0,05$), на второй и третьей ступени соответственно находятся МОС50% и ЖЕЛ (условная значимость 86 и 82 $< 0,05$).

Это же подтвердил метод логистической регрессии ($\text{Chi-square} = 25,13701$ $df = 7$ $p = 0,0007198$).

В меньшей степени прогностическое значение имеет общая характеристика бронхиальной проходимости ($p < 0,05$). Не установлена связь осложнений после операции с возрастом и степенью деформации грудины ($p > 0,05$). Также не обнаружено влияния на прогноз таких показателей как дыхательный объем и частота дыхания.

Основываясь только на клинических данных (степени деформации, анамнестических данных, ЧДД), а также газах крови, которые у детей с ВДГК до операции не показательны, предположить вероятность развития бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде невозможно. Это диктует необходимость проведения функционального исследования внешнего дыхания всем детям, результаты которого в сопоставлении с клиническими данными дают возможность определить характер нарушений и прогнозировать течение ближайшего послеоперационного периода [14].

Выводы:

1. У детей с ВДГК при значительных респираторных изменениях до операции, выявляемых методом спиреографии, преобладают смешанные нарушения (рестриктивно-обструктивного характера). В ближайшем послеоперационном периоде вентиляционные нарушения усугубляются достоверным снижением ДО и резервного объема выдоха, нарастанием тахипноэ.

2. Для детей со значительными респираторными изменениями до операции характерна тенденция к гипердинамии центральной гемодинамики, тогда как в ближайшем послеоперационном периоде у них развивается гиподинамический тип кровообращения, обусловленный не только снижением преднагрузки, наблюдаемой у всех пациентов обеих групп, но и ухудшением сократительной функции миокарда (по данным ЭХОКГ).

3. У детей с ВДГК без значительных нарушений дыхательной функции после операции респираторные осложнения в виде трахеоб-

Таблица 5

Прогностическая значимость некоторых показателей в риске развития бронхолегочных осложнений после операции торакопластики у детей

Показатель	Ранг	P
Возраст	53	0,137871
ЖЕЛ	82	0,000113
ФЖЕЛ	100	0,000014
ДО	61	0,805180
МОС50	86	0,000466
Заключение по данным спирографии о нарушении БП средней или тяжелой степени	79	0,000233
Степень деформации грудины	35	0,89

ронхита имели место у 5 пациентов (8,9%), у детей со значительными респираторными нарушениями — у 18 больных (40%, $p < 0,05$). Прогностическое значение в развитии бронхолегочных осложнений после операции имеют показатели

спирографии, проводимой до операции: ФЖЕЛ, МОС50, ЖЕЛ. Другие данные: возраст, степень деформации грудины, анамнез, общая характеристика проходимости бронхов по заключению спирографии недостоверны для прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин М.И. Спирография у детей // М.: Медицина.— 2003.— 116 С.
2. Богданович И.А., Кондрашин Н.И. Внешнее дыхание и кислотно-щелочное равновесие крови у детей с врожденной воронкообразной деформацией грудной клетки до и после торакопластики // Вопр. Охр. Мат.— 1971.— Т. 16, № 4.— С. 85—86.
3. Михельсон В.А. Особенности анестезиологического обеспечения при операциях на органах грудной клетки у детей // Детская хирургия.— 1983.— № 5.— С. 17—20.
4. Полюдов С.А., Горицкая Т.А., Веровский В.А., Гуз В.И. Воронкообразная деформация грудной клетки у детей // Детская больница.— 2005.— № 4.— С. 34—39.
5. Тихая Л.Н. Управляемая коррекция воронкообразной деформации грудной клетки: Дис... канд. мед. наук — Днепропетровск, 1990.— 192 с.
6. Фищенко В.Я., Соловьев А.Е., Стоков Л.Д. Ранний послеоперационный период после коррекции воронкообразной деформации грудной клетки // Хирургия.— 1985.— № 6.— С. 73—76.
7. Aronson D.C., Bosgraaf R.P., Merz E.M., van Steenwijk R.P., van Aalderen W.M., van Baren R. Lung function after the minimal invasive pectus excavatum repair (Nuss procedure) // World. J. Surg.— 2007.— Vol. 31, № 7.— P. 1518—1522.
8. Coln D., Gunning T., Ramsay M., Swygert T., Vera R. Early experience with the Nuss minimally invasive correction of pectus excavatum in adults // World. J. Surg.— 2002.— Vol. 26, № 10.— P. 1217—221.
9. Croitoru D.P., Kelly R.E. Jr., Goretsky M.J., Lawson M.L., Swoveland B., Nuss D. Experience and modification update for the minimally invasive Nuss technique for pectus excavatum repair in 303 patients // J Pediatr. Surg.— 2002.— Vol. 37, № 3.— P. 437—445.
10. Davis J.T., Weinstein S. Repair of the pectus deformity: results of the Ravitch approach in the current era // Ann. Thorac. Surg.— 2004.— Vol. 78, № 2.— P. 421—426.
11. Ginosar Y., Columb M.O., Cohen S.E. et al. The site of action of epidural infusions in the presence of local anesthetics: a minimum local analgesic concentration infusion study in nulliparous labor // Anesth. Analg.— 2003.— Vol. 97, № 8.— P. 1439—1445.
12. Haller J.A. Operative management of chest wall deformities in children. Unique contributions of southern thoracic surgeons // Ann. Thorac. Surg.— 1988.— Vol. 46, № 1.— P. 4—7.
13. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome // Br. J Anaesth.— 2001.— Vol. 87, № 1.— P. 62—72.
14. Kelly R.E. Jr., Cash T.F., Shamberger R.C., Mitchell K.K. et al. Surgical repair of pectus excavatum markedly improves body image and perceived ability for physical activity: multicenter study // Pediatrics.— 2008.— Vol. 122, № 6.— P. 1218—1222.
15. Malek M.H., Fonkalsrud E.W. Cardiorespiratory outcome after corrective surgery for pectus excavatum: a case study // Medicine and science in sports and exercise.— 2004.— Vol. 36, № 2.— P. 183—190.
16. Ravitch M.M. Pectus excavatum and heart failure // Surgery.— 1953.— Vol. 30, № 1.— P. 178—182.
17. Swanson J.W., Colombani P.M. Reactive pectus carinatum in patients treated for pectus excavatum // J. Pediatr. Surg.— 2008.— Vol. 43, № 8.— P. 1468—1473.

УДК 616.712-006+616.381-006:616-073.756.8

Рецензент — профессор А.М.Зайчик

адрес: Бойков Игорь Валерьевич — rentgenvma@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ СОВМЕЩЁННОЙ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

И.В.Бойков, В.А.Тарасов, Г.Е.Труфанов, В.В.Ипатов

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

THE UTILITY OF COMBINED POSITRON-EMISSION AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF RECURRENT DISEASE OF THORACIC AND ABDOMINAL MALIGNANCIES

I.V.Boykov, V.A.Tarasov, G.E.Trufanov, V.V.Ipatov

Military Medical Academy, Saint-Petersburg

© Коллектив авторов, 2011 г.

При помощи совмещённой позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии обследовано 494 больных с рецидивами после оперативного и химиолучевого лечения новообразований лёгких, желудочно-кишечного тракта, молочных желёз и лимфом. Была описана картина рецидивов злокачественных опухолей, выделены их метаболические характеристики. Совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография является наиболее эффективным методом раннего выявления рецидивов злокачественных новообразований грудной клетки и брюшной полости.

Ключевые слова: совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография, 18-фтордезоксиглюкоза, рецидивы злокачественных опухолей.

494 patients with recurrent lung, breast, gastrointestinal malignancies and lymphomas were examined using combined positron-emission and computed scanner. Different patterns of recurrent malignancies and their metabolic characteristics were described. Using positron-emission and computed tomography provides most effective determination of recurrent thoracic and gastrointestinal malignancies.

Key words: positron-emission and computed tomography, 18-fluorodeoxyglucose, recurrent malignancies.

Введение. Диагностика рецидивов злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости вследствие их высокой частоты имеет первоочередное значение при наблюдении за онкологическими больными после проведения оперативного лечения, лучевой и химиотерапии. От своевременного получения полной и объективной информации о наличии, локализации и характере распространения рецидива зависит успешное проведение лечебных мероприятий, а, следовательно, выживаемость онкологических больных [1].

Лучевые методы исследования, такие как рентгенологический, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) имеют важное значение в определении рецидивов злокачественных опухолей. Однако, несмотря на свои преимущества, как правило, они позволяют выявить лишь структурные (УЗИ, КТ, МРТ) изменения [2, 3, 4, 5].

Значительным шагом в этом направлении явилась разработка и внедрение в клиническую практику методов ядерной медицины, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная и позитронно-эмиссионная (двухфотонная) томография. Эти методы позволили визуализировать функциональные процессы, протекающие в нормальных условиях [6, 7, 8, 9].

Однако определение точной локализации патологических изменений, выявленных при помощи методов радионуклидной визуализации, затруднено, что в значительной мере осложняет принятие решения о дальнейшей тактике ведения таких больных [10, 11, 12].

В настоящее время в литературе всё больше внимания уделяется возможностям комбинированного рентгенорадионуклидного метода — совмещённой позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), позволяющего за одно обследование визуализировать морфологические и функциональные изменения одно-

временно, полностью исключая проблему неточности совмещения указанных изменений [13, 14, 15]. Однако исследователи зачастую уделяют основное внимание первичной ПЭТ/КТ-диагностике злокачественных новообразований, в то время как сведения о выявлении рецидивов с помощью указанного метода немногочисленны. В отечественной литературе публикации по данному вопросу практически отсутствуют.

Цель исследования. Определение возможностей совмещенной ПЭТ/КТ в выявлении рецидивов злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости.

Материалы и методы. Посредством совмещенной ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом (РФП) 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) было обследовано 494 онкологических больных после прохождения оперативного и химиолучевого лечения по поводу рака лёгкого (95 человек), молочной железы (97 человек), пищевода (39 человек), желудка (56 человек), толстой кишки (81 человек), лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом (126 человек).

Всем больным помимо общеклинических исследований проводился специальный комплекс инструментальных и лучевых методов обследования с целью определения местного и отдаленного распространения опухоли, выявления рецидива рака печени. Обследование включало сбор анамнеза, осмотр, лабораторные анализы, эндоскопическое и традиционное рентгенологическое исследования, КТ и МРТ брюшной полости.

При проведении ПЭТ/КТ-исследования использовалась стандартная методика для обследования больных онкологического профиля. Исследования проводили на совмещенном ПЭТ/КТ-томографе «Биограф» фирмы «Сименс» (Германия), состоящем из компьютерного со спиральным типом сканирования томографа «Somatom Emotion Duo» и позитронно-эмиссионного томографа «Ecat Exact HR+», совмещенных в единый диагностический комплекс на одном столе-транспортере.

Подготовка больного включала в себя голодание в течение 6 часов перед исследованием. Перед введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы у больных определяли уровень глюкозы в крови при помощи глюкометра. Радиофармпрепарат вводили внутривенно в дозе $200 \text{ МБк}/\text{м}^2$ поверхности тела пациента ($370\text{--}420 \text{ МБк}$) в объеме $3\text{--}5 \text{ мл}$ физиологического раствора.

На протяжении 60 минут, необходимых для включения введенного препарата в метаболические процессы с участием глюкозы, пациент находился в условиях, максимально снижающих двигательную, речевую и эмоциональную активность с целью уменьшения вероятности возникновения ложноположительных результатов, что

достигалось помещением его в отдельную палату в положении лежа с закрытыми глазами. В этот же период времени пациент выпивал 500 мл воды с целью ускорения выведения радиофармпрепарата и уменьшения фоновой радиоактивности. Исследование проводили с опорожненным мочевым пузырём. Пациента укладывали на спину с заведенными за голову руками. Для КТ-исследования использовали протокол совмещенного ПЭТ/КТ сканирования, согласно которому область для сбора ПЭТ данных (количество «кроватьей») закладывали сразу по топограмме КТ.

Всем больным при ПЭТ/КТ проводили болюсное введение 150 мл неионного рентгенконтрастного вещества типа «ультравист» или «омнипак» с помощью автоматического инъектора в 2 фазы: первоначально вводили 90 мл со скоростью $3,0 \text{ мл}/\text{сек}$; затем 40 мл со скоростью $1,5 \text{ мл}/\text{сек}$ с задержкой сканирования 30 секунд. Время КТ-сканирования составляло около 2 минут.

После проведения КТ-исследования автоматически загружался протокол ПЭТ-сканирования той же области. Общее время ПЭТ/КТ сканирования всего тела составляло 20–35 минут, в зависимости от количества зон (кроватьей) сканирования.

Ряду пациентов при сложностях в дифференцировке воспалительных изменений от неопластических выполнялось дополнительное отсроченное ПЭТ сканирование через 50 минут после первичного сканирования.

Анализ КТ проводили как с измерением денситометрических показателей по шкале Хаунсфилда (HU), так и при помощи визуальных методов построения различных проекций (MPR — multiplanar reformation — многоплоскостная реформация изображений; MIP — maximum intensity projection — проекция максимальной интенсивности; SSD — shaded surface display — изображение оттененных поверхностей; VRT — volume rendering technique — техника объемного рендеринга).

Оценку ПЭТ осуществляли визуальным и полуколичественными методами. Визуальная оценка ПЭТ-данных проводилась с использованием как черно-белых (Gray Scale, Invert Gray Scale), так и различных цветовых шкал, что позволяло определить локализацию, контуры, характер и размеры области гиперфиксации радиофармпрепарата и степень метаболизма в ней. Прикладной программный пакет «Fusion» позволял осуществлять совмещение ПЭТ и КТ данных в различных соотношениях (ПЭТ<КТ, ПЭТ>КТ, ПЭТ=КТ). Полуколичественный анализ проводился с определением стандартизованного уровня захвата радиофармпрепарата (SUV, standard uptake value). Суммарная лучевая нагрузка на пациента составляла 12–13 мЗв.

Прикладной программный пакет «Fusion» позволял проводить совмещение ПЭТ и КТ данных

в различном процентном соотношении (ПЭТ<КТ, ПЭТ>КТ, ПЭТ=КТ).

Результаты и обсуждение. Наличие рецидивов злокачественных новообразований по данным совмещённой ПЭТ/КТ было выявлено у 248 пациентов, из них после лечения рака лёгкого — 36 человек (14,5%), молочной железы — 44 (17,7%), пищевода — 16 (6,5%), желудка — 23 (9,3%), толстой кишки — 48 (19,4%), лимфомы Ходжкина — 34 (13,7%), неходжкинских лимфом — 47 (19,9%).

Признаками рецидива рака лёгкого по данным ПЭТ/КТ явились наличие объёмного образования в зоне оперативного вмешательства, повышение метаболизма ФДГ, инфильтративные изменения в паренхиме (параканкротная пневмония), гиповентиляция, ателектазы, поражение регионарных лимфатических узлов (рис. 1).

Рецидивирование процесса при раке молочной железы характеризовалось появлением признаков структурных изменений с повышением фиксации РФП до $SUV=3,5\pm0,8$ (рис. 2).

Критериями рецидива рака пищевода (рис. 3), желудка (рис. 4) и толстой кишки (рис. 5) после оперативного и комбинированного лечения явились:

- утолщение ткани в зоне анастомоза;
- неровные контуры анастомоза на уровне опухоли;
- инфильтрация прилегающей клетчатки;
- наличие зоны гиперфиксации ФДГ.

Ранний рецидив при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта проявлялся в течение первых двух лет после оперативного вмешательства, поздний — спустя два года и более.

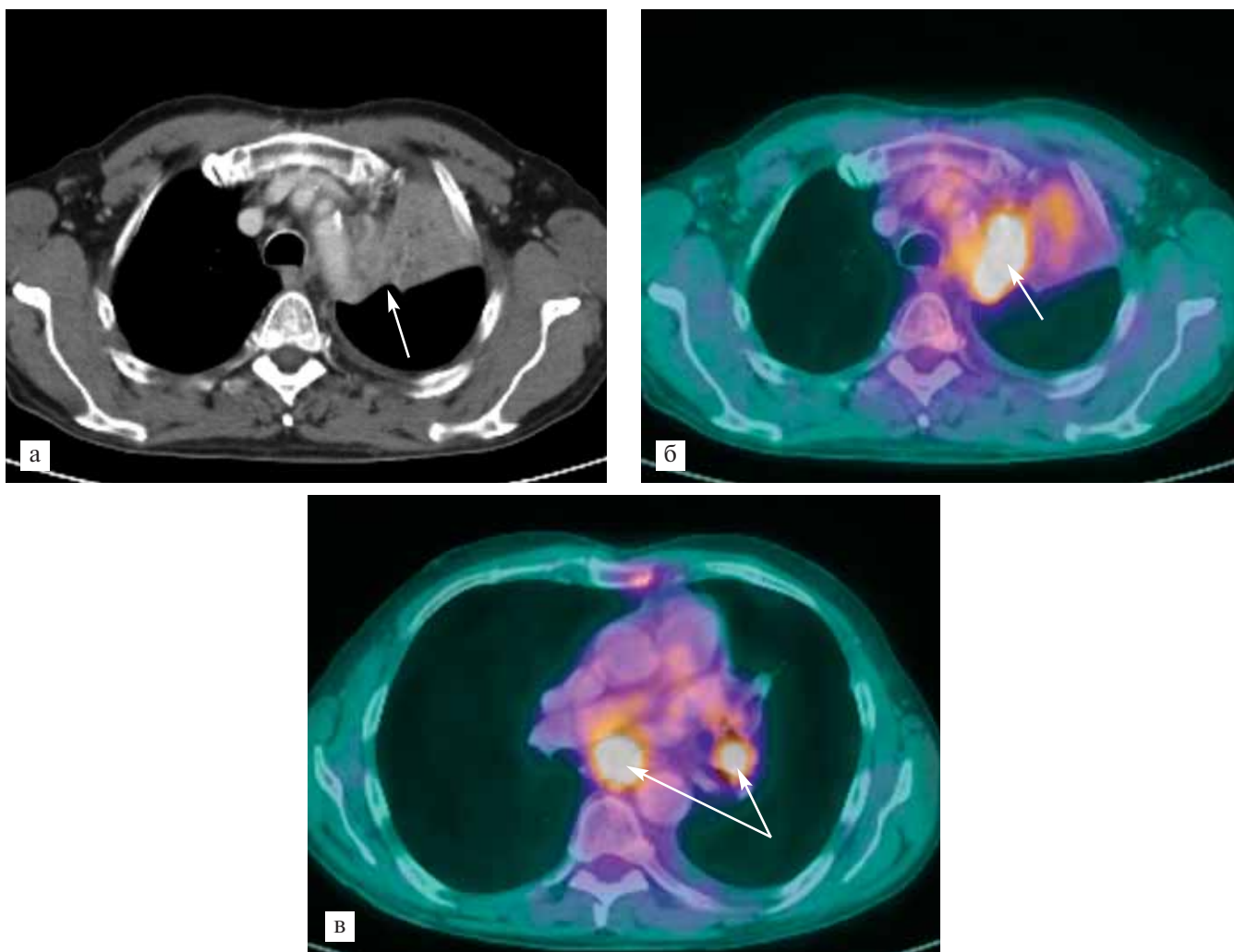


Рис. 1. Рецидив центрального рака левого легкого с поражением регионарных лимфатических узлов. При КТ (а) определяется образование, исходящее из левого верхнедолевого бронха в зоне оперативного вмешательства (стрелки). Отмечается ателектаз S1 и S2 левого легкого. На ПЭТ/КТ томограмме (б) в образовании отмечается гиперметаболизм глюкозы (стрелки), практически отсутствующий в ателектазированных сегментах. При ПЭТ/КТ (в) отмечается поражение бифуркационных и бронхопульмональных лимфатических узлов (стрелки).

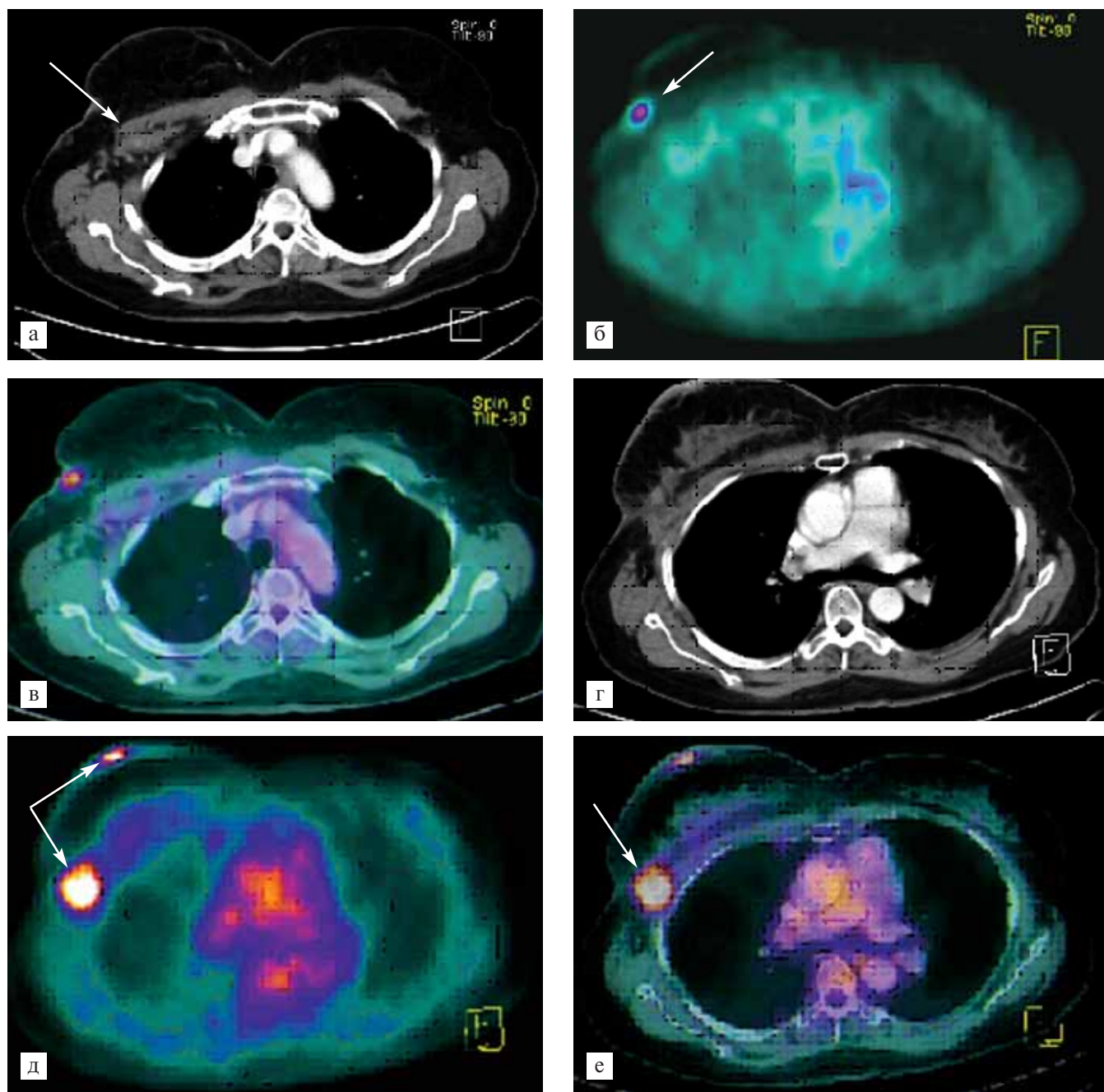


Рис. 2. Рецидив рака молочной железы. При КТ (а, г), ПЭТ (б, д) и ПЭТ/КТ (в, е) определяется рецидив рака правой молочной железы, неопределяемый при КТ исследовании, после секторальной резекции и 4 курсов химиотерапии. Также выявлено поражение лимфатического узла правой подмышечной группы (стрелки).

Критериями рецидива лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом по данным ПЭТ/КТ явились:

- выявление нового поражения или увеличение размеров ранее поражённых областей более чем на 50% при условии уже существующей положительной динамики от проводимой терапии;

- увеличение наибольшего диаметра любого ранее поражённого лимфатического узла с размерами свыше 1 см по короткой оси более чем на 50%; увеличение суммарного объёма более чем одного лимфатического узла более чем на 50%;

- повышение интенсивности накопления радиофармпрепарата в ранее поражённых лимфатических узлах и органах.

При сравнении эффективности КТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ в выявлении рецидивов при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки и брюшной полости ПЭТ/КТ превосходит КТ и ПЭТ по отдельности. При ПЭТ/КТ чувствительность составила 98%, специфичность — 97%, точность — 96%, соответственно.

Выводы. Совмещённую позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию с 18-фтор-

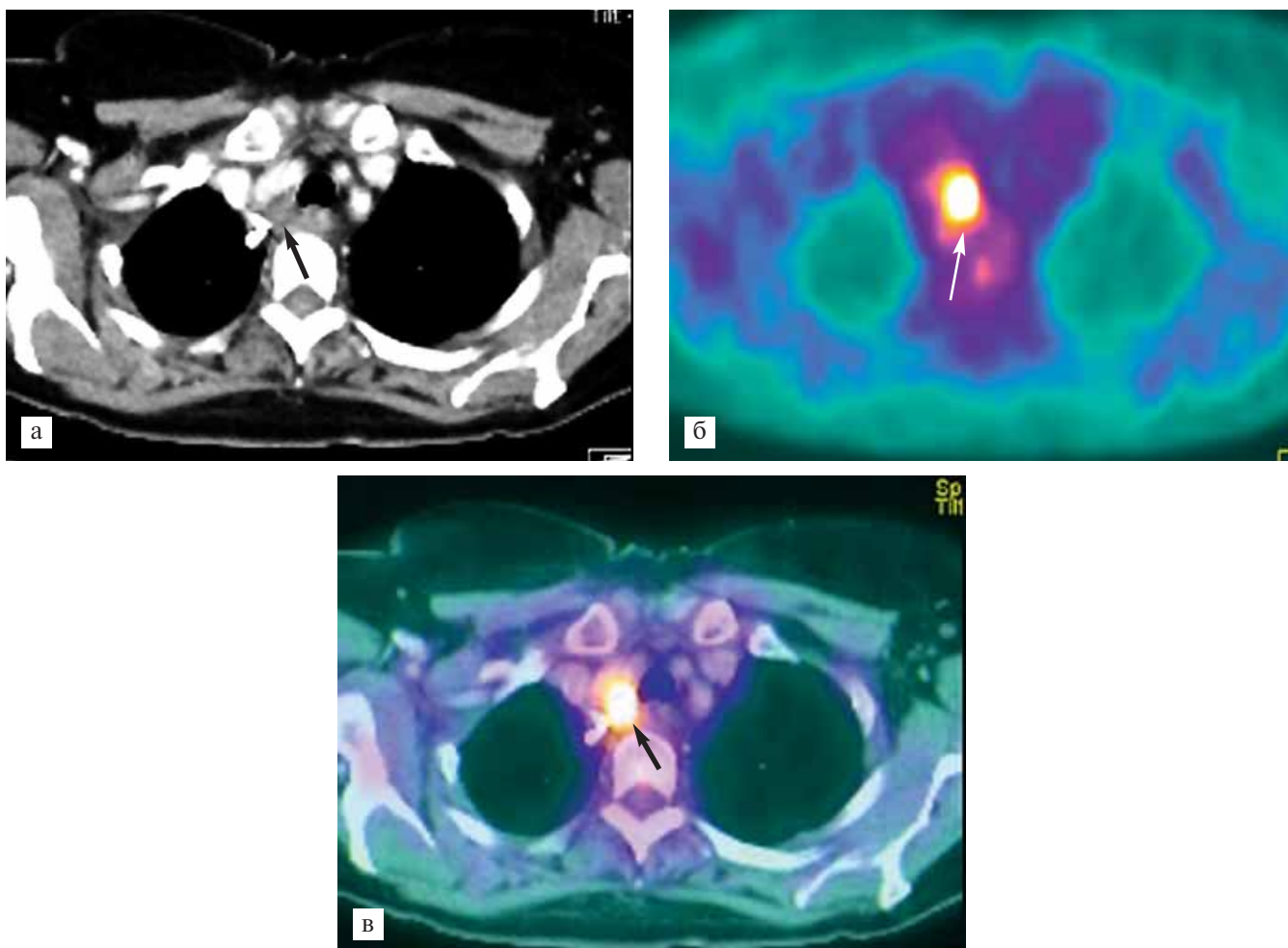


Рис. 3. Больная Л., 55 лет. Состояние после резекции пищевода. Рецидив плоскоклеточного рака. При КТ (а) выявляется состояние после резекции пищевода. В зоне анастомоза, в месте прикрепления металлической скрепки определяется утолщение стенки анастомоза (стрелка). При позитронно-эмиссионной томографии (б) выявляется локальный участок повышенного накопления ФДГ (стрелка). При ПЭТ/КТ (в) выявляется состояние после резекции. Рецидив опухоли с повышенным метаболизмом ФДГ, участок гиперметаболизма не распространяется за пределы стенки анастомоза (стрелка).

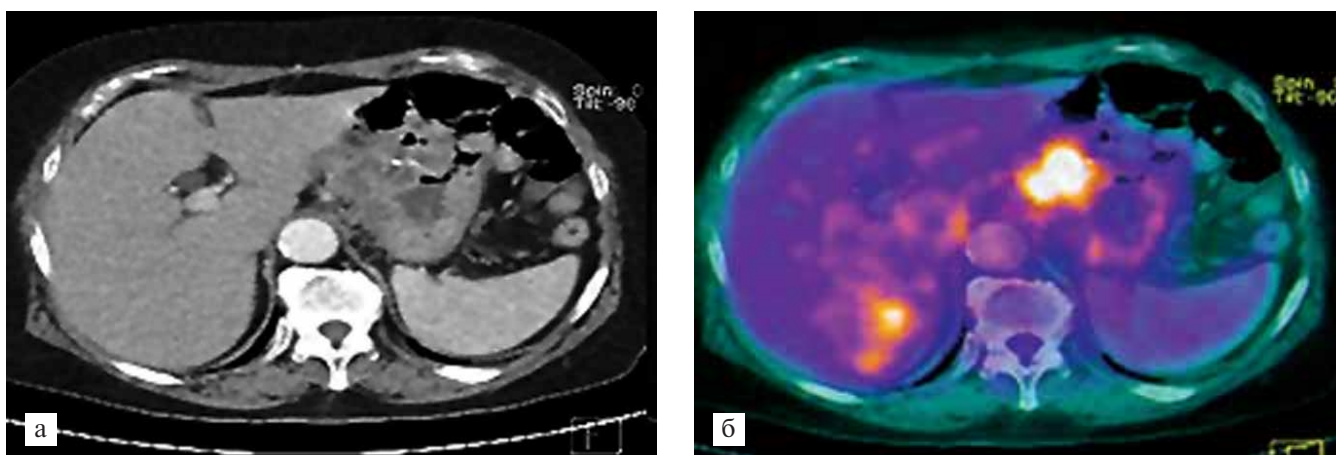


Рис. 4. Состояние после резекции желудка и химиотерапии по поводу рака. Рецидив. При КТ (а) в зоне анастомоза выявляется утолщение стенки, неоднородной плотности. При ПЭТ/КТ (б) отмечается локальный участок гиперметаболизма в зоне анастомоза — рецидив.

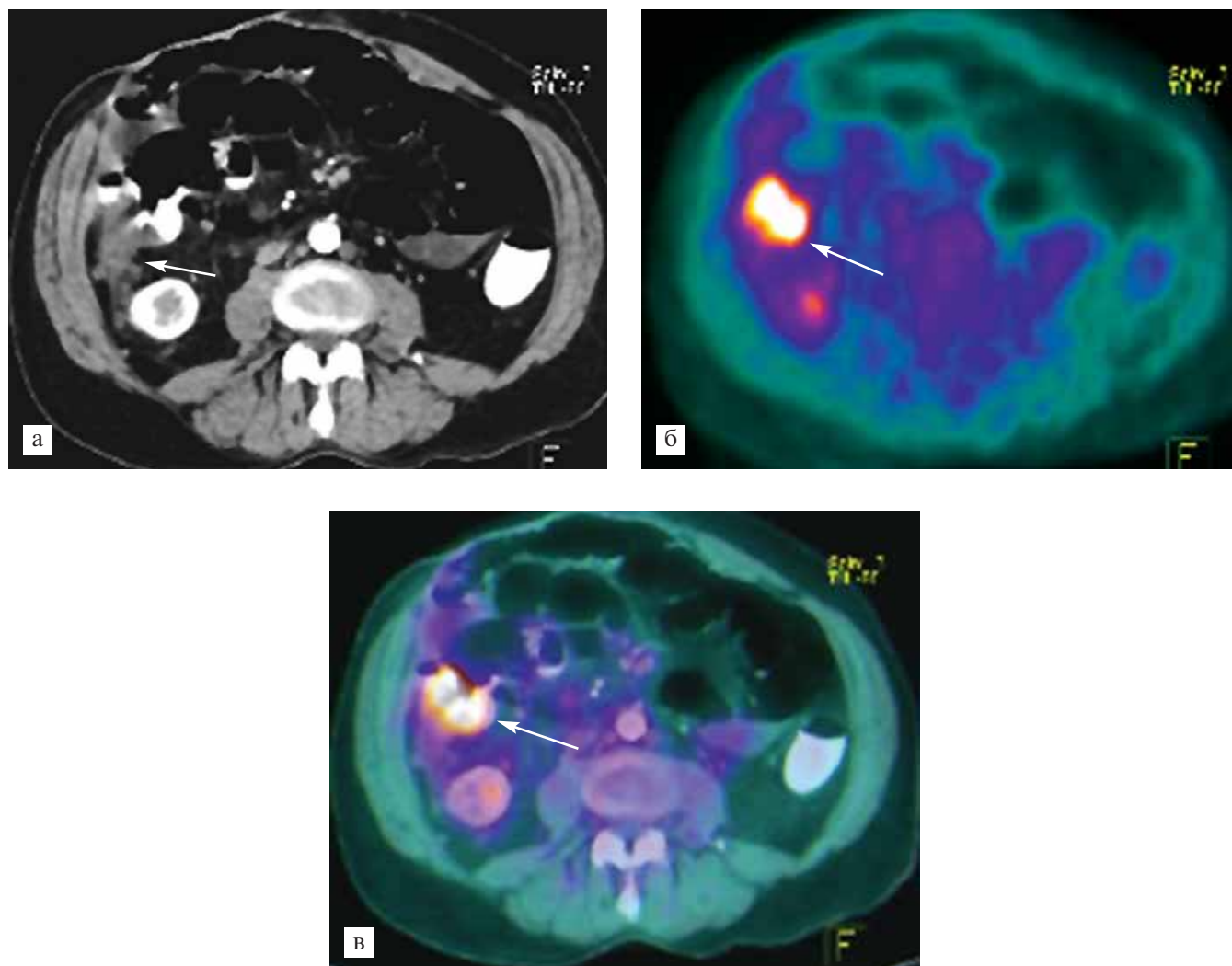


Рис. 5. Рецидив рака восходящей ободочной кишки в зоне анастомоза. При КТ в области илеотранsverзоанастомоза определяется образование с неровными, нечеткими контурами, накапливающее контрастное вещество (стрелка). При ПЭТ (б) визуализируется очаг гиперметаболизма ФДГ в брюшной полости справа ($SUV=12\pm3$) (стрелка). При ПЭТ/КТ диагностирован рецидив рака восходящей ободочной кишки в области илеотранsverзоанастомоза с повышенной фиксацией ФДГ в нем (стрелка).

дезоксиглюкозой необходимо выполнять больным со злокачественными образованиями органов грудной клетки и брюшной полости для проведения контроля эффективности проведенного хирургического, химиотерапевтического и лучевого исследования. Совмещенная позитронно-

эмиссионная и компьютерная томография в большинстве случаев позволяет установить наличие рецидивов до клинических проявлений и играет важную роль при осуществлении динамического наблюдения за онкологическими больными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М.Аксель, М.И.Давыдов, Т.И.Ушакова // Совр. онкол.— 2001.— № 4.— С. 141–145.
2. Портной Л.М. Некоторые вопросы лучевой диагностики рака толстой кишки / Л.М. Портной // Вестн. рентгенологии и радиологии.— 2004.— № 2.— С. 20–33.
3. Goldberg H.I. Gastrointestinal radiology in the United States: an overview of the past 50 years / H.I.Goldberg, A.R.Margulis // Radiology.— 2000.— Vol. 216, № 1.— P. 1–7.
4. Harisinghani, M.G. Halo sign: useful CT sign for differentiating benign from malignant colonic disease / M.G.Harisinghani [et al.] // Clin. Radiol.— 2003.— Vol. 58, № 4.— P. 306–310.

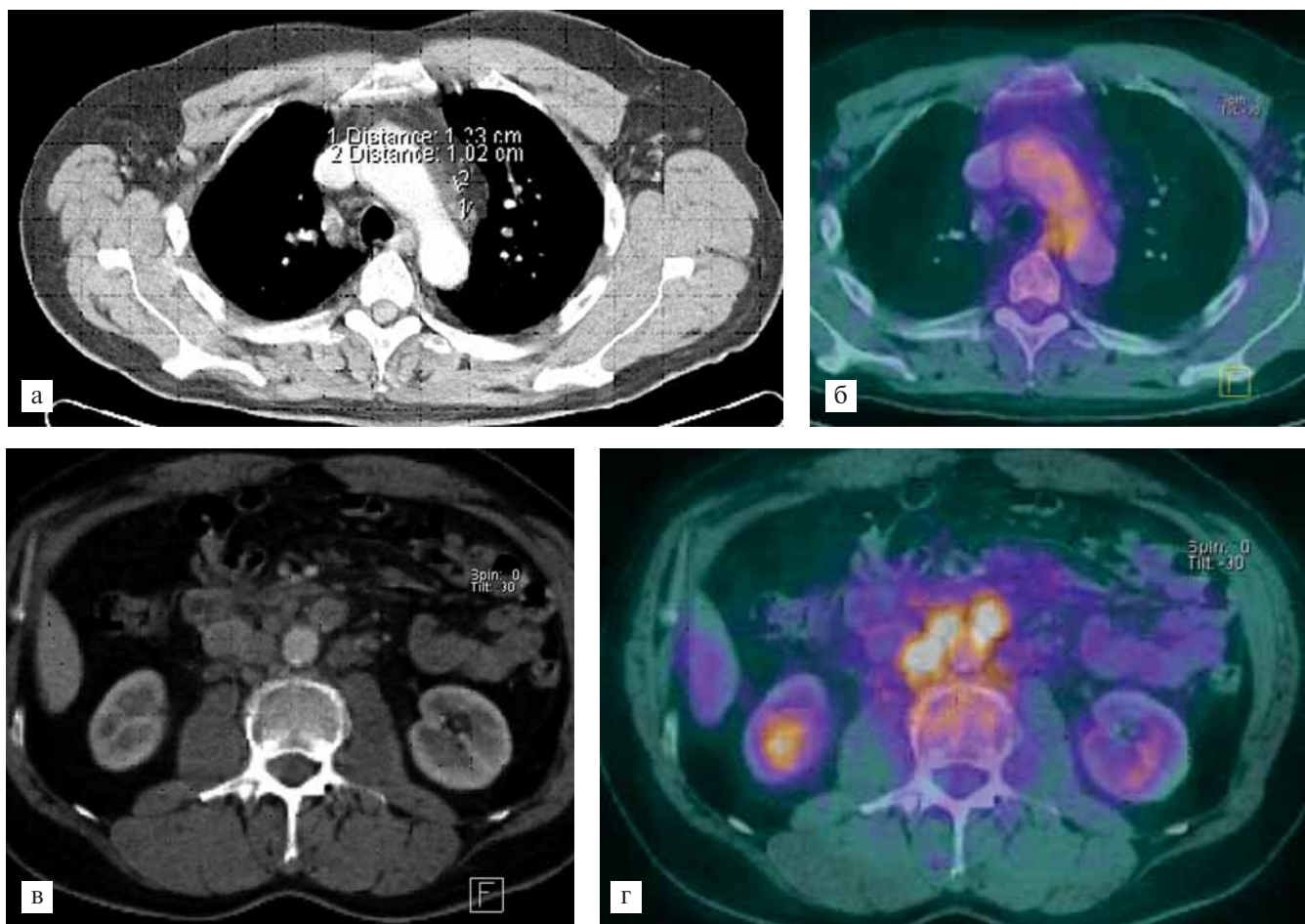


Рис. 6. Рецидив лимфомы Ходжкина после химиотерапии. При КТ (а, б) видимых структурных изменений не определяется. При ПЭТ/КТ (в, г) визуализируется гиперфиксация ФДГ в лимфатических узлах парааортальной группы. Лимфатические узлы средостения без патологических изменений.

5. Kinkel K. Detection of hepatic metastases from cancer of the gastrointestinal tract by using non invasive imaging methods (US, CT, MRI imaging, PET): a meta-analysis / K.Kinkel [et al.] // Radiology.— 2002.— Vol. 224, № 6.— P. 748–756.
6. Delbeke D. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma / D. Delbeke, W.H. Martin // Semin. nucl. med.— 2004.— Vol. 34, № 3.— P. 209–223.
7. Meta J. Impact of 18F-FDG PET on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective / J. Meta [et al.] // J. Nucl. Med.— 2001.— Vol. 42, № 6.— P. 586–590.
8. Stokkel M.P.M. Positron emission tomography with 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology, part IIIB / M.P.M.Stokkel, A.Draisma, E.K.J.Pauwels // J. cancer. res. clin. oncol.— 2001.— Vol. 127, № 2.— P. 278–285.
9. Yoshimoto M. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells / M.Yoshimoto [et al.] // Nucl. med. biol.— 2001.— Vol. 28, № 4.— P. 117–122.
10. Coleman R.E. Clinical PET in oncology / R.E.Coleman // Clin. Positron. Imaging.— 1998.— Vol. 1, № 2.— P. 15–30.
11. Fukunaga T. Evaluation of esophageal cancer using 18-fluorodeoxyglucose PET / T.Fukunaga, S.Okazumi, Y.Koyde // J. nucl. med.— 1998.— Vol. 39, № 9.— P. 1002–1007.
12. Larson S.M. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging / S.M.Larson // Clin. positron. imaging.— 1999.— Vol. 2, № 2.— P. 159–171.
13. Станжевский А.А. Разработка методов совмещения лучевых мультимодальных изображений и их применение в клинике: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Станжевский.— СПб, 2004.— 22 с.
14. Townsend D.W. The SMART scanner: a combined PET/CT tomograph for clinical oncology / D.W. Townsend [et al.] // Radiology.— 1998.— Vol. 209, № 31.— P. 169–170.
15. Wahl R.L. Anatomic metabolic tumor imaging: fusion of FDG PET with CT and MRI to localize foci of increased activity / R.L.Wahl [et al.] // J. n. med.— 1993.— Vol. 34, № 3.— P. 1190–1197.

УДК 591.85

Рецензент — профессор

адрес: Асташова Татьяна Алексеевна — tastashova@gmail.com

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И ЛИМФЫ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ВОДЫ «АКВА ФОРТЕ, ТЕРМО И ТЕМПО»

Т.А.Асташова, К.Л.Данилов, Н.Е.Гельфонд, В.В.Асташов, Н.Л.Лаврик, Г.А.Фокин
НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО, Новосибирск, Россия
Санкт-Петербургский Государственный университет низкотемпературных и пищевых,
Санкт-Петербург, Россия
Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск, Россия

EXPERIMENTAL STUDY OF THE BLOOD AND LYMPH IN THE RATS WHO WERE DRINKING WATER «AQUA FORTE, THERMO AND TEMPO»

T.A.Astashova, K.L.Danilov, N.E.Gelfond, V.V.Astashov, N.L.Lavrik, G.A.Fokin
Institute of Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS, Novosibirsk, Russia
St.-Petersburg State University of Refrigeration and Food Technologies, St.Petersburg, Russia
Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Novosibirsk, Russia

© Коллектив авторов, 2011 г.

Выполнено исследование центральной лимфы и крови крыс, употреблявших воду «Аква Форте, термо и темпо» в питьевом режиме в условиях физиологической жизнедеятельности, с использованием анализа накопления и распределения свободных жирных кислот (СЖК) как маркеров развития эндотоксикоза, анализа профилей распределения эссенциальных химических элементов и биохимического анализа. Результаты проведенных экспериментальных исследований позволяют заключить, что в условиях физиологической жизнедеятельности систематическое употребление воды «Аква Форте, термо и темпо» можно рекомендовать в качестве биобезопасного питьевого режима, способствующего обеспечению постоянства внутренней среды организма, поддержанию элементного баланса и коррекции обмена липидов.

Ключевые слова: питьевой режим, лимфа, кровь, свободные жирные кислоты, макро-, микроэлементы.

The investigation of the central lymph and blood in rats who were drinking water «Aqua Forte, Thermo and Tempo» in physiological conditions, using analysis of accumulation and distribution of free fat acids (FFA) as markers of development of endotoxemia, the profiles of the essential chemical elements and biochemical analyses was conducted. The results of the experimental studies suggest that in physiological conditions the systematic use of the water «Aqua Forte, Thermo and Tempo» can be recommended as a biosafety drinking regime conducive to the constancy of the organism internal environment, keeping the element balance and correction of lipid metabolism.

Key words: drinking regime, lymph, blood, free fat acids, macro-and microelements.

Введение. Поддержание постоянства внутренней среды организма, в том числе и водного гомеостаза, является главным условием жизни. Вода принимает участие в формировании клеточных мембран, входит в макромолекулярные и надмолекулярные структуры клеток. Водное насыщение интерстициального пространства обеспечивает поддержание одного из компонентов гомеостаза внутренней среды организма — эндоэкологического равновесия, динамического равновесия между окружающим и организменным пространствами [4]. Процесс жизнедеятельности организма предусматривает постоянное восполнение физиологически переработанной и выделенной воды. В настоящее время одним из фундаментальных ме-

ханизмов старения рассматривается феномен абсолютного или относительного снижения количества воды в тканях, что со временем приводит к повышению сухого (зольного) остатка тканей [12].

Важнейшей функцией лимфатической системы, обеспечивающей барьерную функцию между внешней и внутренней средой организма, является поддержание водного гомеостаза. Физиологически обусловленное качество питьевой воды и ее сбалансированное поступление является важнейшим фактором поддержания перманентной интракорпоральной естественной лимфодетоксикации организма [7, 11, 14].

Цель работы заключалась в исследовании крови и центральной лимфы при использования

воды «Аква Форте, термо и темпо» в питьевом режиме крыс в условиях физиологической жизнедеятельности.

Материалы и методы исследования. В работе использовали здоровых половозрелых крыс-самцов линии Вистар с исходной массой тела 180–200 г в возрасте 3–4 месяцев. Контрольные и опытные животные одного возраста были получены из питомника «Рассвет» г. Томск. Животные содержались в виварии в одинаковых условиях на стандартном рационе. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 г. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

Крысы-самцы были разделены на 3 группы по 15 животных в каждой: 1 группа — контрольная, животные в течение 2 месяцев употребляли водопроводную воду (ГОСТ Р 51232–98 «Вода питьевая»); 2 группа — животные в течение 2 месяцев употребляли воду «Аква Форте, термо»; 3 группа — животные в течение 2 месяцев употребляли воду «Аква Форте, темпо». Вода «Аква Форте, термо и темпо» ТУ 0131-001-35482840-10 разработана ЗАО «Крионорд» по экологически чистой технологии, включающей обработку питьевой водопроводной воды при повышенной (термо) и пониженной (темпо) температурах. Животные содержались в индивидуальных клетках, оборудованных индивидуальными поилками, со свободным доступом к потребляемой воде, которую ежедневно меняли. Исследование проводилось в осенний период.

В качестве объектов исследования были выбраны центральная лимфа и периферическая венозная кровь. Материал забирали через 2 месяца после начала эксперимента. Под эфирным наркозом осуществляли прижизненный забор крови из хвостовой вены и центральной лимфы из грудного протока по известным методикам [9, 13].

Биохимический анализ сыворотки крови выполняли с помощью лабораторной системы — фотометрического биохимического анализатора BM/Hitachi 917 Rack (Япония). В пробах сыворотки крови определяли мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, глюкозу, холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспатаминотрансферазу (АСТ).

Количественный элементный анализ центральной лимфы и сыворотки крови выполнен по 12 элементам: Al, Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, Na, K, P, Zn, Pb методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой, (спектрометр iCAP 6000, Intertech. Corp., USA) после микроволновой минерализации проб (MARS-5,

Intern. Equip. Trading Ltd, USA); в качестве внутреннего стандарта применяли Sc. Для контроля правильности результатов анализа использовали метод варьирования навески. Обработка результатов измерений проводилась стандартным методом статистической обработки данных: с заданной надежностью $P=0,95$ и коэффициентом Стьюдента для 15 измерений $t=2,145$ и абсолютной ошибкой $\Delta x = S_x \times t$, где S_x — среднеквадратичная ошибка среднего арифметического.

Анализ накопления и распределения СЖК в полученных по методике, описанной в работе [3], пробах крови и лимфы осуществляли методом высокоэффективной капиллярной газожидкостной хроматографии на хроматографе HP-5890A фирмы «Хьюлетт Паккард» с плазменно-ионизационным детектором, высокоэффективной капиллярной колонкой с фазой SE-30 (толщина фазы 0,25 мкм). Температуру колонки программировали от 50°С до 300°С при скорости нагрева 10°С в мин, температура узла ввода пробы и детектора — 300°С. Идентификацию полученных методом диазотирования метиловых эфиров жирных кислот в пробах выполняли методом хромато-масс-спектрометрии и добавок заведомых образцов. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на газовом хроматографе HP-6890A фирмы «Agilent» (США) с капиллярной колонкой HP-5МС и масс-селективным детектором HP-5972A, снабженным библиотекой масс-спектров «NIST CSD» (62000 соединений) и системой обработки данных ChemStation фирмы «Хьюлетт Паккард», температуру колонки программировали от 40°С до 300°С при скорости нагрева 10°С в мин, температура узла ввода пробы — 280°С.

Статистическая и математическая обработка данных проводилась с помощью методов вариационной статистики с применением метода дисперсионного анализа. Вероятность различий между группами данных считалась достоверной при значениях $P \leq 0,05$. Компьютерная обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Существенной причиной деструктивного изменения физико-химических свойств липидного бислоя клеточных мембран вплоть до формирования перекисных каналов повышенной проницаемости, приводящей к ослаблению их барьерной функции и повышению проницаемости для веществ различной природы, является активация свободнорадикального процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) — важнейшего механизма окислительного гомеостаза [5, 6]. Процессы ПОЛ и антиоксидантная активность — динамичная саморегулирующаяся система, направленная на поддержание окислительного гомеостаза. Всякого рода нарушения физиологического оптимума, вызванные экзо-

и эндогенными агентами, неизбежно сопровождаются активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и, как следствие, сдвигом равновесия в сторону прооксидантных форм.

Представленные в таблице 1 данные о накоплении общего пула СЖК, совокупных вкладов насыщенных и ненасыщенных СЖК и их соотношении в центральной лимфе и крови в динамике

Таблица 1

Накопление и распределение СЖК в пробах центральной лимфы и крови крыс при использовании в питьевом режиме воды «Аква Форте, термо и темпо», (% , $M \pm m$)

СЖК	Центральная лимфа			Кровь		
	контроль	Аква Форте термо	Аква Форте темпо	контроль	Аква Форте термо	Аква Форте темпо
S СЖК	63,94±0,39	63,82±0,44	63,50±0,30	49,22±0,28	49,31±0,33	47,90±0,29*
Sнас-х СЖК	13,10±0,26	12,99±0,32	13,89±0,24*	12,55±0,25	12,45±0,24	12,42±0,25
Sненас-х СЖК	50,84±0,52	50,83±0,56	49,61±0,35*	36,67±0,31	36,86±0,43	35,48±0,34*
In**	0,26	0,26	0,28	0,34	0,34	0,35

* — Отличия достоверны в сравнении с интактными животными при $p < 0,05$; ** — $In = S \text{ СЖК насыщ.} / S \text{ СЖК ненасыщ.}$ — измерения даны в относительных единицах.

Субстратами ПОЛ выступают ненасыщенные свободные жирные кислоты (СЖК), находящиеся в положении мембранных фосфолипидов. Степень декомпенсированности активации ПОЛ можно рассматривать как переход от нормы к патологии. Увеличение пула СЖК и особенно их ненасыщенных представителей, изменение профилей их накопления и распределения в биологическом материале по сравнению с контрольными образцами может служить указанием на усиление окислительных процессов и, как следствие, нарушение окислительного гомеостаза.

В настоящем исследовании в качестве основных определены следующие представители СЖК: насыщенные кислоты — миристиновая, пентадекановая, пальмитиновая, стеариновая и арахидоновая; ненасыщенные кислоты — пальмитоолеиновая, линоленовая (γ), олеиновая, линолевая, октадекановая, гондоиновая, эйкозеновая, эйкозатриеновая и арахидоновая. Долевые вклады насыщенных и способных выступать субстратами ПОЛ ненасыщенных СЖК, формирующих профили СЖК, могут быть охарактеризованы такой величиной, как индекс насыщенности (In), определяемый отношением суммарного пула насыщенных кислот к суммарному пулу ненасыщенных СЖК. При этом уменьшение величины индекса насыщенности в динамике эксперимента указывает на возрастание доли способных к липопероксидации ненасыщенных СЖК и, следовательно, на развитие патогенной активации процесса ПОЛ и окислительного стресса.

Показано, что суммарное содержание фракции (пул) СЖК в пробах составляет от 47,90% (кровь в 3-ей группе) до 63,94% (центральная лимфа в 1-ой контрольной группе). Изменение величины пула СЖК в динамике эксперимента определяли по разнице суммы СЖК в условиях модели и нормальных условиях.

эксперимента позволяют судить о степени активации ПОЛ. В экспериментальных группах не выявлено достоверных отличий в величинах пула СЖК в пробах центральной лимфы. Однако обращают на себя внимание факты достоверного уменьшения пула способных к липопероксидации ненасыщенных СЖК при возрастании совокупной доли насыщенных кислот в группе животных, употреблявших для питья воду «Аква Форте, темпо», и, как следствие, увеличение значения индекса насыщенности на 7,7% по сравнению с контролем. В пробах крови не выявлено достоверных изменений по сравнению с контролем в величинах пула СЖК, совокупных долей насыщенных и ненасыщенных СЖК в группе животных с использованием в питьевом режиме воды «Аква Форте, термо». При этом отмечены достоверное уменьшение пула СЖК за счет понижения вклада ненасыщенных кислот и, как следствие, незначительное увеличение (на 3%) значения индекса насыщенности по сравнению с контролем. Полученные в динамике эксперимента данные с использованием СЖК в качестве маркера развития патологической активации ПОЛ и, как следствие, эндотоксикоза указывают на стабильное течение ПОЛ при употреблении животными воды «Аква Форте, термо и темпо», выявляя тенденцию к наращиванию антиоксидантного потенциала при применении воды «Аква Форте, темпо».

Известно, что изменение водно-электролитного баланса нарушает проницаемость клеточных мембран и изменяет перемещение через них растворенных в воде веществ, а также ведет к нарушению эффективности работы натрий-калиевого насоса, обеспечивающего удаление натрия из клетки и накопление калия в ней. Кроме того, жидкие биосубстраты обычно отличаются высокой чувствительностью к факторам, связанным с кратковременными изменениями в организме,

при этом суточные и недельные колебания концентраций химических элементов в крови и в лимфе могут варьироваться весьма значительно [1, 14].

В таблицах 2, 3 представлены профили распределения эссенциальных химических элемен-

пользовании водопроводной воды, что следует из приведенных в таблицах 2, 3 показателей статистической обработки (Sx и Dx). Кроме того, для всех без исключения элементов соотношение распределения элементов в системе кровь-лимфа сохраняется.

Таблица 2

Распределение макро- и микро элементов в сыворотке крови крыс при использовании в питьевом режиме воды «Аква Форте, термо и темпо» (С, мг/л)

Элемент	Контроль $\bar{x} \pm \Delta x$	Sx^*	Аква Форте термо $\bar{x} \pm \Delta x$	Sx^*	Аква Форте темпо $\bar{x} \pm \Delta x$	Sx^*
Al	0,76±0,52	0,24	0,93±0,19	0,09	1,07±0,07	0,03
Ca	98,0±12,0	5,6	99,0±6,2	2,9	110,0±1,6	0,8
Cu	1,60±1,00	0,48	1,30±0,36	0,17	1,50±0,06	0,02
Fe	42,0±10,0	4,6	44,0±7,7	3,6	46,0±1,23	0,57
K	276±29	13	266±17	8	270±5	2
Mg	28±5	2	30±4	2	29±3	1
Mn	0,42±0,13	0,06	0,44±0,07	0,03	0,44±0,02	0,01
Na	3382±326	152	3392±291	136	3387±170	80
P	155±15	7	158±10	4	159±6	3
Zn	5,50±2,10	0,98	5,60±1,20	0,56	6,10±0,37	0,17
Pb	0,070±0,020	0,009	0,068±0,015	0,007	0,065±0,012	0,006

* — Sx — среднеквадратичная ошибка среднего арифметического $\Delta x = Sx \times t$.

Таблица 3

Распределение макро- и микроэлементов в пробах центральной лимфы крыс при использовании в питьевом режиме воды «Аква Форте, термо и темпо». (С, мг/л)

Элемент	Контроль $\bar{x} \pm \Delta x$	Sx	Аква Форте термо $\bar{x} \pm \Delta x$	Sx	Аква Форте темпо $\bar{x} \pm \Delta x$	Sx
Al	0,27±0,06	0,03	0,20±0,04	0,02	0,17±0,03	0,01
Ca	45,10±7,70	3,60	45,00±5,80	2,70	46,00±4,22	2,00
Cu	0,28±0,11	0,05	0,27±0,08	0,04	0,26±0,07	0,03
Fe	4,00±1,40	0,68	4,35±1,00	0,46	4,38±0,08	0,04
K	11,00±2,76	1,29	11,80±2,23	1,04	11,82±1,95	0,91
Mg	15,00±5,30	2,47	14,73±3,75	1,74	14,5±3,52	1,64
Mn	0,034±0,011	0,005	0,033±0,008	0,004	0,030±0,008	0,004
Na	1395±567	264	1315±488	227	1320±450	209
P	55,00±5,77	2,70	57,0±3,45	1,61	56,0±3,05	1,42
Zn	0,57±0,10	0,05	0,60±0,08	0,04	0,62±0,06	0,03
Pb	0,110±0,035	0,016	0,095±0,027	0,012	0,094±0,024	0,011

* — Sx — среднеквадратичная ошибка среднего арифметического $\Delta x = Sx \times t$.

тов в центральной лимфе и крови в условиях эксперимента. Проведенные исследования показали, что при переходе от водопроводной воды к использованию вод «Аква Форте» изменения в макро-, микроэлементном составе жидких биосубстратов для всех эссенциальных элементов не значительны и лежат в пределах погрешности эксперимента. Однако колебания элементов, отвечающих за водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс, как в центральной лимфе, так и в крови менее выражены, чем при ис-

воздействие на эндоэкологическое равновесие и изменение морфофункционального состояния органов и систем зависит от качества употребляемой воды, которая обладает химическими, физическими и биологическими свойствами воды, которая обладает химическими, физическими и биологическими свойствами [7, 10]. Анализ показателей белкового, жирового и углеводного обменов, азотистых компонентов крови позволит оценить биологическую эффективность и безопасность выбранного питьевого режима.

В таблице 4 представлены данные биохимических показателей сыворотки крови в динамике эксперимента. В обеих экспериментальных группах выявлено достоверное снижение по сравнению с контролем содержания мочевины вплоть до 10% в группе животных, употреблявших воду «Аква Форте, темпо». Для этой же группы показано уменьшение на 15,4% по срав-

Заключение. Выполнено исследование центральной лимфы и крови крыс, употреблявших воду «Аква Форте, термо и темпо» в питьевом режиме в условиях физиологической жизнедеятельности. Полученные данные о накоплении и распределении субстратов ПОЛ — СЖК как маркеров развития окислительного стресса и, как следствие, эндотоксикоза указывают на ста-

Таблица 4

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при использовании в питьевом режиме воды «Аква Форте, термо и темпо»

Исследуемый показатель	Кровь		
	контроль	Аква Форте термо	Аква Форте темпо
Мочевина, ммоль/л	6,97±0,12	6,41±0,11*	6,25±0,11*
Креатинин, мкмоль/л	54,04±1,12	56,87±0,86*	45,72±0,62*
Общий белок, г/л	84,05±1,35	78,56±1,11*	78,93±0,87*
Альбумин, г/л	39,72±1,02	34,57±0,94*	35,24±0,89*
Глюкоза, ммоль/л	8,29±0,14	8,12±0,13	8,23±0,12
Холестерин, ммоль/л	1,53±0,08	1,06±0,07*	1,16±0,09*
Триглицериды, ммоль/л	0,81±0,10	0,95±0,09	0,83±0,11
в-Липопротеиды, ммоль/л	2,04±0,12	1,71±0,11*	1,29±0,09*
АЛТ, У/л	68,56±3,11	77,56±3,29*	77,84±3,62*
АСТ, У/л	355,04±5,62	320,15±4,76*	262,33±4,74*

нению с контролем содержания креатинина. В динамике эксперимента отмечено и понижение по сравнению с контролем содержания общего белка на 6,5% и 6,1%, а также альбумина на 13% и 11,3% соответственно в группах с применением «Аква Форте, термо» и «Аква Форте, темпо». Полученные данные могут служить указанием на усиление ультрафильтрации некоторых фракций белка через почечный фильтр и выведения остаточного небелкового азота. В ходе эксперимента не выявлено достоверных изменений в показателях содержания глюкозы и триглицеридов в сыворотке крови. Однако обращают на себя внимание значительное уменьшение по сравнению с контролем содержания холестерина на 30,7% и 24,2% и β-липопротеидов на 16,2% и 36,8% соответственно для групп с питьевым режимом «Аква Форте, термо» и «Аква Форте, темпо». Выявлено повышение на 13% по сравнению с контролем активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в экспериментальных группах животных. При этом отмечено понижение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) по сравнению с контролем на 9,8% и 26,3% соответственно в группах с использованием вод «Аква Форте, термо» и «Аква Форте, темпо».

бильное течение ПОЛ в центральной лимфе и крови при переходе от употребления животными водопроводной воды к воде «Аква Форте, термо и темпо». Анализ профилей распределения эссенциальных химических элементов в центральной лимфе и крови свидетельствует о постоянстве элементного, электролитного и кислотно-щелочного баланса в условиях эксперимента. Причем показатели указанных видов обмена при использовании воды «Аква Форте, термо и темпо» более стабильны и поддерживаются в пределах достаточно узкого диапазона. Следует отметить выявленное при биохимическом анализе крови существенное уменьшение содержания холестерина и β-липопротеидов в группах животных, получавших воду «Аква Форте, термо и темпо».

Результаты проведенных экспериментальных исследований позволяют заключить, что в условиях физиологической жизнедеятельности систематическое употребление воды «Аква Форте, термо и темпо» можно рекомендовать в качестве биобезопасного питьевого режима, способствующего обеспечению постоянства внутренней среды организма, поддержанию элементного баланса и коррекции обмена липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека — М.: КМК, 2001.— 83 с.
2. Аксенов С.И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов — М.: «Наука», 1990.— 115 с.
3. Асташова Т.А., Казакова Е.С., Морозов С.В., Казаков О.В. Роль лимфатической системы в регуляции окислительного гомеостаза в норме, при циркуляторных нарушениях и коррекции // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.— 2006. № 1.— С. 17–22.
4. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды — РГМУ, 2000.— 276 с.
5. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс — СПб.: Наука, Санкт-Петербургское отделение, 1992.— 148 с.
6. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов.— М.: Медицина, 1989.— 368 с.
7. Бородин Ю.И. Теоретические предпосылки профилактической лимфологии и здоровье человека в Сибири // Бюлл. СО РАМН.— 2008.— № 5 (133).— С. 14–17.
8. Бородин Ю.И., Асташова Т.А., Астахов В.В. Роль лимфатической системы в регуляции окислительного гомеостаза при абдоминальных циркуляторных нарушениях // Молекулярная медицина.— 2008. № 1.— С. 30–34.
9. Бородин Ю.И., Астахов В.В., Голубева И.А. и др. Исследование крови и лимфы при экспериментальной ишемии миокарда и артериальной гипертензии // Бюл. exper. биол.— 1992.— Т. 100, № 6.— С. 349–352.
10. Бородин Ю.И., Голубева И.А., Маринкина О.Г. и соавт. Микроанатомическая организация лимфатического региона тонкой кишки при длительном воздействии вод различного минерального состава и содержания радона // Бюлл. СО РАМН.— 1999.— № 2 (92).— С. 90–95.
11. Буянов В.М., Алексеев А.А. Лимфология эндотоксикоза — М.: Медицина, 1990.— 272 с.
12. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропротекции — М.: Биоинформсервис, 2002.— 463 с.
13. Кузнецов А.В. Новый способ забора лимфы у животных // Бюл. exper. биол.— 1992.— Т. 116, № 9.— С. 329–331.
14. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека — М.: ОНИКС 21 век, Мир, 2004.— 215 с.

ЮБИЛЕЙ

ЯМПОЛЬСКИЙ АНАТОЛИЙ ФОМИЧ (к 60-летию со дня рождения)



8 февраля 2010 года исполнилось 60 лет доктору медицинских наук профессору Анатолию Фомичу Ямпольскому, создателю и бессменному руководителю Краснодарского краевого нефрологического центра — самого крупного нефрологического центра России.

Анатолий Фомич родился в г. Кременчуге, Полтавской области. Свой путь в медицине А.Ф.Ямпольский начал в 1974 году, когда окончил лечебный факультет Кубанского медицинского института имени Красной Армии.

В течение 28 лет имя Анатолия Фомича неотделимо связано с реаниматологией и нефрологией, которые стали делом его жизни. Проблемами заместительной почечной терапии на Кубани Анатолий Фомич стал заниматься с 1983, когда им было создано отделение «искусственная почка», преобразованное в 1988 году в краевой нефрологический центр, возглавляемый им по настоящее время.

В мае 1991 года Анатолий Фомич, впервые на Юге России, успешно выполнил операцию аллотрансплантации донорской почки. В 1992 году впервые в стране им создано специализированное нефрологическое отделение реанимации. Одним из первых в России внедрил методы перитонеального диализа, альбуминового диализа. И сегодня Анатолий Фомич постоянно находится в поиске новых методов диагностики и лечения, внедряет и использует в клинической практике самые современные технологии лечения больных.

В 1996 году Анатолий Фомич защитил кандидатскую диссертацию, в 2001 году — докторскую диссертацию «Современные мембранные технологии в оптимизации интенсивной и заместительной терапии почечной и полиорганной недостаточности».

А.Ф.Ямпольский является талантливым клиницистом, требовательным и плодотворным ученым. Подготовленные им врачи сегодня руководят специализированными подразделениями ведущих клиник страны и регионов.

Профессор Ямпольский является автором более 80 научных работ, 5 патентов. Научные и практические результаты профессиональной деятельности А.Ф.Ямпольского базируются на обширных знаниях и опыте, трудолюбии, целеустремленности и чрезвычайной требовательности к себе и окружающим. Своими богатыми знаниями и опытом Анатолий Фомич охотно делится со своими учениками и коллегами.

За заслуги в области медицины Анатолию Фомичу присвоены звания заслуженный работник здравоохранения Кубани и заслуженный врач Российской Федерации. А.Ф.Ямпольский действительный член Европейских и Российских профессиональных ассоциаций

Поздравляя Анатолия Фомича с юбилейной датой, мы от всей души желаем ему доброго здоровья и успешной реализации новых творческих замыслов на благо больных и медицинской науки.

*Коллектив Краснодарского краевого нефрологического центра.
Коллектив кафедры анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФПК
и ППС Кубанского государственного медицинского университета.*

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

При оформлении статей для печати редакция журнала «Эфферентная терапия» просит придерживаться следующих правил.

1. Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия», авторы статьи предоставляют Академии право использовать статью в любой форме и любым способом, предусмотренными п. 2 ст. 1270 Гражданского Кодекса Российской Федерации, в том числе: воспроизведение статьи; распространение статьи путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров; сообщение в эфир; сообщение по кабелю; перевод или другая переработка статьи; доведение статьи до всеобщего сведения; передача права использования статьи третьим лицам (сублицензионный договор); извлечение и обработка метаданных статьи.

Авторы статьи гарантируют, что они являются обладателями передаваемых Академией прав (правообладателями).

Территория, на которой допускается использование прав на статью, не ограничена.

Передача прав на статью осуществляется без выплаты авторам статьи вознаграждения.

Академия вправе использовать статью в течение срока действия исключительного права правообладателя на статью.

Авторы предоставляют Академии право обработки своих персональных данных (фамилии, имени, отчества, места работы и координат для контактов).»

Авторы собственноручно подписывают статью, направляемую в журнал Академии «Эфферентная терапия», а также делают рядом с подписями следующую запись:

«Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия», (указать Ф.И.О. первого автора), предоставляю Академии право использовать мою статью в любой форме и любым способом, указанном в «Правилах предоставления рукописей авторами» журнала «Эфферентная терапия» (№1 за 2010 год). Сопроводительное письмо к статье должно быть подписано собственноручно всеми авторами статьи.

2. Разделы журналов, содержащие требования к оформлению статей авторами назвать: «Правила предоставления рукописей авторами».

3. Направляемый для публикации материал должен быть напечатан на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм) шрифтом *Times New Roman* размером 14 *pt* с полуторным интервалом между строками, абзацным отступом 1,25 см и числом знаков в строке 60–62. На странице должно быть 30 строк, размер полей должен составлять не менее 4 см слева и справа и по 2 см сверху и снизу. Материал должен сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа, и визой научного руководителя на первой странице, заверенной круглой печатью учреждения. Статьи принимаются в двух экземплярах. Помимо этого, в обязательном порядке следует прислать все материалы по электронной почте.

4. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилия автора (авторов); название статьи; данные об учреждении; указываются, в том числе, кафедра, отдел или лаборатория с указанием инициалов, фамилии руководителя; полное название учреждения; город, страна, адрес электронной почты автора, с которым можно связаться читателям. Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами на первом листе одного из экземпляров. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, почтовый адрес, адрес электронной почты (обязательно!) и телефон.

5. Рекомендуемый объем статей до 8 страниц, описаний клинических наблюдений или рецензий на книги 3–4 страницы, обзоров литературы и лекций — до 12 страниц, писем в редакцию, информационных и других материалов — до 3 страниц. Рисунки, таблицы, список литературы и резюме в общий счет не учитываются. В некоторых случаях работа может быть опубликована при превышении рекомендуемого размера.

6. Оригинальные исследования должны иметь следующие разделы: введение (оно должно быть кратким и ориентировать читателя в отношении проблемы и ее актуальности), цель, материалы и методы исследования, результаты исследования, их обсуждение, краткое заключение или выводы. Редакция оставляет за собой право сокращения статей.

7. При описании данных используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена авторами: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются после полнотекстовой записи с указанием сокращенной формы в круглых скобках. Пример: артериальное давление (АД).

8. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы, рентгенограммы и т. д.) должны быть представлены в цифровом формате.

9. К статье следует прилагать только необходимые для пояснения текста рисунки. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить на полях квадратной рамкой с номером соответствующего рисунка.

Общие требования к рисункам:

- формат файла рисунка — векторный (расширение *.eps) растровый с разрешением не менее 300 dpi (расширение *.tif); возможно использование сжатия LZW;
- рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от «пыли» и «царапин»;
- ширина рисунка — не более 180 мм;
- высота рисунка — не более 230 мм;
- размер шрифта подписей на рисунке — не менее 7 пунктов;
- носители на основе CD или флэш-карты; обязательно наличие распечатки.

Черно-белые штриховые рисунки:

- режим — bitmap (битовая карта);
- разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм);
- серые и черные заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами:

- цветовая модель — CMYK; не использовать цвета PANTONE;
- разрешение — не более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пикселя на 1 см;

10. Таблицы (на отдельном листе в 2 экз.) должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, цифры и единицы измерения — соответствовать тексту. Воспроизведение одного и того же материала в виде таблицы и рисунка (схемы) не допускается. На страницах с таблицами, списком литературы и резюме, надо писать авторов, название и учреждение.

11. Цитируемая в статье литература должна быть напечатана на отдельном листе колонкой через 2 интервала. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные авторы). В тексте дается ссылка на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов, в том числе в тексте, даются в оригинальной транскрипции. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают по алфавиту среди работ иностранных авторов. Работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, помещают в алфавитном порядке среди работ отечественных авторов. Ссылки на несколько работ одного автора (независимо от того, один он или в коллективе с другими авторами) указывают в порядке возрастания года публикации, а при необходимости к году добавляют буквенный индекс: а/а, б/б, в/с и т. д. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Статья периодического издания, на которую ссылаются авторы, должна быть указана в прилагаемом списке литературы по аналогии со следующим образцом: фамилия, инициалы, (точка) название работы (нет точки, двойная косая черта), название источника в принятом сокращенном виде (точка, тире), год (точка, тире), том и через запятую/или номер (точка, тире), страницы (от, дефис, до). В библиографическом описании приводятся фамилии авторов в количестве до четырех, включительно. В случаях пяти и более авторов указываются три первых автора с добавлением «и соавт.» или «et al.». Пример: *Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н.* Энтеросорбция — механизмы лечебного действия // *Эфферентная терапия.* — 1997. — Т. 3, № 10. — С. 20–26. Пример: *Mequid M.M., Brennan M.F., Aoki T.T. et al.* Hormone-substrate interrelationships following trauma // *Arch. Surg.* — 1974. — Vol. 109. — P. 776–783.

Работа из сборника тезисов, на которую ссылаются авторы, должна быть указана в прилагаемом списке литературы по аналогии со следующим образцом: фамилия(-и), инициалы, (точка) название работы (нет точки, двойная косая черта), название источника в принятом сокращенном виде (точка, тире), год (точка, тире), том и/или номер (точка, тире), страницы (от, дефис, до). Пример: *Суrowикин В.Ф., Червяков П.И., Калинин Н.Н., Петров М.М.* Сравнительные характеристики гемосорбентов, применяемых в клинической практике // *Сборник материалов международного симпозиума «Адсорбция и хроматография макромолекул».* — М., 1994. — С. 120–121. или, *Ветчинкин А.В., Лебединский К.М., Николаев А.В. с соавт.* Мониторинг производительности сердца до и после искусственного кровообращения / *Сборник лекций и материалов для обсуждения X съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов* / Под редакцией Ю.С. Полушина, А.А. Андреев, Е.П. Макаренко. — СПб., 2006. — С. 192–193.

При ссылке на книжное издание указывают фамилии и инициалы авторов, название книги, город, название издательства, год издания, общее количество страниц. Пример: *Арсеньев П.А., Соливинский А.А., Тернов Б.Ю. с соавт.* Современные технологии гемосорбции — М.: «Труд», 1987. — 102 с. В случае ссылки на издание под редакцией следует указывать название книги, редактора, город, название издательства, год издания, общее количество страниц. Пример: *Гемосорбенты в практике* // Под ред. Родина Р.А. — М.: «Октябрь», 1986. — 93 с.

При ссылке на главу книжного издания указывают фамилии и инициалы авторов главы, название главы, затем указывают название книги по правилам, описанным в предыдущем параграфе. Пример: *Обухов М.И. Энтеросорбенты. // В книге: Умайского А.С., Иванова А.А. Эфферентные методы лечения. — СПб.: «Общество», 2003. — С. 249–256 (332 с.). Или, Стасов П.В. Методы энтеросорбции // В книге: Энтеросорбция в хирургии. Под ред. Колина Ю.А. — М.: «Звезда», 1990. — 121 с.*

Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

12. К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткие резюме без рубрикации и ключевые слова для поиска в электронных библиотеках на русском и английском языках. Перед каждым резюме указываются инициалы и фамилия автора (авторов); название статьи; полное название учреждения; город, страна. Объем каждого из резюме должен в пределах от 200 до 300 слов.

13. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

14. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает редакции право на ее издание и гарантирует ее оригинальность, удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

15. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, регистрироваться и рассматриваться не будут.

16. Корректурa авторам не высылаеtся.

17. За достоверность рекламных материалов редакция ответственности не несет.

18. Статьи следует направлять по адресу: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (СПб МАПО), редакционная коллегия журнала «Эфферентная терапия».

Электронный адрес: *et-journal@mail.ru*

Телефон ответственного секретаря: +7 905 214-19-38.

1. Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия», авторы статьи предоставляют Академии право использовать статью в любой форме и любым способом, предусмотренными п. 2 ст. 1270 Гражданского Кодекса Российской Федерации, в том числе: воспроизведение статьи; распространение статьи путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров; сообщение в эфир; сообщение по кабелю; перевод или другая переработка статьи; доведение статьи до всеобщего сведения; передача права использования статьи третьим лицам (сублицензионный договор); извлечение и обработка метаданных статьи.

Авторы статьи гарантируют, что они являются обладателями передаваемых Академии прав (правообладателями).

Территория, на которой допускается использование прав на статью, не ограничена.

Передача прав на статью осуществляется без выплаты авторам статьи вознаграждения.

Академия вправе использовать статью в течение срока действия исключительного права правообладателя на статью.

Авторы предоставляют Академии право обработки своих персональных данных (фамилии, имени, отчества, места работы и координат для контактов).»

Авторы собственноручно подписывают статью, направляемую в журнал Академии «Эфферентная терапия», а также делают рядом с подписями следующую запись:

«Направляя статью для размещения в журнале ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (далее — Академия) «Эфферентная терапия» я, (указать Ф.И.О. первого автора), предоставляю Академии право использовать мою статью в любой форме и любым способом, указанном в «Правилах предоставления рукописей авторами» журнала «Эфферентная терапия» (№1 за 2010 год). Сопроводительное письмо к статье должно быть подписано собственноручно всеми авторами статьи.

2. Разделы журналов, содержащие требования к оформлению статей авторами назвать: «Правила предоставления рукописей авторами».

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.

Верстка макета К.К.Ершов

Подписано в печать 27.03.11 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Newtop. Печать офсетная. Печ. л. 13. Тираж 1000 экз. Цена договорная.

Санкт-Петербург, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в ООО «РИП СПб».

**Журнал «Эфферентная терапия»
рекомендован ВАК министерства образования РФ
для публикаций результатов диссертационных работ
на соискание ученой степени**