

ISSN 2078-5658 (Print)
ISSN 2541-8653 (Online)

Вестник

**АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
И РЕАНИМАТОЛОГИИ**



**ТОМ 14
№ 4 2017**

Научно-практический журнал



ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Вестник **АНЕСТЕЗИОЛОГИИ** **И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

Научно-практический журнал



Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



**Оформить подписку
можно следующими
способами:**

1. По каталогу агентства «Роспечать»
в любом почтовом отделении связи РФ
индекс – 20804

2. На сайте объединенного каталога
«Пресса России»
<http://www.ppressa-rf.ru>
индекс – 20804

3. В отделе подписки издательского
дома «НЬЮ ТЕРРА»
E-mail: perunova@fiot.ru

www.vair-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1
Тел. +7 (495) 223-71-01,
e-mail: julia@fiot.ru



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор

ПОЛУШИН ЮРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Зам. главного редактора

ШЛЫК ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь

ВАРТАНОВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Редакционная коллегия:

Авдеев Сергей Николаевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицины, профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Санкт-Петербург, Россия

Дмитрий М. Арбух

д.м.н., профессор, President and Medical Director Indiana Polyclinic, Индианаполис, США

Власенко Алексей Викторович

д.м.н., профессор, ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия

Выжигина Маргарита Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

Гаврилин Сергей Викторович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Горобец Евгений Соломонович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

Еременко Александр Анатольевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Киров Михаил Юрьевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, Архангельск, Россия

Козлов Игорь Александрович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», Москва, Россия

Козлов Сергей Павлович

д.м.н., доцент, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Лекманов Андрей Устинович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» МЗ РФ, Москва, Россия

Лихванцев Валерий Владимирович

д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. В. Владимирского», Москва, Россия

Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Неймарк Михаил Израйлевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, Россия

Пырегов Алексей Викторович

д.м.н., ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург, Россия

Субботин Валерий Вячеславович

д.м.н., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Храпов Кирилл Николаевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Шаповалов Константин Геннадьевич

д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия

Шарипова Висолат Хамзаевна

д.м.н., Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Республика Узбекистан

Щеголев Алексей Валерьянович

д.м.н., ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Яворовский Андрей Георгиевич

д.м.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ

Полушин Ю. С., Стожаров В. В., Шлык И. В., Бутина Л. В., Ткаченко А. В.

Определение подходов к оплате медицинской помощи по профилю
«Анестезиология-реаниматология» в условиях перехода на новую систему финансирования
здравоохранения 6

*Недомолкин С. В., Суворов В. В., Смирнов С. А., Маркевич В. Ю., Самохвалов И. М.,
Богомолов Б. Н., Гаврилин С. В., Мешаков Д. П., Бадалов В. И., Туртанов А. В.*

Гемотрансфузии в лечении пострадавших: некоторые организационные проблемы 12

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ И ДЕТЯМ

Сергеева В. А., Александрович Ю. С., Петренкова Н. С.

Предикторы гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей 16

Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А., Кобак А. Е., Хряпа А. А.

Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана
на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях
аортокоронарного шунтирования 23

Куликов А. Ю., Кулешов О. В., Лебединский К. М.

Доставка кислорода, газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови
во время ксеноневой анестезии по закрытому контуру 32

Аверьянов Д. А., Храпов К. Н., Грачев И. Н., Цыганков К. А.

Факторы, ограничивающие проведение искусственной вентиляции легких
с управлением по объему, при выполнении бронхоскопии через эндотрахеальную трубку
(экспериментальное исследование) 38

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Клюкин М. И., Куликов А. С., Лубнин А. Ю.

Проблема послеоперационной тошноты и рвоты у нейрохирургических больных 43

Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В.

Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). 52

Арбух Д. М., Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С.

Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 2) 61

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Пузырева Л. В., Конченко В. Д., Далабаева Л. М.

Ангиогенный молниеносный сепсис при ВИЧ-инфекции 72

Руднов В. А., Лебедев Е. С.

Комментарий к клиническому наблюдению «Ангиогенный молниеносный сепсис
при ВИЧ-инфекции» 78

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Козлов И. А., Кричевский Л. А.

Оценка эффективности левосимендана в кардиохирургии. 81

ИНФОРМАЦИЯ

Стратегия развития ФАР до 2020 г. 83



RUSSIAN FEDERATION OF ANESTHESIOLOGISTS AND REANIMATOLOGISTS

NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

The journal is entered in the List of Russian
Peer-Reviewed Scientific Journals to publish the main
research results of doctoral and candidate's theses

Editor-in-Chief

YURY S. POLUSHIN

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russia

Deputy Editor-in-Chief

IRINA V. SHLYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Pavlov First Saint
Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Executive Editor

IRINA V. VARTANOVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St. Petersburg, Russia

Editorial Board

Sergey N. Avdeev

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pulmonology Research Institute, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Yury S. Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
Federal Agency of Health Care and Social Development, St. Petersburg, Russia

Dmitry M. Arbuck

Doctor of Medical Sciences, Professor, President and Medical Director Indiana Polyclinic,
Indianapolis, USA

Aleksey V. Vlasenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, Botkin Municipal Clinical Hospital,
Moscow Health Care Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional
Development, Moscow, Russia

Margarita A. Vyzhigina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Surgery Research Center named
after B.V. Petrovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Sergey V. Gavrilin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Kirov Military Medical Academy,
Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

Evgeny S. Gorobets

Doctor of Medical Sciences, Professor, Blokhin Russian Oncology Research Center,
Moscow, Russia

Aleksander A. Yeremenko

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Surgery Research Center named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Kirov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Northern State Medical University, Arkhangelsk,
Russia

Igor A. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, Moscow, Russia

Sergey P. Kozlov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Russian Surgery Research Center
named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Andrey U. Lekmanov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Pediatric and Children Surgery Research
Institute, Moscow, Russia

Valery V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Professor, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research
Clinical Institute, Moscow, Russia

Vladimir V. Lomivorotov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, E.N. Meshalkin
Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

Mikhail I. Neymark

Doctor of Medical Sciences, Professor, Altaysky State Medical University, Barnaul, Russia

Aleksey V. Pyregov

Doctor of Medical Sciences, V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Moscow, Russia

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia

Valery V. Subbotin

Doctor of Medical Sciences, Moscow Clinical Scientific Center,
Moscow Health Department, Moscow, Russia

Kirill N. Khrapov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Konstantin G. Shapovalov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chita State Medical Academy,
Chita, Russia

Visolat Kh. Sharipova

Doctor of Medical Sciences, Republican Research Center of Emergency Medicine,
Tashkent, Uzbekistan Republic

Aleksey V. Schegolev

Doctor of Medical Sciences, Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense,
St. Petersburg, Russia

Andrey G. Yavorovskiy

Doctor of Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

CONTENT

ORGANIZATIONAL ISSUES

Polushin Yu. S., Stozharov V. V., Shlyk I. V., Butina L. V., Tkachenko A. V.

Approaches to reimbursement for medical care within anesthesiology and intensive care profile during transfer to a new system of health care funding 6

Nedomolkin S. V., Suvorov V. V., Smirnov S. A., Markevich V. Yu., Samokhvalov I. M., Bogomolov B. N., Gavrilin S. V., Meshakov D. P., Badalov V. I., Turtanov A. V.

Blood transfusion in the management of those injured: certain organizational problems 12

ANESTHESIOLOGICAL AND REANIMATOLOGICAL CARE FOR ADULTS AND CHILDREN

Sergeeva V. A., Aleksandrovich Yu. S., Petrenkova N. S.

Predictors of hypoxic ischemic encephalopathy in newborns 16

Molchan N. S., Polushin Yu. S., Zhloba A. A., Kobak A. E., Khryapa A. A.

Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass 23

Kulikov A. Yu., Kuleshov O. V., Lebedinskiy K. M.

Oxygen delivery, gases and acid-base balance of arterial blood during xenon anesthesia of the closed circuit 32

Averyanov D. A., Khrapov K. N., Grachev I. N., Tsygankov K. A.

Factors limiting use of artificial pulmonary ventilation under volume control when performing bronchoscopy with the endotracheal tube (experimental research) 38

LITERATURE REVIEWS

Klyukin M. I., Kulikov A. S., Lubnin A. Yu.

The problem of post-operative nausea and vomiting in the patients undergoing neurosurgery 43

Zadvornov A. A., Golomidov A. V., Grigoriev E. V.

Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). 52

Arbuck D. M., Abuzarova G. R., Alekseeva G. S.

Opioids in pain syndrome management (part 2) 61

CLINICAL CASES

Puzyreva L. V., Konchenko V. D., Dalabaeva L. M.

Angiogenic peracute sepsis in an HIV infected patient 72

Rudnov V. A., Lebedev E. S.

Comments on a clinical case of "Angiogenic peracute sepsis in an HIV infected patient" 78

CORRESPONDENCE COLUMNS

Kozlov I. A., Krichevskiy L. A.

Evaluation of levosimendan efficiency in cardiac surgery. 81

INFORMATION

Development strategy of Anesthesiologists and Emergency Physicians' Association till 2020 83

VII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ



1-3 октября 2017

Выставочный Конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

WWW.ANESTSAFETY2017.RU

Реклама

Организаторы



Технический организатор



Обухова Лилия
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140,
Моб.: +7 (926) 918-96-80,
E-mail: anestsafety2017@ctogroup.ru



DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-6-11

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДХОДОВ К ОПЛАТЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ-РЕАНИМАТОЛОГИЯ» В УСЛОВИЯХ ПЕРЕХОДА НА НОВУЮ СИСТЕМУ ФИНАНСИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ю. С. ПОЛУШИН¹, В. В. СТОЖАРОВ², И. В. ШЛЫК¹, Л. В. БУТИНА², А. В. ТКАЧЕНКО²¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ», Санкт-Петербург, Россия²ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга», Санкт-Петербург, Россия

Новая федеральная модель финансирования медицинской помощи в стационарных условиях предусматривает оплату лечения, исходя из средней стоимости затрат, установленной при оценке «законченных случаев» сгруппированных однотипных заболеваний и видов оказываемой медицинской помощи (КСГ). Отсутствие достаточной дифференциации не позволяет в полной мере компенсировать расходы стационаров, которые возникают при лечении тяжелобольных в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Цель: оценить риски финансовых потерь организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с высокой вероятностью осложненного течения заболевания, при оплате медицинской помощи по системе КСГ и подготовить предложения по совершенствованию данной системы.

Результаты. Представлены результаты совместной работы экспертной группы организационно-экономического комитета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов и сотрудников Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) Санкт-Петербурга по совершенствованию системы оплаты медицинской помощи в условиях стационара на основе КСГ. Сформулирован подход, предусматривающий разделение отдельных КСГ на подгруппы, с учетом нуждаемости пациентов в «реанимационной» помощи и ее содержания. Для выделенных подгрупп рассчитаны коэффициенты затратоемкости. В рамках пилотного проекта в Санкт-Петербурге проведена апробация предложенной методики расчета законченного случая параллельно с существующим способом оплаты по тарифам, связанным с медико-экономическими стандартами. Результаты показали, что предложенная методика позволяет добиться большей дифференциации за счет перераспределения средств от более «легкой» группы больных, не нуждающихся в лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в сторону более «тяжелой». Данные представлены в ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» для подготовки предложений по внесению изменений в методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи Минздрава России.

Заключение. Получен конкретный практический результат – создана модель для внедрения при оплате стационарной помощи по КСГ в рамках системы ОМС.

Ключевые слова: ОМС, оплата стационарной помощи, КСГ, отделения реанимации и интенсивной терапии

Для цитирования: Полушин Ю. С., Стожаров В. В., Шлык И. В., Бутина Л. В., Ткаченко А. В. Определение подходов к оплате медицинской помощи по профилю «Анестезиология-реаниматология» в условиях перехода на новую систему финансирования здравоохранения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 6-11. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-6-11

APPROACHES TO REIMBURSEMENT FOR MEDICAL CARE WITHIN ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE PROFILE DURING TRANSFER TO A NEW SYSTEM OF HEALTH CARE FUNDING

YU. S. POLUSHIN¹, V. V. STOZHAROV², I. V. SHLYK¹, L. V. BUTINA², A. V. TKACHENKO²¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg Regional Fund of Mandatory Medical Insurance, St. Petersburg, Russia

A new federal model of in-patient medical care funding provides payment for treatment basing on the average costs estimated when evaluating "completed cases" of certain diseases grouped together due to their similarity and types of the provided medical care (CSG system). The lack of differentiation does not allow full reimbursement of expenses of in-patient units occurring during treatment of the severely ill in the intensive care wards.

Goal: to estimate risks of financial losses of units providing medical care to the patients with high chances of a complicated course of the disease when medical care is reimbursed within the system described above (CSG system) and to propose improvement of this system.

Results. The article presents the results of joint work of the experts from Organizational Economic Committee of the Association of Anesthesiologists and Intensive Care Physicians and workers of St. Petersburg Regional Fund of Mandatory Medical Insurance aimed at the improvement of the medical care funding system based on the so-called clinical statistic groups (CSG). It was suggested splitting up certain clinical statistic groups into subgroups considering the need of patients in the intensive care and its content. The coefficients reflecting the content of costs were calculated for the identified subgroups. The offered approach was piloted during the project in St. Petersburg through estimating costs for a completed case in parallel with estimation as per the existing method of reimbursement related to medical economic standards. The obtained results proved that the offered approach allowed achieving better differentiation due to re-distribution of funds from less severely ill patients who required no treatment in the intensive care departments to the more severely ill. The data were submitted to Center of Expertise and Monitoring of Medical Care Quality in order to prepare suggestions to amend guidelines on medical care reimbursement by the Russian Ministry of Health.

Conclusion. The article describes specific practical outcomes – the model was developed to be introduced for reimbursement of the in-patient care as per CSG system within mandatory medical insurance.

Key words: Mandatory medical insurance, reimbursement for in-patient care, clinical statistic groups, intensive care unit

For citations: Polushin Yu.S., Stozharov V.V., Shlyk I.V., Butina L.V., Tkachenko A.V. Approaches to reimbursement for medical care within anesthesiology and intensive care profile during transfer to a new system of health care funding. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 6-11. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-6-11

С 2013 г. в России начался поэтапный переход на новую систему оплаты медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, за счет средств обязательного медицинского страхования с использованием модели клинико-статистических групп. Данная система финансирования предусматривает оплату лечения, исходя из средней стоимости затрат, установленной при расчете «законченных случаев» сгруппированных однотипных заболеваний и видов оказываемой медицинской помощи. Эти заболевания и виды медицинской помощи получили название «клинико-статистические группы» (КСГ), в рамках которых финансирование медицинской помощи определяется размером установленной базовой ставки (различающейся в зависимости от объемов финансового обеспечения и интенсивности работы региона), а также так называемого коэффициента затратно-емкости. Рабочей группой при Минздраве России при непосредственном участии ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» и Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) подготовлены методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи, которые доведены до субъектов Российской Федерации для применения в системе ОМС. В них определен перечень КСГ с установленными коэффициентами затратно-емкости. Во избежание «уравниловки» учреждений с разным характером работы и для учета региональных особенностей организации медицинской помощи рекомендовано использовать поправочные коэффициенты (управленческий коэффициент, коэффициент уровня оказания медицинской помощи, коэффициент сложности лечения пациента) [2]. Ежегодно система оплаты медицинской помощи в стационарных условиях по КСГ совершенствуется, увеличивается количество групп, уточняются коэффициенты затратно-емкости, однако механизм, который позволил бы учитывать затраты на лечение наиболее тяжелого контингента больных и пострадавших реанимационного профиля, пока не выработан. Такие пациенты оказались «растворены» в модели КСГ, сформированной по нозологии или виду оперативного вмешательства.

В настоящее время в Санкт-Петербурге сложилась довольно дифференцированная система оплаты медицинской помощи в стационарных условиях, которая в том числе предусматривает оплату лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Поэтому переход на новую модель с оплатой медицинской помощи по КСГ не мог не вызвать опасения в профессиональном сообществе, в том числе у специалистов, занимающихся вопросами экономики здравоохранения, из-за возможного снижения заинтересованности администрации больниц в лечении пациентов в критическом состоянии или с угрозой его развития.

Цель работы: оценить риски финансовых потерь медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с высокой вероятностью

осложненного течения заболевания, при оплате медицинской помощи по системе КСГ и подготовить предложения по совершенствованию данной системы.

Материал и методы

Анализ различных вариантов совершенствования оплаты медицинской помощи в рамках системы КСГ проведен по инициативе и при тесном взаимодействии с ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга» (ТФОМС СПб). Предметом изучения стали данные о реальном объеме финансирования специализированной медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) в рамках системы ОМС Санкт-Петербурга, с последующим его сопоставлением с оплатой по КСГ. Для решения данной задачи была модернизирована информационная система, что позволило моделировать оплату по КСГ в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, разработанными Минздравом РФ и ФФОМС СПб, и проводить сравнительный анализ.

Работа выполнена в несколько этапов. Сначала параллельно с существующей системой оплаты произведен расчет условного объема финансирования с учетом рекомендаций по переходу на модель КСГ. Затем с использованием метода экспертной оценки проведен поиск подходов, с помощью которых можно было бы объективно перераспределять финансы в пользу работающих с большей нагрузкой учреждений. На завершающей стадии осуществлена проверка эффективности предложенных решений.

Результаты и обсуждение

Поэтапный переход на новый способ оплаты медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, с использованием клинико-статистических групп, начатый в 2013 г., с 2014 г. стал позиционироваться Минздравом России и ФОМС неизбежным и единственно возможным. В этой ситуации закономерен вопрос об отличиях данной модели финансирования от других, предусматривавших оплату: а) по смете, б) за конкретные услуги, в) за койко-день, г) по медико-экономическим стандартам. Какие преимущества и недостатки данная модель предусматривает?

К преимуществам такого способа оплаты стационарной помощи относится возможность более эффективного использования ресурсов здравоохранения, стимулирования применения новых технологий, приводящих к сокращению сроков лечения в стационаре, более справедливое распределение финансовых средств. Этот способ, несомненно, эффективнее оплаты по смете или койко-дню, а также не содержит рисков «накручивания» необязательных, а то и вовсе ненужных услуг, к которым при-

водит оплата «за каждую услугу». Попытки оплаты стационарной помощи в рамках страны по медико-экономическим стандартам не оправдали себя, так как за прошедшие годы не удалось перевести на медико-экономические стандарты все случаи стационарного лечения. Такой подход привел к удорожанию системы и недофинансированию той части помощи, по которой медико-экономические стандарты еще не были внедрены.

Основные риски использования для оплаты медицинской помощи КСГ – это усреднение стоимости «законченного случая», независимо от затраченных ресурсов при лечении, что может привести к стремлению принимать на лечение только «легких» («незатратных») пациентов и к отказу в приеме тяжелобольных, а также к увеличению госпитализации в целом. Возникает также риск снижения качества медицинской помощи за счет уменьшения числа оказываемых медицинских услуг, если лечение пациента не укладывается в стоимость КСГ. На нивелирование этих рисков направлена работа по дальнейшему разукрупнению КСГ, выделению внутри КСГ подгрупп, а также на выделение отдельных услуг, которые будут оплачиваться дополнительно.

В такой ситуации анестезиолого-реаниматологическое направление находится в зоне особого риска недофинансирования, так как концентрирует на себе наиболее затратные технологии.

Моделирование перехода оплаты медицинской помощи в стационарных условиях по КСГ, выполненное в 2016 г., это подтвердило. В зону риска при отходе от существующей модели финансирования к новой попали крупные многопрофильные скоромощные стационары, имевшие центры по лечению сложной категории больных (сосудистый, септический, ожоговый, центр сочетанной травмы и т. д.), а также большую долю пациентов, нуждавшихся в лечении в ОРИТ. Расчет показал, что они могут понести финансовые потери до 20% от объемов фактического финансирования. В целом же по всем учреждениям здравоохранения разброс отклонений финансирования по КСГ от реального составил от -87 до +98%. При этом в лучшем положении оказались те учреждения, в которых затраты на лечение пациентов оказались минимальными. Использование различных коэффициентов, рекомендованных разработчиками модели для устранения подобной диспропорции, позволило снизить этот разброс до диапазона между -40 и +38%, но ликвидировать полностью дисбаланс так и не удалось.

С целью снижения возможных негативных последствий перехода на новую систему оплаты стационарной помощи ТФОМС СПб обратился к ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» для совместного поиска путей решения проблемы. Поскольку она являлась актуальной не только для Санкт-Петербурга, но и для страны в целом, специалисты Университета (Ю. С. Полушин, И. В. Шлык) инициировали формирование экспертной группы,

в которую вошли анестезиологи-реаниматологи из разных городов РФ (А. А. Алексеев, С. Ф. Багненко, А. В. Власенко, Г. В. Гвак, К. Н. Золотухин, А. Н. Кондратьев, В. В. Кулабухов, А. У. Лекманов, Ю. С. Полушин, Д. Н. Проценко, В. А. Руднов, К. Г. Шаповалов, И. В. Шлык), представлявшие не только профессиональное сообщество анестезиологов-реаниматологов, но и ряд общественных организаций: «Мир без ожогов», «Общество врачей скорой медицинской помощи», «Сепсис-форум». Со временем группа была трансформирована в организационно-экономический комитет Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР). После смены руководящих органов ФАР в феврале 2017 г. интерес к деятельности комитета был утрачен, в мае 2017 г. решением правления ФАР он вообще был ликвидирован (http://far.org.ru/files/pravlenie_12052017.pdf). Следует отметить, что, учитывая важность для специальности задач в организационно-экономической области, большая часть экспертов работу в этом направлении не прекратила и продолжила ее в последующем под эгидой новой организации – Ассоциации анестезиологов-реаниматологов.

С учетом опыта других стран и рамок, в которых было бы возможно осуществлять модификацию системы, в целях нивелирования сложившихся рисков экспертами предложено не разрабатывать дополнительные «анестезиолого-реаниматологические клиничко-статистические группы», а выделить в уже имеющихся группах КСГ так называемые «реанимационные» подгруппы.

В основу деления на подгруппы была положена трехуровневая система интенсивной терапии, широко используемая в странах Европы [5], и которую параллельно в различных модификациях в разные годы и в разных условиях предлагали использовать некоторые специалисты и в нашей стране (А. Л. Левит, Ю. С. Полушин) [1, 3, 4]. Целесообразность разделения пациентов в ОРИТ скоромощных стационаров на подгруппы, отличающиеся тяжестью состояния больных и применяемыми для их лечения медицинскими технологиями, подтверждалась и многолетним опытом организации оказания медицинской помощи по профилю «Анестезиология-реаниматология» в Санкт-Петербурге одного из экспертов группы (Ю. С. Полушин). Так, на примере пациентов, поступавших в 2011 г. в ОРИТ хирургического профиля НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, им было показано, что из 6 000 больных и пострадавших в наблюдении с минимальной поддержкой функции систем жизнеобеспечения нуждались 59% поступивших, в интенсивной терапии с применением более сложных медицинских технологий – 41%. При этом доля пациентов, которым искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили более суток, среди последних составила лишь 14%. Эти данные подтверждали необходимость дифференцированного подхода и к организации, и к финансированию медицинской помощи по профилю «Анестезиология-реаниматология».

В конечном итоге было согласовано выделение трех уровней интенсивной терапии. Первый ее уровень (базовый) предполагал необходимость мониторинга и минимальной поддержки только одной функциональной системы; второй (промежуточной) – необходимость мониторинга и минимальную поддержку не менее двух функциональных систем. Третий уровень (максимальный) необходим при высоком риске развития множественной органной дисфункции или ее наличии. Для отнесения пациентов к той или иной «реанимационной» подгруппе, характеризующейся различным содержанием интенсивной терапии, определяемым состоянием пациента, предложены соответствующие критерии

тяжести и сформулирован перечень медицинских услуг, обязательных для выполнения.

В качестве критериев, характеризующих тяжесть состояния пациентов, выбрана шкала SOFA, а для пациентов, отнесенных к КСГ «Оперативное вмешательство», – ASA. В качестве медицинских услуг, характеризующих уровень интенсивной терапии, выбраны: мониторинг, искусственная вентиляция более 72 ч (ИВЛ), экстракорпоральные методы поддержания гомеостаза. Критерии отнесения к подгруппам приведены в табл.

Следующим шагом проанализирован перечень имеющихся КСГ с выделением среди них тех, в рамках которых больные, по мнению экспертов,

Таблица. Критерии формирования реанимационных подгрупп КСГ

Table. Criteria for formation of the intensive care subgroups within clinical statistic groups

Критерии отнесения	Подгруппы КСГ			
	1	2	3	4
	ИТ уровень 0	ИТ уровень 1	ИТ уровень 2	ИТ уровень 3
Тяжесть состояния	SOFA = 0 или ASA* = 1,2,3	$2 \leq \text{SOFA} \leq 4$	$5 \leq \text{SOFA} \leq 8$	$\text{SOFA} \geq 9$
Реанимация	нет	да	да	да
Медицинские технологии	–	ИВЛ – необязательна, мониторинг жизненно важных функций – обязательно	ИВЛ, в том числе НИВЛ ≤ 72 ч	ИВЛ > 72 ч

Примечание: * – ASA применяется только для оперированных пациентов.

ИТ – интенсивная терапия,

ИВЛ – искусственная вентиляция легких,

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

могли нуждаться в проведении интенсивной терапии. В общей сложности в модели КСГ 2016 г. было выделено 119 КСГ из 306, в которых, ориентируясь на федеральный «группировщик», сформированы «реанимационные» подгруппы, учитывающие уровни интенсивной терапии. Где-то их оказалось всего по две (с реанимацией и без реанимации), а где-то – четыре (без реанимации, реанимация 1-го уровня, реанимация 2-го уровня, реанимация 3-го уровня).

Для каждой подгруппы проведен расчет коэффициентов затратоемкости согласно требованиям методических рекомендаций таким образом, чтобы с учетом количества случаев лечения, попадающих в ту или иную подгруппу, общие затраты на лечение пациентов данной КСГ соответствовали коэффициенту затратоемкости, установленному федеральными требованиями для данной КСГ.

В процессе работы попутно констатируется, что существующая номенклатура работ и услуг, утвержденная Минздравом России, не содержит ряд манипуляций, используемых анестезиологами-реаниматологами в повседневной практике. Список недостающих медицинских услуг – современных медицинских технологий – был направлен разработчикам методических рекомендаций для внесения дополнений в утвержденную номенклатуру.

Подробно с перечнем подгрупп, предложенными изменениями в номенклатуру ра-

бот и услуг можно ознакомиться в соответствующем подразделе сайта Ассоциации анестезиологов-реаниматологов – <http://ассоциация-ар.рф/pgs/forum/komitet/ekonomika.php>.

По завершении этой части работы внесены дополнения в программу моделирования. Это позволило информацию об используемых технологиях интенсивной терапии заносить в информационную систему при выставлении счетов стационарами за лечение в соответствии с кодами номенклатуры работ и услуг, утвержденной Минздравом России. Отнесение к той или иной подгруппе осуществлялось информационной системой в автоматическом режиме. В 4 квартале 2016 г. проведен сравнительный анализ с проверкой сотрудниками ТФОМС СПб корректности занесения информации и формирования счетов. Аналогичную работу, но уже с оценкой результатов, провели по итогам пяти месяцев 2017 г.

Моделирование с учетом реанимационных подгрупп и с применением различных возможных коэффициентов, в том числе коэффициентов сложности лечения, показало, что разброс отклонений в финансировании в результате такого подхода уменьшился и составил от -14% (без стационаров, оказывающих реабилитационную помощь) до +17%. По отдельным же стационарам с большей долей «реанимационных» больных он вообще стал составлять -6,1%/+5,5% (рис.).

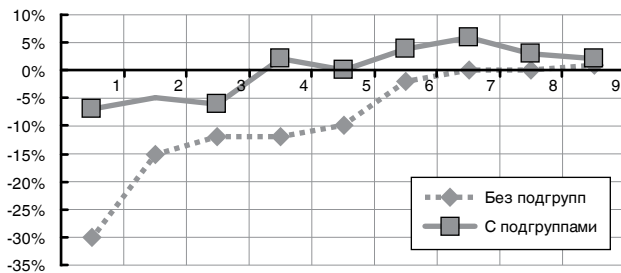


Рис. Результаты моделирования оплаты по КСГ по отдельным стационарам в 2017 г.

Fig. Simulated results of the reimbursement as per clinical statistic groups in certain in-patient units in 2017

Примечание: 1,2,3..... – условные номера стационаров;
 - без применения реанимационных подгрупп: процент отклонения от уровня фактического финансирования от -33,0 до +2,6%,
 - с применением реанимационных подгрупп: от -6,1 до +5,5%

Таким образом, выделение реанимационных подгрупп в КСГ явилось весьма значимым для предотвращения рисков, связанных с предлагаемым способом оплаты стационарной помощи. Предварительные итоги моделирования показали, что подобный подход позволяет «сгладить» неравномерность распределения денежных средств среди учреждений здравоохранения и улучшить финансирование медицинских организаций, замыкающих на себя поток наиболее тяжелого контингента больных и пострадавших.

Результаты этой работы представлены на семинаре-совещании с представителями территориальных фондов ОМС России и лечебных учреждений в ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», цель которого заключалась в подготовке предложений по внесению очередных изменений в методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи, которые ежегодно издаются Минздравом России. Позитивное их восприятие участниками совещания

позволяет рассчитывать на то, что предложенный подход будет использован не только при переходе на оплату стационарной помощи по КСГ в системе ОМС Санкт-Петербурга, но и будет распространен в других регионах, а также применен при дальнейшем разукрупнении КСГ при подготовке федеральных методических рекомендаций на 2018 г.

Заключение

Переход на оплату медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, с использованием КСГ является окончательным. На сегодняшний день данная система финансирования медицинских организаций позиционируется как единственно возможная, несмотря на присущие ей некоторые риски. Проведенная работа подтвердила, что при переходе на оплату медицинской помощи по системе КСГ имеется вероятность финансовых потерь организациями, оказывающими медицинскую помощь пациентам с высоким риском осложненного течения заболевания. Результаты продемонстрировали целесообразность выделения в рамках отдельных КСГ «реанимационных» подгрупп с учетом нуждаемости пациентов в интенсивной терапии с различным ее содержанием. Тем самым получен конкретный практический результат, нашедший отражение в создании модели, позволяющей повысить обоснованность выделения финансовых средств учреждениям стационарного звена, участвующим в оказании помощи пациентам с различной тяжестью состояния.

Авторы выражают благодарность коллегам, принявшим участие в работе в качестве экспертов: А. А. Алексееву (Москва), С. Ф. Багненко (СПб), А. В. Власенко (Москва), Г. В. Иваку (Иркутск), К. Н. Золотухину (Уфа), А. Н. Кондратьеву (СПб), В. В. Кулабухову (Москва), А. У. Лекманову (Москва), Д. Н. Проценко (Москва), В. А. Руднову (Москва), К. Г. Шаповалову (Чита).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левит А. Л. Организация работы реанимационно-анестезиологической службы крупного промышленного региона в современных условиях. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.33. – 2004. – 262 с.
2. Письмо МЗ РФ и ФФОМС РФ от 22 декабря 2016 г. «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (http://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-N-11-8_10_2-8266,-FFOMS-N-12578_26_i-ot-22.12.2016)
3. Полушин Ю. С. Система оказания анестезиологической и реаниматологической помощи в мирное и военное время. В кн.: Руководство по анестезиологии и реаниматологии / ред. Ю. С. Полушин. – СПб., 2004. – С. 671–693.
4. Теплов В. М., Полушин Ю. С., Повзун А. С., Афанасьев А. А., Комедев С. С., Бажненко С. Ф. Стационарное отделение скорой медицинской помощи и его роль в оптимизации работы отделений реанимации многопрофильного стационара // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 3. – С. 5–9.
5. Flaaten H., Moreno R. P., Putensen Ch., Rhodes A. (ed.). Organization and management of intensive care. – Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. – Berlin. – 2010. – P. 403.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
проректор по научной работе, руководитель научно-
клинического центра анестезиологии и реаниматологии,
заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com

Шлык Ирина Владимировна

заместитель руководителя центра
анестезиологии-реанимации, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заместитель главного
врача по анестезиологии и реаниматологии клиники
университета.
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского
страхования Санкт-Петербурга»,
196084, Санкт-Петербург, ул. Коли Томчака, д. 9, лит. «А»
(Московский пр., 120).

Стожаров Вадим Владимирович

заместитель директора.

Бутина Любовь Валерьевна

начальник Управления организации обязательного
медицинского страхования.
E-mail: lbutina@tfoms.spb.ru

Ткаченко Анастасия Владимировна

ведущий специалист отдела
организационно-методического обеспечения проектов
и программ Управления организации защиты прав
застрахованных граждан.
E-mail: asya0406@mail.ru

REFERENCES

1. Levit A.L. *Organizatsiya raboty reanimatsionno-anesteziologicheskoy sluzhby krupnogo promyshlennogo regiona v sovremennykh usloviyakh*. Diss. dokt. med. nauk. [Organization of the intensive care service in large industrial area under current conditions. Doct. Diss.]. 14.00.33. 2004, 262 p.
2. Letter by the Russian Ministry of Health as of December 22, 2016 On Guidelines on the Ways of Medical Care Reimbursement by of Mandatory Medical Insurance Funds. (http://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-N-11-8_10_2-8266,-FFOMS-N-12578_26_i-ot-22.12.2016)
3. Polushin Yu.S. *Sistema okazaniya anesteziologicheskoy i reanimatologicheskoy pomoschi v mirnoe i voennoe vremya*. V kn.: *Rukovodstvo po anesteziologii i reanimatologii*. [System of anaesthesiologic and intensive care provision in peace and war. In: Guidelines on anesthesiology and intensive care]. Ed. by Yu.S. Polushin, St. Petersburg, 2004, pp. 671-693.
4. Teplov V.M., Polushin Yu.S., Povzun A.S., Afanasiev A.A., Komede S.S., Bagnenko S.F. In-patient emergency unit and its role in the optimization of operation in intensive care departments of a multi-specialty hospital. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*, 2017, no. 3, pp. 5-9. (In Russ.)
5. Flaaten H., Moreno R.P., Putensen Ch., Rhodes A. (ed.). Organization and management of intensive care. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Berlin, 2010, pp. 403.

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022.

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pro-Rector for Research, Head of Research Clinical Center
of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: polushin1@gmail.com

Irina V. Shlyk

Deputy Head of the Center
of Anesthesiology and Intensive Care,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department,
Deputy Head Doctor of the University Clinic
for Anesthesiology and Intensive Care.
Email: irina_shlyk@mail.ru

St. Petersburg Regional Fund
of Mandatory Medical Insurance,
Lit. A, 2, Koli Tomchaka St., (120, Moskovsky Ave.)
St. Petersburg, 196084.

Vadim V. Stozharov

Deputy Director

Lyubov V. Butina

Head of Mandatory
Medical Insurance Directorate.
Email: lbutina@tfoms.spb.ru

Anastasia V. Tkachenko

Leading Specialist of Department
of Organizational and Methodical Support
for Projects and Programs of the Directorate
for Protection of Rights of the Insured Citizens.
Email: asya0406@mail.ru

ГЕМОТРАНСФУЗИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ: НЕКОТОРЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

С. В. НЕДОМОЛКИН, В. В. СУВОРОВ, С. А. СМЕРНОВ, В. Ю. МАРКЕВИЧ, И. М. САМОХВАЛОВ, Б. Н. БОГОМОЛОВ,
С. В. ГАВРИЛИН, Д. П. МЕШАКОВ, В. И. БАДАЛОВ, А. В. ТУРТАНОВ

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

Тактика гемотрансфузионной терапии оказывает существенное влияние на течение травматической болезни, но только у пострадавших с острой массивной кровопотерей крайне тяжелой степени. Правильное использование гемотрансфузий в постшоковых периодах травматической болезни ведет к более быстрому уменьшению тяжести состояния, снижает риск развития тяжелого сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома. Одной из наиболее актуальных организационных проблем в трансфузиологии в настоящее время является проблема донорства, проявляющаяся особенно остро при лечении пострадавших с тяжелыми травмами, так как они часто нуждаются в гемотрансфузиях, в том числе массивных. Действующие нормативные документы, отражающие показания и порядок применения гемотрансфузионных сред у пострадавших с тяжелыми травмами, противоречат друг другу, и это требует их корректировки.

Ключевые слова: острая массивная кровопотеря, тактика гемотрансфузионной терапии, организационные вопросы

Для цитирования: Недомолкин С. В., Суворов В. В., Смирнов С. А., Маркевич В. Ю., Самохвалов И. М., Богомоллов Б. Н., Гаврилин С. В., Мешаков Д. П., Бадалов В. И., Туртанов А. В. Гемотрансфузии в лечении пострадавших: некоторые организационные проблемы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 12-15. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-12-15

BLOOD TRANSFUSION IN THE MANAGEMENT OF THOSE INJURED: CERTAIN ORGANIZATIONAL PROBLEMS

S. V. NEDOMOLKIN, V. V. SUVOROV, S. A. SMIRNOV, V. YU. MARKEVICH, I. M. SAMOKHVALOV, B. N. BOGOMOLOV, S. V. GAVRILIN,
D. P. MESHAKOV, V. I. BADALOV, A. V. TURTRANOV

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The tactics of blood transfusion therapy provides a significant impact on the course of wound disease but only in those with acute massive blood loss of the extremely severe degree. A proper use of blood transfusions in the post-shock period results in faster relief of the severity and reduces the risk to develop severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. One of the most crucial organizational problems in blood transfusion is the issue of blood donation being especially critical in treatment of those with severe traumas since they often require blood transfusions including massive ones. The existing regulatory documents containing indicators and procedures for using blood transfusion media in those with severe traumas are often contradictory and require certain amendments.

Key words: acute massive blood loss, tactics of blood transfusion therapy, organizational issues

For citations: Nedomolkin S.V., Suvorov V.V., Smirnov S.A., Markevich V.Yu., Samokhvalov I.M., Bogomolov B.N., Gavrilin S.V., Meshakov D.P., Badalov V.I., Turtanov A.V. Blood transfusion in the management of those injured: certain organizational problems. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 12-15. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-12-15

Предыдущие сообщения по данной тематике были посвящены сугубо клиническим вопросам: указывалось, что тактика гемотрансфузионной терапии оказывает существенное влияние на течение травматической болезни только у пострадавших с острой массивной кровопотерей крайне тяжелой степени (более 60% ОЦК). Объективизация показаний к гемотрансфузиям в постшоковых периодах травматической болезни у данного контингента пациентов [шкала ВПХ–ГТ (ОРИТ)] сопровождается более быстрым уменьшением тяжести состояния; применение в остром периоде травматического шока у пострадавших с острой массивной кровопотерей крайне тяжелой степени препаратов «ключевых» факторов свертывания (II, VII, IX, X) способствует уменьшению объема гемотрансфузий в целом, снижает риск развития тяжелого сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома [6, 13, 14].

Одной из наиболее актуальных организационных проблем в трансфузиологии в настоящее время является проблема донорства, проявляющаяся особенно остро при лечении пострадавших с тяжелыми травмами. Это обстоятельство преиму-

щественно обусловлено тем, что пациенты с тяжелыми механическими и огнестрельными травмами имеют большую потребность в гемотрансфузиях. Так, по данным клиники военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, в 2016 г. каждому из 182 пострадавших с тяжелыми сочетанными повреждениями за все время лечения было трансфузировано в среднем $1,5 \pm 0,1$ л эритроцитной взвеси, тогда как 82 больным хирургического профиля в те же сроки – $0,7 \pm 0,1$ л данного препарата крови ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в настоящее время соотношение числа доноров на долю населения в европейских странах соответствует 40–50 донорам на каждую 1 000 населения, в то время как в России данное соотношение более чем в 3 раза меньше. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 57 странах мира 100% запасов крови обеспечивается безвозмездным донорством [12]. По данным Координационного центра донорства крови Национального фонда развития здравоохранения, за последние 10 лет число доноров в нашей стране сократилось с 4 млн до 1,8 млн человек [10].

С учетом реалий настоящего времени дальнейшее развитие системы донорства крови, в том числе на безвозмездной основе, в России является стратегическим вопросом, имеющим прямое отношение не только к дальнейшему развитию здравоохранения, но и к обеспечению безопасности государства в целом.

Особую актуальность проблема донорства крови, ее предварительной заготовки в рациональных сроках и объемах имеет место при оказании медицинской помощи в современных локальных войнах и вооруженных конфликтах. Данное обстоятельство в значительной степени обусловлено гибридным характером ведения боевых действий: большие санитарные потери среди гражданского населения (в том числе до 20–30% лиц несовершеннолетнего возраста), существенная вероятность заранее не прогнозируемого единовременного поступления в лечебные учреждения большого числа раненых вследствие террористических атак; уменьшение численности кадровых военнослужащих (потенциальных доноров), участвующих в конфликте; особые климатические условия, обуславливающие необходимость повышенной кислородной емкости крови [2, 15]. Конкретные практические рекомендации по совершенствованию организации службы переливания крови в условиях современных гибридных войн нуждаются в дальнейшей разработке.

В настоящее время основными регламентирующими документами по отношению к службе крови являются Инструкция по применению компонентов крови (утверждена Приказом Минздрава Российской Федерации 25 ноября 2002 г., № 363) и Приказ от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [3, 9].

С точки зрения врача анестезиолога-реаниматолога, особую практическую значимость имеют положения вышеперечисленных документов, предусматривающие возможность применения цельной консервированной донорской крови при острых массивных кровопотерях (*«...когда отсутствуют кровезаменители или плазма свежесзамороженная, эритроцитная масса или взвесь»*), указание о том, что трансфузии во время оперативных вмешательств имеют право осуществлять хирурги или анестезиологи-реаниматологи, *«непосредственно не участвующие в операции или наркозе»*.

Вместе с тем отдельные положения данных регламентирующих (т. е. обязательных к исполнению) документов свидетельствуют о том, что они в значительной степени ориентированы на плановую хирургическую деятельность и не в должной мере учитывают специфику оказания помощи пациентам с острой массивной кровопотерей крайне тяжелой степени при различной медико-тактической обстановке. Так, например, обязательность фенотипирования крови реципиента по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, k, определение антиэритроцитарных антител, указание о том, что при проведении интраопераци-

онной реинфузии крови должно применяться во всех случаях аппаратное отмывание эритроцитов, в определенной степени ограничивают эффективность оказания помощи пострадавшим в травмоцентрах третьего, а в ряде случаев и второго уровней.

Кроме того, обращает на себя внимание положение о том, что в экстренных случаях по жизненным показаниям при невозможности определения группы крови *«...переливают эритроцитсодержащие компоненты 0(I) группы резус-отрицательные в количестве не более 500 мл независимо от групповой и резус-принадлежности реципиента»*. Как известно, 500 мл донорской крови необходимо трансфузировать при кровопотере до 30% ее циркулирующего объема. Данная кровопотеря, являющаяся кровопотерей средней степени тяжести, как правило, не представляет непосредственной угрозы для жизни [1]. Следует отметить, что современные европейские рекомендации по использованию крови универсального донора предусматривают возможность ее трансфузии реципиенту в объеме до 1 500 мл [16].

Таким образом, представляется целесообразным дополнение действующих регламентирующих документов по службе крови положениями, уточняющими возможную трансфузиологическую тактику у пострадавших с острой массивной кровопотерей крайне тяжелой степени в остром периоде травматической болезни в травмоцентрах всех уровней.

Актуальным организационным вопросом представляется дальнейшее совершенствование профессиональной подготовки врачей-трансфузиологов. С одной стороны, согласно действующим регламентирующим методическим указаниям, тактику гемотрансфузионной терапии у конкретного пациента во время анестезии, при проведении интенсивной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии определяет врач анестезиолог-реаниматолог [7], с другой – в рамках профессиональных обязанностей врач-трансфузиолог должен выполнять не только подготовку крови и ее компонентов к переливанию, осуществлять саму трансфузию, но и участвовать в разработке оптимальных программ трансфузий донорской крови и ее компонентов [9, 12]. Таким образом, соответствующая клиническая подготовка для врача-трансфузиолога является весьма целесообразной. Вместе с тем, несмотря на то что трансфузионная терапия является одной из важных составляющих интенсивной терапии в целом, даже в наиболее длительной учебной программе по повышению квалификации врачей-трансфузиологов (504 учебных часа) каких-либо занятий по основам анестезиологии-реаниматологии в настоящее время не предусмотрено.

Как указывалось в предыдущих сообщениях, особое влияние на дальнейшее течение травматической болезни имеет тактика трансфузионной терапии в периоде травматического шока у пострадавших с острой массивной кровопотерей крайне тяжелой степени [14]. Особое место при этом, в том числе в организационном плане, имеет вопрос определения

данной тактики у пострадавших с сопутствующей патологией (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование), доля которых в структуре входящего потока пациентов в травмоцентры в настоящее время превышает 15,0%. Данное обстоятельство связано с тем, что, с одной стороны, рассматриваемая сопутствующая патология характеризуется неизбежной иммунодепрессией, с другой – для них характерны выраженные в той или иной степени предрасполагающие травме нарушения тканевого дыхания. В свою очередь, массивные гемотрансфузии, способствуя нормализации кислородного бюджета, могут оказывать значимое негативное влияние на адекватное развертывание компенсаторных механизмов иммунной защиты, что увеличивает риск развития тяжелого сепсиса [4, 5, 8].

Таким образом, тактика трансфузионной терапии в периоде травматического шока у пострадавших с острой массивной кровопотерей с сопутствующей тяжелой вирусной патологией должна в особой мере учитывать необходимость реализации прин-

ципа индивидуальной направленности лечебных мероприятий. Необходимым условием для этого является возможность своевременной диагностики вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции с применением быстрых (экспресс) тестов.

Вышеизложенное обуславливает необходимость дальнейшей оптимизации профессиональной подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов не только в соответствии с их узкой специализацией, но и в плане улучшения качества необходимых в практической работе знаний по смежным дисциплинам.

Заключение

Отличительной особенностью проблем, связанных с гемотрансфузиями у пострадавших с тяжелыми травмами, является их разноплановость. При этом организационными трудностями с обеспечением эффективности гемотрансфузионной терапии у пострадавших с тяжелыми травмами, вне всякого сомнения, они не исчерпываются.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология и реаниматология: Руководство / Под ред. Ю. С. Полушина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. – С. 482–490.
2. Иванов А. П. Гибридная война // Наука XXI в.: вопросы, гипотезы, ответы. – 2016. – № 1. – С. 65–73.
3. Инструкция по применению компонентов крови (утверждена приказом Минздрава Российской Федерации 25 ноября 2002 г. № 363. – М.: МЗ РФ, 2002. – 28 с.
4. Леви Д. Э. ВИЧ и патогенез СПИДа. – М.: Научный Мир, 2010. – 736 с.
5. Майер К. П. Гепатиты и последствия гепатитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 432 с.
6. Недомолкин С. В., Суворов В. В., Смирнов С. А. и др. Гемотрансфузии в лечении пострадавших, рациональные пути уменьшения их объема в остром периоде травматической болезни (сообщение третье) // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 43–48.
7. Организация анестезиологической и реаниматологической помощи в военно-медицинских учреждениях Министерства обороны Российской Федерации в мирное время: методические указания. – М., 2012. – 128 с.
8. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения / под ред. Е. К. Гуманенко, В. К. Козлов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.
9. Приказ от 2 апреля 2013 г., № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. – 20 с.
10. Проблема безвозмездного донорства в России [электронный ресурс] / Национальный Фонд развития здравоохранения. Координационный центр донорства крови. – 2013. – Режим доступа: <http://www.nfrz.ru/blood/problems> дата обращения 22.03.2017 г.
11. Рост масштабов донорства крови в Европе [электронный ресурс] / ЕРБ ВОЗ/Безопасность крови – 2012. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/Health-topics/-systems/blood-safety/news/2012/06/rising-blood-donation-rates>. дата обращения 22.03.2017 г.).
12. Руководство по военной трансфузиологии / под ред. А. В. Четчина. – М.: ГВМУ МО РФ, 2005. – 310 с.
13. Самохвалов И. М., Богомолов Б. Н., Смирнов С. А. и др. Гемотрансфузии в лечении пострадавших: индивидуализация показаний в постшоковых периодах травматической болезни (сообщение второе) // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 48–53.

REFERENCES

1. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Rukovodstvo*. [Anesthesiology and Intensive Care. Guidelines]. Edited by Yu.S. Polushin, St. Petersburg, ELBI-StB Publ., 2004, pp. 482–490.
2. Ivanov A.P. *Gibridnaya voyna. Nauka XXI v.: voprosy, gipotezy, otvety*. [Hybrid war. Science in the XXIth century: questions, hypotheses, answers]. 2016, no. 1, pp. 65–73.
3. *Instruktsiya po primeneniyu komponentov krovi*. [Guidelines on blood components use]. Approved by Edict no. 363 of the Russian MoH as of November 25, 2002. Moscow, MZ RF Publ., 2002, 28 p.
4. Levi D.E. *VICH i patogeneza SPIDA*. [HIV and pathogenesis of AIDS]. Moscow, Nauchny Mir Publ., 2010, 736 p.
5. Mayer K.P. *Gepatit i posledstviya gepatita*. [Hepatitis and sequels of hepatitis]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 1999, 432 p.
6. Nedomolkin S.V., Suvorov V.V., Smirnov S.A. et al. Blood transfusion in the management of those injured: rational ways to reduce its volume in the acute period of wound disease (report three). *Vestn. Anesteziologii i Reanimatologii*, 2017, vol. 14, no. 2, pp. 43–48. (In Russ.)
7. *Organizatsiya anesteziologicheskoy i reanimatologicheskoy pomoschi v voenno-meditsinskikh uchrezhdeniyakh Ministerstva oborony Rossiyskoy Federatsii v mirnoe vremya: metodicheskie ukazaniya*. [Organization of anaesthesiologic and intensive care in military medical units of the Russian Ministry of Defense in peacetime: guidelines]. Moscow, 2012, 128 p.
8. *Politravma: travmaticheskaya bolezni, disfunktsiya immunnnoy sistemy, sovremennaya strategiya lecheniya*. [Multiple traumas: wound diseases, immune dysfunction, modern treatment strategy]. Edited by E.K. Gumanenko, V.K. Kozlov, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 608 p.
9. Edict no. 183n by the Russian Ministry of Health as of April 2, 2013 On the Approval of Rules for Clinical Use of Donor Blood and (or) its Components. Moscow, Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii Publ., 20 p. (In Russ.)
10. *Problema bezvozmezdnogo donorstva v Rossii*. [Problem of blood donation in Russia]. Epub. Natsionalny Fond Razvitiya Zdravookhraneniya. Koordinatsionny Tsentri Donorstva Krovi, 2013, Available at <http://www.nfrz.ru/blood/problems> Accessed as of 22.03.2017.
11. *Rost masshabov donorstva krovi v Evrope*. [Rising blood donation rates]. Euro WHO/Blood safety, 2012. Epub. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/Health-topics/-systems/blood-safety/news/2012/06/rising-blood-donation-rates>. Accessed as of 22.03.2017).
12. *Rukovodstvo po voennoy transfuziologii*. [Guideline on blood transfusion in war]. Edited by A.V. Chechetkina, Moscow, GVMU MO RF Publ., 2005, 310 p.

14. Самохвалов И. М., Недомолкин С. В., Смирнов С. А. и др. Гемотрансфузии в лечении пострадавших: влияние на течение травматической болезни (сообщение первое) // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 42–47.
15. Combat anesthesia: the first 24 hours // Senior edit. Buckenmaier Ch., Mahoney P. – Sam Houston.: The Surgeon General Borden Institute, 2015. – 240 p.
16. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition [электронный ресурс] / RR BBCV // Crit. Care. – 2016. – 20:100. – Режим доступа D01 10.1186/9 13054 - 016 - 1265 - х. дата обращения 28.03.2017 г.
13. Samokhvalov I.M., Bogomolov B.N., Smirnov S.A. et al. Blood transfusions in the management of those injured: individual indications in post-shock periods of wound disease (report two). *Vestn. Anesteziologii I Reanimatologii*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 48-53. (In Russ.)
14. Samokhvalov I.M., Bogomolov B.N., Smirnov S.A. et al. Blood transfusions in the management of those injured: impact on the course of wound disease (report one) *Vestn. Anesteziologii I Reanimatologii*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 42-47. (In Russ.)
15. Combat anesthesia: the first 24 hours. Senior edit. Buckenmaier Ch., Mahoney P. Sam Houston, The Surgeon General Borden Institute, 2015. 240 p.
16. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. (Epub.) RR BBCV. *Crit. Care*, 2016, 20:100. Available at D01 10.1186/9 13054 - 016 - 1265 - х. Accessed as of 28.03.2017.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
194044, Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, д. 6.
Тел.: 8 (812) 329–71–57.

Недомолкин Сергей Викторович

кандидат медицинских наук, начальник отделения.
E-mail: sergio.ned@mail.ru

Суворов Василий Вячеславович

кандидат медицинских наук, доцент.

Смирнов Сергей Алексеевич

врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: 4087197@mail.ru

Маркевич Виталий Юрьевич

кандидат медицинских наук, профессор кафедры.

Самохвалов Игорь Маркеллович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой военно-полевой хирургии.

Богомоллов Борис Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии.

Гаврилин Сергей Викторович

доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: vphgavr@yandex.ru

Мешаков Дмитрий Петрович

доктор медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: reda97@mail.ru

Бадалов Вадим Измайлович

доктор медицинских наук,
заместитель начальника кафедры.

Туртанов Алексей Витальевич

врач анестезиолог-реаниматолог.

FOR CORRESPONDENCE:

S. M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044.
Phone: +7 (812) 329-71-57.

Sergey V. Nedomolkin

Candidate of Medical Sciences, Head of Department.
Email: sergio.ned@mail.ru

Vasily V. Suvorov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.

Sergey A. Smirnov

Anesthesiologist and Emergency Care Physician.
Email: 4087197@mail.ru

Vitaly Yu. Markevich

Candidate of Medical Sciences, Professor at the Department.

Igor M. Samokhvalov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Field Military
Surgery Department.

Boris N. Bogomolov

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department.

Sergey V. Gavrilin

Doctor of Medical Sciences, Professor.
Email: vphgavr@yandex.ru

Dmitry P. Meshakov

Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: reda97@mail.ru

Vadim I. Badalov

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Head of Department.

Aleksey V. Turtanov

Anesthesiologist and Emergency Physician.

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22

ПРЕДИКТОРЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

В. А. СЕРГЕЕВА^{1,2}, Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ³, Н. С. ПЕТРЕНКОВА^{1,2}¹ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Курск, Россия²ОБУЗ «Областной перинатальный центр», г. Курск, Россия³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: изучение содержания маркеров системного фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в пуповинной крови у доношенных новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию.

Материал и методы. В 1-ю группу включено 12 доношенных новорожденных, которые родились с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин 5 баллов и менее, во 2-ю группу – 12 детей с физиологическим течением раннего неонатального периода. Изучали содержание в пуповинной крови интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), С-реактивного белка (СРБ), растворимой формы Е-селектина (sЕ-селектин) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1).

Результаты. У матерей детей 1-й группы чаще, чем во 2-й группе, выявляли воспалительные изменения в плаценте (60 и 8%, $p = 0,018$) и наблюдали более высокий уровень СРБ (961 [520; 1 096] и 43 [33; 71] нг/мл, $p < 0,06$), ИЛ-8 (153 [53; 323] и 28 [22; 42] пг/мл, $p = 0,001$), ИЛ-10 (12,3 [7,5; 43,5] и 2,5 [1,9; 5,0] пг/мл, $p < 0,001$) и sICAM-1 (40 [33; 45] и 18 [17; 21] нг/мл, $p < 0,06$), который коррелировал с наличием воспалительных изменений в плаценте ($r = 0,812$, $p = 0,028$; $r = 0,534$, $p < 0,001$; $r = 0,492$, $p = 0,034$; $r = 0,688$, $p = 0,089$ для СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 соответственно). Кроме того, установлено, что оценка по шкале Апгар имела отрицательную корреляционную связь с уровнем ИЛ-8 ($r = -0,453$, $p = 0,04$ и $r = -0,565$, $p = 0,008$ на 1-й и 5-й мин соответственно); ИЛ-10 ($r = -0,711$, $p < 0,001$ и $r = -0,727$, $p < 0,001$ на 1-й и 5-й мин соответственно) и sICAM-1 ($r = -0,796$, $p = 0,013$ и $r = -0,904$, $p = 0,002$ на 1-й и 5-й мин соответственно).

Выводы. Системный фетальный воспалительный ответ и сопряженная с ним эндотелиальная дисфункция могут создавать предпосылки для развития гипоксически-ишемической энцефалопатии и снижать эффективность проводимых при ней лечебных мероприятий.

Ключевые слова: новорожденные, цитокины, интерлейкин-8, интерлейкин-10, системный фетальный воспалительный ответ, гипоксически-ишемическая энцефалопатия

Для цитирования: Сергеева В. А., Александрович Ю. С., Петренкова Н. С. Предикторы гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 16-22. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22

PREDICTORS OF HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS

V. A. SERGEEVA^{1,2}, YU. S. ALEKSANDROVICH³, N. S. PETRENKOVA^{1,2}¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia²Regional Perinatal Center, Kursk, Russia³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Goal of the study: to study the level of markers of the system fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in the umbilical blood of full-term newborns survived after intranatal asphyxia.

Materials and methods. Group 1 included 12 full-term newborns who were born with 5 and less Apgar scores for the 1st minute, and Group 2 included 12 children with a normal course of the early neonatal period. The levels of interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), C-reactive protein (CRP), soluble form of E-selectin (sE-selectin) and intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in umbilical blood were tested.

Results. Mothers of newborns from Group 1 demonstrated inflammatory changes in placenta compared to Group 2 (60 and 8%, $p = 0.018$) as well as higher levels of CRP (961 [520; 1 096] and 43 [33; 71] ng/ml, $p < 0.06$), IL-8 (153 [53; 323] and 28 [22; 42] pg/ml, $p = 0.001$), IL-10 (12.3 [7.5; 43.5] and 2.5 [1.9; 5.0] pg/ml, $p < 0.001$), and sICAM-1 (40 [33; 45] and 18 [17; 21] ng/ml, $p < 0.06$), which correlated to the inflammatory changes in placenta ($r = 0.812$, $p = 0.028$; $r = 0.534$, $p < 0.001$; $r = 0.492$, $p = 0.034$; $r = 0.688$, $p = 0.089$ for CRP, IL-8, IL-10 and sICAM-1 respectively). It was also found that Apgar score had negative correlation with IL-8 level ($r = -0.453$, $p = 0.04$ and $r = -0.565$, $p = 0.008$ on the 1st and 5th minutes respectively); IL-10 ($r = -0.711$, $p < 0.001$ and $r = -0.727$, $p < 0.001$ on the 1st and 5th minutes respectively), and sICAM-1 ($r = -0.796$, $p = 0.013$ and $r = -0.904$, $p = 0.002$ on the 1st and 5th minutes respectively).

Conclusions. The system fetal inflammatory response and endothelial dysfunction related to it may predetermine the development of hypoxic ischemic encephalopathy and reduce the efficiency of treatment interventions.

Key words: newborns, cytokines, interleukin-8, interleukin-10, system fetal inflammatory response, hypoxic ischemic encephalopathy

For citations: Sergeeva V.A., Aleksandrovich Yu.S., Petrenkova N.S. Predictors of hypoxic ischemic encephalopathy in newborns. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 16-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-16-22

Роль воспаления в развитии гипоксически-ишемического повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей доказана во многих научных работах [6, 7, 17], однако в последнее время внимание исследователей привлекает изучение различных аспектов влияния системного фетального воспалительного ответа (СФВО) на

возникновение интранатальной асфиксии и развитие гипоксически-ишемического повреждения головного мозга [12, 29].

СФВО определяется как субклинически протекающее состояние, характеризующееся активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, что в ко-

нечном итоге может привести к преждевременным родам и к формированию у плода полиорганной недостаточности [18]. К маркерам СФВО относятся выявляемые при гистологическом исследовании плаценты фуникулит и/или васкулит пупочных сосудов и повышение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в пуповинной крови более 11 пг/мл [20, 26] или интерлейкина-8 (ИЛ-8) более 70 пг/мл [14]. Течение системного воспалительного ответа может сопровождаться активацией системного противовоспалительного ответа, что, по данным ряда исследований, сопряжено с неблагоприятным течением заболевания.

Данные о вовлечении СФВО в формирование церебрального паралича впервые представлены В. Н. Yoon et al., которые при обследовании 123 детей в возрасте 3 лет, родившихся недоношенными, выявили высокую вероятность развития церебрального паралича при наличии фуникулита и повышение содержания в амниотической жидкости ИЛ-6 [29]. Существует мнение о том, что внутриутробная инфекция является фактором риска развития шизофрении и аутизма [21], а R. Covert et al. установили положительную корреляционную связь между фуникулитом и таламостриальной васкулопатией у новорожденных [9]. Патогенез повреждения белого вещества головного мозга при СФВО связан с продукцией под влиянием инфекционного агента макрофагами плаценты медиаторов воспаления, вызывающих активацию микроглии головного мозга и образование провоспалительных цитокинов, оксида азота и кислородных радикалов, которые угнетают дифференцировку предшественников олигодендроцитов, вызывают апоптоз олигодендроцитов, инфильтрацию лейкоцитами паренхимы мозга, экстравазацию жидкости и дегенерацию миелина [5]. Вследствие избыточного воздействия провоспалительных цитокинов формируется эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся гиперпродукцией в эндотелии биологически активных веществ, повышением его адгезивности, вазоспазмом и усиленным тромбообразованием [2], что может послужить причиной блокады системы микроциркуляции головного мозга плода при возникновении интранатальной гипоксии и обуславливать неэффективность терапевтической гипотермии в лечении гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных детей [28].

Цель исследования: изучение маркеров СФВО и эндотелиальной дисфункции у доношенных новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию.

Материал и методы

В основную группу включено 12 новорожденных доношенных детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин 5 баллов и менее, в контрольную группу – 12 доношенных новорожденных детей с физиологическим течением раннего неонатального периода,

которые не нуждались в терапии и выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Изучали данные акушерско-гинекологического анамнеза, особенности течения раннего неонатального периода, результаты гистологического исследования плаценты. Забор крови для изучения содержания в ней медиаторов воспаления производили из пуповины в родильном зале. После центрифугирования крови в течение 15 мин сыворотку немедленно замораживали и хранили при температуре -20°C до проведения процедуры детекции. В сыворотке крови определяли содержание ИЛ-8, интерлейкина-10 (ИЛ-10), С-реактивного белка (СРБ), растворимой формы Е-селектина (sE-селектин) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1). Исследование осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем BIOSOURCE (США) для ИЛ-8 и ИЛ-10, Bender MedSystem (Австрия) для СРБ, sE-селектина, sICAM-1. Уровень чувствительности тест-систем для определения СРБ, ИЛ-8, sE-селектина и sICAM-1 составил 5 пг/мл, 1 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл, 3 нг/мл соответственно. Выбор для исследования данных маркеров был продиктован поставленной целью изучить разностороннее влияние фетального воспаления на течение раннего неонатального периода и риск возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Biostat. Поскольку распределение большинства исследуемых числовых показателей отличалось от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи U-критерия Манна – Уитни, а в зависимых совокупностях – с использованием критерия Уилкинсона (полученные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей). Корреляцию оценивали по результатам коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 1, среди новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, 58% составляли мальчики. В контрольной группе на их долю приходилось 33%, однако данное различие не было статистически значимым. Обращает на себя внимание обнаруженная тенденция к меньшему паритету беременности и родов у матерей новорожденных, перенесших асфиксию, хотя средний возраст матерей не отличался. Практически каждый 2-й ребенок (42%) в 1-й группе родился путем оперативного разрешения с помощью кесарева сечения, в то время как в контрольной группе на долю оперативного разрешения приходилось лишь 8% родов. При этом у матерей детей, перенесших интранатальную асфиксию, в 2 раза чаще фиксировали преэклампсию и хроническую фетоплацентарную недостаточность,

Таблица 1. Антропометрические показатели, данные акушерско-гинекологического анамнеза и результаты исследования плацент**Table 1. Anthropometric measurements, data of obstetric-gynecologic history and results of placenta tests**

Показатели	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 12)	p
Мальчики, n (%)	7 (58%)	4 (33%)	> 0,05
Срок гестации (недели)	38,2 ± 1,7	39,1 ± 0,9	> 0,05
Масса тела (г)	3 106 ± 838	3 185 ± 451	> 0,05
Оценка по Апгар на 1-й мин	2,3 ± 0,9	7,3 ± 1,1	< 0,001
Оценка по Апгар на 5-й мин	4,6 ± 1,2	8,5 ± 0,8	< 0,001
Возраст матери (годы)	24,0 ± 2,7	25,7 ± 6,7	> 0,05
Паритет беременности, n	1,6 ± 0,8	3,5 ± 3,1	0,064
Паритет родов, n	1,2 ± 0,6	2,4 ± 3,1	> 0,05
Преэклампсия, n (%)	4 (33%)	2 (17%)	> 0,05
Угроза прерывания беременности, n (%)	5 (42%)	5 (42%)	> 0,05
Хроническая фетоплацентарная недостаточность, n (%)	6 (50%)	3 (25%)	> 0,05
Родоразрешение путем кесарева сечения, n (%)	5 (42%)	1 (8%)	> 0,05
Плацента без патологических изменений, n (%)	5 (40%)	11 (92%)	0,015
Хориоамнионит (± фуникулит), n (%)	7 (60%)	1 (8%)	0,018
Хориоамнионит, n (%)	4 (33%)	0	0,046
Фуникулит, n (%)	3 (30%)	1 (8%)	> 0,05

что в большей степени и послужило причиной оперативного родоразрешения, однако это различие не было статистически значимым.

Гистологическое исследование плаценты позволило выявить признаки воспаления в виде изолированного хориоамнионита или его сочетания с фуникулитом у 60% пациентов 1-й группы. В контрольной группе этот показатель составил 8%. Фуникулит наблюдали в 30 и 8% случаев у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно.

У всех этих детей основной группы наблюдали клинику гипоксически-ишемической энцефалопатии средней или тяжелой степени тяжести, потребовавшей госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) в связи с развитием постасфиксического синдрома, проявлявшегося прежде всего дыхательной недостаточностью и синдромом угнетения ЦНС. Кроме того, у 3 новорожденных развился ранний неонатальный сепсис, у 4 детей диагностирована пневмония, у 6 пациентов наблюдалась пищевая intolerance на фоне пареза желудочно-кишечного тракта. Проведение искусственной вентиляции легких потребовалось у 5 детей, и 7 детей нуждались в кардиотонической или вазопрессорной поддержке. Летальный исход наблюдали в одном случае – ребенок умер на 14-е сутки жизни на фоне кровоизлияния в надпочечники.

Результаты исследования содержания медиаторов воспаления в пуповинной крови новорожденных детей представлены в табл. 2. У детей, перенесших интранатальную асфиксию, обнаружено значительно более высокое, по сравнению со здоровыми новорожденными, содержание СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1. При этом установлена сильная отрицательная корреляционная связь между со-

Таблица 2. Содержание медиаторов воспаления (Ме и межквартильный размах) в пуповинной крови новорожденных**Table 2. Content of inflammatory mediators (Me and interquartile range) in the umbilical blood of newborns**

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
СРБ, нг/мл	961 [520; 1 096]	43 [33; 71]	< 0,06
ИЛ-8, пг/мл	153 [53; 323]	28 [22; 42]	0,001
ИЛ-10, пг/мл	12,3 [7,5; 43,5]	2,5 [1,9; 5,0]	< 0,001
Е-селектин, нг/мл	235 [145; 333]	245 [187; 312]	> 0,05
sICAM-1, нг/мл	40 [33; 45]	18 [17; 21]	< 0,06

держанием ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин (табл. 3), а также сильная положительная корреляционная связь между содержанием СРБ, ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови с наличием воспалительных изменений в плаценте (табл. 4). Тяжесть полиорганной недостаточности, выражен-

Таблица 3. Корреляция оценки по шкале Апгар с содержанием медиаторов воспаления в пуповинной крови новорожденных**Table 3. Correlation of Apgar score to levels of inflammatory mediators in the umbilical blood of newborns**

Показатели	Оценка по шкале Апгар на 1-й мин		Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	
	r	p	r	p
СРБ	-0,396	0,269	-0,383	0,291
ИЛ-8	-0,453	0,04	-0,565	0,008
ИЛ-10	-0,711	< 0,001	-0,727	< 0,001
Е-селектин	-0,194	0,584	-0,136	0,682
sICAM-1	-0,796	0,013	-0,904	0,002

ная в количестве вовлеченных систем органов, у обследованных новорожденных также имела сильную положительную корреляционную связь с уровнем ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови (табл. 4).

Обсуждение результатов

Таблица 4. Корреляция наличия воспалительных изменений в плаценте и выраженности полиорганной недостаточности с содержанием медиаторов воспаления в пуповинной крови новорожденных

Table 4. Correlation of the presence of inflammatory changes in placenta and intensity of multiple organ failure to levels of inflammatory mediators in the umbilical blood of newborns

Показатели	Наличие воспалительных изменений в плаценте		Выраженность полиорганной недостаточности	
	г	р	г	р
СРБ	0,812	0,028	0,214	0,604
ИЛ-8	0,534	< 0,001	0,647	0,001
ИЛ-10	0,492	0,034	0,741	< 0,001
Е-селектин	0,475	0,216	-0,036	0,919
sICAM-1	0,688	0,089	0,738	0,027

Полученные данные о большей частоте встречаемости воспалительных изменений в плаценте в основной группе, а также их сопряженность с повышенным содержанием ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ и sICAM-1 в пуповинной крови свидетельствуют о том, что развитию интранатальной гипоксии в контрольной группе предшествовало течение СФВО и эндотелиальной дисфункции. Как известно, фуникулит, представляющий собой острое воспаление пупочного канатика, возникающее вследствие миграции полиморфно-ядерных нейтрофилов из просвета пупочных сосудов в стенку сосудов и иногда в вартониев студень [24], наблюдается в 4% случаев доношенной беременности. Он сопряжен с микробной инвазией амниона и увеличением в амниотической жидкости лейкоцитов [16]. Проведенное ранее изучение данных гистологического исследования 4 982 плацент, выполненное в Областном патолого-анатомическом бюро г. Курска, позволило установить, что частота встречаемости фуникулита в Курской области составила 2,9%, а изолированного хориоамнионита – 16% [4]. При наличии фуникулита или васкулита пупочных сосудов в плаценте всегда обнаруживаются признаки хориоамнионита, однако у 1/3 плодов с хориоамнионитом не отмечается признаков фуникулита или хронического васкулита, что, тем не менее, не исключает ранних стадий СФВО [23]. Признаки продуктивного васкулита в плаценте относятся к числу абсолютных факторов риска по гематогенной внутриутробной инфекции, они нередко сочетаются с тромбозом пораженных сосудов и поэтому представляют опасность в отношении острого нарушения пуповинного кровообращения и внутриутробной гибели плода [1]. Об этом

свидетельствуют и результаты проведенного ранее исследования [4], позволившего выявить высокую частоту хориоамнионита (26%) и фуникулита (26%) в случае мертворождения, а также существенное возрастание по сравнению с общепопуляционной частоты встречаемости воспалительных изменений в плаценте, в том числе фуникулита (до 30%), среди умерших в неонатальном периоде детей.

Таким образом, воспалительные изменения в плаценте сопряжены с формированием СФВО и активацией эндотелия у плода, что проявляется повышенным содержанием в пуповинной крови медиаторов воспаления и эндотелиальной дисфункции. Как свидетельствуют полученные данные о наличии отрицательной корреляционной связи между содержанием ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1 в пуповинной крови и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин, это приводит к нарушению формирования нормального адаптационного ответа на стресс, испытываемого плодом во время родовой деятельности, и может сопровождаться возникновением интранатальной асфиксии, а также утяжелять течение раннего неонатального периода.

Кроме того, известно, что ИЛ-8 является одним из самых сильных хемоаттрактантов, что может иметь значение в патогенезе ишемически-реперфузионных повреждений, возникающих в результате блокады мелких кровеносных сосудов головного мозга аккумулярованными в них нейтрофилами [13, 19]. Так, в исследовании L. Jing et al. продемонстрирована сильная положительная корреляционная связь индекса резистентности передней мозговой артерии с содержанием ИЛ-8 в венозной крови новорожденных, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию [15]. Обнаруженное более высокое содержание sICAM-1 в пуповинной крови детей 1-й группы свидетельствует об активации эндотелия, возникшей у них еще до момента рождения, что могло повлиять на степень тяжести интранатальной асфиксии и течение раннего неонатального периода. На это указывают обнаруженная сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем sICAM-1 в пуповинной крови и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин и положительная корреляционная связь со степенью выраженности полиорганной недостаточности. Полученные данные совпадают с результатами исследования M. J. Whalen et al., которые установили, что плазменная концентрация sICAM-1 положительно коррелирует с числом пораженных при полиорганной недостаточности органов у детей с сепсисом [27].

Роль системного противовоспалительного ответа, одним из маркеров которого является ИЛ-10, в патогенезе СФВО противоречива. С одной стороны, супрессия компенсаторного противовоспалительного ответа может служить причиной избыточного воспалительного ответа и формирования полиорганной недостаточности. Подтверждением этому

служат исследования, показавшие значительное снижение в организме новорожденного продукции ИЛ-10 по сравнению со взрослыми [10]. Наряду с этим, существуют данные о том, что ИЛ-10 в присутствии липополисахарида на 300% увеличивает продукцию провоспалительного медиатора ИЛ-8 [11]. Это не позволяет ограничивать роль ИЛ-10 только участием в супрессии воспалительного ответа. Подтверждением этому могут служить результаты ряда исследований, продемонстрировавших прогностическую значимость повышения уровня ИЛ-10 в крови новорожденных в развитии сепсиса [25] и бронхолегочной дисплазии [8, 22]. Проведенное ранее исследование [3] позволило выявить более высокое исходное содержание ИЛ-10 в крови умерших новорожденных по сравнению с выжившими, а также нарастание его уровня в динамике у умерших впоследствии детей.

Заключение

Таким образом, течение СФВО и сопряженной с ним эндотелиальной дисфункции создает предпосылки для развития нарушения мозгового кровообращения и осложненного течения раннего неонатального периода, а в сочетании с перенесенной интранатальной гипоксией обуславливает феномен «двойного удара», что проявляется более выраженным ишемически-реперфузионным поражением головного мозга и может значительно снизить эффективность проводимых лечебных мероприятий. Это заставляет дифференцированно относиться к диагностике и лечению интранатальной асфиксии и требует дальнейшего изучения роли нейропротективных мероприятий с позиции СФВО в профилактике и лечении гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 446 с.
2. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.
3. Сергеева В. А., Нестеренко С. Н., Шабалов Н. П. и др. Изучение цитокинового профиля крови у новорожденных с летальным исходом заболеваний, сопровождавшихся системным воспалительным ответом // Рос. мед. журнал. – 2011. – № 5. – С. 39–43.
4. Сергеева В. А., Шабалов Н. Н., Александрович Ю. С. и др. Влияние фетального воспалительного ответа на постнатальную адаптацию новорожденных // Рос. медико-биологический вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2010. – № 4. – С. 34–45.
5. Alvarez-Diaz A., Hilario E. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain – key vascular and cellular players // Neonatology. – 2007. – Vol. 92. – P. 227–235.
6. Bartha A. I., Foster-Barber A., Miller S. P. et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome // Pediatric Research. – 2004. – Vol. 56, № 6. – P. 960–966.
7. Brandon J. D., Cesar R., Wing M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 22368–22401.
8. Caringo A., Tesoriero L., Cayabyab R. et al. Constitutive IL-10 expression by lung inflammatory cells and risk for bronchopulmonary dysplasia // Pediatr. Res. – 2007. – Vol. 61. – P. 197–202.
9. Covert R., Kohn J., Yousefzadeh D. et al. Thalamostriate vasculopathy in neonates in the MagNET trial: association with placental funicitis and intraventricular hemorrhage // Pediatr. Res. – 1999. – Vol. 45, № 4. – P. 192A.
10. Davidson D., Miskolci V., Clark D. C. et al. Interleukin-10 production after pro-inflammatory stimulation of neutrophils and monocytic cells of the newborn. Comparison to exogenous interleukin-10 and dexamethasone levels needed to inhibit chemokine release // Neonatology. – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. 127–133.
11. Debeaux A. C., Maingay J. P., Ross J. A. et al. Interleukin-4 and interleukin-10 increase endotoxin-stimulated human umbilical vein endothelial cell interleukin-8 release // J. Interferon Cytokine Res. – 1995. – Vol. 15. – P. 441–445.
12. Fudong L., Louise D. McCullough. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy // Acta Pharmacologica Sinica. – 2013. – Vol. 34. – P. 1121–1130.
13. Grua A. J., Reis A., Buggle F. et al. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke // J. Neurol. Sci. – 2001. – Vol. 192. – P. 41–47.
14. Haque K. N. Definitions of blood stream infection in the newborn // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 545–549.

REFERENCES

1. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. *Patologiya posleda*. [Pathologic secundines]. St. Petersburg, GRAAL Publ., 2002, 446 p.
2. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya*. [Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological management]. Ed. by N.N. Petrishev, St. Petersburg, Izdatelstvo SPbGMU Publ., 2003, 184 p.
3. Sergeeva V.A., Nesterenko S.N., Shabalov N.P. et al. Testing cytokine blood profile in newborns with lethal outcomes accompanied with system inflammatory response. *Ros. Med. Journal*, 2011, no. 5, pp. 39–43. (In Russ.)
4. Sergeeva V.A., Shabalov N.N., Aleksandrovich Yu.S. et al. Impact of fetal inflammatory response on the post-natal adaptation of newborns. *Ros. Med.-Biologicheskyy Vestnik Im. Akad. I.P. Pavlova*, 2010, no. 4, pp. 34–45. (In Russ.)
5. Alvarez-Diaz A., Hilario E. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain – key vascular and cellular players. *Neonatology*, 2007, vol. 92, pp. 227–235.
6. Bartha A.I., Foster-Barber A., Miller S.P. et al. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatric Research*, 2004, vol. 56, no. 6, pp. 960–966.
7. Brandon J.D., Cesar R., Wing M. et al. Neuroprotective strategies after neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, pp. 22368–22401.
8. Caringo A., Tesoriero L., Cayabyab R. et al. Constitutive IL-10 expression by lung inflammatory cells and risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.*, 2007, vol. 61, pp. 197–202.
9. Covert R., Kohn J., Yousefzadeh D. et al. Thalamostriate vasculopathy in neonates in the MagNET trial: association with placental funicitis and intraventricular hemorrhage. *Pediatr. Res.*, 1999, vol. 45, no. 4, pp. 192A.
10. Davidson D., Miskolci V., Clark D.C. et al. Interleukin-10 production after pro-inflammatory stimulation of neutrophils and monocytic cells of the newborn. Comparison to exogenous interleukin-10 and dexamethasone levels needed to inhibit chemokine release. *Neonatology*, 2007, vol. 92, no. 2, pp. 127–133.
11. Debeaux A. C., Maingay J.P., Ross J.A. et al. Interleukin-4 and interleukin-10 increase endotoxin-stimulated human umbilical vein endothelial cell interleukin-8 release. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1995, vol. 15, pp. 441–445.
12. Fudong L., Louise D. McCullough. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013, vol. 34, pp. 1121–1130.
13. Grua A.J., Reis A., Buggle F. et al. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.*, 2001, vol. 192, pp. 41–47.
14. Haque K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2005, vol. 6, pp. 545–549.

15. Jing L., Ying H.C., Hang F.M. et al. The Role and Mechanisms of IL-6, IL-8 and TNF- α for regulating cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Turkish-German Gynecol Assoc.* – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 63–66.
16. Lee S.E., Romero R., Kim C.J. et al. Funisitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 19, № 11. – P. 693–697.
17. McAdams R., Juul S.E. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury // Hindawi Publishing Corporation. *Neurology Research International*. – Vol. 2012. Article ID 561494, 15 pages doi:10.1155/2012/56149.
18. 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. – Vol. 18. – P. 1438–1446.
19. Mukaida N., Matsumoto T., Yokoi K. et al. Inhibition of neutrophil-mediated acute inflammation injury by an antibody against interleukin-8 // *Inflamm Res.* – 1998. – Vol. 47 (Suppl. 3). – P. 151–157.
20. Naccasha N., Hinson R., Montag A. et al. Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 220–224.
21. O'Callaghan E., Sharm P., Takei N. et al. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – P. 1248.
22. Paananen R., Husa A.K., Vuolteenaho R. et al. Blood cytokines during perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154, № 1. – P. 39–43e3.
23. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E. et al. Funicitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome // *J. Maternal-Fetal Neonat. Med.* – 2002. – Vol. 11. – P. 18–25.
24. Romero R., Mazor M. Infection and preterm labor // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 31. – P. 553–584.
25. Shervin C., Broadbent R., Young S. et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis // *Am. J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 629–636.
26. Vintzeles A., Campbell W., Nochimson D. et al. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of membranes – an early predictor of fetal infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 152, № 5. – P. 510–516.
27. Whalen M.J., Doughty L.A., Carlos T.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 7. – P. 2600–2607.
28. Wintermark P., Boyd T., Gregas M.C. et al. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia // *J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 6. – P. 579.e1–9.
29. Yoon B.H., Romero R., Park J.S. et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years // *Am. J. Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 675–681.
15. Jing L., Ying H.C., Hang F.M. et al. The Role and Mechanisms of IL-6, IL-8 and TNF- α for regulating cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Turkish-German Gynecol Assoc.*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 63–66.
16. Lee S.E., Romero R., Kim C.J. et al. Funisitis in term pregnancy is associated with microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2006, vol. 19, no. 11, pp. 693–697.
17. McAdams R., Juul S.E. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. Hindawi Publishing Corporation. *Neurology Research International*, vol. 2012, Article ID 561494, 15 pages doi:10.1155/2012/56149.
18. 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, vol. 18, pp. 1438–1446.
19. Mukaida N., Matsumoto T., Yokoi K. et al. Inhibition of neutrophil-mediated acute inflammation injury by an antibody against interleukin-8. *Inflamm Res.*, 1998, vol. 47, suppl. 3, pp. 151–157.
20. Naccasha N., Hinson R., Montag A. et al. Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood. *Obstet. Gynecol.*, 2001, vol. 97, pp. 220–224.
21. O'Callaghan E., Sharm P., Takei N. et al. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 1991, vol. 337, pp. 1248.
22. Paananen R., Husa A.K., Vuolteenaho R. et al. Blood cytokines during perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, 2009, vol. 154, no. 1, pp. 39–43e3.
23. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E. et al. Funicitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J. Maternal-Fetal Neonat. Med.*, 2002, vol. 11, pp. 18–25.
24. Romero R., Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1988, vol. 31, pp. 553–584.
25. Shervin C., Broadbent R., Young S. et al. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am. J. Perinatol.*, 2008, vol. 25, no. 10, pp. 629–636.
26. Vintzeles A., Campbell W., Nochimson D. et al. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of membranes – an early predictor of fetal infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, vol. 152, no. 5, pp. 510–516.
27. Whalen M.J., Doughty L.A., Carlos T.M. et al. Intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 7, pp. 2600–2607.
28. Wintermark P., Boyd T., Gregas M.C. et al. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia. *J. Obstet. Gynecol.*, 2010, 203, no. 6, pp. 579.e1–9.
29. Yoon B.H., Romero R., Park J.S. et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am. J. Obstetrics and Gynecology*, 2000, vol. 182, no. 3, pp. 675–681.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФПО ФГБОУ ВПО «Курский государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
305005, г. Курск, просп. Вячеслава Клыкова, д. 100.

Сергеева Вера Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии.
Тел.: 8 (4712) 32–50–33.
E-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Петренко Наталья Сергеевна

аспирант кафедры анестезиологии,
реаниматологии и интенсивной терапии ФПО.
Тел.: 8 (4712) 52–99–09.
E-mail: nata.petrenkova@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kursk State Medical University,
100, Vyacheslava Klykova Ave.,
Kursk, 305005.

Vera A. Sergeeva

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Phone: +7 (4712) 32-50-33.
Email: verasergeeva1973@icloud.com

Natalya S. Petrenkova

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department of Professional Development Faculty.
Phone: +7 (4712) 52-99-09.
Email: nata.petrenkova@yandex.ru

Александрович Юрий Станиславович

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии-реаниматологии и неотложной
педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: jalex1963@mail.ru

Yury S. Aleksandrovich

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency
Pediatrics Department within
Professional Development Unit.
Email: jalex1963@mail.ru

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕСФЛУРАНА И СЕВОФЛУРАНА НА ЭТАПЕ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЦА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Н. С. МОЛЧАН, Ю. С. ПОЛУШИН, А. А. ЖЛОБА, А. Е. КОБАК, А. А. ХРЯПА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить целесообразность использования ингаляционных анестетиков десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения (ИК) для снижения вероятности развития постперфузионной сердечной недостаточности (ППСН) при операциях реваскуляризации миокарда.

Материал и методы: 75 больных ишемической болезнью сердца, подвергавшихся реваскуляризации миокарда в условиях ИК, разделены на три группы по типу применявшегося общего анестетика: 1-я группа десфлурана ($n = 30$), 2-я группа севофлурана ($n = 28$) и 3-я – пропорола ($n = 17$). Анестетики использовали на всех этапах анестезии, включая ИК. Фиксировали данные расширенного гемодинамического профиля (сердечный индекс, индекс ударного объема, индекс общего периферического сопротивления сосудов и легочных сосудов, индексы ударной работы левого и правого желудочков, давление заклинивания легочной артерии). Во время ИК осуществляли забор крови из коронарного синуса сердца для оценки динамики уровней лактата и пирувата перед пережатием аорты, перед снятием зажима и через 30 мин реперфузии. В 1-е сут постперфузионного периода оценивали частоту развития ППСН, продолжительность искусственной вентиляции легких и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Через 12 и 24 ч после вмешательства фиксировали уровень тропонина I.

Результаты. Параметры гемодинамического профиля, уровни лактата и пирувата в крови во время ИК в группах не имели различий. Степень прироста концентрации этих метаболитов к 30-й мин реперфузии во всех группах была одинаковой, лактат-пируватное соотношение на протяжении анестезии оставалось стабильным. Уровень послеоперационного тропонина I не имел различий между группами в первые 12 и 24 ч после операции. Частота развития ППСН и течение послеоперационного периода в каждой группе были одинаковыми.

Вывод. Продление подачи ингаляционных анестетиков во время ИК не защищает миокард от ишемического и реперфузионного повреждения.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, ишемическая болезнь сердца, севофлуран, десфлуран, пропорол, кардиопротекция, лактат, пируват

Для цитирования: Молчан Н. С., Полушин Ю. С., Жлоба А. А., Кобак А. Е., Хряпа А. А. Влияние анестезии с пролонгированным использованием десфлурана и севофлурана на этапе искусственного кровообращения на функцию сердца при операциях аортокоронарного шунтирования // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 23-31. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31

IMPACT OF ANESTHESIA WITH PROLONGED USE OF DESFLURANE AND SEVOFLURANE ON THE CARDIAC FUNCTION IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERIES WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

N. S. MOLCHAN, YU. S. POLUSHIN, A. A. ZHLOBA, A. E. KOBAC, A. A. KHRYPAPA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Goal of the study: to assess the feasibility of using inhalation anesthetics of desflurane and sevoflurane during cardiopulmonary bypass to reduce the chances of post-perfusion cardiac dysfunction during myocardial revascularization surgeries.

Materials and methods: 75 patients suffering from coronary disease and undergoing myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass were divided into three groups as per the type of used anesthetic: Group 1 receiving desflurane ($n = 30$), Group 2 receiving sevoflurane ($n = 28$) and Group 3 receiving propofol ($n = 17$). Anesthetics were used at all stages of anesthesia including cardiopulmonary bypass. The rates of the wider hemodynamic profile were registered (cardiac index, systolic output index, index of peripheral resistance and pulmonary vessels resistance, index of systolic output of the left and right ventricles, pulmonary capillary wedge pressure). During cardiopulmonary bypass the blood was collected from cardiac coronary sinus in order to assess changes in the levels of lactate and pyruvate before aortic compression, before the release of clamps and in 30 minutes of reperfusion. During the first 24 hours of the post-perfusion period, the following parameters were assessed: frequency of post-perfusion cardiac failure development, duration of artificial pulmonary ventilation and stay in the intensive care department. The level of troponin I was tested in 12 and 24 hours.

Results. The hemodynamic profile, blood levels of lactate and pyruvate during cardiopulmonary bypass did not differ between the groups. The rate of increase of the levels of the above metabolites by the 30th minute of reperfusion was the same for all the groups; lactate-pyruvate ratio was stable during all time of anesthesia. There were no differences in the post-operative level of troponin I between the groups during the first 12 and 24 hours after the surgery. The frequency of post-perfusion cardiac failure and its course were similar for all group.

Conclusion. Prolonged administration of inhalation anesthetics during cardiopulmonary bypass does not protect myocardium from ischemic and reperfusion lesions.

Key words: cardiopulmonary bypass, coronary disease, sevoflurane, desflurane, propofol, cardioprotection, lactate, pyruvate

For citations: Molchan N.S., Polushin Yu.S., Zhloba A.A., Kobak A.E., Khryapa A.A. Impact of anesthesia with prolonged use of desflurane and sevoflurane on the cardiac function in coronary artery bypass graft surgeries with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 23-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-23-31

Постперфузионная сердечная недостаточность (ППСН) – одно из самых частых осложнений операций у больных ишемической болезнью сердца, проходящих в условиях искусственного кровообращения (ИК) [10]. Общая гипоперфузия, являющаяся прямым следствием ППСН, приводит к дисфункции прочих органов и систем, что нередко обуславливает необходимость продления искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проведения заместительной почечной терапии, приводит к увеличению продолжительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), стоимости койко-дня и нагрузки на медицинский персонал.

Считается, что применение во время анестезии в качестве основного анестетика фторсодержащих ингаляционных анестетиков последней генерации (десфлурана и севофлурана) способствует улучшению результатов кардиохирургических операций за счет их кардиопротективного эффекта [3, 8]. Однако методика анестезии при таких вмешательствах предусматривает использование их до и после ИК, так как после подключения сердечно-легочного обхода традиционный способ подачи анестетика в легкие теряет смысл.

Цель исследования: оценить целесообразность продления использования ингаляционных анестетиков десфлурана и севофлурана на этапе ИК для снижения вероятности развития ППСН при операциях реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов, перенесших операции аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования в условиях ИК. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, фракция выброса левого желудочка более 50%, плановый характер вмешательства, многососудистое поражение коронарного русла с необходимостью реваскуляризации в условиях ИК.

Критерии не включения: отсутствие согласия пациента, сопутствующая клапанная патология, перенесенный острый инфаркт миокарда в предшествующие операции 6 нед., сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 50%, реваскуляризация без применения ИК, сахарный диабет, хроническая болезнь почек > 36 ст.

Критерии исключения: интраоперационная нестабильность гемодинамики, требующая инотропной (в дозах более 0,5 мкг/кг в 1 мин адреналина) или механической поддержки кровообращения, время аноксии миокарда – более 100 мин, время ИК – более 140 мин.

В зависимости от применявшегося при анестезии анестетика больные разделены на три группы. Пациенты, у которых использовали десфлуран, составили группу № 1 (ГД), севофлуран – № 2 (ГС),

пропофол – № 3 (ГП). Третья группа служила группой сравнения для первых двух.

Все группы были между собой сопоставимы. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в группы

Table 1. Comparative characteristics of patients included into the groups

Параметры	Десфлуран (n = 30)*	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)**
	Дооперационные данные		
Пол, м/ж	22/8	23/5	13/4
Возраст, лет	63,5 ± 8,9	60,6 ± 5,5	62,4 ± 6,2
ППТ, м²	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,1
Фракция выброса, %	61,2 ± 5,1	61,9 ± 7,1	62,4 ± 6,2
ИМ в анамнезе	15	16	10
ХОБЛ	9	8	6
Терапия			
β-блокаторы	30	28	17
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	5	4	2
Ингибиторы АПФ	24	20	15
Диуретики	7	5	6
Антиаритмики	3	3	0
Антитромботические	24	23	16
Нитраты	13	14	10

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ИМ – инфаркт миокарда, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;

* – различия между группами ингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$,

** – различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$

Критериями развития ППСН служили: снижение сердечного индекса (СИ) ниже 2,0 л/мин · м² и повышение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) более 15 мм рт. ст.

Методика анестезии. В группах с ингаляционной анестезией (группы № 1 и 2) методика была схожей: индукцию осуществляли тиопенталом натрия (в/в, 5–7 мг/кг), после достижения BIS менее 60 вводили пипекуроний 0,08 мг/кг и фентанил 0,004 мг/кг. При снижении BIS до 40 и адекватной миоплегии производили оротрахеальную интубацию. ИВЛ осуществляли в режиме IPPV с ДО 6–8 мл/кг, ЧДД 9–12 дых./мин, ориентируясь на $P_{ex}CO_2$ до 33–35 мм рт. ст. Начинали ингаляцию десфлурана (Suprane, Baxter Healthcare Corporation, USA) в дозе 6 об. % или севофлурана (Sevorane, Abbott Laboratories, UK) в дозе 4 об. % с потоком газовой смеси 3 л/мин и FiO_2 50% до достижения 1 МАК анестетика. В дальнейшем об. % анестетика варьировали в зависимости от показателей гемодинамики, но чтобы МАК на выдохе была не менее 1.

Использование десфлурана и севофлурана на этапе ИК. После выхода на расчетную скорость работы насоса аппарата ИК подачу десфлурана (3–4 об. %, 0,50–0,75 МАК) или севофлурана (1,5–3,0 об. %, 0,50–0,75 МАК) производили в оксигенатор, продолжая контролировать BIS, EtCO₂ и Et_{Sev/Des}. Подачу анестетиков осуществляли с использованием испарителей фирмы Dräger (Varor 3000 или D-Varor 3000), врезанных в линию газовой смеси «кислород/воздух»; эвакуацию отработанного газа производили активно в централизованную вентиляционную систему. После пережатия аорты прекращали ИВЛ. При снижении расчетной скорости перфузии ниже 50% и возобновлении ИВЛ подачу ингаляционного анестетика продолжали по той же методике, что и до ИК.

В группе с неингаляционной анестезией (группа № 3) индукцию осуществляли пропофолом (2,5 мг/кг). После достижения BIS менее 60 вводили пипекуроний (0,08 мг/кг) и фентанил (0,004 мг/кг). При снижении BIS до 40 и адекватной миоплегии производили оротрахеальную интубацию. ИВЛ осуществляли в режиме IPPV с ДО 6–8 мл/кг, ЧДД 9–12 дых./мин, ориентируясь на Р_{ex} CO₂ до 33–35 мм рт. ст. Начало ингаляции кислородно-воздушной смеси потоком 2 л/мин с FiO₂ 50% одновременно сопровождалось включением постоянной в/в инфузии пропофола шприцевым дозатором со скоростью 50–80 мкг/кг в 1 мин в канюлированную v. jugularis int. dex., с обеспечением постоянства показателей BIS. После выхода на расчетную скорость работы насоса аппарата ИК подачу пропофола с прежней скоростью производили в венозный контур АИК с постоянным контролем BIS. После пережатия аорты прекращали ИВЛ. При снижении расчетной скорости перфузии ниже 50% и возобновлении ИВЛ подачу исследуемого анестетика пациенту продолжали в v. jugularis int. dex. по той же методике, что и до ИК.

Хирургические аспекты операции и временные параметры ИК во всех группах не имели различий (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов

Table 2. Comparative characteristics of intra-operative data of the patients

Параметры	Десфлуран (n = 30)*	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)**
Кол-во шунтов, шт.	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,7	3,1 ± 0,5
Время ИК, мин	143,6 ± 29,9	136,6 ± 22,7	133,2 ± 23,3
Время аноксии, мин	76,9 ± 14,2	74,3 ± 15,1	73,7 ± 11,3
Время операции, мин	431,0 ± 24,4	427,0 ± 31,1	433,0 ± 28,7

Примечание: здесь и в табл. 4

* – различия между группами ингаляционных анестетиков не достоверны, $p > 0,05$,
** – различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков не достоверны, $p > 0,05$

Точки исследования: Т1 – через 15 мин после начала анестезии; Т2 – после установки катетера в коронарный синус сердца (т. е. до ишемии); Т3 – после окончания этапа реваскуляризации, но до снятия зажима с аорты; Т4 – через 20 мин реперфузии после снятия зажима с аорты; Т5 – через 20 мин после отключения ИК; Т6 – через 20 мин после окончания экспозиции анестетика (в ОРИТ); Т7 и Т8 – через 12 и 24 ч после окончания операции.

На этапах Т1 и Т5–Т8 одновременно фиксировали показатели гемодинамического профиля, а начиная с Т5 – оценивали наличие/отсутствие признаков ППСН. Кроме того, регистрировали продолжительность нахождения пациента в ОРИТ и в клинике, продолжительность ИВЛ, а также инотропной и вазопрессорной поддержки. Для исследования уровня лактата и пирувата с целью оценки выраженности ишемии миокарда забирали кровь из коронарного синуса сердца в точках Т2–Т4. Оценку уровня повреждения миокарда оценивали в Т7 и Т8 по величине плазменного тропонина I.

Статистика. Полученные подгруппы сравнивали как межгрупповым, так и внутригрупповым методом. Данные анализировали с применением программы Statistica 10.0 (Dell, Inc., USA) и электронных таблиц Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., USA) с надстройкой AtteStat. Для оценки характера распределения использовали тест Колмогорова – Смирнова. Сравнение групп с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента, данные представлены как $M \pm \sigma$. В случае ненормального распределения применяли U-критерий Манна – Уитни и данные представлялись как медиана с межквартильным размахом. Статистически значимыми считали различия данных и корреляции при $p < 0,05$. Частоту развития ППСН оценивали по методу четырехпольных таблиц с получением критерия χ -квадрат.

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие интра- и послеоперационные изменения гемодинамики, представлены в табл. 3.

Преднагрузка. На предперфузионном этапе ДЗЛА находилось в пределах нормальных значений (6–12 мм рт. ст.) у пациентов всех трех групп. После прекращения ИК на фоне инфузионной нагрузки введенным праймом уровень его значимо прирастал во всех группах ($p < 0,05$), но межгрупповых различий не имелось. Послеоперационная динамика характеризовалась постепенным снижением показателя. При этом различия между исследуемыми группами также отсутствовали. Аналогичным образом изменялось и центральное венозное давление: до и после ИК значимых различий между группами ($p > 0,05$) не было. После выполнения перфузии и основного этапа операции уровень показателя значимо синхронно вырастал ($p < 0,05$), но не превышал нормальных референсных значений (4–10 мм рт. ст.).

Таблица 3. Сравнительная характеристика гемодинамических данных**Table 3. Comparative characteristics of hemodynamic rates**

Точки исследования	Десфлуран (n = 30)	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)
	ДЗЛА (мм рт. ст.)		
До ИК (Т1)	8,0 (6,3–9,8)	6,5 (6,0–8,0)	8,0 (4,0–10,0)
После ИК (Т5)	10,0 (9,0–12,8)	10,0 (9,0–12,0)	10,0 (9,0–13,0)
30 мин п/о (Т6)	10,0 (8,3–11,8)	10,0 (7,0–12,0)	11,0 (9,0–14,0)
12 ч п/о (Т7)	9,0 (7,0–10,8)	8,5 (6,8–10,0)	9,0 (8,0–10,0)
24 ч п/о (Т8)	9,5 (8,0–12,0)	9,0 (7,8–10,3)	10,0 (8,5–12,3)
СИ (л · мин · м ⁻²)			
До ИК (Т1)	1,9 (1,7–2,2)	1,9 (1,8–2,2)	2,3 (2,0–2,5)
После ИК (Т5)	2,5 (2,3–2,8)	2,3 (2,1–2,5)	2,7 (2,5–2,9)
30 мин п/о (Т6)	2,6 (2,1–2,9)*	2,4 (1,8–2,6)*	2,0 (1,9–2,3)
12 ч п/о (Т7)	2,6 (2,3–3,0)	2,3 (2,1–2,6)	2,3 (2,0–2,5)
24 ч п/о (Т8)	3,0 (2,6–3,3)*	2,4 (2,1–2,8)	2,4 (2,1–2,7)
ИОПСС (дин · с · см ⁻⁵ · м ⁻²)			
До ИК (Т1)	3 373,8 (2 800,9–3 801,2)*	2 969,3 (2 712,7–3 602,3)*	2 710,9 (2 587,6–3 045,9)
После ИК (Т5)	2 185,2 (1 835,6–2 565,7)	2 474,8 (2 101,6–2 664,6)	2 115,5 (1 756,0–2 296,5)
30 мин п/о (Т6)	2 480,9 (2 284,6–2 915,4)*	3 032 (2 223,3–3 660,8)	3 100,5 (2 842,3–2 940,1)
12 ч п/о (Т7)	1 997,9 (1 870,8–2 365,7)*	2 399,7 (2 152,7–2 801,6)	2 677,1 (2 303,9–2 940,1)
24 ч п/о (Т8)	2 072,2 (1 866,2–2 378,9)	2 222,6 (1 965,8–2 717,9)	2 553,3 (2 244,3–2 772,4)
Фракция выброса, %			
На 3-и сут п/о периода	61,6 ± 4,0	60,5 ± 5,9	61,5 ± 3,7

Сократимость миокарда. Базовый показатель сократимости миокарда (СИ) в исследованных группах до ИК не имел значимых различий. После завершения ИК и основного этапа операции отмечено значимое ($p < 0,01$) его повышение, которое происходило синхронно во всех группах. По окончании операции СИ в группах № 1 и 2 оставался стабильным ($p > 0,05$), а вот в группе № 3 отмечено его значимое снижение ($p < 0,01$). Возникшее различие между группами (№ 1, 2 и 3) получило статистическое подтверждение ($p < 0,05$). К 12-му ч после операции данное различие нивелировалось за счет роста СИ в группе пропофола. К исходу 1-х сут наибольшие значения СИ зафиксированы у пациентов, оперированных с использованием десфлурана, но при сравнительной оценке статистическая значимость различий ($p < 0,05$) у них проявилась только с группой пропофола. Различий в значении показателя в группах № 1 и 2 не было.

Индекс ударной работы левого желудочка (ИРЛЖ) до ИК был самым большим в группе с пропофолом ($p < 0,05$). Однако после окончания перфузии произошло выравнивание уровня во всех группах за счет значимого ($p < 0,05$) прироста показателя у пациентов, оперированных с использованием ингаляционных анестетиков. Отсутствие различий между исследуемыми группами проявилось и в послеоперационном периоде. Следует, однако, отметить, что уровень ИРЛЖ на всех этапах фиксации данных и во всех группах был ниже принятых референсных значений ($44–56 \text{ г} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{сокращ.}^{-1}$).

Производительная способность правого желудочка сердца (ИРПЖ) на стартовом этапе исследования была значимо больше в группе пропофола ($p < 0,05$). Как и ИРЛЖ, ИРПЖ во всех группах имел тенденцию к значимому увеличению после ИК ($p < 0,01$), особенно в группах № 1 и 2, что приводило к исчезновению межгрупповых различий ($p > 0,05$).

В первые 12 ч пребывания в ОРИТ отмечена тенденция к снижению ИРПЖ во всех группах, но особенно в 3-й, где оно оказалось значимым ($p < 0,01$). Это привело к возникновению различий ($p < 0,05$) между группами с ингаляционными и неингаляционными анестетиками. В следующие 12 ч послеоперационного периода за счет некоторого повышения работы правого желудочка в группах с ингаляционной анестезией межгрупповые различия устранились. На всех этапах исследования значения ИРПЖ были ниже нормальных ($7–10 \text{ г} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{сокращ.}^{-1}$).

Постнагрузка. Стартовый уровень индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) у пациентов в группах с ингаляционной анестезией значимо превосходил таковой в группе пропофола ($p < 0,01$). При этом, независимо от методики анестезии, показатель превышал референсные значения ($1\,200–2\,500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{м}^{-2}$). После выполнения основного этапа операции и отключения от ИК отмечено снижение ИОПСС во всех исследуемых группах ($p < 0,01$). К концу операции картина выглядела иначе: в группе с пропофолом уровень показателя значимо возрастал ($p < 0,01$), и он даже значимо ($p < 0,05$) был выше, чем в группе № 1 (по сравнению с группой № 2 различия оказа-

лись недостоверными). ИОПСС к исходу 12 ч пребывания пациентов в ОРИТ снижался во всех группах, причем это снижение было значимым ($p < 0,05$). По-прежнему сохранялось значимое различие между уровнем ИОПСС в группах № 3 и 1 ($p < 0,05$). За вторые 12 ч послеоперационного периода снижение ИОПСС в обеих группах продолжалось, но в группе с пропофолом уровень показателя по сравнению с группой № 1 (десфлуран) все равно сохранялся более высоким ($p < 0,05$).

Итоговые данные о развитии ППСН представлены в табл. 4. Среди пациентов, которым в контур аппарата ИК подавали ингаляционный анестетик, через 30 мин после окончания ИК критерии развития ППСН выявлены у 30 человек (19 – при использовании десфлурана, 11 – севофлурана). 22 из них требовали введения препаратов инотропного действия в связи со снижением АД менее 60 мм рт. ст. В группе № 3 критериям развития ППСН отвечали 9 пациентов, всем им потребовалось подключение фармакологической инотропной поддержки.

Таблица 4. Частота констатации постперфузионной сердечной недостаточности
Table 4. Frequency of post-perfusion cardiac failure

Группа	30 мин п/ИК	10 мин п/о	12 ч п/о	24 ч п/о
Десфлуран (n = 30)*	19 (66,6%)	6 (20,0%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)
Севофлуран (n = 28)	11 (39,2%)	4 (14,3%)	5 (17,9%)	3 (10,7%)
Пропофол (n = 17)**	9 (58,8%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)

Через 20 мин после окончания подачи анестетиков, после прибытия пациентов в ОРИТ, количество пациентов с проявлениями ППСН в группах № 1 и 2 снизилось до 10 человек (соответственно 6 и 4). При этом инотропная поддержка сохранялась у 8 больных.

В группе с пропофолом также отмечено снижение числа больных с проявлениями ППСН (2 человека). Им также продолжена инотропная поддержка, причем длительно, поскольку снижение АД менее 60 мм рт. ст. у них отмечалось как на 12-й, так и на 24-й ч пребывания в ОРИТ. В группах с ингаляционной анестезией на 12-й ч пребывания в ОРИТ признаки ППСН сохранялись у 8 пациентов (3 – при использовании десфлурана, 5 – севофлурана). На 24-й ч пребывания в ОРИТ число таких пациентов сокращалось вдвое (1 – при использовании десфлурана и 3 – севофлурана).

Таким образом, через 30 мин после прекращения ИК, независимо от вида используемого анестетика, зафиксировано наибольшее число случаев проявления ППСН. При этом в большинстве случаев фиксировали снижение как СИ, так и среднего АД, что обусловило применение фармакологической поддержки адекватной гемодинамики. После окончания оперативного вмешательства и экспозиции анестетика число пациентов с проявлениями ППСН

во всех группах значительно снижалось. Однако при статистической обработке значимых различий в частоте развития ППСН на всех этапах фиксации данных получить не удалось. Таким образом, в итоге ППСН в группах с десфлураном и с севофлураном развивалась не реже, чем в группе сравнения.

При исследовании проб крови из коронарного синуса отметили, что стартовые уровни лактата и пирувата, как маркеров ишемии, во всех группах не превышали референсных значений (0,6–1,9 ммоль/л). До пережатия аорты уровень лактата в группе сравнения значимо превышал таковой в группе № 1 ($p < 0,05$) и незначимо – в группе № 2. На высоте аноксии рост лактата происходил во всех группах, где применяли ингаляционные анестетики ($p < 0,05$), но наиболее выраженным он был при использовании севофлурана. В то же время в группе с пропофолом рост лактата в этой точке измерений не наблюдали. Эти различия между группами с неингаляционным и ингаляционным анестетиками оказались значимыми ($p < 0,05$). На этапе реперфузии нарастание уровня лактата в группах с ингаляционной анестезией останавливалось. В группе же сравнения наблюдалась противоположная картина: зафиксировано резкое значимое увеличение содержания лактата в коронарном синусе ($p < 0,01$), которое приводило к появлению значимых различий между группами № 3 и 1 при отсутствии значимой разницы с группой № 2 (рис. 1). В конечном итоге, однако, степень прироста уровня лактата от исходных значений до фиксируемых на этапе реперфузии во всех группах оказалась практически одинаковой (в группах № 1 и 2 – в 2 раза, в группе № 3 – в 1,8 раза).

Уровень пирувата в крови из коронарного синуса до пережатия аорты не имел различий в исследуе-

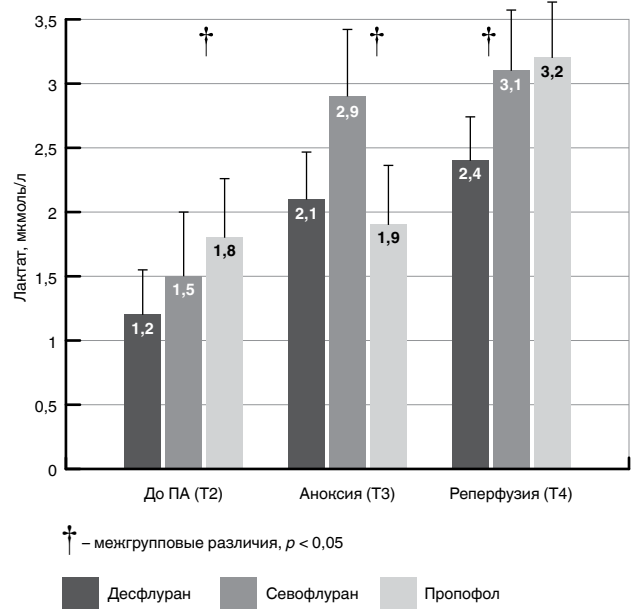


Рис. 1. Изменения концентрации лактата в крови коронарного синуса сердца
Fig. 1. Changes in the lactate level in the blood of cardiac coronary sinus

мых группах ($p > 0,05$) и не превышал принятых нормальных значений (30–100 мкмоль/л). На высоте аноксии в группах с ингаляционной анестезией уровень пирувата значимо возрастал ($p < 0,01$), в то же время в группе с пропофолом он не изменялся по сравнению со стартовым и был меньше ($p < 0,05$), чем в группах № 1 и 2. Однако если на этапе реперфузии уровень пирувата при использовании обоих ингаляционных анестетиков не менялся по сравнению с предыдущей точкой исследования, то в группе сравнения рост этого показателя ($p < 0,01$) был существенным. Таким образом, к 30-й мин реперфузии уровни пирувата во всех группах вновь сравнивали, и выраженность этого прироста по сравнению с исходными значениями оказалась примерно одинаковой (рис. 2).

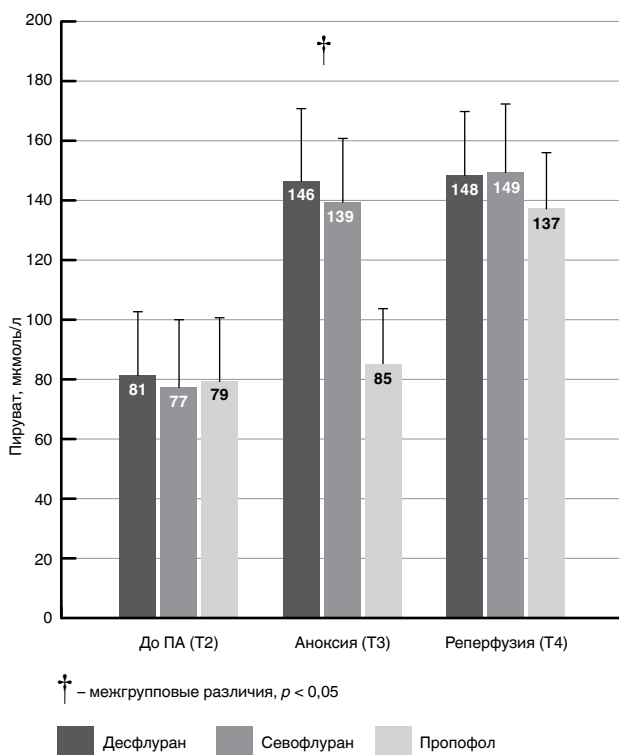


Рис. 2. Изменения концентрации пирувата в крови коронарного синуса сердца

Fig. 2. Changes in the pyruvate level in the blood of cardiac coronary sinus

Объяснить возрастание уровня пировиноградной кислоты в коронарном синусе можно тремя аспектами: а) отражением нарушения (в условиях недостатка АТФ) работы системы пируват-дегидрогеназного комплекса, транспортирующего молекулы пирувата в митохондрию; б) постепенным угнетением анаэробного пути метаболизма, приводящего к торможению превращения пирувата в лактат; в) уменьшением доли реакций трансаминирования аланина и пирувата, приводящего к накоплению последнего.

Представленные данные не позволяют детализировать, какой из этих механизмов на этапе аноксии

является приоритетным. Отмеченная тенденция к нарастанию уровня лактата и пирувата за время ИК соотносится с данными практически всех исследователей, изучавших динамику метаболизма в миокарде, и не является неожиданной. В данном исследовании, однако, проявились некоторые нюансы. В частности, обратило на себя внимание то, что на этапе аноксии рост в крови уровня лактата, как маркера ишемии миокарда, а также пирувата, как субстрата для его образования, при неингаляционной анестезии, в отличие от ингаляционной, был практически не заметен, а при анестезии десфлураном был менее выраженным, чем при использовании севофлурана. На первый взгляд, это можно связать с неодинаковым кардиопротективным эффектом пропофола, десфлурана и севофлурана. Однако после реперфузии, несмотря на продолжающееся действие анестетиков, повышение уровня лактата и пирувата, хотя и неодинаковое в разных группах, было зафиксировано снова. В результате степень изменения концентрации этих метаболитов по сравнению с исходным уровнем оказалась очень близкой друг к другу.

Учитывая тесную связь метаболизма лактата и пирувата, взаимозависимость изменения их концентраций, сочли необходимым проанализировать и динамику лактат-пируватного соотношения (ЛПС), изменения которого в ту или иную сторону могут более показательно отражать колебания интенсивности анаэробного метаболизма и судить о степени ишемии. Стартовое ЛПС в группе с десфлураном было меньше, чем в двух других группах ($p < 0,05$), хотя и превышало принятые референсные значения (до 10). Более высокий уровень лактата в группе сравнения на этом этапе обусловил значимо более высокое значение ЛПС.

На этапе аноксии в группах с ингаляционной анестезией значимый прирост уровня лактата компенсировался синхронным увеличением пирувата, что приводило к стабильности ЛПС. Особенно это было видно при анестезии десфлураном, хотя и применение севофлурана его достоверными изменениями не сопровождалось. При использовании пропофола уровень ЛПС по сравнению со стартовым значимо также не менялся, высокие значения показателя и значимая разница между группами с ингаляционной и неингаляционной анестезией сохранялись.

После восстановления перфузии миокарда уровень ЛПС во всех группах практически остался на своем уровне (рис. 3), независимо от различий в изменении концентраций лактата и пирувата.

Таким образом, стабильность ЛПС в динамике во всех исследовательских группах свидетельствует, с нашей точки зрения, об отсутствии какого-либо преимущества от использования ингаляционных анестетиков на этапе ИК в рамках конкретной методики анестезии, в предотвращении ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. В то же время эти данные, безусловно, не исключают различий в действии анестетиков на определенные звенья

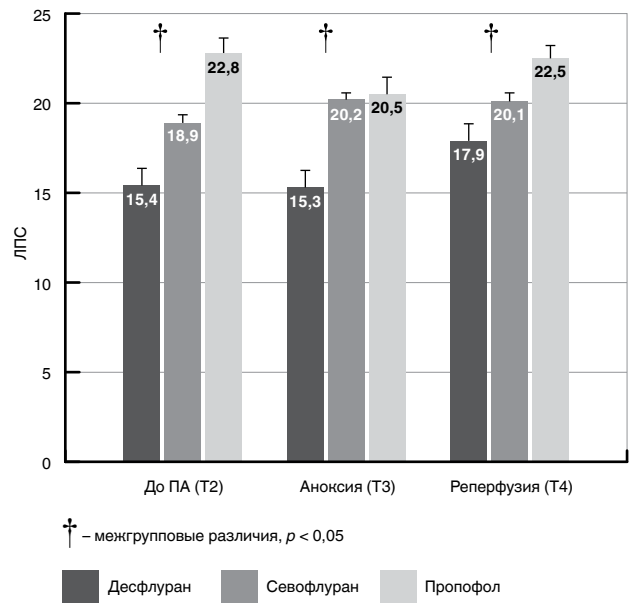


Рис. 3. Динамика лактат-пируватного соотношения в крови коронарного синуса сердца
Fig. 3. Changes in lactate-pyruvate ratio in blood of cardiac coronary sinus

обмена веществ кардиомиоцитов на этапе аноксии и реперфузии, для выявления которых требуются более глубокие исследования.

Продление использования ингаляционных анестетиков в период ИК, вопреки ожиданиям, не привело к клиническим различиям в течение послеоперационного периода. В частности, измерение уровня тропонина I, как маркера повреждения миокарда (рис. 4), через 12 ч после операции не выявило значимых различий между группами. На 24-й ч пребывания пациентов в ОРИТ отмечено значимое снижение уровня этого показателя у пациентов всех исследу-

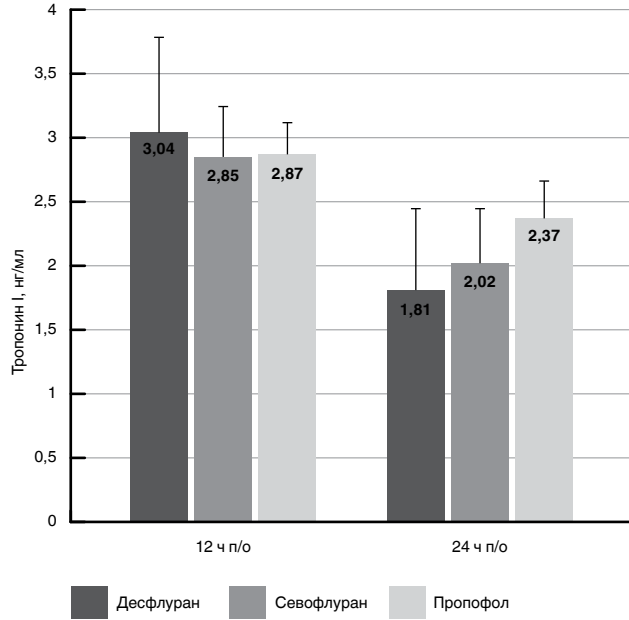


Рис. 4. Динамика концентрации тропонина I в послеоперационном периоде
Fig. 4. Changes in troponin I concentration in the post operative period

емых групп, при этом межгрупповых различий по уровню тропонина I также не зафиксировано. Такие показатели, как длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, во всех трех группах также оказались одинаковыми (табл. 5).

Таблица 5. Основные параметры течения послеоперационного периода

Table 5. Main parameters of the post-operative period

Параметр	Десфлуран (n = 30)*	Севофлуран (n = 28)	Пропофол (n = 17)**
В ОРИТ, сут	2,5 ± 1,3	2,5 ± 0,8	2,1 ± 0,3
В стационаре, сут	15,0 ± 5,5	16,0 ± 6,6	12,6 ± 2,9
Время ИВЛ, ч	18,0 ± 12,1	14,8 ± 7,1	13,4 ± 7,0
П/о летальность	0	2	1

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

* – различия между группами ингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$,

** – различия между группами ингаляционных и неингаляционных анестетиков недостоверны, $p > 0,05$

Закключение

Вопросы защиты миокарда от ишемии при операциях с ИК волнуют не одно поколение специалистов. Одно из направлений в этой области связано с аспектами анестезиологического обеспечения, в том числе с возможностью фармакологической защиты кардиомиоцита препаратами для анестезии. Есть мнение, что ингаляционные анестетики третьего поколения имеют в этом плане преимущества перед всеми неингаляционными анестетиками, в том числе перед часто применяемым пропофолом [3, 5–9]. Если исходить из того, что защитное действие ингаляционных анестетиков обусловлено не только эффектами фармакологического preconditionирования, но и спецификой их воздействия на электрохимические свойства мембраны и клеточный метаболизм [1, 2], то продление их действия на период ИК должно способствовать уменьшению частоты развития ППСН, в основе которой лежат ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда. По мнению некоторых авторов [4], применение такой методики позволяет улучшить результаты операций. Однако полученные нами данные не смогли подтвердить это предположение. Оказалось, что, несмотря на проявившиеся различия в динамике некоторых параметров сердечной деятельности в послеоперационном периоде, частота развития сердечной недостаточности после окончания процедуры ИК была одинаковой во всех группах. Не обнаружено различий и в динамике маркеров ишемии (лактат/пируват) и повреждения (тропонин I). Тот факт, что, вопреки ожиданиям, различия при оценке последствий ишемии и реперфузии в разных группах вообще не выявлены, не

столько подвергает сомнению результаты международных многоцентровых исследований (слишком мала выборка), сколько указывает на отсутствие явного эффекта от продления ингаляционной анестезии на период проведения ИК.

Вывод

Продление подачи ингаляционных анестетиков во время ИК не защищает миокард от ишемического и реперфузионного повреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Оптимизация методов анестезиологической защиты на основе оценки органопротективного действия галогенсодержащих анестетиков и их роли в предупреждении развития эндотелиальной и митохондриальной дисфункции», № гос. регистрации 115091630049

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

The research was performed within the state assignment "Optimization of methods of anesthetic protection based on the assessment of the organ protecting action of halogen-containing anesthetics and their role in the prevention of endothelium and mitochondrial dysfunction." State registration no. 115091630049

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Вислобоков А. И., Звартау Э. Э., Полушин Ю. С., Алферова В. В., Буханков И. Г. Изменения внутриклеточных потенциалов и ионных токов нейронов моллюсков при вне- и внутриклеточном действии севофлурана и десфлурана // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 2. – С. 65–75.
2. Вислобоков А. И., Полушин Ю. С., Полушин А. Ю., Алферова В. В. Изменения электрофизиологических свойств нейронов под влиянием севофлурана и их роль в механизмах preconditionирования и цитопroteкции // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 3. – С. 19–27.
3. Лихванцев В. В., Гребенников О. А., Филипповская Ж. С., Лопатин А. Ф., Черпаков Р. А., Скрипкин Ю. В. Анестетическое preconditionирование: определение, механизм реализации, клиническая значимость // Вестн. интенсивной терапии. – 2014. – № 4. – С. 55–59.
4. Хатинский А. С., Фурсов А. А., Бигашев Р. Б., Линева К. А., Грицан А. И. Применение севофлурана во время искусственного кровообращения в режиме нормотермии // Сибирское мед. обозрение. – 2010. – № 2. – С. 81–84.
5. de Hert S. G., Vlasselaers D., Barbé R. et al. A comparison of volatile and nonvolatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery // *Anaesthesia*. – 2009. – Vol. 64. – P. 953–960.
6. Doenst T., Borger M. A., Weisel R. D., Yau T. M., Maganti M., Rao V. Relation between aortic cross-clamp time and mortality - not as straightforward as expected // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 660–665.
7. Landoni G., Biondi-Zoccai G. G. L., Zangrillo A. et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials // *JCVA*. – 2007. – Vol. 21. – P. 502–511.
8. Landoni G., Guarracino F., Cariello C., Franco A., Baldassarri R. et al. Volatile compared with total intravenous anesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 6. – P. 955–963.
9. McMullan V., Alston R. P., Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass // *Perfusion*. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 6–16.
10. Vinten-Johansen J., Nakanishi K. Postcardioplegia acute cardiac dysfunction and reperfusion injury // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1993. – Vol. 7, № 4 (Suppl. 2). – P. 6–18.
1. Vislobokov A.I., Zvartau E.E., Polushin Yu.S., Alferova V.V., Bukhankov I.G. Changes in intracellular potentials and ion fluxes of neurons of mollusks by extracellular and intracellular action of sevoflurane and desflurane. *Vestn. Anesteziologii I Reanimologii*, 2015, no. 2, pp. 65-75. (In Russ.)
2. Vislobokov A.I., Polushin Yu.S., Polushin A.Yu., Alferova V.V. Changes of electrophysiological properties of neurons caused by sevoflurane and their role in pre-conditioning and cytoprotection mechanisms. *Vestn. Anesteziologii I Reanimologii*, 2015, no. 3, pp. 19-27. (In Russ.)
3. Likhvantsev V.V., Grebennikov O.A., Filippovskaya Zh.S., Lopatin A.F., Cherpakov R.A., Skripkin Yu.V. Anesthetic pre-conditioning: definition, implementation mechanism, clinical value. *Vestn. Intensivnoy Terapii*, 2014, no. 4, pp. 55-59. (In Russ.)
4. Khatinskiy A.S., Fursov A.A., Bigashev R.B., Linev K.A., Gritsan A.I. Use of sevoflurane during cardiopulmonary bypass under normothermia. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2010, no. 2, pp. 81-84. (In Russ.)
5. de Hert S.G., Vlasselaers D., Barbé R. et al. A comparison of volatile and nonvolatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*, 2009, vol. 64, pp. 953-960.
6. Doenst T., Borger M.A., Weisel R.D., Yau T.M., Maganti M., Rao V. Relation between aortic cross-clamp time and mortality - not as straightforward as expected. *Eur. J. Cardiothorac Surg.*, 2008, vol. 33, no. 4, pp. 660-665.
7. Landoni G., Biondi-Zoccai G.G.L., Zangrillo A. et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JCVA*, 2007, vol. 21, pp. 502-511.
8. Landoni G., Guarracino F., Cariello C., Franco A., Baldassarri R. et al. Volatile compared with total intravenous anesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br. J. Anaesth.*, 2014, vol. 113, no. 6, pp. 955-963.
9. McMullan V., Alston R.P., Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2015, vol. 30, no. 1, pp. 6-16.
10. Vinten-Johansen J., Nakanishi K. Postcardioplegia acute cardiac dysfunction and reperfusion injury. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1993, vol. 7, no. 4, suppl. 2, pp. 6-18.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ»,
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.

Молчан Николай Сергеевич

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: johnwolver2@gmail.com

Полушин Юрий Сергеевич

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: polushin1@gmail.com

Жлоба Александр Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела биохимии научно-исследовательского центра.
E-mail: zhloba@mail.spbnit.ru

Кобак Андрей Евгеньевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: kobak2006@yandex.ru

Хряпа Александр Александрович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
анестезиологии и реаниматологии, заведующий
отделением анестезиологии-реанимации
научно-клинического центра анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: alex_khryapa@yahoo.com

FOR CORRESPONDENCE:

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022.

Nikolay S. Molchan

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: johnwolver2@gmail.com

Yury S. Polushin

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and
Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: polushin1@gmail.com

Alexander A. Zhloba

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Biochemistry Department of Research Center.
Email: zhloba@mail.spbnit.ru

Andrey E. Kobak

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: kobak2006@yandex.ru

Alexander A. Khryapa

Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology
and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department of Research Center
of Anesthesiology and Intensive Care.
Email: alex_khryapa@yahoo.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-32-37

ДОСТАВКА КИСЛОРОДА, ГАЗОВЫЙ СОСТАВ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ ВО ВРЕМЯ КСЕНОНОВОЙ АНЕСТЕЗИИ ПО ЗАКРЫТОМУ КОНТУРУ

А. Ю. КУЛИКОВ¹, О. В. КУЛЕШОВ^{1,2}, К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ²¹ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» МЗ РФ (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ксенон – инертный газ, во многом близкий к идеальному анестетику.

Цель работы: оценить динамику газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови во время общей анестезии ксеноном в сравнении с общей анестезией севофлураном.**Методы.** Проведена проспективная оценка анестезий, выполненных с использованием расширенного гемодинамического мониторинга у 50 пациентов, подвергшихся плановому оперативному вмешательству. В зависимости от основного ингаляционного анестетика (ксенон или севофлуран) пациенты были разделены на две группы. Контролировали газовый состав крови и доставку O₂, сердечный выброс оценивали путем анализа контура пульсовой волны артериального давления после калибровки методом транспульмональной термодилуции (PiCCO).**Результаты.** Ксеноновая анестезия не приводила к серьезным нарушениям кислотно-основного состояния и доставки O₂, по сравнению с севофлураном отмечалась меньшая частота метаболического ацидоза и необходимости его коррекции. Динамика лактата свидетельствовала о том, что оба ингаляционных анестетика не приводили к серьезным нарушениям перфузии тканей и газообмена.**Ключевые слова:** ксенон, севофлуран, общая анестезия, доставка кислорода, газообмен, кислотно-основное состояние**Для цитирования:** Куликов А. Ю., Кулешов О. В., Лебединский К. М. Доставка кислорода, газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови во время ксеноновой анестезии по закрытому контуру // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 32-37. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-32-37

OXYGEN DELIVERY, GASES AND ACID-BASE BALANCE OF ARTERIAL BLOOD DURING XENON ANESTHESIA OF THE CLOSED CIRCUIT

A. YU. KULIKOV¹, O. V. KULESHOV^{1,2}, K. M. LEBEDINSKIY²¹St. Petersburg Multi-Field Center (University Clinic of St. Petersburg University), St. Petersburg, Russia²I. I. Mechnikov Northern-Western Medical University, St. Petersburg, Russia

Xenon is an inert gas being very close to an ideal anesthetic.

Goal of the study: to evaluate changes in gases and acid-base balance of arterial blood during general xenon anesthesia with the closed circuit and to compare it with general anesthesia with sevoflurane.**Methods.** The article describes a prospective assessment of anesthesia with expanded hemodynamic monitoring in 50 patients undergoing planned surgery. Based on the main inhalation anesthetic (xenon or sevoflurane) patients were divided into two groups. The monitoring included blood gases and O₂ delivery; cardiac output was evaluated through analysis of arterial pressure pulse wave after calibration by transpulmonary thermodilution (PiCCO).**Results.** Xenon anesthesia did not result in serious disorders of acid-base balance and O₂ delivery and compared to sevoflurane the metabolic acidosis was less frequent as well as the need to manage it. Changes in the lactate level provided the evidence that both inhalation anesthetics did not result in serious disorders of tissue perfusion and gas exchange.**Key words:** xenon, sevoflurane, general anesthesia, oxygen delivery, gas exchange, acid-base balance**For citations:** Kulikov A.Yu., Kuleshov O.V., Lebedinskiy K.M. Oxygen delivery, gases and acid-base balance of arterial blood during xenon anesthesia of the closed circuit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 32-37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-32-37

Снижение производительности сердца во время анестезии вызывают многие анестетики, это всегда приводит к уменьшению системной доставки кислорода, а изредка создает и клинически значимую проблему. Невыраженным кардиодепрессивным действием обладает инертный газ ксенон (Xe) [4, 6, 11]. Xe является самым дорогим газом и одним из самых редких (концентрация в атмосфере 0,0000087%, ниже – только у радона) [7]. Изучаются его нейропротекторные свойства [2]. Плотность и вязкость Xe в 3,2 и 1,7 раза выше соответственно,

чем воздуха [9], при его вдыхании тембр голоса становится ниже из-за сниженной частоты колебаний голосовых складок в более плотной среде. Благодаря этим свойствам во время анестезии насыщение контура газовоздушной смесью с содержанием Xe приводит к увеличению пикового давления в дыхательных путях [3].

В исследовании Л. Л. Николаева и др. (2013) анестезия Xe в сравнении с группой, где применяли N₂O, оказывала выраженное кардиотоническое действие за счет увеличения показателей сократимости,

что вело к постепенному росту сердечного выброса (СВ) и индекса доставки кислорода (DO_2I) [1]. О. В. Степанова (2008) не выявила значимого снижения DO_2I у кардиохирургических больных после индукции общей анестезии и насыщения контура ксеноном до этапа искусственного кровообращения [3]. В модели на животных Хе не влиял на легочную гипоксическую вазоконстрикцию. После периода искусственной гиповентиляции в группе Хе регистрировали увеличение СВ на 10–20%, повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), что позволяло сохранять доставку O_2 на прежнем уровне, несмотря на 20%-ное снижение содержания O_2 в крови [5]. Однако во время анестезии Хе по закрытому контуру при условии постоянства FiO_2 можно избежать гипоксии, хотя с течением времени FiO_2 может снижаться из-за накопления третьего газа. В случае угрозы гипоксии обычно производят либо повторную денитрогенизацию, либо все-таки уменьшают FiO_2 .

Цель: оценить динамику показателей доставки O_2 , газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови во время общей анестезии Хе по закрытому контуру в сравнении с общей анестезией севофлураном.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование анестезиологических пособий у 50 пациентов, подвергшихся плановому оперативному вмешательству, с 2013 по 2016 г.

В зависимости от используемого ингаляционного анестетика пациенты разделены на 2 группы:

- группа комбинированной ксеноновой анестезии (КС), $n = 30$;
- группа комбинированной анестезии на основе севофлурана (СЕВ), $n = 20$ (контрольная группа).

Большинство оперативных вмешательств (46) проведено на органах брюшной полости, у 4 пациентов выполнена нефрэктомия. Все операции выполняли открытым способом.

Критерии включения: возраст более 18 лет, плановое оперативное вмешательство. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, тяжелая неконтролируемая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); фибрилляция/трепетание предсердий; оперативные вмешательства, выполняемые лапароскопически.

Пациенты исследуемых групп не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела, продолжительности операции и анестезии, а также объему операционной кровопотери (табл. 1).

В структуре сопутствующей патологии в обеих группах преобладали артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, анемия. ХОБЛ регистрировалась у 5 пациентов в основной и у 3 – в контрольной группе, бронхиальная астма в стадии ремиссии – у 2 пациентов в группе СЕВ.

Таблица 1.Общая характеристика пациентов; $M \pm SD$, $Me (Q_1 - Q_3)$

Table 1. General characteristics of patients; $M \pm SD$, $Me (Q_1 - Q_3)$

Характеристика	Группа КС	Группа СЕВ
Количество пациентов	30	20
Возраст, лет	61,47 ± 11,19	60,70 ± 13,99
Пол, м/ж	17/13	14/6
Индекс массы тела, кг · м ²	25,79 ± 5,05	22,74 ± 4,17
Функциональный класс ASA II/III/IV	1/25/4	0/18/2
Длительность анестезии, мин	292,07 ± 124,25	340,75 ± 118,82
Длительность операции, мин	239,07 ± 117,22	248,25 ± 100,53
Кровопотеря, мл	300 (200–500)	375 (250–500)

Премедикация в день операции включала 2 мг клемастина, 5 мг диазепама и 40 мг эзомепразола внутривенно. Индукцию проводили пропофолом (1,5–2,0 мг · кг⁻¹) и фентанилом (2–3 мкг · кг⁻¹), миоплегию – сукцинилхолином и пипекуронием в стандартных дозировках с прекураризацией. Атропин (0,5 мг) включали в премедикацию при ЧСС < 50 мин⁻¹. Перед интубацией трахеи ротоглотку орошали спреем с 10%-ным лидокаином (2–3 дозы). После интубации контур заполняли севофлураном или Хе в концентрации ~ 0,7–0,8 МАК.

В группе КС предварительно выполняли денитрогенизацию в течение 6 мин. Искусственную вентиляцию легких осуществляли в режиме нормовентиляции, ориентируясь по капнографии. Наркоз Хе проводили по закрытому контуру аппаратом Ксена-010, севофлураном – по полузакрытому контуру аппаратом Dameca Siesta (Дания) с газотоком 1–2 л · мин⁻¹ и $F_{IO_2} = 0,5–0,7$. НДА Ксена-010 – полностью автоматизированная «закрытая» система и поддерживает заданную концентрацию Хе; O_2 также дозируется автоматически.

Перед разрезом кожи дополнительно вводили 3–4 мкг · кг⁻¹ фентанила. Поддержание анестезии осуществляли ингаляционным анестетиком и постоянной инфузией 5–8 мкг · кг⁻¹ · ч⁻¹ фентанила. Миоплегию обеспечивали болюсным введением пипекурония по 1–2 мг каждый час. Анальгезию дополняли внутривенным введением 100 мг кетопрофена и 1 000 мг парацетамола.

Объем инфузионной терапии корректировали интраоперационно по волюметрическим показателям транспульмональной термодилуции, а также темпу диуреза. Целевыми параметрами нормоволемии были индекс глобального конечно-диастолического объема 680–850 мл · м², вариабельность ударного объема < 10% и индекс внесосудистой воды легких < 10 мл · кг⁻¹. В качестве базисных растворов использовали растворы Рингера и сукцинированного желатина (гелофузин). Соотношение коллоидов и кристаллоидов в инфузионной программе составляло приблизительно 1 : 3. При выраженном метаболическом ацидозе ($pH \leq 7,2$ и $SBE \leq -5$ ммоль · л⁻¹)

проводили его коррекцию 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия [10].

Измерение СВ для расчета DO_2I осуществляли монитором "PiCCO Plus" (PULSION Medical Systems, Германия) путем анализа контура пульсовой волны артериального давления (Pulse Contour Analysis) после предварительной калибровки методом транспульмональной термодилуции. Катетеризацию подключичной вены, бедренной или подмышечной артерии производили под местной анестезией (лидокаин 1%) перед индукцией. У всех пациентов проводили интраоперационное согревание с помощью матраса Inditherm Alpha Plus Medical (Inditherm PLC, Великобритания) с микропроцессорным блоком регулирования температуры под контролем показаний термистора в артериальном катетере "PiCCO Plus". Для оценки глубины анестезии использовали монитор измерения биспектрального индекса "Vista" (Aspect Medical Systems, США). Газовый состав и КОС артериальной крови исследовали анализатором ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания). Забор проб крови выполняли на следующих этапах:

- исходные параметры при поступлении в операционную;
- после интубации при достижении целевой концентрации на выдохе $He/SEV \sim 0,7-0,8$ МАК;
- наиболее травматичный этап (мобилизации новообразования, тканей и т. д. в зависимости от операции);
- конец операции.

Индекс доставки кислорода (DO_2I) рассчитывали по формуле:

$$DO_2I = CI \times CtaO_2 = CI \times (1,34 \cdot Hb \times [SaO_2/100] + 0,031 \times PaO_2) [1],$$

где СИ – сердечный индекс в момент забора пробы артериальной крови, $CtaO_2$ – общее содержание кислорода в артериальной крови ($мл \cdot л^{-1}$), Hb – общая концентрация гемоглобина в крови, ($г \cdot л^{-1}$), SaO_2 – сатурация гемоглобина артериальной крови, PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, 1,34 – постоянная G. Hufner, 0,031 – коэффициент растворимости R. Bunsen.

Данные обрабатывали при помощи программного пакета Statistica v. 10.0 для Windows. Соответствие распределения нормальному закону проверяли с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Статистическую достоверность различий некатегориальных переменных в зависимых и независимых выборках оценивали посредством t-критерия и парного t-критерия, в случае несоответствия распределения нормальному закону использовали U-критерий Манна – Уитни. Сравнение категориальных переменных в независимых выборках проводили с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, либо $Me (Q_1 - Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – 25 и 75 перцентиль соответственно. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе КС рН артериальной крови (табл. 2) находился в пределах допустимых значений, снижаясь по ходу операции. Коррекция метаболического ацидоза потребовалась 7 пациентам. Парциальное давление кислорода (PaO_2) увеличивалось на 2-м этапе, затем отмечалось постепенное снижение показателя. К концу операции различий между исходными и конечными значениями PaO_2 не было. Обратная тенденция наблюдалась в динамике $PaCO_2$ – снижение на 2-м этапе с коррекцией на 3-м этапе и далее до конца операции. Динамика SBE свидетельствовала о постепенном увеличении дефицита оснований. SaO_2 оставалась в диапазоне нормальных значений на всех этапах наблюдения. $CtaO_2$ снизилось к концу операции на 10,5% по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Содержание лактата на протяжении операции было нормальным, что свидетельствовало об отсутствии серьезных метаболических сдвигов и нарушении тканевой перфузии у пациентов данной группы. DO_2I максимально снизился на 16,2% в течение операции по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$).

В контрольной группе (СЕВ) показатель рН во время операции отражал тенденцию к ацидемии, снижаясь по ходу операции. Коррекцию метаболического ацидоза проводили 12 пациентам. PaO_2 последовательно увеличивалось на каждом этапе, изменений $PaCO_2$ не было. Динамика SBE свидетельствовала о постепенном увеличении дефицита оснований до уровня ниже диапазона нормальных значений. SaO_2 оставалась в диапазоне нормальных значений на всех этапах наблюдения, во время операции значения показателя SaO_2 в среднем превышали исходные. $CtaO_2$ снизилось к концу операции на 8,8% по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Содержание лактата на всем протяжении операции было нормальным, что свидетельствовало об отсутствии серьезных метаболических сдвигов и нарушения тканевой перфузии у пациентов данной группы. По сравнению с исходными значениями DO_2I в течение операции максимально снизился на 24,3% ($p < 0,05$).

Сравнивая показатели КОС в обеих группах, следует отметить отсутствие серьезных метаболических сдвигов в группе КС. В группе СЕВ, начиная с травматичного этапа и до конца операции, состояние КОС можно охарактеризовать как метаболический ацидоз, а его коррекция посредством внутривенного введения раствора гидрокарбоната натрия требовалась достоверно большему числу пациентов по сравнению с основной группой ($p = 0,016$). Также на этапах исследования было нормальным содержание лактата, что свидетельствует об отсутствии кислородной недостаточности и/или гипоперфузии у пациентов обеих групп. Отношение PaO_2/FiO_2 (вместо респираторного индекса – А.К.) не различалось между группами. Нельзя исключить, что в группе КС некоторая тенденция к уменьшению

Таблица 2. Основные показатели газового состава артериальной крови, КОС и доставки кислорода в группах (М ± SD)

Table 2. Main parameters of arterial blood gases, acid-base balance and oxygen delivery in the groups (M ± SD)

Параметр	Группа	Этапы			
		1	2	3	4
рН	КС	7,40 ± 0,03	7,40 ± 0,05	7,37 ± 0,05*#	7,38 ± 0,06#
	СЕВ	7,39 ± 0,03	7,37 ± 0,05	7,33 ± 0,05#	7,34 ± 0,06#
PaO ₂ , мм рт. ст.	КС	87,93 ± 19,26	124,71 ± 43,33*#	100,27 ± 40,24*	95,30 ± 26,27*
	СЕВ	87,30 ± 13,34	178,0 ± 66,41#	187,39 ± 88,97#	217,83 ± 88,0#
PaCO ₂ , мм рт. ст.	КС	36,57 ± 3,49	34,29 ± 4,53#	36,34 ± 5,13	36,46 ± 5,30
	СЕВ	36,27 ± 4,22	35,13 ± 4,52	38,11 ± 4,77	36,71 ± 6,20
HCO ₃ , ммоль · л ⁻¹	КС	23,24 ± 1,87	21,87 ± 2,28#	21,42 ± 1,85*#	21,60 ± 2,06*#
	СЕВ	22,47 ± 2,58	20,47 ± 2,35#	19,95 ± 2,15#	20,62 ± 2,57
SBE, ммоль · л ⁻¹	КС	-1,62 ± 2,22	-2,74 ± 3,25	-3,43 ± 2,32*#	-3,52 ± 2,60*#
	СЕВ	-2,11 ± 3,07	-4,82 ± 2,66#	-5,32 ± 2,62#	-5,79 ± 3,18#
SaO ₂ , %	КС	96,50 ± 1,77	98,14 ± 1,92#	96,47 ± 2,59*	97,05 ± 2,39*
	СЕВ	97,17 ± 1,46	99,01 ± 0,57#	98,56 ± 1,46#	98,99 ± 1,00#
CtaO ₂ , мл · л ⁻¹	КС	153,2 ± 20,9	154,0 ± 22,5	149,1 ± 18,5	138,6 ± 15,0#
	СЕВ	155,5 ± 20,4	151,5 ± 29,9	145,1 ± 19,5#	142,9 ± 40,5#
Lac, ммоль · л ⁻¹	КС	0,61 ± 0,20	0,67 ± 0,23	0,80 ± 0,21#	1,25 ± 0,86#
	СЕВ	0,73 ± 0,27	0,86 ± 0,37	0,92 ± 0,31	1,22 ± 0,49#
F _I O ₂	КС	0,21	0,36 ± 0,06*#	0,33 ± 0,08*#	0,32 ± 0,07*#
	СЕВ	0,21	0,52 ± 0,16#	0,56 ± 0,19#	0,64 ± 0,27#
Hb, г · л ⁻¹	КС	116,43 ± 17,02	116,25 ± 17,69	114,61 ± 14,42	106,40 ± 12,27#
	СЕВ	118,84 ± 17,24	111,42 ± 23,45	105,90 ± 11,71#	108,10 ± 20,80
PaO ₂ /F _I O ₂	КС	406,19 ± 64,49	345,35 ± 64,06#	303,28 ± 98,79#	300,67 ± 85,04#
	СЕВ	415,71 ± 91,74	324,88 ± 119,30#	305,97 ± 104,02#	321,92 ± 79,43#
СИ, л · мин · м ⁻²	КС	3,64 ± 1,06	3,19 ± 0,9#	3,12 ± 0,76#	3,44 ± 0,98
	СЕВ	3,42 ± 0,74	2,90 ± 0,93#	2,91 ± 0,46#	3,53 ± 0,93
DO ₂ I, мл · м ⁻² · мин ⁻¹	КС	540,24 ± 82,14	493,42 ± 115,52	465,14 ± 96,41#	477,37 ± 86,00#
	СЕВ	524,91 ± 78,9	442,04 ± 114,80#	422,24 ± 117,09#	503,60 ± 117,66

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой СЕВ на этом же этапе,
– $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями в этой же группе

PaO₂/FiO₂ на последнем этапе может быть обусловлена микроателектазированием альвеол ввиду отсутствия положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), выставить которое невозможно в силу конструктивных особенностей аппарата Ксена-010. Показатель внесосудистой воды легких не имел межгрупповых отличий.

Можно выделить следующие изменения DO₂I в зависимости от этапа исследования:

1. Исходные значения при поступлении в операционную

Перед индукцией общей анестезии пациенты достоверно не различались по СИ, PaO₂, SaO₂, CtaO₂, Hb и DO₂I.

2. Значения после интубации при достижении целевой концентрации на выдохе ~ 0,7–0,8 МАК

После интубации трахеи еще сохраняется кардио-депрессивное действие препаратов индукции, в то же время начинается насыщение ингаляционным анестетиком. После насыщения отмечается значительное снижение СИ в обеих группах, чем отчасти

можно объяснить уменьшение показателя PaCO₂ на этом этапе, одновременно падает и DO₂I. Снижения DO₂I в группе КС не было, а в группе СЕВ оно достигло 18,75% (табл. 2). В связи с повышением F_IO₂ в обеих группах увеличились PaO₂ и SaO₂, что, вероятно, обеспечило стабильность CtaO₂.

3. Наиболее травматичный этап

На травматичном этапе СИ остается умеренно сниженным: на 16,67% в группе КС и на 17,53% в группе СЕВ по сравнению с исходными данными. CtaO₂ проявляет тенденцию к уменьшению в группе КС и значительно снижается (на фоне уменьшения Hb) в группе СЕВ. Все это приводит к минимальным значениям DO₂I.

4. Конец операции

Ввиду того, что в группе КС анестезию проводили по закрытому контуру, F_IO₂ на последнем этапе в этой группе была снижена по сравнению с группой СЕВ. СИ и DO₂I не имеют межгрупповых различий. В конце операции DO₂I в группе КС остается несколько ниже исходных значений.

Таким образом, несмотря на закрытый контур и неуклонно снижающуюся (без повторной денитрогенизации) во время операции F_1O_2 , вынужденное отсутствие ПДКВ, а также умеренно сниженный СИ, ксеноновая анестезия не приводит к серьезным нарушениям DO_2I .

Несомненно, безопасность анестезии Хе при снижении $F_1O_2 < 0,3$ требует дальнейших исследований. В связи с этим интерес представляет не только динамика DO_2I , но и динамика его потребления. В рамках данной работы не использовали ни метабологграф, ни катетеризацию легочной артерии, поэтому не имели возможности напрямую сопоставить DO_2I и потребление кислорода. Однако существенное превышение значений DO_2I у пациентов над известными пороговыми значениями, определяющими появление «транспорт-зависимого» потребления O_2 [12], позволяет сделать вывод о наличии в данном случае достаточного «запаса прочности».

Выводы

1. Несмотря на относительно высокую величину МАК ксенона (63%), общая комбинированная анестезия на основе 0,7–0,8 МАК ксенона и фентанила не приводит к значимым нарушениям системного транспорта кислорода, позволяя на всех этапах анестезии по закрытому контуру длительно до 6 ч поддерживать DO_2I на уровне выше $450 \text{ мл} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{мин}^{-1}$.

2. В группе с ксеноновой анестезией по сравнению с контрольной группой отмечена значимо меньшая частота метаболического ацидоза и необходимости его коррекции, что побуждает к дальнейшему изучению метаболических отличий этих видов анестезии.

Авторы выражают искреннюю признательность профессору Валерию Владимировичу Лихванцеву за ценные замечания и обсуждение, которые позволили более строго сформулировать основные положения данной работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев Л. Л., Антонов А. А., Буров Н. Е. Гемодинамика при комбинированной ксеноновой анестезии // Поликлиника. – 2013. – № 5 (2). – С. 52–55.
2. Петросян Л. Г., Вяткин А. А., Мизиков В. М. и др. Динамика уровней маркеров церебрального повреждения при удалении объемных образований головного мозга в зависимости от методик анестезии // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 4. – Р. 3–9.
3. Степанова О. В. Ксеноновая анестезия при операциях с искусственным кровообращением: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 124 с.
4. Baumert J. H., Falter F., Eletr D. et al. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2005. – Vol. 49, Iss. 6. – P. 743–749.
5. Baumert J. H., Hecker K. E., Hein M. Effects of xenon anaesthesia on the circulatory response to hypoventilation // Br. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 95. – P. 166–171.
6. de Gendt L., Umbrain V., Flamée P. et al. Comparison of xenon and desflurane anaesthesia on haemodynamic parameters in patients undergoing cardioverter defibrillator implantation // Eur. J. Anaesth. – 2012. – Vol. 29. – P. 78.
7. Debureau S., Philippe C., Emmanuel N., Jacques R. L'anesthésie au xenon // Etudes scientifiques. MAPAR editions. – 2008. – P. 441–449.
8. Dickinson R., Franks N. P. Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anesthesia and neuroprotection // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 229.
9. Harris P. D., Barnes R. The uses of helium and xenon in current clinical practice // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63, № 3. – P. 284–293.
10. Moviat M. A. M., van Haren F. M. P., van der Hoeven J. G. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis // Crit. Care. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 41–45. Epub 2003 May 1.
11. Wappler F., Rossaint R., Baumert J. et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 463–471.
12. Zhang H., Spapen H., Benlabed M., Vincent J. L. Systemic oxygen extraction can be improved during repeated episodes of cardiac tamponade // J. Crit. Care. – 1993. – Vol. 8. – P. 93–99.

REFERENCES

1. Nikolaev L.L., Antonov A.A., Burov N.E. Hemodynamics under combined xenon anesthesia. *Poliklinika*, 2013, no. 5 (2), pp. 52–55. (In Russ.)
2. Petrosyan L.G., Vyatkin A.A., Mizikov V.M. et al. Changes in the level of markers of cerebral lesion in resection of brain mass lesions depending on the anesthetic methods. *Vestn. Anesteziologii I Reanimatologii*, 2013, vol. 10, no. 4, pp. 3–9. (In Russ.)
3. Stepanova O.V. *Xsenonovaya anesteziya pri operatsiyakh s iskusstvennym krovoobrascheniem. Diss. kand. med. nauk.* [Xenon anesthesia in surgeries with cardiac pulmonary bypass. Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 124 p.
4. Baumert J.H., Falter F., Eletr D. et al. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2005, vol. 49, iss. 6, pp. 743–749.
5. Baumert J.H., Hecker K.E., Hein M. Effects of xenon anaesthesia on the circulatory response to hypoventilation. *Br. J. Anaesth.*, 2005, vol. 95, pp. 166–171.
6. de Gendt L., Umbrain V., Flamée P. et al. Comparison of xenon and desflurane anaesthesia on haemodynamic parameters in patients undergoing cardioverter defibrillator implantation. *Eur. J. Anaesth.*, 2012, vol. 29, pp. 78.
7. Debureau S., Philippe C., Emmanuel N., Jacques R. L'anesthésie au xenon. Etudes scientifiques. MAPAR editions. 2008, pp. 441–449.
8. Dickinson R., Franks N.P. Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anesthesia and neuroprotection. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 229.
9. Harris P.D., Barnes R. The uses of helium and xenon in current clinical practice. *Anaesthesia*, 2008, vol. 63, no. 3, pp. 284–293.
10. Moviat M.A.M., van Haren F.M.P., van der Hoeven J.G. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit. Care*, 2003, vol. 7, no. 3, pp. 41–45. Epub 2003 May 1.
11. Wappler F., Rossaint R., Baumert J. et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*, 2007, vol. 106, no. 3, pp. 463–471.
12. Zhang H., Spapen H., Benlabed M., Vincent J.L. Systemic oxygen extraction can be improved during repeated episodes of cardiac tamponade. *J. Crit. Care*, 1993, vol. 8, pp. 93–99.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр»
МЗ РФ (Университетская клиника Санкт-Петербургского
государственного университета),
198103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154.

Куликов Алексей Юрьевич

врач отделения анестезиологии и реанимации.
E-mail: alexeykulikov1987@yandex.ru

Кулешов Олег Владимирович

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением анестезиологии и реанимации.
E-mail: dkov2001@mail.ru

Лебединский Константин Михайлович

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии
им. В. Л. Ваневского /191015, Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41.
Тел./факс: 8 (812) 275–18–51, 8 (812) 275–19–42.
E-mail: mail@lebedinski.com

FOR CORRESPONDENCE

St. Petersburg Multi-Field Center
(University Clinic of St. Petersburg University),
154, Nab. Reki Fontanki,
St. Petersburg, 198103.

Aleksey Yu. Kulikov

Doctor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: alexeykulikov1987@yandex.ru

Oleg V. Kuleshov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: dkov2001@mail.ru

Konstantin M. Lebedinskiy

I.I. Mechnikov Northern-Western Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Vanevsky Anesthesiology
and Intensive Care Faculty.
41, Kirochnaya St.,
St. Petersburg, 191015.
Phone/Fax: +7 (812) 275-18-51; +7 (812) 275-19-42.
Email: mail@lebedinski.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-38-42

ФАКТОРЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПРОВЕДЕНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ С УПРАВЛЕНИЕМ ПО ОБЪЕМУ, ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ БРОНХОСКОПИИ ЧЕРЕЗ ЭНДОТРАХЕАЛЬНУЮ ТРУБКУ (экспериментальное исследование)

Д. А. АВЕРЬЯНОВ¹, К. Н. ХРАПОВ², И. Н. ГРАЧЕВ¹, К. А. ЦЫГАНКОВ¹¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Эндоскопический контроль при выполнении перкутанной дилатационной трахеостомии требует порой длительного (до нескольких десятков минут) нахождения фибробронхоскопа (ФБС) в эндотрахеальной трубке (ЭТТ). При определенном соотношении наружного диаметра ФБС и внутреннего диаметра ЭТТ обеспечить предоперационный объем искусственной вентиляции легких (ИВЛ) пациенту при этом удастся не всегда, что может привести к гиповентиляции.

Цель: с использованием модели легких TestChest® Respiratory Flight Simulator определить наиболее важные факторы, ограничивающие увеличение минутной вентиляции легких (МВЛ) при ИВЛ во время бронхоскопии через ЭТТ.

Материалы и методы: через ЭТТ № 8, герметично установленную в патрубок вдоха/выдоха модели легких TestChest с параметрами настройки, отражающими респираторную систему пациента без нарушений механики дыхания, заводили ФБС наружным диаметром 5,9 мм. ИВЛ проводили в режиме контроля объема. Дыхательный объем повышали начиная с 350 мл до максимума с шагом 25 мл при частоте дыхания (ЧД) 12, 16, 20 дыханий в минуту. Фиксировали показатели пикового давления, давления плато, аутоПДКВ, давление за кончиком ЭТТ до и после введения ФБС.

Результаты: увеличение МВЛ было ограничено установленным максимальным давлением в дыхательных путях. Такой МВЛ при ЧД 12 в минуту была 9,6 л/мин, при ЧД 16 в минуту – 12 л/мин, при ЧД 20 в минуту – 13,5 л/мин. Вместе с тем при ЧД 12 в минуту уровень аутоПДКВ при максимальной МВЛ составил 5 см вод. ст., то при ЧД 16 и 20 в минуту аутоПДКВ составили уже 14 и 24 см вод. ст. соответственно. На сравнимом уровне ПДКВ 5 см вод. ст. МВЛ составила при ЧД 16 в минуту 7,6 л, а при ЧД 20 в минуту уже при объеме 350 мл наблюдалось аутоПДКВ 7 см вод. ст.

Вывод. Факторами ограничения МВЛ во время ИВЛ при бронхоскопии через ЭТТ являются пиковое давление в ЭТТ и развитие аутоПДКВ.

Ключевые слова: бронхоскопия, вентиляция легких, трахеостомия, аутоПДКВ, пиковое давление

Для цитирования: Аверьянов Д. А., Храпов К. Н., Грачев И. Н., Цыганков К. А. Факторы, ограничивающие проведение искусственной вентиляции легких с управлением по объему, при выполнении бронхоскопии через эндотрахеальную трубку (экспериментальное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 38-42. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-38-42

FACTORS LIMITING USE OF ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION UNDER VOLUME CONTROL WHEN PERFORMING BRONCHOSCOPY WITH ENDOTRACHEAL TUBE (experimental research)

D. A. AVERYANOV¹, K. N. KHRAPOV², I. N. GRACHEV¹, K. A. TSYGANKOV¹¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

The endoscopic monitoring when performing percutaneous dilatation tracheostomy requires continuous (up to several dozens of minutes) presence of fiberoptic bronchoscope in the endotracheal tube. Under a certain proportion of the outer diameter of fiberoptic bronchoscope and the inner diameter of the endotracheal tube it is not always possible to provide proper volume of the artificial pulmonary ventilation and it can result in the hypoventilation.

Goal: using the lung model of TestChest® Respiratory Flight Simulator to define the most important factors limiting the increase of minute pulmonary ventilation (MPV) on APV during bronchoscopy through the endotracheal tube.

Materials and methods: fiberoptic bronchoscope of 5.9 mm outer diameter was put through endotracheal tube no. 8 which was pressure-proof installed to the inspiratory limb of the TestChest lung model with setup parameters reflecting the respiratory system of a patient with no disorders of respiratory mechanics. APV was under volume control. The respiratory volume was increased from 350 ml up to maximum with 25 ml step under the respiratory rate of 12, 16 and 20 respiratory movements per minute. Peak pressure, plateau pressure, autoPEEP, pressure behind the tip of endotracheal tube were registered before and after insertion of fiberoptic bronchoscope.

Results: increase of MPV was limited by the preset maximum pressure in the respiratory tract. Under the respiration rate of 12 movements per minute, MPV was 9.6 l/min; under the respiration rate of 16 movements per minute it was 12 l/min; under the respiration rate of 20 movements per minute it was 13.5 l/min. However, under the respiration rate of 12 movements per minute autoPEEP made 5 cm. w. c. with maximum MPV, and under the respiration rate of 16 and 20 movements per minute autoPEEP made even 14 and 24 cm. w. c. respectively. On the compared level of PEEP of 5 cm. w. c. MPV made 7.6 l. under the respiration rate of 16 movements per minute; and under the respiration rate of 20 movements per minute with the volume of 350 ml. the autoPEEP made 7 cm. w. c.

Conclusion. Factors limiting MPV during APV in bronchoscopy through the endotracheal tube are peak pressure in the endotracheal tube and development of autoPEEP.

Key words: bronchoscopy, pulmonary ventilation, tracheostomy, autoPEEP, peak pressure

For citations: Averyanov D.A., Khrapov K.N., Grachev I.N., Tsygankov K.A. Factors limiting use of artificial pulmonary ventilation under volume control when performing bronchoscopy with the endotracheal tube (experimental research). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 38-42. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-38-42

При длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) трахеостомия является методом выбора долгосрочного поддержания проходимости дыхательных путей и их защиты [5]. Данный метод обладает рядом известных преимуществ [4]. Одним из способов наложения трахеостомы является перекутанная дилатационная трахеостомия (ПДТ) [2]. Такая методика характеризуется высокой безопасностью для пациента, которая обеспечивается в незначительной степени за счет эндоскопического сопровождения всей манипуляции.

Непрерывный контроль выполнения ПДТ требует порой длительного (до нескольких десятков минут) нахождения эндоскопа в эндотрахеальной трубке (ЭТТ). При этом при определенном соотношении наружного диаметра бронхоскопа и внутреннего диаметра ЭТТ обеспечить предоперационный объем ИВЛ пациенту удается не всегда, что приводит в ряде случаев к гиповентиляции [10, 11]. Последний факт особенно неблагоприятен для пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии, с уже имеющейся выраженной дыхательной недостаточностью, нарушениями ритма и т. д. [1]. Общей рекомендацией в литературе является применение в таких случаях эндоскопов с наименьшим диаметром [3]. В то же время уменьшение диаметра неизбежно влечет за собой снижение манипуляционных возможностей эндоскопа в дыхательных путях, ухудшение, в частности, условий для санации трахеобронхиального дерева. При этом практически нигде не встречаются упоминания о том, какой диаметр бронхоскопа можно считать оптимальным при определенном внутреннем диаметре ЭТТ и какие именно наиболее важные факторы ограничивают ИВЛ в таком случае [8].

Цель: с использованием модели легких определить наиболее важные факторы, ограничивающие увеличение минутной вентиляции легких (МВЛ) при ИВЛ во время бронхоскопии через ЭТТ.

Материалы и методы

Для имитации легких использовали TestChest® Respiratory Flight Simulator с параметрами настройки, отражающими респираторную систему пациента без нарушений механики дыхания (табл. 1). ИВЛ проводили аппаратом Engström Carestation с модулем SpiroDynamics. Результаты тестирования и установка некоторых базовых преднастроек аппарата представлены в табл. 2. В патрубке входа TestChest® Respiratory Flight Simulator устанавливали кончик ЭТТ № 8 Teleflex Medical с манжетой. Параллельно ЭТТ располагали линию измерения давления модуля SpiroDynamics, после чего раздували манжету. Через специальный переходник в ЭТТ на всю длину заводили бронхоскоп (Ломо Б-ВО-3-1, наружный диаметр 5,9 мм). Просвет для санации герметизировали резиновой заглушкой.

ИВЛ проводили в режиме контроля объема (Volume Control Ventilation) с неизменными пара-

Таблица 1. Настройки имитационной модели легких пациента TestChest® Respiratory Flight Simulator

Table 1. Settings of the lung model of TestChest® Respiratory Flight Simulator

Общая податливость	50 мл/см вод. ст.
Функциональная остаточная емкость легких при нулевом положительном давлении легких в конце выдоха	2 000 мл
Верхняя точка перегиба кривой объем – давление	35 см вод. ст.
Податливость выше верхней точки перегиба кривой объем – давление	50 мл/см вод. ст.
Податливость грудной клетки	200 мл/см вод. ст.
Сопrotивление дыхательных путей	Rp5
Нижняя точка перегиба кривой объем – давление	5 см вод. ст.
Податливость ниже нижней точки перегиба кривой объем – давление	50 мл/см вод. ст.
Утечка	нет

Таблица 2. Результат проверки и преднастройка аппарата Engström Carestation

Table 2. Results of testing and pre-setting of Engström Carestation

Податливость контура	1,2 мл/мин
Сопrotивление контура	1 см вод. ст./ (л · с ⁻¹)
Режим расчета объема	ATPD (без увлажнителя)
Компенсация триггера	выкл
Компенсирование утечки	выкл
Вспомогательное управление для режима VCV	выкл
Утечка	0%

метрами: время вдоха 1,3 с, максимальное давление (Р_{макс}) 100 см вод. ст., порог высокого давления (Р_{лимит}) 100 см вод. ст., пауза на вдохе 0%, время нарастания потока 0 мс. Дыхательный объем повышали начиная с 350 мл до максимума с шагом 25 мл при частоте дыхания 12, 16, 20 дыханий в минуту. Фиксировали показатели пикового давления (Р_{peak}), давления плато (Р_{plato}), аутоПДКВ (autoPEEP), давление за кончиком ЭТТ (Р_{tr}) до и после введения бронхоскопа. Р_{plato} определяли при выполнении задержки вдоха на 3 с, autoPEEP при задержке выдоха 3 с, Р_{tr} (максимальное инспираторное давление в трахее) измеряли с помощью модуля спиродинамики. ΔР_{peak} рассчитывали по формуле разность Р_{peak} и autoPEEP после и Р_{peak} до заведения бронхоскопа, ΔР_{tr} – по формуле разность Р_{tr} и autoPEEP после и Р_{tr} до заведения бронхоскопа.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что возросшее при использовании бронхоскопа диаметром рабочей части 5,9 мм сопротивление в ЭТТ № 8 приводит к значительному повышению Р_{peak} (рис. 1) и в меньшей степени Р_{plato} и Р_{tr} (рис. 2). При этом если Р_{peak} увеличивалось как за счет

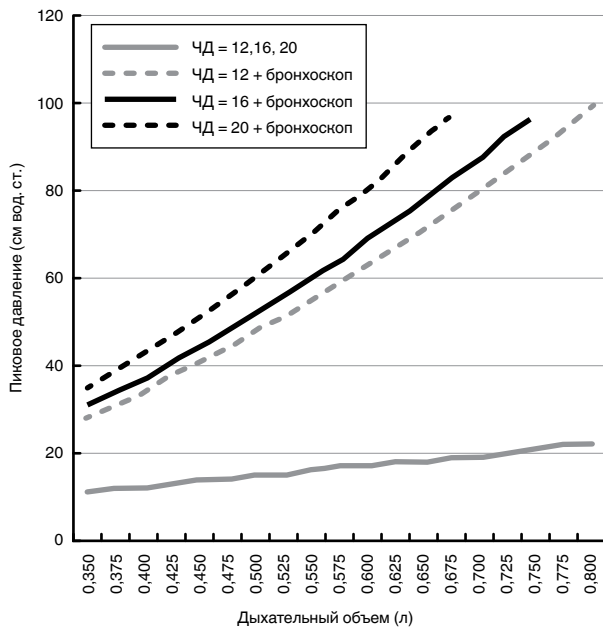


Рис. 1. Изменения пикового давления в контуре аппарата ИВЛ до и после заведения бронхоскопа наружным диаметром 5,9 мм в эндотрахеальной трубке (ЭТТ) № 8 при различных дыхательных объемах и частоте дыхания (ЧД, дыханий в минуту)

Fig. 1. Changes in the peak pressure within the circuit of the ventilator before and after insertion of the bronchoscope with the outer diameter of 5.9 mm in endotracheal tube no.8 under various respiration volumes and respiratory rates (respiration movements per minute)

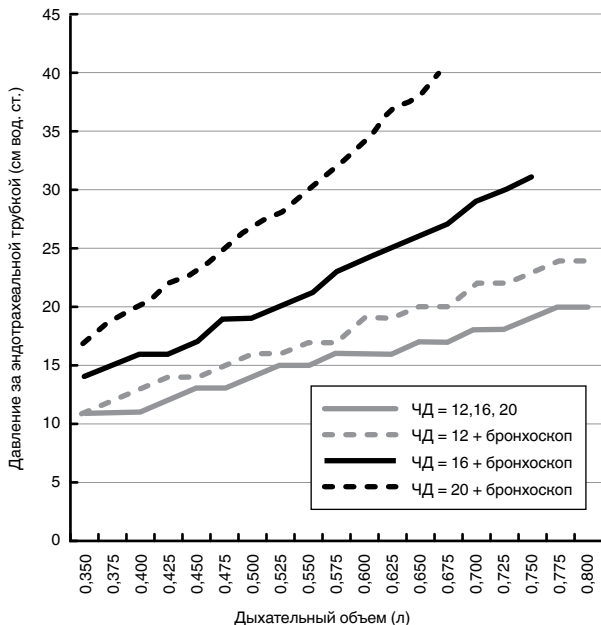


Рис. 2. Давление за ЭТТ № 8 до и после введения бронхоскопа наружным диаметром 5,9 мм при различных дыхательных объемах и частоте дыханий (ЧД)

Fig. 2. Pressure behind endotracheal tube no.8 before and after insertion of the bronchoscope with the outer diameter of 5.9 mm under various respiration volumes and respiratory rates (respiration movements per minute)

высокого сопротивления, так и за счет аутоРЕЕР (ΔP_{peak} составило в среднем 41 см вод. ст., мини-

мум 16 см вод. ст., максимум 72 см вод. ст.), то Pplato и Pptr, различавшиеся между собой на величину не более 1 см вод. ст., прогнозируемо повышались только в связи с возрастанием аутоРЕЕР (ΔP_{ptr} составило 0 см вод. ст.) (рис. 3).

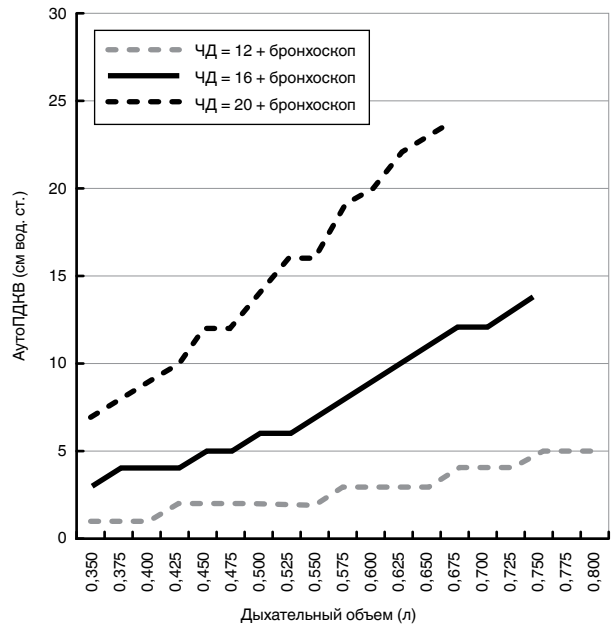


Рис. 3. Давление аутоПДКВ после введения бронхоскопа наружным диаметром 5,9 мм при различных дыхательных объемах и частоте дыханий (ЧД)

Fig. 3. AutoPEEP pressure after insertion of the bronchoscope with the outer diameter of 5.9 mm under various respiration volumes and respiratory rates (respiration movements per minute)

Невозможность беспрепятственного увеличения МВЛ определялась достижением установленного максимального давления в дыхательных путях (в данном случае 100 мм рт. ст.), при котором аппарат ИВЛ автоматически переключался на выдох, несмотря на незаконченность вдоха. Максимальная МВЛ при ЧД = 12 в минуту составляла 9,6 л/мин, при ЧД 16 в минуту – 12 л/мин, при ЧД = 20 в минуту – 13,5 л/мин. Тем не менее необходимо отметить, что если при ЧД 12 в минуту уровень аутоПДКВ при максимальной МВЛ составил 5 см вод. ст., то при ЧД = 16 и 20 в минуту аутоПДКВ составили уже 14 и 24 см вод. ст. соответственно. При сравнимом уровне аутоПДКВ 5 см вод. ст. максимальная МВЛ при ЧД = 16 в минуту составила 7,6 л, а при ЧД = 20 в минуту уже при объеме 350 мл наблюдалось аутоПДКВ 7 см вод. ст.

Обсуждение

В данном исследовании применяли ИВЛ с контролем по объему. Выбор такого режима обусловлен необходимостью доставки строго определенного дыхательного объема вне зависимости от того, находится ли эндоскоп в ЭТТ или нет. При проведении бронхоскопии нередко приходится извлекать на ко-

роткое время эндоскоп, например для очистки линзы или манипуляционного канала. При применении любых других режимов извлечение эндоскопа неизбежно приводит к доставке в течение нескольких циклов значительно большего дыхательного объема и может способствовать баротравме у пациентов с измененными механическими свойствами легких.

Опасения в причинении баротравмы пациенту практически всегда возникают при возрастании во время ИВЛ пикового давления и давления плато в дыхательных путях [6]. Данный факт нередко является аргументом для отказа некоторых врачей от использования ИВЛ с контролем по объему в пользу контролируемых по давлению режимов вентиляции при проведении эндоскопии через ЭТТ [9, 7]. Полученные нами данные давления за кончиком ЭТТ (максимальное инспираторное давление в трахее, P_{tr}) наглядно продемонстрировали безосновательность такого подхода. Пиковое давление действительно повышается вследствие увеличения сопротивления из-за введенного эндоскопа, но такое повышение затрагивает лишь систему аппарат ИВЛ–ЭТТ, тогда как давление за ЭТТ остается в пределах исходной податливости модели легких. Более важным фактором в таком случае является вероятность достижения пиковым давлением лимитирующего давления аппарата ИВЛ. Именно он, очевидно, ограничивает МВЛ при эндоскопии через ЭТТ.

Практичным решением при принятии во внимание фактора пикового давления следует считать одновременное с дыхательным объемом повышение аппаратной частоты дыханий, что наглядно продемонстрировали полученные данные. Максимальный объем вентиляции обеспечен при частоте дыхания 20 в минуту. Однако это было достигнуто за счет уменьшения времени выдоха, что закономерно

привело к повышению аутоПДКВ в модели легких до значительных цифр, тем самым создав скрытую угрозу баротравмы. Завуалированный характер такой угрозы обусловлен необходимостью целенаправленного действия по его выявлению (выполнение задержки вдоха), что нечасто практикуется врачами-анестезиологами. Развитие аутоПДКВ, таким образом, является еще одним важным и при этом скрытым фактором ограничения повышения МВЛ.

Следует также несколько слов сказать об использованных в исследовании диаметрах ЭТТ и эндоскопа. Выбор ЭТТ с внутренним диаметром 8 мм был обусловлен практически универсальным характером данного типоразмера для большинства взрослых. Применение же эндоскопа с наружным диаметром 5,9 мм у взрослых в отделениях реанимации и интенсивной терапии в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова получило широкое распространение в силу наличия у данного эндоскопа широкого канала для санации трахеобронхиального дерева, позволяющего эвакуировать содержимое плотной консистенции или даже прибегать к использованию для этих целей специальных эндоскопических щипцов.

Полученные данные свидетельствуют о небезопасности ИВЛ в условиях эндоскопии при отсутствии оптимизации аппаратных настроек. Последнее прежде всего касается увеличения до максимума лимитирующего давления и периодического контроля аутоПДКВ.

Вывод

Наиболее важными факторами, ограничивающими увеличение МВЛ во время ИВЛ при бронхоскопии через ЭТТ, являются пиковое давление в ЭТТ и развитие ауто-ПДКВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Д. А., Дубинин А. А., Шаталов В. И., Щеголев А. В., Свистов Д. В. Пункционно-дилатационная трахеостомия у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга: крикостеральная дистанция как предиктор формирования противопоказаний // Рос. нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 5–9.
2. Богданов В. В., Калинин В. П., Гузенюк П. В., Кошевой И. О. Пункционно-дилатационная трахеостомия: преимущества, недостатки, особенности техники выполнения // Рос. оториноларингология. – 2016. – Т. 82, № 3. – С. 171–172.
3. Щепетков А. Н., Савин И. А., Горычев А. С. Оценка параметров вентиляции через интубационные, трахеостомические трубки различных диаметров, а также на фоне бронхоскопии с использованием тестовой модели // Вестн. интенсивной терапии. – 2007. – № 1. – С. 27–33.
4. Ярема В. И., Ярыгин Н. В., Фруктов С. С. Трахеотомия и трахеостомия // Хирург. – 2009. – № 4. – С. 22–28.
5. Bice T., Nelson J. E., Carson S. S. To Trach or not to Trach: Uncertainty in the Care of the Chronically Critically Ill // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 851–858.

REFERENCES

1. Averyanov D.A., Dubinin A.A., Shatalov V.I., Schegolev A.V., Svistov D.V. Puncture dilatation tracheostomy in the patients with severe brain damage: cricosternal distance as a predictor of contraindications. *Rossiysky Neurokhirurgicheskiy Journal Im. Prof. A.L. Polenova*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 5-9. (In Russ.)
2. Bogdanov V.V., Kalinkin V.P., Guzenyuk P.V., Koshevoy I.O. Percutaneous dilatation tracheostomy. Advantages, deficiencies, specific techniques. *Ros. Otorinolaringologiya*, 2016, vol. 82, no. 3, pp. 171-172. (In Russ.)
3. Schepetkov A.N., Savin I.A., Goryachev A.S. Evaluation of ventilation parameters through intubation, tracheotomy tubes of various diameter and bronchoscopy with the use of test model. *Vestn. Intensivnoy Terapii*, 2007, no. 1, pp. 27-33. (In Russ.)
4. Yarema V.I., Yarygin N.V., Fruktoy S.S. Tracheotomy and tracheostomy. *Khirurg*, 2009, no. 4, pp. 22-28. (In Russ.)
5. Bice T., Nelson J.E., Carson S.S. To Trach or not to Trach: Uncertainty in the Care of the Chronically Critically Ill. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 36, no. 6, pp. 851-858.

6. Ioannidis G., Lazaridis G., Baka S., Mpoukovinas I., Karavasilis V., Lampaki S., Kioumis I., Pitsiou G., Papaiwannou A., Karavergou A., Katsikogiannis N., Sarika E., Tsakiridis K., Korantzis I., Zarogoulidis K., Zarogoulidis P. Barotrauma and pneumothorax // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7 (Suppl. 1). – P. S38–S43.
7. Kuo A. S., Philip J. H., Edrich T. Airway ventilation pressures during bronchoscopy, bronchial blocker, and double-lumen endotracheal tube use: an in vitro study // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 873–879.
8. Lawson R. W., Peters J. I., Shelledy D. C. Effects of fiberoptic bronchoscopy during mechanical ventilation in a lung model // *Chest.* – 2000. – Vol. 118, № 3. – P. 824–831.
9. Nakstad E. R., Opdahl H., Skjønberg O. H., Borchsenius F. Intrabronchial airway pressures in intubated patients during bronchoscopy under volume controlled and pressure controlled ventilation // *Anaesth. Intens. Care.* – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 431–439.
10. Reilly P. M., Anderson H. L., Sing R. F., Schwab C. W., Bartlett R. H. Occult hypercarbia. An unrecognized phenomenon during percutaneous endoscopic tracheostomy // *Chest.* – 1995. – Vol. 107, № 6. – P. 1760–1763.
11. Reilly P. M., Sing R. F., Giberson F. A., Anderson H. L., Rotondo M. F., Tinkoff G. H., Schwab C. W. Hypercarbia during tracheostomy: a comparison of percutaneous endoscopic, percutaneous Doppler, and standard surgical tracheostomy // *Intens. Care Med.* – 1997. – Vol. 23, № 8. – P. 859–864.
6. Ioannidis G., Lazaridis G., Baka S., Mpoukovinas I., Karavasilis V., Lampaki S., Kioumis I., Pitsiou G., Papaiwannou A., Karavergou A., Katsikogiannis N., Sarika E., Tsakiridis K., Korantzis I., Zarogoulidis K., Zarogoulidis P. Barotrauma and pneumothorax. *J. Thorac. Dis.*, 2015, vol. 7, suppl. 1. pp. S38–S43.
7. Kuo A.S., Philip J.H., Edrich T. Airway ventilation pressures during bronchoscopy, bronchial blocker, and double-lumen endotracheal tube use: an in vitro study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2014, vol. 28, no. 4, pp. 873–879.
8. Lawson R.W., Peters J.I., Shelledy D.C. Effects of fiberoptic bronchoscopy during mechanical ventilation in a lung model. *Chest*, 2000, vol. 118, no. 3, pp. 824–831.
9. Nakstad E.R., Opdahl H., Skjønberg O.H., Borchsenius F. Intrabronchial airway pressures in intubated patients during bronchoscopy under volume controlled and pressure controlled ventilation. *Anaesth. Intens. Care*, 2011, vol. 39, no. 3, pp. 431–439.
10. Reilly P.M., Anderson H.L., Sing R.F., Schwab C.W., Bartlett R.H. Occult hypercarbia. An unrecognized phenomenon during percutaneous endoscopic tracheostomy. *Chest*, 1995, vol. 107, no. 6, pp. 1760–1763.
11. Reilly P.M., Sing R.F., Giberson F.A., Anderson H.L., Rotondo M.F., Tinkoff G.H., Schwab C.W. Hypercarbia during tracheostomy: a comparison of percutaneous endoscopic, percutaneous Doppler, and standard surgical tracheostomy. *Intens. Care Med.*, 1997, vol. 23, no. 8, pp. 859–864.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6, лит. А.
Тел.: 8 (812) 329–71–21.

Аверьянов Дмитрий Александрович

кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: dimonmed@mail.ru

Грачев Иван Николаевич

адъюнкт кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: grachewin@mail.ru

Цыганков Кирилл Алексеевич

адъюнкт кафедры анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: doctorcygankov@mail.ru

Храпов Кирилл Николаевич

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный университет им. акад. И. П. Павлова»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6.
E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
Lit. A, 6, Lebedev St.,
St. Petersburg, 194044.
Phone: +7 (812) 329-71-21.

Dmitry A. Averyanov

Candidate of Medical Sciences,
Teacher of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: dimonmed@mail.ru

Ivan N. Grachev

Post Graduate Student of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: grachewin@mail.ru

Kirill A. Tsygankov

Post Graduate Student of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: doctorcygankov@mail.ru

Kirill N. Khrapov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
6, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022
Email: khrapov.kirill@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-43-51

ПРОБЛЕМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*М. И. КЛЮКИН, А. С. КУЛИКОВ, А. Ю. ЛУБНИН***ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, Россия**

В обзоре приведены актуальные данные о причинах, частоте встречаемости, факторах риска, методах профилактики и принципах терапии послеоперационной тошноты и рвоты. Особое внимание уделено специфическим аспектам проявления этого типа анестезиологических осложнений в нейрохирургической практике. Сделан вывод о сохраняющейся актуальности поиска путей улучшения профилактики и терапии послеоперационной тошноты и рвоты в группе нейрохирургических пациентов с учетом специфических факторов риска.

Ключевые слова: послеоперационная тошнота и рвота, терапия и профилактика, нейрохирургия

Для цитирования: Клюкин М. И., Куликов А. С., Лубнин А. Ю. Проблема послеоперационной тошноты и рвоты у нейрохирургических больных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 43-51. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-43-51

THE PROBLEM OF POST-OPERATIVE NAUSEA AND VOMITING IN THE PATIENTS UNDERGOING NEUROSURGERY

*M. I. KLYUKIN, A. S. KULIKOV, A. YU. LUBNIN***Burdenko National Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia**

The review presents the most recent data on the causes, frequency, risk factors, prevention methods, and principles of management of post-operative nausea and vomiting. The special attention is paid to specific aspects of this type of adverse reactions to anesthesia in the neurosurgical practice. The review concludes that it is still necessary to search for better methods of prevention and management of post-operative nausea and vomiting in the group of neurosurgical patients considering the specific risk factors.

Key words: post-operative nausea and vomiting, management and prevention, neurosurgery

For citations: Klyukin M.I., Kulikov A.S., Lubnin A.Yu. The problem of post-operative nausea and vomiting in the patients undergoing neurosurgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 43-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-43-51

Под тошнотой традиционно понимается неприятное, безболезненное, субъективное ощущение, предшествующее рвоте. Рвота – рефлекторный, физиологический акт с вовлечением соматической и вегетативной нервной систем, глотки, желудочно-кишечного тракта и мускулатуры грудной клетки и брюшной полости, направленный на выталкивание содержимого желудка через рот [3].

В целом рвота – это защитный рефлекс, который может возникнуть в результате отравления, переполнения желудка, укачивания в транспорте, инфекционного заболевания и многих других состояний. Анестезиологов и реаниматологов прежде всего интересует особый вид этого синдрома, а именно: послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР).

Предупреждение возникновения ПОТР значительно улучшает послеоперационную оценку самочувствия и степени удовлетворенности пациентов [18]. ПОТР может обусловить задержку выписки пациента из палаты послеоперационного пробуждения и является причиной повторного поступления пациентов после амбулаторной анестезии примерно в 0,18% случаев [44], способствуя повышению затрат на здравоохранение [25, 44]. Наконец, тошнота и рвота мешают пероральному поступлению препаратов, задерживают очередной прием жидкости и пищи, таким образом препятствуя реализации концепции ускоренного раннего восстановления [30, 50] или, как ее еще называют, fast track-концепции.

Всеобщее понимание и принятие проблемы ПОТР отразилось в разработке и публикациях гайдлайнов во Франции, Испании, немецкоговорящих странах, Соединенных Штатах Америки [46], но не в России. На настоящий момент самым современным является согласительное руководство по управлению ПОТР, опубликованное в журнале *Anesthesia & Analgesia* в 2014 г. [25].

Последствия ПОТР. Рвота после наркоза истощает больных, осложняя послеоперационный период, резко нарушая водно-электролитный баланс организма, нередко приводя к тяжелому гипокалиемическому алкалозу, дегидратации, вызывает боль, повышение внутричерепного давления (ВЧД) и внутриглазного давления, увеличивает риск возникновения аспирации, расхождения швов, подкожной эмфиземы и синдрома Мэллори – Вейса [6, 10, 15]. Акт рвоты сопровождается активацией сердечно-сосудистой системы в виде развития синдрома гипердинамии: повышение минутного объема сердца, частоты сердечных сокращений, артериального давления (АД), что в ряде случаев неблагоприятно отражается на течении ближайшего послеоперационного периода [3].

У нейрохирургических больных ПОТР может привести к повышению ВЧД, АД и мозгового кровотока, что сопряжено с риском опасных для жизни дислокаций и вклинения головного мозга из-за формирования послеоперационной гематомы и отека

мозга [4, 32, 36]. Кроме того, при нарушенных рефлексках в дыхательных путях, что часто встречается при поражениях структур задней черепной ямки (ЗЧЯ), ПОТР может послужить причиной легочной аспирации [4].

Исторический аспект. На заре развития анестезиологии, в середине XIX в., ПОТР расценивали как случайное осложнение общей анестезии. Прошло более века, прежде чем врачи признали ПОТР значимым послеоперационным осложнением, которое требует специфической терапии и профилактики [50].

Более 50 лет назад, после применения эфира, хлороформа и циклопропана в качестве наркотических средств, больше чем у половины больных развивалась рвота после операций. Эфир в 2 раза чаще, чем галотан и барбитураты, вызывал рвоту в периоде пробуждения. В 1971 г. Х. Чернокожев описывал, что самая высокая частота послеоперационных рвот (ПОР) наблюдается именно при эфирном наркозе, реже – при ингаляции циклопропана, закиси азота, трилена и пентрана [5].

Для предотвращения ПОТР в XX в. в нашей стране предлагались различные методы, например отсасывание содержимого из желудка перед окончанием операции, назначали анксиолитики, осуществляли замену морфина промедолом, так как считалось, что это значительно уменьшает вероятность развития рвоты. Особенно опасной считалась рвота после операции, если она возникала до пробуждения, так как рвотные массы могли попасть в трахею и вызвать удушье. При этом рекомендовали придать больному положение на боку – так называемую восстановительную позицию (recovery position) [1].

Частота встречаемости. ПОТР – наиболее частые (20–30%) побочные эффекты анестезии, доставляющие значительные страдания пациентам, причем частота тяжелых случаев рвоты составляет 1 на 1 000 (0,1%) анестезий [3].

Частота ПОТР в общей популяции нейрохирургических больных является еще более высокой, составляя 38% (по всей видимости, эти данные приведены без учета профилактического назначения антиэметиков) [35]. У взрослых больных, оперируемых по поводу патологии ЗЧЯ, частота ПОТР еще выше, составляя 50% в первые 24 ч после операции [4]. Существуют данные о том, что риск послеоперационной тошноты у нейрохирургических больных составляет от 30 до 50% [32]. В. Latz et al. (2011) сообщают об общей частоте развития ПОТР, равной приблизительно 50% в течение 24 ч после трепанации черепа [31].

Таким образом, данные о частоте ПОТР отличаются у разных авторов, но очевидным является тот факт, что не менее чем у трети или даже половины всех нейрохирургических больных развивается ПОТР.

Механизм развития ПОТР. Рвотный рефлекс контролируется рвотным центром (РЦ), который расположен в ретикулярной формации ствола мозга

на уровне овального ядра. РЦ изолирован от кровотока гематоэнцефалическим барьером, в связи с этим он не способен реагировать на лекарственные средства, не проникающие через ГЭБ, и изменение концентрации этих веществ в крови. Он получает афферентную стимуляцию по нервным волокнам от других отделов мозга, в частности от хеморецепторов триггерной зоны, блуждающего нерва, симпатической нервной системы и зрительно-слухового аппарата [15, 50]. Нейротрансмиссия в РЦ осуществляется в основном благодаря ацетилхолину [15].

По данным Т. Wiesmann et al., РЦ не имеет четких анатомических границ, но некоторые важные ядра, такие как ядро одиночного пути и ядра ретикулярной формации, характеризуются в качестве ключевых звеньев функционального РЦ [50].

Хеморецепторы триггерной зоны находятся на латеральных стенках (в области дна) четвертого желудочка. Данный участок в англоязычной литературе называется *area postrema* [38, 50]. Эндотелий этой зоны не имеет в своем составе гематоэнцефалического барьера и отличается уникальной проницаемостью, несмотря на то что расположен в центральной нервной системе. Благодаря этому хеморецепторы триггерной зоны могут реагировать на эметогенные вещества, циркулирующие в крови [28]. В данной области нейротрансмиссия осуществляется через допаминергические рецепторы. При активации хеморецепторов триггерной зоны стимулируется РЦ. Этим путем вызывается рвота при таких состояниях, как уремия и беременность, при использовании некоторых лекарственных препаратов и радиотерапии. Краткая общая схема механизма развития рвоты представлена на рис. 1.



Рис. 1. Управление рвотным рефлексом. Пунктирная линия указывает на опосредованные гипотетические пути. По R. D. Miller et al. (2014) с изменениями.

Сокращения: ГМ – головной мозг; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НС – нервная система; ХТЗ – хеморецепторы триггерной зоны

Fig. 1. Management of vomiting reflex. Dotted line points at mediated tentative ways. As per R.D. Miller et al. (2014), amended. Abbreviations: GM – brain; ЖКТ – intestinal tract; НС – nervous system; ХТЗ – chemoceptor of the trigger zone

Оценка риска ПОТР. Анестезиологи разных стран предпринимали попытки систематизировать факторы риска в определенную общую прогностическую шкалу. В итоге по прошествии многих лет ученые из Вюрцбурга (Германия) и Оулу (Финляндия) по результатам перекрестной проверки работ из своих центров приняли к использованию и опубликовали упрощенную шкалу оценки риска ПОТР, применимую для различных отраслей хирургии. По имени первого автора этой работы данная шкала известна как шкала Apfel. Она подходит для оценки риска развития ПОТР в течение 24 ч после операции у взрослых госпитализированных пациентов, подвергающихся общей ингаляционной анестезии, и включает в качестве основных независимых предикторов: женский пол, отсутствие курения, наличие в анамнезе ПОТР или морской болезни, использование послеоперационных внутривенных опиоидов. Риск ПОТР при наличии 0, 1, 2, 3 или 4 таких факторов составляет примерно 10, 21, 39, 61 или 79% соответственно [11] (табл. 1). Группа экспертов разделила пациентов с 0–1, 2–3 и более 3 факторов риска на низкую, среднюю и высокую категории риска ПОТР соответственно [25].

Таблица 1. Упрощенная шкала оценки риска ПОТР

Table 1. A simplified score to assess the risk of post-operative nausea and vomiting

Независимые предикторы	Количество факторов риска	Риск ПОТР, %
Женский пол; отсутствие курения; ПОТР или морская болезнь в анамнезе; опиоиды, вводимые после операции	0	10
	1	21
	2	39
	3	61
	4	79

Аналогичная упрощенная шкала риска ПОР у детей включает в качестве основных предикторов продолжительность операции 30 мин и более, возраст 3 года и более, оперативное вмешательство по поводу косоглазия и указание в анамнезе на ПОР или ПОР/ПОТР у родственников. Наличие 0, 1, 2, 3, 4 факторов риска ассоциировано с частотой ПОР у 9, 10, 30, 55 и 70% детей соответственно [19].

Актуальность шкалы Apfel, в том числе для нейрохирургических пациентов, подтверждена в исследовании В. Latz et al. [31].

Резюмируя, следует подчеркнуть, что женский пол является сильнейшим пациент-независимым предиктором тошноты и рвоты, далее в порядке убывания следуют наличие в прошлом ПОТР, некурящий статус, история укачивания и возраст [8, 12].

Безусловно, за рамками традиционных шкал оценки риска ПОТР находится и целая группа дополнительных факторов риска, управление которыми способно благоприятно сказаться на предотвращении данного осложнения. Некоторые из них можно обозначить как ассоциированные с анестезией.

Обнаружены данные о возникновении тошноты и рвоты как при общей, так и при нейроаксиальной анестезии, но частота в первом случае выше [7]. Группой исследователей выявлено, что среди пациентов, у которых применяют местную анестезию, риск ПОТР в 9 раз меньше по сравнению с теми, кто подвергается общей анестезии [43].

J. Wallenborn et al. доказали на примере пациентов, которым проводили плановые операции на поясничном отделе позвоночника, что нет различия в частоте и тяжести ПОТР при применении трех самых часто используемых в настоящее время ингаляционных анестетиков (изофлуран, севофлуран, десфлуран). За каждые 10 мин, на которые общая продолжительность анестезии превышала чистое время между разрезом и зашиванием (чистое время операции), риск ПОТР увеличивался в 1,36 раза [48].

Есть данные о пользе тотальной внутривенной анестезии для профилактики ПОТР, в том числе в нейрохирургии, при удалении опухолей супратенториальной, но не инфратенториальной локализации [45].

T. J. Gan et al. провели исследование, согласно которому концентрация пропофола в плазме крови на уровне 343 нг/мл устраняет тошноту в 50% случаев, что значительно ниже, чем концентрации, способные вызвать наркоз (3–6 мкг/мл) или седацию (1–3 мкг/мл). Минимальная дозировка не увеличивает седацию от исходной, отсутствуют эпизоды десатурации, остается стабильной гемодинамика. Достигнуть ее можно введя 10 мг пропофола болюсно, а затем перейти к инфузии эмульсии 10 мкг · кг⁻¹ · мин⁻¹. Описан опыт его назначения пациентам в палате пробуждения в рамках пациент-контролируемой анальгезии в качестве пациент-контролируемого антиэметика [26]. Данные о пользе пропофола в субнотворных дозах у детей в плане уменьшения риска ПОТР приведены в работах А. F. Erdem et al. [20]. Указание на то, что пропофоловая анестезия снижает вероятность ПОТР, имеются и в других источниках [2, 36].

С другой стороны, применение ингаляционных анестетиков является сильнейшим, связанным с анестезией предиктором ПОТР, далее следуют продолжительность анестезии, послеоперационное использование опиоидов и закиси азота [8, 12].

Среди факторов риска ПОТР, ассоциированных с типом хирургического вмешательства, в нейрохирургии имеют значение зона операции (супра- или инфратенториально) и использование аутодонорской жировой ткани с целью закрытия дефекта в месте утечки ликвора в трансфеноидальной хирургии (с последним фактором связано двукратное увеличение рвоты в палате пробуждения) [24, 40]. Механизм влияния последнего фактора до конца не ясен, возможная причина – воспалительная реакция, вызываемая этой тканью, однако нельзя исключать в качестве причины утечку ликвора и более расширенный объем операции со стимуля-

цией РЦ [24]. Публикации французских и других авторов подтверждают более высокий риск ПОТР у больных, которым проводили инфратенториальную краниотомию [14, 23, 33].

В. С. Flynn et al. (2006) наблюдали значительное увеличение (в 3 раза) частоты рвоты у больных, которым устанавливали люмбальный дренаж при трансфеноидальных операциях [24]. Они также утверждают, что после удаления краниофарингиом ПОТР возникает существенно чаще по сравнению с гормонально неактивными аденомами. Это может быть связано с тем, что больные с краниофарингиомами, как правило, моложе, чем пациенты, поступающие для удаления аденом гипофиза, а также с увеличением объема операции. Хотя в той же публикации сообщается, что размер опухоли, а также проведение повторной операции не влияли на частоту ПОТР.

В исследовании С. Tan et al. показано, что микроваскулярная декомпрессия черепных нервов и удаление акустической невриномы связаны с повышенной вероятностью ПОТР по сравнению с краниотомиями, проведенными для резекций других опухолей [45]. Особенно высокий риск ПОТР у пациентов после микроваскулярной декомпрессии отмечают в ретроспективном анализе и другие авторы [42].

Резюмируя, можно сказать, что проблема ПОТР остается актуальной как для спинальной нейрохирургии [35], так и для интракраниальных вмешательств, а всех пациентов, перенесших трепанацию черепа, следует относить к высокой группе риска развития ПОТР [31].

Наконец, существует множество отдельных состояний или действий, которые могут повлиять на частоту возникновения ПОТР, но имеют противоречивую доказательную базу либо редкое упоминание в научной литературе [1–3, 15, 25, 36, 41]. В связи с этим данные аспекты оставлены за рамками настоящего обзора.

Профилактика ПОТР. Фармакологическая. J. Carlisle и С. А. Stevenson в 2006 г. провели объемный систематический анализ в соответствии с принципами доказательной медицины по всем изученным препаратам для предупреждения ПОТР. Первое издание включает 737 исследований с участием 103 237 пациентов – крупнейший на настоящий момент метаанализ по ПОТР, признанный во всем мире [17, 38, 50].

Т. Burghardt et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором пациенты, имеющие в анамнезе тошноту и рвоту, после оперативного лечения в качестве профилактики ПОТР получили 4 мг дексаметазона. Авторы не выявили изменений уровня кортизола в анализах, взятых в 1-е сут после трансфеноидальной операции [16].

Метаанализ использования антагонистов 5НТ₃-рецепторов у 448 пациентов показал значительное снижение риска рвоты в периоды через 24 и 48 ч после трепанации черепа, но не выявил ника-

кого влияния на частоту тошноты. Примечательно, что в одном из исследований профилактическое использование ондансетрона не было эффективно в предотвращении ПОР у детей после краниотомии по сравнению с плацебо [15, 39]. В большинстве исследований, напротив, доказано, что ондансетрон и трописетрон обеспечивают эффективную профилактику тошноты или рвоты по сравнению с плацебо у больных, подвергшихся краниотомии [21, 29, 34]. К примеру, при назначении ондансетрона в дозе 0,1 мг/кг у взрослых, оперированных по поводу опухолей ЗЧЯ, частота ПОТР составляет всего 10%. Авторы подчеркивают, что ондансетрон и другие средства из этой группы, за исключением палоносетрона, необходимо вводить в конце операции из-за короткого периода полувыведения [29, 50].

Существуют российские исследования по данной теме. Так, А. М. Цейтлин и др. в результате проведения двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования пришли к выводу, что риск ПОТР у детей, оперируемых по поводу опухолей ЗЧЯ, является крайне высоким, составляя 72,7%, несмотря на базовое применение препаратов с мощным противорвотным эффектом – анестетика пропофола и кортикостероида дексаметазона. Следовательно, проблема профилактики ПОТР в этой группе больных особенно актуальна. Также авторы утверждают, что применение ондансетрона в дозе 0,1 мг/кг (максимум 4 мг) на этапе наложения швов на твердую мозговую оболочку снижает риск ПОТР у таких пациентов [4].

У 258 пациентов при профилактическом интраоперационном применении единственного антиэметического средства (дроперидол или ондансетрон) не выявлено снижения частоты ПОР в палате пробуждения (7,5%) в ретроспективном когортном исследовании в трансфеноидальной хирургии, но и необходимость в назначении второго препарата с целью терапии рвоты была ниже у больных, получивших первый в операционной. У 53,1% пациентов, которым не проводили профилактику, понадобилось назначение препаратов с целью лечения ПОТР. Вторым препаратом для купирования рвоты понадобился 42,9% больных при профилактическом назначении дроперидола, а при профилактике ондансетроном – только 36,3% оперированных. Наконец, пациенты, которые получили первичную профилактику интраоперационно, с большей вероятностью потребовали назначения второго препарата, чем пациенты, которым терапия ПОТР начата в палате пробуждения (15% против 40,3%, $p = 0,001$) [24]. Авторы отмечают, что у пациентов с жировой пластикой и у больных с люмбальным дренажом интраоперационная профилактика ПОТР не снижала частоту рвоты в палате пробуждения.

Следует отметить, что использование даже антагонистов 5НТ₃-рецепторов не привело к окончательному решению проблемы ПОТР. Появляются новые группы препаратов, нацеленных на более эффективное предотвращение и лечение данного

осложнения, в частности блокаторы NK1-рецепторов. А. S. Habib et al. обнаружили, что у пациентов, перенесших краниотомию под общей анестезией, профилактическое назначение апрепитанта и дексаметазона позволило существенно снизить частоту рвоты по сравнению с больными, которым назначали ондансетрон и дексаметазон. Однако не обнаружено никаких различий между группами испытываемых по частоте и тяжести тошноты и необходимости неотложного назначения антиэметиков [27].

J. M. Fabling et al. опубликовали данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ондансетрона, дроперидола и плацебо. Они обнаружили, что эти препараты являются одинаково эффективными в профилактике тошноты после супратенториальной краниотомии. Оба препарата снижали раннюю потребность в терапии антиэметиками наполовину и значительно снижали частоту тошноты более 48-часового периода исследования. Однако, по их данным, только дроперидол значительно снижал частоту рвоты. Авторы обнаружили уменьшение тошноты в обеих группах больных в течение 24 ч, но не нашли никакой разницы при использовании противорвотных средств в группе ондансетрона и плацебо в течение этого времени. Вышеизложенные данные подтверждают большую пользу от использования ондансетрона для лечения, чем для профилактики. Исследователи показали эффективность применения до анестезии при краниотомии дроперидола в дозе 0,625 мг или ондансетрона в дозе 4 мг для профилактики ПОТР. В этой же дозе дроперидол уменьшал рвоту, не вызывая чрезмерной седации. Эффект сохранялся в течение 24 ч, что указывает на преимущество применения дроперидола с целью профилактики. Авторы рекомендуют вводить его в конце операции [22].

Стоит отметить, что руководства по проблеме профилактики ПОТР, применимые к большим нейрохирургического профиля, отсутствуют.

Нефармакологическая профилактика ПОТР. Кроме стандартных мер профилактики, широко освещаются публикации об использовании интраоперационной чрескожной электрической стимуляции акупунктурной точки P6 (рис. 2) [13]. Данная методика эффективна, в том числе и у нейрохирургических больных, что показала группа авторов на примере использования чрескожной стимуляции точки P6 в качестве дополнения к применению стандартных противорвотных средств (ондансетрон, метоклопрамид) у пациентов, перенесших супратенториальную краниотомию [49].

Актуальные схемы и принципы профилактики и лечения ПОТР у нейрохирургических больных

Основываясь на вышеописанных общих и специфических факторах риска ПОТР, Apfel et al. предлагают пациентам, наиболее подверженным риску, проводить агрессивную профилактику, включающую



Рис. 2. Поиск расположения акупунктурной точки P6
Fig. 2. Search for acupuncture P6 point

щую использование пропופола, дексаметазона, ондансетрона, отказ от ингаляционных анестетиков и высоких доз опиоидов [12, 41].

В руководстве А. М. Brambrink и J. R. Kirsch утверждается, что у нейрохирургических больных с минимальным риском тошноты и рвоты не следует проводить профилактику, ее стоит осуществлять только у пациентов со средним и высоким риском ПОТР, причем назначать следует комбинации лекарственных препаратов. Необходимо избегать использования двух препаратов из одной группы с одним механизмом действия, например метоклопрамида и домперидона. Также нельзя назначать комбинации с антагонистическим действием, такие как метоклопрамид и циклизин (циклизин антагонизирует прокинети́ческий эффект метоклопрамида). Дети с умеренным или высоким риском развития ПОТР должны получать комбинацию антагониста 5НТ₃-рецепторов и второго препарата, к примеру дексаметазона [15, 39]. Стратегия сокращения базового риска и принятие мультимодального подхода могут обеспечить успех в управлении ПОТР. В табл. 2 приведена суть данного подхода [15]. Авторы выделяют четыре, а не три степени риска ПОТР, в отличие от упрощенной шкалы риска Apfel [11].

Таблица 2. Соотношение риска и порядка действий при ПОТР у нейрохирургических больных

Table 2. Correlation of the risk and management in case of post-operative nausea and vomiting in neurosurgical patients

Риск	Порядок действий
Низкий (нет факторов риска)	Профилактика не показана
Средний (1–2 фактора риска)	Использование одного агента профилактической терапии, такого как дексаметазон, ондансетрон или дроперидол
Высокий (3–4 фактора риска)	Лечение, включающее дексаметазон плюс ондансетрон или дроперидол плюс ондансетрон
Очень высокий (более 4 факторов риска)	Лечение, включающее комбинацию антиэметиков плюс тотальную внутривенную анестезию пропופолом

В то же время нельзя не заметить, что они рекомендуют мультимодальный подход при высоком и очень высоком риске ПОТР у нейрохирургических больных, так же как авторы многочисленных исследований и руководств, упоминаемых ранее [9, 10, 25, 38] у больных без привязки к какой-либо патологии.

В источниках литературы существуют указания на то, что при нахождении в реанимационном отделении больного с тошнотой и рвотой сначала следует сосредоточиться на поддерживающей терапии, так как большинство причин ПОТР самоустраняется. Терапия должна включать лечение основной причины рвоты, коррекцию объемного дефицита и электролитных нарушений [47].

Заключение

Таким образом, проблема ПОТР является одной из самых актуальных в послеоперационном периоде, а частота встречаемости ПОТР у пациентов нейрохирургического профиля выше средних показателей по другим нозологиям. Факторы риска ПОТР настолько многообразны, что среди целого комплекса причин можно выделить отдельную категорию, характерную только для нейрохирургических больных. Пациенты с люмбальным дренажом и потерей ликвора (внутричерепной гипотензией), больные с наличием жирового трансплантата в месте закрытия утечки цереброспинальной жидкости

имеют, по данным литературы, более высокий риск ПОТР. Среди них также пациенты, подвергшиеся операциям с инфратенториальной краниотомией, в особенности при микроваскулярной декомпрессии черепных нервов и удалении акустической невриномы.

В профилактике и терапии ПОТР имеет место комплекс принципов, знать и соблюдать который должен каждый профессиональный анестезиолог. К принципам можно отнести базирование стратегии профилактики ПОТР на основе ее рисков, назначение терапии в зависимости от причины тошноты и рвоты, учитывая разнонаправленный механизм действия и точки приложения препаратов, устранение возможной причины ПОТР и коррекцию сопутствующих нарушений гомеостаза, дифференцированный подход к назначению профилактики и ранней терапии рвоты. В профилактике и лечении сегодня некоторыми авторами признается мультимодальная концепция, согласно которой с целью предотвращения ПОТР используют сразу несколько препаратов.

В современных русскоязычных изданиях тема данного обзора появляется крайне редко и отрывочно, поэтому на настоящий момент мы не можем давать практические рекомендации. Это свидетельствует о том, что проблема ПОТР у нейрохирургических больных по сравнению с другими мало упоминается несмотря на свою актуальность, а также нуждается в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маневич А. З., Михельсон В. А. Основы наркоза. – М.: Медицина, 1976. – С. 232.
2. Морган-мл. Д. Э., Мэгид С. М. Клиническая анестезиология. – М.: БИНОМ, 2012. – С. 236.
3. Никифоров Ю. В. Проблема послеоперационной тошноты и рвоты // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – Т. 5. – С. 74–77.
4. Цейтлин А. М., Сорокин В. С., Леменева Н. В. и др. Применение ондансетрона для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты у детей, оперируемых по поводу опухоли задней черепной ямки // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – Т. 3. – С. 63–64.
5. Чернокожев Х. Общая анестезия и послеоперационная рвота // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1971. – Т. 106, № 2. – С. 91–93.
6. Юревич В. М. Применение нейроплегических препаратов для профилактики и лечения рвоты во время и после наркоза // Клиническая медицина. – 1959. – Т. 37, № 11. – С. 78–82.
7. Agasti T. K. Textbook of Anesthesia for postgraduates. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Dekhi, 2011. – P. 768.
8. Apfel C. C., Heidrich F., Jukar-Rao S. et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting // Brit. J. Anaesthesia. – 2012. – Vol. 109, № 5. – P. 742–753.
9. Apfel C. C., Korttila K., Abdalla M. et al. An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2×factorial design (IMPACT). Controlled clinical trials. – 2003. – Vol. 24, № 6. – P. 736–751.
10. Apfel C. C., Korttila K., Abdalla M. et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, № 24. – P. 2441–2451.

REFERENCES

1. Manevich A.Z., Mikhelson V.A. *Osnovy narkoza*. [Basics of anesthesiology]. Moscow, Meditsina Publ., 1976, pp. 232.
2. Morgan Jr. D.E., Magid S.M. *Klinicheskaya anesteziologiya*. (Russ. Ed.: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology). Moscow, BINOM Publ., 2012, pp. 236.
3. Nikiforov Yu.V. The problem of the post-operative nausea and vomiting. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 1999, vol. 5, pp. 74–77. (In Russ.)
4. Tseytlin A.M., Sorokin V.S., Lemeneva N.V. et al. Using ondansetron for prevention of the post-operative nausea and vomiting in children having surgery due to tumors of posterior cranial fossa. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2003, vol. 3, pp. 63–64. (In Russ.)
5. Chernokozhev Kh. General anesthesia and post-operative vomiting. *Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova*, 1971, vol. 106, no. 2, pp. 91–93. (In Russ.)
6. Yurevich V.M. Using neuroplegic agents for prevention and treatment of vomiting during and after anesthesia. *Klinicheskaya Meditsina*, 1959, vol. 37, no. 11, pp. 78–82. (In Russ.)
7. Agasti T.K. Textbook of Anesthesia for postgraduates. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Dekhi, 2011. pp. 768.
8. Apfel C.C., Heidrich F., Jukar-Rao S. et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Brit. J. Anaesthesia*, 2012, vol. 109, no. 5, pp. 742–753.
9. Apfel C.C., Korttila K., Abdalla M. et al. An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2×factorial design (IMPACT). *Controlled Clinical Trials*, 2003, vol. 24, no. 6, pp. 736–751.
10. Apfel C.C., Korttila K., Abdalla M. et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 24, pp. 2441–2451.

11. Apfel C. C., Läärä E., Koivuranta M. et al. simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting conclusions from cross-validations between two centers // *J. Am. Society Anesthesiol.* – 1999. – Vol. 91, № 3. – P. 693–693.
12. Apfel C. C., Philip B. K., Cakmakaya O. S. et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? // *J. Am. Society Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 117, № 3. – P. 475–486.
13. Arnberger M., Stadelmann K., Alischer P. et al. Monitoring of meeting abstracts at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting // *J. Am. Society Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 107, № 6. – P. 903–908.
14. Audibert G., Vial V. Postoperative nausea and vomiting after neurosurgery (infratentorial and supratentorial surgery) // *Ann. francaises d'anesthesie et de reanimation.* – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 422–427.
15. Brambrink A. M., Kirsch J. R. Essentials of neurosurgical anesthesia & critical care: strategies for prevention, early detection, and successful management of perioperative complications // Springer Science & Business Media, New York, 2012. – P. 555–556, 561.
16. Burghardt T., Rotermund R., Schmidt N.-O. et al. Dexamethasone PONV prophylaxis alters the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after transsphenoidal pituitary surgery // *J. Neurosurg. Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 216–219.
17. Carlisle J., Stevenson C. A. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting // The Cochrane Library 2006 – URL: http://www.cochrane.org/CD004125/ANAEETH_drugs-preventing-nausea-and-vomiting-after-surgery
18. Darkow T., Gora-Harper M. L., Goulson D. T. et al. Impact of antiemetic selection on postoperative nausea and vomiting and patient satisfaction // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 540–548.
19. Eberhart L. H., Geldner G., Kranke P. et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients // *Anesthesia & Analgesia.* – 2004. – Vol. 99, № 6. – P. 1630–1637.
20. Erdem A. F., Yoruk O., Silbir F. et al. Tropisetron plus subhypnotic propofol infusion is more effective than tropisetron alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy // *Anaest. Intens. Care.* – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 54–59.
21. Fabling J. M., Gan T. J., El-Moalem H. E. et al. A randomized, double-blind comparison of ondansetron versus placebo for prevention of nausea and vomiting after infratentorial craniotomy // *J. Neurosurgical Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 102–107.
22. Fabling J. M., Gan T. J., El-Moalem H. E. et al. A randomized, double-blinded comparison of ondansetron, droperidol, and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy // *Anesthesia & Analgesia.* – 2000. – Vol. 91, № 2. – P. 358–361.
23. Fabling J. M., Gan T. J., Guy J. et al. Postoperative nausea and vomiting: a retrospective analysis in patients undergoing elective craniotomy // *J. Neurosurgical Anesthesiology.* – 1997. – Vol. 9, № 4. – P. 308–312.
24. Flynn B. C., Nemergut E. C. Postoperative nausea and vomiting and pain after transsphenoidal surgery: a review of 877 patients // *Anesthesia & Analgesia.* – 2006. – Vol. 103, № 1. – P. 162–167.
25. Gan T. J., Diemunsch P., Habib A. S. et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting // *Anesthesia & Analgesia.* – 2014. – Vol. 118, № 1. – P. 85–113.
26. Gan T. J., Glass P. S., Howell S. et al. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea // *J. Am. Society Anesthesiologists.* – 1997. – Vol. 87, № 4. – P. 779–784.
27. Habib A. S., Keifer J. C., Borel C. O. et al. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy // *Anesthesia & Analgesia.* – 2011. – Vol. 112, № 4. – P. 813–818.
28. Horn C. C., Wallisch W. J., Homanics G. E. et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting // *Europ. J. Pharmacology.* – 2014. – Vol. 722. – P. 55–66.
29. Kathirvel S., Dash H., Bhatia A. et al. Effect of prophylactic ondansetron on postoperative nausea and vomiting after elective craniotomy // *J. Neurosurgical Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 13, № 3. – P. 207–212.
30. Kranke P., Eberhart L. H. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting // *Europ. J. Anaesthesiology.* – 2011. – Vol. 28, № 11. – P. 758–765.
31. Latz B., Mordhorst C., Kerz T. et al. Postoperative nausea and vomiting in patients after craniotomy: incidence and risk factors: clinical article // *J. Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 114, № 2. – P. 491–496.
11. Apfel C.C., Läärä E., Koivuranta M. et al. simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting conclusions from cross-validations between two centers. *J. Am. Society Anesthesiol.*, 1999, vol. 91, no. 3, pp. 693-693.
12. Apfel C.C., Philip B.K., Cakmakaya O.S. et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *J. Am. Society Anesthesiol.*, 2012, vol. 117, no. 3, pp. 475-486.
13. Arnberger M., Stadelmann K., Alischer P. et al. Monitoring of meeting abstracts at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *J. Am. Society Anesthesiol.*, 2007, vol. 107, no. 6, pp. 903-908.
14. Audibert G., Vial V. Postoperative nausea and vomiting after neurosurgery (infratentorial and supratentorial surgery). *Ann. Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, 2004, vol. 23, no. 4, pp. 422-427.
15. Brambrink A.M., Kirsch J.R. Essentials of neurosurgical anesthesia & critical care: strategies for prevention, early detection, and successful management of perioperative complications. *Springer Science & Business Media*, New York, 2012, pp. 555–556, 561.
16. Burghardt T., Rotermund R., Schmidt N.-O. et al. Dexamethasone PONV prophylaxis alters the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after transsphenoidal pituitary surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiology*, 2014, vol. 26, no. 3, pp. 216-219.
17. Carlisle J., Stevenson C.A. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. The Cochrane Library 2006 – URL: http://www.cochrane.org/CD004125/ANAEETH_drugs-preventing-nausea-and-vomiting-after-surgery
18. Darkow T., Gora-Harper M.L., Goulson D.T. et al. Impact of antiemetic selection on postoperative nausea and vomiting and patient satisfaction. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2001, vol. 21, no. 5, pp. 540-548.
19. Eberhart L.H., Geldner G., Kranke P. et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2004, vol. 99, no. 6, pp. 1630-1637.
20. Erdem A.F., Yoruk O., Silbir F. et al. Tropisetron plus subhypnotic propofol infusion is more effective than tropisetron alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy. *Anaest. Intens. Care*, 2009, vol. 37, no. 1, pp. 54-59.
21. Fabling J.M., Gan T.J., El-Moalem H.E. et al. A randomized, double-blind comparison of ondansetron versus placebo for prevention of nausea and vomiting after infratentorial craniotomy. *J. Neurosurgical Anesthesiology*, 2002, vol. 14, no. 2, pp. 102-107.
22. Fabling J.M., Gan T.J., El-Moalem H.E. et al. A randomized, double-blinded comparison of ondansetron, droperidol, and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *Anesthesia & Analgesia*, 2000, vol. 91, no. 2, pp. 358-361.
23. Fabling J.M., Gan T.J., Guy J. et al. Postoperative nausea and vomiting: a retrospective analysis in patients undergoing elective craniotomy. *J. Neurosurgical Anesthesiology*, 1997, vol. 9, no. 4, pp. 308-312.
24. Flynn B.C., Nemergut E.C. Postoperative nausea and vomiting and pain after transsphenoidal surgery: a review of 877 patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2006, vol. 103, no. 1, pp. 162-167.
25. Gan T.J., Diemunsch P., Habib A.S. et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, 2014, vol. 118, no. 1, pp. 85-113.
26. Gan T.J., Glass P.S., Howell S. et al. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *J. Am. Society Anesthesiologists*, 1997, vol. 87, no. 4, pp. 779-784.
27. Habib A.S., Keifer J.C., Borel C.O. et al. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesthesia & Analgesia*, 2011, vol. 112, no. 4, pp. 813-818.
28. Horn C.C., Wallisch W.J., Homanics G.E. et al. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Europ. J. Pharmacology*, 2014, vol. 722, pp. 55-66.
29. Kathirvel S., Dash H., Bhatia A. et al. Effect of prophylactic ondansetron on postoperative nausea and vomiting after elective craniotomy. *J. Neurosurgical Anesthesiology*, 2001, vol. 13, no. 3, pp. 207-212.
30. Kranke P., Eberhart L.H. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Europ. J. Anaesthesiology*, 2011, vol. 28, no. 11, pp. 758-765.
31. Latz B., Mordhorst C., Kerz T. et al. Postoperative nausea and vomiting in patients after craniotomy: incidence and risk factors: clinical article. *J. Neurosurgery*, 2011, vol. 114, no. 2, pp. 491-496.

32. Lee K. The Neuro ICU Book. MC Graw Hill, New York, 2012. – P. 443.
33. Leslie K., Williams D. L. Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients // *Curr. Opin. Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 18, № 5. – P. 461–465.
34. Madenoglu H., Yildiz K., Dogru K. et al. Randomized, double-blinded comparison of tropisetron and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy // *J. Neurosur. Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 15, № 2. – P. 82–86.
35. Manninen P. H., Raman S. K., Boyle K. et al. Early postoperative complications following neurosurgical procedures // *Canad. J. Anesthesia*. – 1999. – Vol. 46, № 1. – P. 7–14.
36. Matta B. F., Menon D. K., Smith M. Core topics in neuroanaesthesia and neurointensive care // Cambridge University Press, New York. – 2011. – P. 313.
37. McLain R. F., Kalfas I., Bell G. R. et al. Comparison of spinal and general anesthesia in lumbar laminectomy surgery: a case-controlled analysis of 400 patients // *J. Neurosurgery: Spine*. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 17–22.
38. Miller R. D., Eriksson L. I., Fleisher L. A. et al. Miller's anesthesia. Elsevier Health Sciences, 2014. – P. 2949–2976.
39. Neufeld S. M., Newburn-Cook C. V. The efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: a meta-analysis // *J. Neurosur. Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 10–17.
40. Neufeld S. M., Newburn-Cook C. V. What are the risk factors for nausea and vomiting after neurosurgery? A systematic review // *Can. J. Neurosci Nurs.* – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 23–33.
41. Ruskin K. J., Rosenbaum S. H., Rampil I. J. Fundamentals of neuroanesthesia: a physiologic approach to clinical practice. Oxford University Press, New York, 2014. – P. 65, 167–168, 206.
42. Sato K., Sai S., Adachi T. Is microvascular decompression surgery a high risk for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy? // *J. Anesthesia*. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 725–730.
43. Sinclair D. R., Chung F., Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? // *Survey of Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 44, № 1. – P. 3–4.
44. Skolnik A., Gan T. J. Update on the management of postoperative nausea and vomiting // *Curr. Opin. Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 27, № 6. – P. 605–609.
45. Tan C., Ries C. R., Mayson K. et al. Indication for surgery and the risk of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: a case-control study // *J. Neurosur. Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 325–330.
46. Team A. S. ASPAN'S evidence-based clinical practice guideline for the prevention and/or management of PONV/PDND // *Journal of perianesthesia nursing: official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses/American Society of PeriAnesthesia Nurses*. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 230–250.
47. Torbey M. T. Neurocritical care // Cambridge University Press, New York, 2010. – P. 374.
48. Wallenborn J., Rudolph C., Gelbrich G. et al. The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery // *J. Clin. Anesthesia*. – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 180–185.
49. Wang X.-Q., Yu J.-L., Du Z.-Y. et al. Electroacupoint stimulation for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing supratentorial craniotomy // *J. Neurosur. Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 128–131.
50. Wiesmann T., Kranke P., Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting—a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 1069–1077.
32. Lee K. The Neuro ICU Book. MC Graw Hill, New York, 2012. pp. 443.
33. Leslie K., Williams D.L. Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients. *Curr. Opin. Anesthesiology*, 2005, vol. 18, no. 5, pp. 461–465.
34. Madenoglu H., Yildiz K., Dogru K. et al. Randomized, double-blinded comparison of tropisetron and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *J. Neurosur. Anesthesiology*, 2003, vol. 15, no. 2, pp. 82–86.
35. Manninen P.H., Raman S.K., Boyle K. et al. Early postoperative complications following neurosurgical procedures. *Canad. J. Anesthesia*, 1999, vol. 46, no. 1, pp. 7–14.
36. Matta B.F., Menon D.K., Smith M. Core topics in neuroanaesthesia and neurointensive care. *Cambridge University Press, New York*. 2011, pp. 313.
37. McLain R.F., Kalfas I., Bell G.R. et al. Comparison of spinal and general anesthesia in lumbar laminectomy surgery: a case-controlled analysis of 400 patients. *J. Neurosurgery: Spine*, 2005, vol. 2, no. 1, pp. 17–22.
38. Miller R.D., Eriksson L.I., Fleisher L.A. et al. Miller's anesthesia. Elsevier Health Sciences, 2014, pp. 2949–2976.
39. Neufeld S.M., Newburn-Cook C.V. The efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: a meta-analysis. *J. Neurosur. Anesthesiology*, 2007, vol. 19, no. 1, pp. 10–17.
40. Neufeld S.M., Newburn-Cook C.V. What are the risk factors for nausea and vomiting after neurosurgery? A systematic review. *Can. J. Neurosci Nurs.*, 2008, vol. 30, no. 1, pp. 23–33.
41. Ruskin K.J., Rosenbaum S.H., Rampil I.J. Fundamentals of neuroanesthesia: a physiologic approach to clinical practice. Oxford University Press, New York, 2014, pp. 65, 167–168, 206.
42. Sato K., Sai S., Adachi T. Is microvascular decompression surgery a high risk for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy? *J. Anesthesia*, 2013, vol. 27, no. 5, pp. 725–730.
43. Sinclair D.R., Chung F., Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Survey of Anesthesiology*, 2000, vol. 44, no. 1, pp. 3–4.
44. Skolnik A., Gan T.J. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Curr. Opin. Anesthesiology*, 2014, vol. 27, no. 6, pp. 605–609.
45. Tan C., Ries C.R., Mayson K. et al. Indication for surgery and the risk of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: a case-control study. *J. Neurosur. Anesthesiology*, 2012, vol. 24, no. 4, pp. 325–330.
46. Team A.S. ASPAN'S evidence-based clinical practice guideline for the prevention and/or management of PONV/PDND. *Journal of perianesthesia nursing: official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses/American Society of PeriAnesthesia Nurses*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 230–250.
47. Torbey M.T. Neurocritical care. *Cambridge University Press, New York*, 2010, pp. 374.
48. Wallenborn J., Rudolph C., Gelbrich G. et al. The impact of isoflurane, desflurane, or sevoflurane on the frequency and severity of postoperative nausea and vomiting after lumbar disc surgery. *J. Clin. Anesthesia*, 2007, vol. 19, no. 3, pp. 180–185.
49. Wang X.-Q., Yu J.-L., Du Z.-Y. et al. Electroacupoint stimulation for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing supratentorial craniotomy. *J. Neurosur. Anesthesiology*, 2010, vol. 22, no. 2, pp. 128–131.
50. Wiesmann T., Kranke P., Eberhart L. Postoperative nausea and vomiting—a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2015, vol. 16, no. 7, pp. 1069–1077.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГАУ «Национальный научно-практический центр
нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16.

Клюкин Михаил Игоревич

аспирант отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: mklyukin@nsi.ru

Куликов Александр Сергеевич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения анестезиологии-реанимации.
E-mail: akulikov@nsi.ru

Лубнин Андрей Юрьевич

профессор, доктор медицинских наук, заведующий
отделением анестезиологии-реанимации.
E-mail: lubnin@nsi.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Burdenko National Research Center of Neurosurgery,
16, 4th Tverskaya-Yamskaya St.,
Moscow, 125047.

Mikhail I. Klyukin

Post Graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care
Department.
Email: mklyukin@nsi.ru

Aleksandr S. Kulikov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: akulikov@nsi.ru

Andrey Yu. Lubnin

Professor, Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: lubnin@nsi.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА (часть 2)

А. А. ЗАДВОРНОВ¹, А. В. ГОЛОМИДОВ¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ²

¹ГАОУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия

²ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

В статье приведены современные представления о физиологии церебрального жидкостного обмена и патофизиологии отека головного мозга. Первая часть статьи была посвящена описанию механизмов обмена жидкости и электролитов в норме, во второй части дано описание патофизиологических аспектов развития отека головного мозга, протекающего в несколько стадий. Первой стадией является цитотоксический отек, представляющий собой форму перераспределения жидкости между пространствами. Возникающий вслед за этим дефицит натрия в интерстиции приводит к развитию второй стадии – ионного отека, характеризующегося только функциональным нарушением гематоэнцефалического барьера. Последующее анатомическое нарушение гематоэнцефалического барьера приводит к развитию вазогенного отека и переходу к стадии геморрагического преобразования. Понимание механизмов развития отека головного мозга открывает новые перспективы для коррекции данного состояния.

Ключевые слова: отек головного мозга, молекулярные механизмы, лечение отека головного мозга

Для цитирования: Задворнов А. А., Голомидов А. В., Григорьев Е. В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 52-60. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-52-60

CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF CEREBRAL EDEMA (part 2)

A. A. ZADVORNOV¹, A. V. GOLOMIDOV¹, E. V. GRIGORIEV²

¹Regional Pediatric Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

²Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo, Russia

The article gives the updated understanding of the physiology of cerebral fluid exchange and pathophysiology of cerebral edema. The first part of the article has been devoted to a description of the mechanisms of fluid and electrolyte exchange in health and the second part describes pathophysiological aspects of cerebral edema development, going through certain stages. A cytotoxic edema is the first stage when fluid is redistributed between spaces. It is followed by the sodium deficiency in the interstitium resulting in the development of the second stage - an ionic edema characterized only by functional disorders of hematoencephalic barrier. The consequent anatomic disorder of hematoencephalic barrier results in the development of a vasogenic edema and transfer to the stage of hemorrhagic transformation. Understanding the mechanism of the brain edema development provides new prospectives of the management of this state.

Key words: cerebral edema, molecular mechanisms, management of cerebral edema

For citations: Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 52-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-52-60

Отек головного мозга (ОГМ) является одной из морфологических форм острого повреждения центральной нервной системы (ЦНС), проявляется накоплением жидкости в интерстиции и увеличением объема ткани мозга.

Данная форма поражения ЦНС впервые описана в середине – конце 1700-х годов в виде варианта увеличения объема ткани головного мозга, не сопровождающегося вентрикулодилатацией [41]. В начале 1800-х годов Александр Монро и Джордж Келли сформулировали концепцию, описывающую зависимость объема внутричерепного содержимого от баланса притекающей и оттекающей из черепа жидкости, что частично объясняло генез ОГМ [21]. В начале XX в. было дано описание неоднородности морфологических проявлений ОГМ, который стали подразделять на «влажную» и «сухую» формы, именуя их набуханием ("brain swelling") и отеком ("cerebral oedema") соответственно [28]. Близкое к современной классификации разделение ОГМ на «цитотоксический», характеризующийся увеличением объема нейронов и нейроглии, и «вазогенный», вызванный увеличением объема интерстиция, было

предложено в 1967 г. на основании микроструктурных изменений, выявленных при проведении электронной микроскопии [18]. Данная концепция сохранилась до настоящего времени, являясь основой современной классификации ОГМ.

Исследовательские данные показали, что в первые минуты после перенесенного нейронального повреждения развивается цитотоксический отек, к которому спустя время присоединяется дисфункция эпителия капилляров ОГМ с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве [23, 34, 35, 39]. Эндотелиальная дисфункция протекает в несколько стадий, сопровождающихся сначала функциональной (ионный отек), а затем и анатомической (вазогенный отек и геморрагическое преобразование) недостаточностью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (рис. 1). Основным негативным следствием эпителиальной дисфункции является грубое нарушение гомеостаза интерстициального пространства, зачастую не совместимое с жизнедеятельностью нейроцитов.

В результате накопления жидкости в интерстиции мозга происходит увеличение его объема с раз-



Рис. 1. Стадии эндотелиальной дисфункции при развитии отека головного мозга
Fig. 1. Stages of endothelium dysfunction when a cerebral edema develops

витием масс-эффекта, что в условиях ригидного черепа сопровождается развитием внутричерепной гипертензии. Внутричерепная гипертензия, в соответствии с концепцией Монро – Келли, ведет к снижению внутрисосудистого (самого уязвимого) жидкостного компонента и прогрессированию ишемии мозга. В случае развития тяжелой внутричерепной гипертензии масс-эффект приводит к смещению его структур с ущемлением стволовых отделов в наметах мозжечка с нарушением функции жизненно важных центров.

Цитотоксический отек

Первый вид отека, цитотоксический (отек-набухание), развивается в первые минуты после повреждения ткани головного мозга и характеризуется увеличением объема нейроцитов и клеток нейроглии, в первую очередь астроцитов. Известно, что астроциты – единственные клетки ЦНС, способные быстро изменить объем [35]. Учитывая 20-кратное преобладание численности астроцитов над нейроцитами, за развитие цитотоксического отека в первую очередь ответственны увеличение объема и удлинение отростков астроцитов. Это явление также называется реактивным астроглиозом.

Отличительной особенностью данной стадии является отсутствие анатомического и функционального нарушения ГЭБ. Однако при развитии этой стадии формируются условия, в первую очередь в виде снижения концентрации интерстициального натрия, способствующие развитию последующих стадий ОГМ.

В основе патогенеза цитотоксического отека лежит внутриклеточное накопление осмотически активных веществ, которые по градиенту осмолярности способствуют перемещению воды из интерстиция во внутриклеточное пространство. К осмотически активным агентам относят ионы натрия, калия, хлора и молекулы глутамата.

Основным осмотическим первичным агентом является натрий, в физиологических условиях элиминирующийся из клетки посредством Na-K-АТФ-азы. В условиях энергодифицита активность данной транспортной системы резко снижается и натрий накапливается внутри клеток мозга (рис. 2).

Кроме угнетения Na-K-АТФ-азы, в накоплении ионов натрия участвует Na-K-2Cl-котранспортер

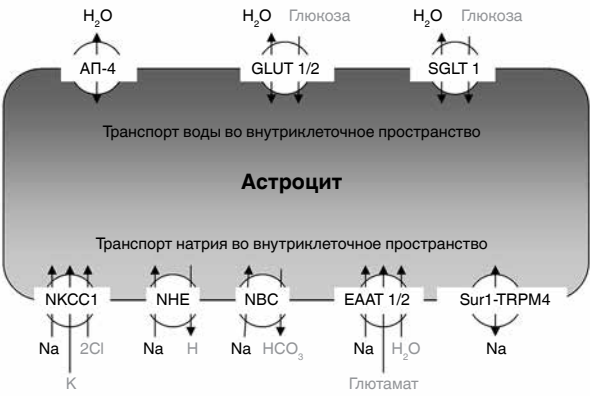


Рис. 2. Системы транспорта натрия и воды внутрь клетки цитотоксической стадии отека головного мозга
Fig. 2. Systems of sodium and water transportation inside the cell during a cytotoxic stage of brain edema

(NKCC1), который в физиологических условиях представлен на мембране астроцитов всех областей головного мозга [5]. Кроме того, после перенесенной ишемии или в условиях острой печеночной недостаточности активность NKCC1 резко возрастает ввиду фосфорилирования и увеличения его экспрессии на мембране астроцитов [5, 35]. В результате проведения экспериментальных работ выявили развитие NKCC1-зависимого отека астроцитов в условиях накопления внеклеточного калия, а также установили, что использование ингибиторов NKCC1 приводит к уменьшению проявления ОГМ [24, 44]. Аналогичным образом исследования NKCC1-нулевых мышей показали их большую резистентность к развитию постгипоксического ОГМ [5].

Также за развитие ОГМ может быть ответственен канал моновалентных катионов SUR1-TRPM4, *de novo* синтезирующийся в ответ на нейрональное повреждение. В физиологических условиях на мембране астроцитов представлен катионный канал с транзитным рецепторным потенциалом (Transient receptor potential cation channel subfamily M member 4) TRPM4, осуществляющий трансмембранный транспорт, в том числе ионов натрия. В условиях нейронального повреждения происходит активный синтез рецептора сульфанилмочевин (SUR1), который, присоединяясь к TRPM4, усиливает его активность в разы [20]. Имеющиеся экспериментальные данные показывают, что ингибирование SUR1-TRPM4 предотвращает развитие ОГМ [31].

Гипоксия сопровождается накоплением лактата с развитием внутриклеточного ацидоза. В разрешении ацидоза принимают участие две транспортные системы, активность которых также сопровождается поступлением натрия в клетку. К первой относится Na-H-обменный насос NHE, обменивающий внутриклеточные ионы H⁺ на внеклеточный натрий. Ко второй относится Na-HCO₃-котранспортер NBCe, осуществляющий котранспорт ионов Na и бикарбоната внутрь клетки [34, 35]. В результате

экспериментальных работ выявили снижение выраженности ОГМ при ингибировании NHE у лабораторных мышей [9, 37].

В фазу реперфузии, при купировании энергодиффицита, преобладающим механизмом цитотоксического отека является активизация функции астроцитов, обеспечивающей поддержание оптимального состава интерстициальной жидкости и, в частности, содержания в ней глутамата и калия. Санационная функция астроцитов критична для выживания нейроцитов, особенно в острой стадии повреждения ЦНС. Длительное же неблагоприятное воздействие на ЦНС приводит к декомпенсации функции астроцитов, их функциональной несостоятельности и потери целостности нейроваскулярной единицы.

Глутамат интерстициальной жидкости в физиологических условиях поддерживается на уровне 10 ммоль/л, а в условиях нейронального повреждения, вследствие синаптического высвобождения и нейронального лизиса, его концентрация возрастает более чем до 200 ммоль/л. Известно, что отек астроцитов развивается при достижении концентрации внеклеточного глутамата в интервале 5–50 ммоль/л. За внутриклеточный транспорт глутамата с котранспортом ионов натрия и воды ответственны транспортеры возбуждающих аминокислот 1-го (EAAT1) и 2-го (EAAT2) типов, которые в физиологических условиях представлены на мембране астроцитов зрелого мозга [15]. Также экстракеллюлярный глутамат активирует глутаминовые рецепторы, активирующие транспортеры NKCC1, что увеличивает проницаемость мембраны астроцитов для натрия. Экспериментальные данные показали редукцию глутамат-опосредованного отека клеток при удалении внеклеточного натрия и хлора, а также при использовании ингибиторов NKCC1 [36].

После перенесенной гипоксии в результате нарушения обратного захвата в интерстициальном пространстве происходит накопление калия до 60 ммоль/л, что также активирует NKCC1 в нейронах и астроцитах [36]. Элиминация калия из интерстициального пространства также является одной из функций астроцитов и осуществляется также Na-K-2Cl-котранспортером NKCC1 [34, 35]. В настоящий момент неясно, что первично активирует NKCC1. Имеются предположения, что первичным пусковым моментом является именно накопление внеклеточного калия [35].

Вслед за формированием осмотического градиента в астроцит начинает устремляться вода, движение которой осуществляется тремя основными механизмами: простой диффузией, трансмембранными водными каналами и посредством симпорта через котранспортные мембранные протеины. Простая диффузия через липидный слой имеет небольшую значимость ввиду своей низкой емкости. Трансмембранные водные каналы легкопроницаемы для воды, которая движется в одну из сторон по градиенту осмолярности. К представителям таких

каналов относятся семейство аквапоринов (АП), а также ряд транспортных мембранных белков, таких как SGLT1, GLUT1 и GLUT2.

Каналы аквапорина-4 (АП-4), в норме полярно экспрессированные на эндотелиально-ориентированной плазмолемме астроцитов, в условиях нейронального повреждения претерпевают ряд изменений, приводящих к увеличению потока воды внутрь клетки [29, 42]. Во-первых, в патологических условиях наблюдается увеличение экспрессии АП-4 на мембране активизирующихся астроцитов, вероятно, за счет активизации их синтеза [42]. Исследования показывают очень высокую, оцениваемую в секунды и минуты, скорость изменения активности АП после перенесенного повреждения нейрональной ткани [27]. Во-вторых, ввиду нарушения синтеза α -синтрофина наблюдается нарушение полярности расположения АП-4 с их миграцией на прочие участки плазмолеммы астроцита, что, возможно, является механизмом предотвращения избыточного поступления воды из кровотока [19]. Эксперимент на α -синтрофин-нулевых мышах выявил снижение экспрессии АП-4 на мембране астроцита и меньшую степень цитотоксического отека после перенесенной ишемии [1]. Альтернативной теорией нарушения полярности АП на мембране астроцитов может послужить важная роль АП-4 в постстрессорном изменении морфологии, миграции и делении астроцитов, важном для выживания нейроцитов [30]. В этих условиях перераспределение АП-4 на мембране астроцита является значимым адаптационным механизмом.

Важность АП в развитии цитотоксического отека доказывает ряд экспериментальных работ, выявивших снижение водной проницаемости плазмолеммы астроцита в 5–7 раз у АП-4-нулевой популяции мышей [32], уменьшение отека при ингибировании АП-4 или у АП-4-нулевой популяции мышей [13, 25]. Кроме того, известно, что избыточная экспрессия АП у мышей приводит к ускорению развития цитотоксического ОГМ после перенесенной гипоксии [45].

Развитие цитотоксического отека не ведет к увеличению объема ткани мозга и внутричерепной гипертензии ввиду того, что является, по сути, формой перераспределения электролитов и воды между жидкостными пространствами без накопления последней внутри пространства черепа. Однако за счет формирования дефицита натрия в интерстициальном пространстве создается движущая сила для перемещения натрия и воды из внутрисосудистого пространства с формированием последующих стадий церебрального отека. Это сформировало новую парадигму отека мозга, главным условием развития которого является наличие перфузии для снабжения электролитами и жидкостью, и рассматривает его как форму реперфузионного повреждения.

Важность перфузии поврежденной нейрональной ткани в формировании последующих стадий отека мозга подтверждает ряд работ, показывающих,

что в зоне ишемического ядра, лишенного перфузии, преобладает цитотоксическая форма отека, не сопровождающаяся отеком ткани мозга. В области же пенумбры и интактной ткани, окружающей очаг повреждения, отек ткани мозга развивается вследствие накопления жидкости в интерстициальном пространстве [39]. Экспериментальные модели реперфузии также показывают важность наличия перфузии пораженных участков для развития истинного ОГМ [2].

Ионный отек

Фаза ионного отека представляет собой функциональное нарушение проницаемости анатомически сохранного ГЭБ (рис. 2). Фаза ионного отека характеризуется сохранностью межклеточных плотных контактов (МПК) сосудистого эпителия, исключаящей парацеллюлярный транспорт макромолекул, и, в первую очередь, белков из крови в интерстиций. Отек в эту фазу формируется за счет трансэпителиального потока натрия из сосудистого пространства, вместе с которым для сохранения электронейтральности перемещаются ионы хлора, а для сохранения осмонейтральности – вода (рис. 3).

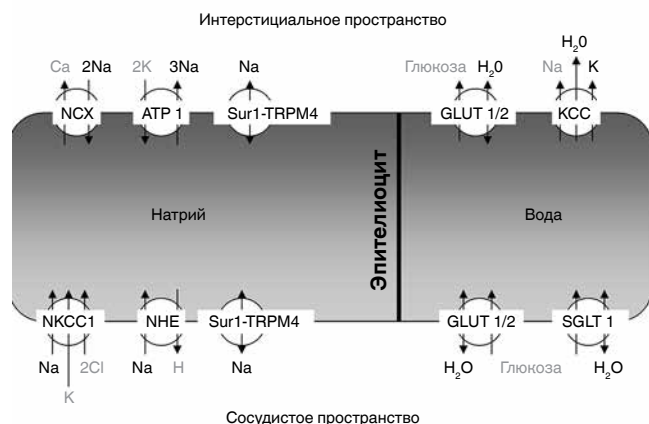


Рис. 3. Системы транспорта натрия и воды через эпителиоциты ионной стадии отека головного мозга

Fig. 3. Systems of sodium and water transportation through epithelial cells during an ionic stage of cerebral edema

Для преодоления эпителиоцита натрий пересекает люминальную и аблюминальную мембрану, каждая из которых имеет свои транспортные системы. На люминальной мембране эпителиоцита основной транспорт натрия осуществляет Na-K-Cl-котранспортер NKCC1, активность которого в условиях ишемии повышается, ингибирование которого в экспериментальных условиях предотвращает развитие ионного отека [44]. Еще одним механизмом захвата натрия эпителиоцитами является ацидоз-зависимая активизация Na-H-обменного насоса NHE1, осуществляющего антипорт внутриклеточного водорода и натрия, и применение ингибиторов которого снижает проявления ионного отека [37].

Выделение натрия на аблюминальной мембране эпителиоцита осуществляет АТФ-зависимый транспортер Na-K-АТФ-аза, однако в условиях постгипоксического энергодифицита его транспортная роль существенно снижается. В этих условиях роль переносчиков натрия начинает играть Na-Ca-обменный насос, в норме экспрессированный на аблюминальной мембране. Также выявлено, что в условиях церебрального повреждения на люминальной и аблюминальной мембране эпителиоцита активируется экспрессия Sur1-Trpm4-канала, осуществляющего транспорт натрия в обоих направлениях.

Ввиду отсутствия АП на эпителиоцитах транспорт воды осуществляется преимущественно путем котранспорта. На люминальной мембране он осуществляется NKCC1-каналом и KCC-каналом на аблюминальной мембране. Также известно, что трансмембранные транспортеры глюкозы, в частности GLUT1, GLUT2 (расположены как на люминальной, так и на аблюминальной мембранах), SGLT1 (расположен только на люминальной мембране), могут функционировать как водные каналы. При этом трансмембранное движение воды не зависит от потока глюкозы [8, 34]. Несмотря на более низкую водную проницаемость этих транспортных систем, их значимость поддерживается более высокой экспрессией на плазмолемме эпителиоцита. Также транспорт воды в интерстициальное пространство может осуществляться путем транцитоза. Имеются данные о посттравматическом увеличении в капиллярах головного мозга аблюминально ориентированных эндоцитозных пузырьков, захватывающих содержимое сосудистого пространства и переносящих их в интерстициальное. Данный вид транспорта позволяет переносить не только воду и электролиты, но и крупные молекулы, в первую очередь белки. В более поздний период пузырьки меняют направление на люминальное, что позволяет предположить роль данного транспорта в разрешении ОГМ [3].

Открытие глимфатической системы позволило предположить ее важную роль в патогенезе ОГМ. Имеющиеся в настоящий момент данные не подтверждают существенную роль параваскулярного транспорта в развитии ОГМ, однако при этом не исключается важность глимфатической системы в его разрешении [39].

Вазогенный отек

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции с ретракцией и округлением эпителиоцитов сопровождается разрушением МПК с формированием парацеллюлярных пространств. Это приводит к формированию парацеллюлярного транспорта жидкости и растворенных в нем веществ, в том числе и протеинов (рис. 1). При этом в стадии вазогенного отека межклеточные пространства имеют размеры, не пропускающие форменные элементы крови в интерстициальные пространства, что является

важным отличием от последней стадии ОГМ – геморрагического преобразования. Вазогенный отек сопровождается грубым нарушением гомеостаза интерстициального пространства, ведущим к нарушению жизнедеятельности нейронов.

Причина, механизм и физиологическая роль развития ретракции и деформации эпителиоцита не совсем ясны. Запускающими факторами могут являться воздействие тромбина, производных арахидоновой кислоты, возбуждающих нейротрансмиттеров, брадикинина, гистамина и свободных радикалов [19, 34].

Сама по себе ретракция эпителиоцитов не сопровождается разрушением МПК, для этого необходимо воздействие ряда факторов. Одним из таких факторов является васкулоэндотелиальный фактор роста, активация которого приводит к снижению синтеза белков МПК [10], воздействие которого в раннюю фазу нейронального повреждения усиливает ОГМ [26]. Интересно, что его воздействие в позднюю стадию приводит к улучшению неврологического исхода у мышей за счет активации ангиогенеза зоны пенумбры. Также ингибировать синтез протеинов МПК могут моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 [33], ангиопоэтин-1 и -2 [23], а также интерлейкин-1 β и оксид азота [43]. Также причиной нарушения структуры МПК может быть дисфункция астроцитов, играющих важную роль в его формировании [38].

Кроме ингибирования синтеза протеинов, вероятно, имеется и разрушение белков МПК и базальной мембраны. Известно, что после церебрального повреждения происходит активация матричных металлопротеиназ (ММП), разрушающих протеины МПК и БМ [11], а использование ингибиторов ММП приводит к регрессу ОГМ [46]. Физиологическая роль ретракции эндотелиоцитов и разрушения их МПК заключается, возможно, в формировании условий для миграции лейкоцитов в паренхиму для очищения ткани от некротизированных элементов, что важно для разрешения ОГМ.

Существует также альтернативная теория вазогенной ОГМ, рассматривающая его как течение параваскулита, сопровождающегося воспалительно-опосредованным открытием ГЭБ. Эта воспалительная теория частично объясняет эффективность противовоспалительной терапии для купирования ОГМ, выявленную в ряде экспериментальных работ [39].

С учетом уравнения Старлинга вазогенный отек характеризуется присоединением к осмотическому гидростатического компонента, что в перспективе может иметь важное клиническое значение. Известно, что для поддержания перфузии мозга необходимо поддерживать адекватное церебральное перфузионное давление. Но при этом избыточное перфузионное давление может носить негативный характер за счет нарастания потока жидкости в интерстициальное пространство, что приводит к прогрессированию отека мозга [7]. Эту же точку

зрения подтверждают и наблюдения, что ранняя декомпрессионная краниотомия, выполненная в фазу ионного отека, имеет благоприятное влияние, так как снижение паренхиматозного гидростатического давления не приведет к нарастанию потока жидкости в интерстициальное пространство [22]. Поздняя же декомпрессионная краниотомия, выполненная в фазу вазогенного отека, может привести к прогрессированию ОГМ [17].

Геморрагическое преобразование

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции сопровождается некрозом эпителиоцитов с увеличением межклеточного пространства до размеров, достаточных для прохождения клеток крови, и в первую очередь эритроцитов, что приводит к геморрагическому пропитыванию ткани мозга (рис. 1). Геморрагическое пропитывание ведет к тяжелому нарушению гомеостаза интерстициального пространства, не совместимого с жизнью нейроцитов, и развитию геморрагического некроза. В формировании геморрагического преобразования играют роль те же механизмы, что и при развитии вазогенного отека. Однако, вероятно, имеется ряд дополнительных малоизученных механизмов, ведущих к гибели эпителиоцитов и полному анатомическому разрушению ГЭБ. Известно, что гибели эндотелиоцитов могут способствовать избыточная экспрессия Sur1-TRPM4 [12], полное разрушение базальной мембраны, свободнорадикальное повреждение и воспалительные изменения эпителия [14]. Кроме того, данный отек может случиться и первично после тяжелого механического повреждения ткани головного мозга.

Фаза геморрагического преобразования является самым тяжелым проявлением ОГМ и ассоциирована с более тяжелым исходом у данных пациентов.

Разрешение отека головного мозга

Механизмы разрешения ОГМ до конца не изучены. Вероятнее всего, оно достигается восстановлением целостности ГЭБ и удалением избыточной жидкости из интерстициального и внутриклеточных секторов головного мозга. Регенерация ГЭБ требует восстановления доставки кислорода и нутриентов, а также участия клеток, являющихся предшественниками эпителиоцитов капиллярной сети. Удаление носителей осмолярности и воды из интерстиция может осуществляться тремя путями: в сосудистое русло через ГЭБ, через эпендиму в желудочковую систему и посредством параваскулярного транспорта в субарахноидальное пространство. Важность каждого из путей элиминации в настоящий момент не совсем ясна. Элиминация воды через эпендиму, вероятно, имеет низкую емкость ввиду малой площади обмена. Традиционно основным путем удаления воды считается его обратный

перенос через ГЭБ, однако с открытием глимфатической системы его значение в резорбции жидкости пересматривается [39]. Механизмы обратного трансмембранного переноса электролитов и воды, вероятно, аналогичны таковым при его развитии [9]. В них принимает участие в том числе и АП-4, блокирование которого замедляет разрешение отека мозга [40].

Перспективные направления терапии отека головного мозга

Комбинированный механизм ОГМ, включающий трансмембранный и парацеллюлярный перенос воды и носителей осмолярности, позволяет предположить сложность поиска эффективного терапевтического воздействия. Применение маннитола, глюкокортикостероидов, гипервентиляции и декомпрессионной краниотомии до настоящего времени не получило серьезной доказательной базы своей клинической эффективности. Несмотря на способность данных консервативных методик эффективно купировать внутричерепную гипертензию и предотвращать вклинение и ущемление стволовых структур, эти подходы не влияют ни на выживаемость, ни на неврологический исход заболевания. Объяснением этих неудач может быть невозможность сохранения жизнеспособности выживших нейронов, продолжающих страдать в фазу реперфузии-реоксигенации от вторичного (отсроченного) повреждения, а также наличия осложнений со стороны жизненно важных органов.

В свете имеющихся данных о стадийности течения ОГМ, очевидно, что терапия, направленная на предотвращение и разрешение отека, должна зависеть от его фазы. Анатомическое разрушение ГЭБ в фазу вазогенного отека и геморрагического преобразования делает невозможным купирование

ОГМ с помощью какого-либо фармакологического воздействия. В фазу же цитотоксического и ионного отека перспективным направлением может быть применение ингибиторов ионных транспортных систем и АП [9, 24, 37, 44]. Однако их применение вызывает ряд вопросов и должно быть дифференцировано ввиду важности этих транспортных систем и в механизмах выведения жидкости из паренхимы головного мозга.

В этих условиях использование стандартных подходов нейрореанимации, таких как поддержание адекватной доставки кислорода, гликемии и церебральной перфузии, остается единственным средством поддержания жизнеспособности выживших нейронов. Использование терапевтической гипотермии также может быть полезным для терапии ОГМ. В частности, имеются данные о его благоприятном влиянии на течение нейротравмы у взрослых пациентов [6]. Механизм благоприятного влияния терапевтической гипотермии, вероятно, заключается в снижении энергозатрат нейрональной ткани и ингибировании механизмов ее вторичного повреждения.

Заключение

Несмотря на имеющиеся данные о клеточных и субклеточных механизмах ОГМ, в настоящий момент отсутствует какой-либо действенный и высокоэффективный терапевтический подход. Однако эти данные позволяют сформировать новые ориентиры в поиске направлений терапевтического воздействия. Требуется дальнейшее изучение детальных механизмов функционального и анатомического нарушения элементов ГЭБ, так как именно его сохранение лежит в основе предотвращения накопления жидкости в интерстиции с последующим масс-эффектом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amiry-Moghaddam M., Otsuka T., Hurn P. D., Traystman R. J., Haug F. M., Froehner S. C., Adams M. E., Neely J. D., Agre P., Ottersen O. P., Bhardwaj A. An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2003. – Vol. 100, № 4. – P. 2106–2111.
2. Bell B. A., Symon L., Branston N. M. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons // *J. Neurosurg.* – 1985. – Vol. 62, № 1. – P. 31–41.
3. Castejón O. J. Increased vesicular and vacuolar transendothelial transport in traumatic human brain oedema. A review // *Folia Neuropathol.* – 2013. – Vol. 51, № 2. – P. 93–102.
4. Chen H., Luo J., Kintner D. B., Shull G. E., Sun D. Na⁺-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 54–66.
5. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia // *Neurol Res.* – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 280–286.

REFERENCES

1. Amiry-Moghaddam M., Otsuka T., Hurn P. D., Traystman R. J., Haug F. M., Froehner S. C., Adams M. E., Neely J. D., Agre P., Ottersen O. P., Bhardwaj A. An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, vol. 100, no. 4, pp. 2106–2111.
2. Bell B.A., Symon L., Branston N.M. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. *J. Neurosurg.*, 1985, vol. 62, no. 1, pp. 31–41.
3. Castejón O.J. Increased vesicular and vacuolar transendothelial transport in traumatic human brain oedema. A review. *Folia Neuropathol.*, 2013, vol. 51, no. 2, pp. 93–102.
4. Chen H., Luo J., Kintner D.B., Shull G.E., Sun D. Na⁺-dependent chloride transporter (NKCC1)-null mice exhibit less gray and white matter damage after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2005, vol. 25, no. 1, pp. 54–66.
5. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res.*, 2005, vol. 27, no. 3, pp. 280–286.

6. Crompton E. M., Lubomirova I., Cotlarciuc I., Han T. S., Sharma S. D., Sharma P. Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 4. – P. 575–583.
7. Durward Q. J., Del Maestro R. F., Amacher A. L., Farrar J. K. The influence of systemic arterial pressure and intracranial pressure on the development of cerebral vasogenic edema // *J. Neurosurg.* – 1983. – Vol. 59, № 5. – P. 803–809.
8. Elfeber K., Köhler A., Lutzenburg M., Osswald C., Galla H. J., Witte O. W., Koepsell H. Localization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in the blood-brain barrier // *Histochem Cell Biol.* – 2004. – Vol. 121, № 3. – P. 201–207.
9. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerds J., Meyerand M. E., Sun D. Inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study // *Front Biosci (Elite Ed)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 81–88.
10. Fischer S., Wobben M., Marti H. H., Renz D., Schaper W. Hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells involves VEGF-mediated changes in the expression of zonula occludens-1 // *Microvasc. Res.* – 2002. – Vol. 63, № 1. – P. 70–80.
11. Fukuda S., Fini C. A., Mabuchi T., Koziol J. A., Eggleston L. L. Jr., del Zoppo G. J. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 4. – P. 998–1004.
12. Gerzanich V., Woo S. K., Vennekens R., Tsymbalyuk O., Ivanova S., Ivanov A., Geng Z., Chen Z., Nilius B., Flockerzi V., Freichel M., Simard J. M. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 185–191.
13. Haj-Yasein N. N., Vindedal G. F., Eilert-Olsen M., Gundersen G. A., Skare Ø., Laake P., Klungland A., Thorén A. E., Burkhardt J. M., Ottersen O. P., Nagelhus E. A. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108, № 43. – P. 17815–17820.
14. Hamann G. F., del Zoppo G. J., von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction-possible mechanisms // *Thromb Haemost.* – 1999. – Vol. 82 Suppl. 1. – P. 92–94.
15. Hansson E., Muyderman H., Leonova J., Allansson L., Sinclair J., Blomstrand F., Thorlin T., Nilsson M., Rönnbäck L. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication // *Neurochem. Int.* – 2000. – Vol. 37, № 2–3. – P. 317–329.
16. Hirt L., Price M., Ternon B., Mastour N., Brunet J. F., Badaut J. Early induction of AQP4 contributes the limitation of the edema formation in the brain ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29. – P. 423–433.
17. Hofmeijer J., Schepers J., Veldhuis W. B., Nicolay K., Kappelle L. J., Bär P. R., van der Worp H. B. Delayed decompressive surgery increases apparent diffusion coefficient and improves peri-infarct perfusion in rats with space-occupying cerebral infarction // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 6. – P. 1476–1481.
18. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1967. – Vol. 26, № 1. – P. 1–14.
19. Laposata M., Dovnarsky D. K., Shin H. S. Thrombin-induced gap formation in confluent endothelial cell monolayers in vitro // *Blood*. – 1983. – Vol. 62, № 3. – P. 549–556.
20. Lu K. T., Huang T. C., Tsai Y. H., Yang Y. L. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury // *J. Neurochem.* – 2017. – Vol. 140, № 5. – P. 718–727.
21. Monro S. A. Observations on the structure and function of the nervous system. Edinburgh: W Creech, – 1783. – P. 2–8.
22. Mori K., Nakao Y., Yamamoto T., Maeda M. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction // *Surg. Neurol.* – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 420–429.
23. Nag S., Kapadia A., Stewart D. J. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury // *Neuropathol Appl. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 3–23.
24. O'Donnell M. E., Tran L., Lam T. I., Liu X. B., Anderson S. E. Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2004. – Vol. 24, № 9. – P. 1046–1056.
25. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 14. – P. 13906–13912.
26. Piazza M., Munasinghe J., Murayi R., Edwards N., Montgomery B., Walbridge S., Merrill M., Chittiboina P. Simulating vasogenic brain edema using chronic VEGF infusion // *J. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 6. – P. 1–12.
6. Crompton E.M., Lubomirova I., Cotlarciuc I., Han T.S., Sharma S.D., Sharma P. Meta-analysis of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury in adult and pediatric patients. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 4, pp. 575-583.
7. Durward Q.J., Del Maestro R.F., Amacher A.L., Farrar J.K. The influence of systemic arterial pressure and intracranial pressure on the development of cerebral vasogenic edema. *J. Neurosurg.*, 1983, vol. 59, no. 5, pp. 803-809.
8. Elfeber K., Köhler A., Lutzenburg M., Osswald C., Galla H.J., Witte O.W., Koepsell H. Localization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in the blood-brain barrier. *Histochem Cell Biol.*, 2004, vol. 121, no. 3, pp. 201-207.
9. Ferrazzano P., Shi Y., Manhas N., Wang Y., Hutchinson B., Chen X., Chanana V., Gerds J., Meyerand M.E., Sun D. Inhibiting the Na⁺/H⁺ exchanger reduces reperfusion injury: a small animal MRI study. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, vol. 3, pp. 81-88.
10. Fischer S., Wobben M., Marti H.H., Renz D., Schaper W. Hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells involves VEGF-mediated changes in the expression of zonula occludens-1. *Microvasc. Res.*, 2002, vol. 63, no. 1, pp. 70-80.
11. Fukuda S., Fini C.A., Mabuchi T., Koziol J.A., Eggleston L.L.Jr., del Zoppo G.J. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 4, pp. 998-1004.
12. Gerzanich V., Woo S.K., Vennekens R., Tsymbalyuk O., Ivanova S., Ivanov A., Geng Z., Chen Z., Nilius B., Flockerzi V., Freichel M., Simard J.M. De novo expression of Trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury. *Nat. Med.*, 2009, vol. 15, no. 2, pp. 185-191.
13. Haj-Yasein N.N., Vindedal G.F., Eilert-Olsen M., Gundersen G.A., Skare Ø., Laake P., Klungland A., Thorén A.E., Burkhardt J.M., Ottersen O.P., Nagelhus E.A. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 43, pp. 17815-17820.
14. Hamann G.F., del Zoppo G.J., von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction-possible mechanisms. *Thromb Haemost.*, 1999, vol. 82, suppl. 1, pp. 92-94.
15. Hansson E., Muyderman H., Leonova J., Allansson L., Sinclair J., Blomstrand F., Thorlin T., Nilsson M., Rönnbäck L. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication. *Neurochem. Int.*, 2000, vol. 37, no. 2-3, pp. 317-329.
16. Hirt L., Price M., Ternon B., Mastour N., Brunet J.F., Badaut J. Early induction of AQP4 contributes the limitation of the edema formation in the brain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2009, vol. 29, pp. 423-433.
17. Hofmeijer J., Schepers J., Veldhuis W.B., Nicolay K., Kappelle L.J., Bär P.R., van der Worp H.B. Delayed decompressive surgery increases apparent diffusion coefficient and improves peri-infarct perfusion in rats with space-occupying cerebral infarction. *Stroke*, 2004, vol. 35, no. 6, pp. 1476-1481.
18. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1967, vol. 26, no. 1, pp. 1-14.
19. Laposata M., Dovnarsky D.K., Shin H.S. Thrombin-induced gap formation in confluent endothelial cell monolayers in vitro. *Blood*, 1983, vol. 62, no. 3, pp. 549-556.
20. Lu K.T., Huang T.C., Tsai Y.H., Yang Y.L. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury. *J. Neurochem.*, 2017, vol. 140, no. 5, pp. 718-727.
21. Monro S.A. Observations on the structure and function of the nervous system. Edinburgh, W Creech, 1783, pp. 2-8.
22. Mori K., Nakao Y., Yamamoto T., Maeda M. Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. *Surg. Neurol.*, 2004, vol. 62, no. 5, pp. 420-429.
23. Nag S., Kapadia A., Stewart D.J. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl. Neurobiol.*, 2011, vol. 37, no. 1, pp. 3-23.
24. O'Donnell M.E., Tran L., Lam T.I., Liu X.B., Anderson S.E. Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004, vol. 24, no. 9, pp. 1046-1056.
25. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 14, pp. 13906-13912.
26. Piazza M., Munasinghe J., Murayi R., Edwards N., Montgomery B., Walbridge S., Merrill M., Chittiboina P. Simulating vasogenic brain edema using chronic VEGF infusion. *J. Neurosurg.*, 2017, vol. 6, pp. 1-12.

27. Rao K.V., Reddy P.V., Curtis K.M., Norenberg M.D. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury // *J. Neurotrauma*. – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 371–381.
28. Reichardt M. Hirnschwellung // *Allg. Z. Psychiatr.* – 1919. – Vol. 75. – P. 34–103.
29. Ren Z., Iliff J. J., Yang L., Yang J., Chen X., Chen M. J., Giese R. N., Wang B., Shi X., Nedergaard M. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2013. – Vol. 33. – P. 834–845.
30. Saadoun S., Papadopoulos M. C., Watanabe H., Yan D., Manley G. T., Verkman A. S. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation // *J. Cell. Sci.* – 2005. – Vol. 118. – P. 5691–5698.
31. Simard J. M., Yurovsky V., Tsymbalyuk N., Melnichenko L., Ivanova S., Gerzanich V. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 604–609.
32. Solenov E., Watanabe H., Manley G. T., Verkman A. S. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, № 2. – P. 426–432.
33. Song L., Pachter J. S. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells // *Microvasc. Res.* – 2004. – Vol. 67, № 1. – P. 78–89.
34. Stokum J. A., Gerzanich V., Simard J. M. Molecular pathophysiology of cerebral edema // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 513–538.
35. Stokum J. A., Kurland D. B., Gerzanich V., Simard J. M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema // *Neurochem. Res.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 317–328.
36. Su G., Kintner D. B., Flagella M., Shull G. E., Sun D. Astrocytes from Na⁺-K⁺-Cl-cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 5. – P. 1147–1160.
37. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model // *Brain. Res.* – 2002. – Vol. 945, № 2. – P. 242–248.
38. Tao-Cheng J. H., Brightman M. W. Development of membrane interactions between brain endothelial cells and astrocytes in vitro // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1988. – Vol. 6, № 1. – P. 25–37.
39. Thrane A. S., Rangroo Thrane V., Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 620–628.
40. Tourdias T., Mori N., Dragonu I., Cassagno N., Boiziau C., Aussudre J., Brochet B., Moonen C., Petry K. G., Dousset V. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation // *J. Neuroinflammation*. – 2011. – Vol. 8. – P. 143.
41. Whytt R. Observations on the Dropsy in the brain. Edinburgh: J. Balfour, 1768. P. 49–95.
42. Xu M., Su W., Xu Q. P. Aquaporin-4 and traumatic brain edema // *Clin J. Traumatol.* – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 103–110.
43. Yamagata K., Tagami M., Takenaga F., Yamori Y., Itoh S. Hypoxia-induced changes in tight junction permeability of brain capillary endothelial cells are associated with IL-1beta and nitric oxide // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 491–499.
44. Yan Y., Dempsey R. J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl-cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage // *Brain. Res.* – 2003. – Vol. 961, № 1. – P. 22–31.
45. Yang B., Zador Z., Verkman A. S. Glial cell aquaporin-4 overexpression in transgenic mice accelerates cytotoxic brain swelling // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 15280–15286.
46. Yang Y., Estrada E. Y., Thompson J. F., Liu W., Rosenberg G. A. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 697–709.
27. Rao K.V., Reddy P.V., Curtis K.M., Norenberg M.D. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury. *J. Neurotrauma*, 2011, vol. 28, no. 3, pp. 371–381.
28. Reichardt M. Hirnschwellung. *Allg. Z. Psychiatr.*, 1919, vol. 75, pp. 34–103.
29. Ren Z., Iliff J.J., Yang L., Yang J., Chen X., Chen M.J., Giese R.N., Wang B., Shi X., Nedergaard M. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013, vol. 33, pp. 834–845.
30. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Watanabe H., Yan D., Manley G.T., Verkman A.S. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *J. Cell. Sci.*, 2005, vol. 118, pp. 5691–5698.
31. Simard J.M., Yurovsky V., Tsymbalyuk N., Melnichenko L., Ivanova S., Gerzanich V. Protective effect of delayed treatment with low-dose glibenclamide in three models of ischemic stroke. *Stroke*, 2009, vol. 40, no. 2, pp. 604–609.
32. Solenov E., Watanabe H., Manley G.T., Verkman A.S. Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2004, vol. 286, no. 2, pp. 426–432.
33. Song L., Pachter J.S. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells. *Microvasc. Res.*, 2004, vol. 67, no. 1, pp. 78–89.
34. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2016, vol. 36, no. 3, pp. 513–538.
35. Stokum J.A., Kurland D.B., Gerzanich V., Simard J.M. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem. Res.*, 2015, vol. 40, no. 2, pp. 317–328.
36. Su G., Kintner D.B., Flagella M., Shull G.E., Sun D. Astrocytes from Na⁺-K⁺-Cl-cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in EAA release. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2002, vol. 282, no. 5, pp. 1147–1160.
37. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. SM-20220, a Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model. *Brain. Res.*, 2002, vol. 945, no. 2, pp. 242–248.
38. Tao-Cheng J.H., Brightman M.W. Development of membrane interactions between brain endothelial cells and astrocytes in vitro. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1988, vol. 6, no. 1, pp. 25–37.
39. Thrane A.S., Rangroo Thrane V., Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci.*, 2014, vol. 37, no. 11, pp. 620–628.
40. Tourdias T., Mori N., Dragonu I., Cassagno N., Boiziau C., Aussudre J., Brochet B., Moonen C., Petry K.G., Dousset V. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation. *J. Neuroinflammation*, 2011, vol. 8, pp. 143.
41. Whytt R. Observations on the Dropsy in the brain. Edinburgh, J. Balfour, 1768, pp. 49–95.
42. Xu M., Su W., Xu Q.P. Aquaporin-4 and traumatic brain edema. *Clin. J. Traumatol.*, 2010, vol. 13, no. 2, pp. 103–110.
43. Yamagata K., Tagami M., Takenaga F., Yamori Y., Itoh S. Hypoxia-induced changes in tight junction permeability of brain capillary endothelial cells are associated with IL-1beta and nitric oxide. *Neurobiol. Dis.*, 2004, vol. 17, no. 3, pp. 491–499.
44. Yan Y., Dempsey R.J., Flemmer A., Forbush B., Sun D. Inhibition of Na⁺-K⁺-Cl-cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage. *Brain. Res.*, 2003, vol. 961, no. 1, pp. 22–31.
45. Yang B., Zador Z., Verkman A.S. Glial cell aquaporin-4 overexpression in transgenic mice accelerates cytotoxic brain swelling. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, pp. 15280–15286.
46. Yang Y., Estrada E.Y., Thompson J.F., Liu W., Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007, vol. 27, no. 4, pp. 697–709.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГАОУЗ КО «Областная детская клиническая больница»,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.
Тел./факс: 8 (3842) 39-68-11, 8 (3842) 39-62-00.

Задворнов Алексей Анатольевич

врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: air.42@ya.ru

Голомидов Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии новорожденных.
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Пригорьев Евгений Валерьевич

ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной и лечебной работе.
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64-46-24.
E-mail: grigoriev@v@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Regional Pediatric Clinical Hospital, Kemerovo, Russia
21, Voroshilova St., Kemerovo, 650056.
Phone/Fax: +7 (3842) 39-68-11; +7 (3842) 39-62-00.

Aleksey A. Zadornov

Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: air.42@ya.ru

Aleksander V. Golomidov

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department for Newborns.
Email: alex_oritn@mail.ru

Evgeny V. Grigoriev

Kuzbass Cardiology Center,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research and Therapy.
6, Sosnovy Rd,
Kemerovo, 650002.
Phone: +7 (3842) 64-46-24.
Email: grigoriev@v@mail.ru

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ В ТЕРАПИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ (часть 2)

Д. М. АРБУХ¹, Г. Р. АБУЗАРОВА², Г. С. АЛЕКСЕЕВА³

¹Клиника боли «Индиана», Индианаполис, США

²Центр паллиативной помощи онкологическим больным, Москва, Россия

³ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия

Обзор продолжает информирование читателей о современных опиоидных препаратах, начатое в предыдущем номере. Учитывая возросший интерес к терапии боли опиоидными препаратами в последние годы, публикация будет полезна для широкого круга врачей, занимающихся лечением острой и хронической боли.

Ключевые слова: опиоидные анальгетики, история создания, фармакология, фармакокинетика опиоидов, сравнительная эффективность опиоидных препаратов, комбинации опиоидных препаратов

Для цитирования: Арбух Д. М., Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 61-71. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-61-71

OPIOIDS IN PAIN SYNDROME MANAGEMENT (part 2)

D. M. ARBUCK¹, G. R. ABUZAROVA², G. S. ALEKSEEVA³

¹Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA

²Center of Palliative Care for Cancer Patients, Moscow, Russia

³National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

The review continues informing the readers about modern opioids, the first part of the review can be found in the preceding issue. In the light of increased interest towards pain management with opioids, the article will be useful for a broad audience of doctors treating acute and chronic pain.

Key words: opioids, history of development, opioid pharmacokinetics, comparative efficiency of opioids, combinations of opioids

For citations: Arbuck D.M., Abuzarova G.R., Alekseeva G.S. Opioids in pain syndrome management (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 61-71. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-61-71

Оксикодон

Полусинтетический опиоид, произведен Фрюн-дом и Шпрейером в Германии в 1916 г. вскоре после того, как компания Байер перестала выпускать героин в медицинских целях. Оксикодон находится в клиническом применении в Европе с 1917 г. и в США с 1939 г. [46].

Один из самых интересных опиоидов с точки зрения изучения свойств опиоидной аддикции, по всей видимости, из-за действия на каппа-рецепторы. По мнению ряда исследователей, оксикодон, в отличие от других опиоидов, более мощно воздействует именно на каппа-, а не только на мю-рецепторы, хотя окончательно эта точка зрения не доказана. Воздействие на каппа-рецептор, в частности, ассоциируется с эйфорией и множеством других стимулирующих эффектов [24, 42].

Метаболизм осуществляется посредством цитохрома P450 2D6, что переводит оксикодон в оксиморфон и нор-оксикодон (последний является слабым анальгетиком). Этот путь биотрансформации клиницисты должны учитывать при сочетании оксикодона с медикаментами или продуктами питания, которые стимулируют или ингибируют этот фермент, изменяя концентрацию оксикодона в крови. Самое опасное – это ингибция CYP 2D6, которая приводит к накоплению оксикодона в ор-

ганизме, поэтому лучше избегать таких препаратов, как пароксетин, флюоксетин и дулоксетин [24].

Мощным обезболивающим действием обладает именно молекула оксикодона, а не его метаболиты, поэтому он, как и фентанил, является препаратом выбора при нарушениях функции почек, хотя выводится преимущественно с мочой, и выделительная функция почек напрямую влияет на уровень оксикодона в крови [29].

Оксикодон широко применяется или в комбинации с парацетамолом, или как чистое вещество. В отличие от гидрокодона, комбинированные препараты оксикодона всегда контролировались в США так же, как оксикодон в чистом виде.

Сила оксикодона по отношению к морфину оценивается от 1:1 до 2:1, но из-за эйфорического эффекта пациенты нередко предпочитают оксикодон. Примерно 82% производимого в мире оксикодона потребляется в США. По данным 2007 г., на Канаду, Германию, Австралию и Францию, вместе взятых, приходится 13%. За последние годы употребление оксикодона в Америке еще больше увеличилось, приобрело эпидемический характер, что стало одной из серьезных национальных проблем [22].

С целью уменьшения серьезных побочных эффектов оксикодона, главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в конце прошлого века был создан комбинированный препарат

оксикодон с налоксоном, где налоксону отведена роль антидота во влиянии опиоида оксикодона на выделительную функцию кишечника. Поскольку налоксон имеет большее сродство к опиоидным мю-2-рецепторам, которые расположены в стенке кишечника, он блокирует их и не дает возможности оксикодону взаимодействовать с ними. Таким образом, оксикодон активно всасывается в ЖКТ (до 75%) и поступает в системный кровоток, где оказывает основное обезболивающее действие, а налоксон, который практически не всасывается в ЖКТ (3%), обеспечивает хороший кишечный пассаж на фоне приема сильного опиоида. Применяется у онкологических пациентов с умеренной и сильной болью, у онкологических больных для длительной опиоидной терапии. Препарат под брендовым названием Таргин широко применяется в Европе, зарегистрирован также в России и поступит для использования в 2017 г.

Оксиморфон

Это первый синтетический опиоид, произведенный в Германии в 1914 г., но появился он на медицинском рынке только к концу 50-х годов прошлого века. Всего 10% оксиморфона попадает в кровь после прохождения через печень, но по силе он примерно в 5 раз превышает морфин. Метаболизм оксиморфона проходит путем конъюгации с глюкоронидом и не затрагивает P450. Метаболиты нетоксичны. В то же время он сам является метаболитом оксикодона после его биотрансформации CYP 2D6 [45, 51].

В отличие от оксикодона, который связывается с мю-, каппа- и дельта-опиоидными рецепторами, оксиморфон взаимодействует только с мю-рецепторами [45]. Алкоголь вызывает непредвиденные изменения в концентрации оксиморфона в крови, если принимается параллельно. Концентрация может уменьшаться вдвое или увеличиваться во много раз в присутствии алкоголя, что может привести к передозировке. Прием оксиморфона с пищей, особенно жирной, значительно повышает уровень опиоида в плазме, поэтому он рекомендуется к употреблению на пустой желудок. Мизопростол замедляет всасывание оксиморфона [34, 44]. Оксиморфон имеет высокую липофильность, поэтому в настоящее время проводят исследования по его интраназальному применению в виде спрея, а также в виде трансдермального пластыря. В эквивалентных дозах оксиморфон более токсичен, чем морфин, но безопаснее, чем синтетические опиоиды, такие как метадон и меперидин (петидин). Оксиморфон реже вызывает судороги, чем большинство других опиоидов. Важной особенностью является менее выраженная сонливость по сравнению с морфином [1].

В начале июля 2017 г. препарат оксиморфона длительного действия (Орапа ER) был отозван с медицинского рынка США в связи с высоким риском передозировки и злоупотребления.

Леворфанол

Это левосторонний изомер синтетического вещества «морфинан», из которого также синтезированы налбуфин, буторфанол, декстрометорфан и др. Он был впервые описан в Германии в 1948 г. В 1971 г. в США Кэндис Перт использовала его в исследованиях, которые привели к открытию опиоидных рецепторов [38]. Метаболизм леворфанола происходит через глюкоронидацию без посредничества P450 и без выработки активных метаболитов. Леворфанол в 4–8 раз мощнее морфина и имеет более длительное время полураспада. Некоторые академические источники оценивают силу леворфанола в 12 раз от мощности морфина, но это не коррелирует с наблюдениями в клинической практике [34, 39]. Леворфанол применяют перорально, внутривенно и подкожно. В связи с длительным действием его рекомендуют применять не для терапии острой боли, а преимущественно для лечения хронической боли [21, 43, 51].

Уникальным свойством этого опиоида является его действие не только на мю-, каппа- и дельта-рецепторы, но и на сигма-рецепторы. В дополнение он блокирует NMDA-рецепторы и является достаточно эффективным в блокировании обратного захвата серотонина и, особенно, норадреналина. В результате леворфанол известен эффективностью при лечении невропатической боли и мощно действует на улучшение настроения. К сожалению, все это ассоциируется с повышенным риском злоупотребления. Его комбинация с антидепрессантами может приводить к побочным явлениям, включая серотониновый синдром [32, 34].

Трамадол

Один из самых слабых мю-агонистов, трамадола гидрохлорид был синтезирован в 1962 г. в Германии и вышел на рынок в 1977 г. [18]. Трамадол, как и метадон, является рацемической смесью двух энантиомеров, которые различным способом участвуют в анальгезирующем действии. Один изомер, О-десметилтрамадол, является чистым агонистом опиоидных рецепторов, который в 200 раз сильнее трамадола работает как анальгетик. Другой изомер угнетает нейрональный захват серотонина и норадреналина, активирует центральную нисходящую норадренергическую систему, что нарушает передачу болевых импульсов в желатинозную субстанцию спинного мозга. Таким образом, оба изомера действуют синергически. Анальгетическая активность трамадола к морфину составляет 0,5:1 или 0,1:1 при применении внутрь. При внутривенном введении анальгетическая эффективность трамадола сопоставима с морфином [15]. Молекула трамадола не является активным анальгетиком и препарат метаболизируется системой цитохрома P450 2D6 до активных метаболитов. Подобно кодеину, у 6% населения, имеющих от природы повышенную активность этой

цитохромной системы, эффект трамадола будет значительно выше, а у 8–10% людей, у которых этот фермент ослаблен, обезболивание будет неэффективным. То же происходит в отношении веществ, которые ингибируют или активируют этот фермент печени [14].

Таким образом, метаболизм трамадола и кодеина достаточно схож. Хотя при энтеральном приеме трамадол обладает слабым действием, при внутривенном введении он может сравниться с морфином, поэтому представляет риск злоупотребления. По своим фармакологическим показателям он смоделирован по типу леворфанолола, только со слабым воздействием на мю-рецептор. Зато он молекулярно похож на антидепрессант венлафаксин и действует как ингибитор обратного захвата серотонина и частично норадреналина. Из-за этих свойств трамадол вызывает слабое обезболивающее, но сильное антидепрессивное действие, а уровень нелегального использования при оральном применении низок. В США это единственный опиоид, который не контролировался до 2015 г. на федеральном уровне, за исключением некоторых штатов, которые ввели меры контроля в отношении трамадола. Молекула трамадола отчасти подобна кодеину. При комбинации с парацетамолом или противовоспалительными нестероидными препаратами анальгетическая эффективность обоих веществ увеличивается, поэтому в некоторых странах производятся комбинированные препараты (особенно часто применяется комбинация с парацетамолом). Продукты метаболизма трамадола выводятся почками, и дозу препарата следует уменьшать при почечной недостаточности [34].

Комбинация трамадола с любыми серотонинергическими веществами может быть опасна, а комбинация с ингибиторами МАО противопоказана [16].

Трамадол может провоцировать судороги, даже в небольших дозах, поэтому употребление этого опиоида у больных эпилепсией лучше избегать. Возникновение судорог может объясняться тем, что трамадол блокирует ГАМК_A-рецепторы [17, 28]. Синдром отмены этого опиоида сходен с таковым у других опиоидов, но протекает мягче, или как после отмены антидепрессантов [3]. Препарат широко используется во всем мире, в том числе и в России. Комбинированный препарат трамадола и парацетамола в таблетках в России зарегистрирован под брендовым названием Залдиар [8].

Тапентадол

Как и трамадол, этот опиоид был разработан немецкой фирмой «Грюненталь», но с участием компании «Джонсон и Джонсон». Это самый последний опиоидный анальгетик, вышедший на американский и европейский рынки с 2009–2010 гг.

По механизму действия тапентадол подобен трамадолу, он связывается с мю-опиоидными рецепторами и одновременно блокирует обратный захват

норадреналина в синапсах. При применении опиоидного антагониста налоксона болеутоляющее действие тапентадола уменьшается только наполовину, таким образом, предполагается, что 50% болеутоляющего действия производится не через опиоидную систему, а через нисходящее норадреналиновое торможение на уровне спинного мозга. В отличие от трамадола, молекула тапентадола напрямую обладает обезболивающим действием, эффективность препарата не зависит от первичного метаболизма в печени. Препарат незначительно эффективнее трамадола и значительно слабее морфина и оксикодона. Ряд публикаций свидетельствует о высоком анальгетическом потенциале препарата в терапии нейропатической боли [48, 52].

Для тапентадола характерны менее выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запоры), а также со стороны центральной нервной системы (сонливость, слабость, головокружение). В отличие от большинства опиоидов, препарат не удлиняет интервал QT, не влияет на число сердечных сокращений или артериальное давление и обладает минимальным наркогенным потенциалом. Однако описаны отдельные галлюцинаторные реакции, вероятно, из-за избыточного накопления норадреналина в синапсах. В связи с мощным действием на серотонин и норадреналин сочетание тапентадола с антидепрессантами может быть опасно, а сочетание с ингибиторами МАО противопоказано.

Этот опиоид метаболизируется конъюгацией и не проходит через систему цитохромов P450. Он не имеет активных метаболитов и выводится почками. При заболевании почек рекомендуются меры предосторожности [10, 41].

Меперидин (петидин)

Как и множество других опиоидов, меперидин был синтезирован в Германии. Химик Отто Эйслиб разработал этот опиоид в 1932 г. как лекарство от мышечных спазмов, и только спустя годы после этого были выявлены анальгетические свойства меперидина, который примерно в 10 раз слабее морфина. В XX в. меперидин широко применялся в медицинской практике. Первоначальное мнение, что этот опиоид безопаснее морфина, не оправдалось, наоборот, с накоплением знаний и опыта использования меперидина выяснилось, что это один из самых токсичных опиоидов, вызывающий судороги, делирий и разрушительные нейрокогнитивные эффекты в связи с накоплением токсичного продукта полураспада – нормеперидина [23, 27, 45]. Аналог меперидина – тримеперидин – в России производится с 1952 г. под названием промедол.

В сочетании со слабым болеутоляющим и коротким действием, проблемами с одновременным применением со многими медицинскими препаратами употребление меперидина резко снизилось. Во многих странах наложены правительственные огра-

ничения на употребление этого опиоида. Смерть пациентки Либби Зион, которой в одном из приемных отделений больницы Нью-Йорка ввели инъекцию меперидина на фоне приема антидепрессанта флуосетина (Прозак), привела к серьезным изменениям как в законодательстве, так и в медицинском образовании в США [7]. Меперидин стимулирует мю-рецепторы и, к сожалению, каппа-рецепторы, что вызывает нейродегенеративные и психотические реакции. Он вызывает только слабое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру, поэтому надежды, что он может быть эффективнее морфина при спазмах желчного пузыря и почечной колике, не оправдались [8]. Структурно этот опиоид отчасти похож на атропин, что придает ему многие побочные эффекты, особенно антихолинергические. Меперидин блокирует транспорт допамина и норадреналина, его сочетание с антидепрессантами, особенно с ингибиторами МАО, может приводить к смертельному исходу. Известны многочисленные случаи серотонинового синдрома, который вызван меперидином, даже без сочетания с другими препаратами. Ингибция натриевых каналов – это еще один неблагоприятный эффект меперидина, связанный с сердечными аритмиями. Психотропное действие меперидина иногда сравнивается с действием кокаина [4]. Он метаболизируется несколькими цитохромами P450 и путем конъюгации с глюкоронидом (глюкоронидация) превращается в нормеперидин, который на 50% слабее для лечения боли, но во много раз более токсичный, чем сам меперидин. Время полураспада меперидина примерно 3 ч, а нормеперидина – 8–12 ч. Высокий уровень токсичных метаболитов может накопиться даже в течение первых двух дней терапии.

Этот опиоид более липофилен и действует быстрее, чем морфин, но подавляет боль слабее морфина. Может употребляться перорально, внутримышечно и внутривенно [13].

Выводятся меперидин и его метаболиты почками, поэтому следует соблюдать осторожность при его употреблении у пациентов с почечной недостаточностью [27]. Метаболиты тримеперидина (промедола) те же, что у меперидина (нормеперидин), из-за чего длительное его применение при терапии хронической боли противопоказано.

Пропоксифен

Этот опиоид был запатентован впервые в США в 1955 г. компанией Eli Lilly, применялся с 1957 г. и изъят с европейского рынка между 2005–2009 гг., впоследствии в 2010 г. он был запрещен в США из-за серьезных кардиотоксичных осложнений, связанных с сердечными аритмиями (и частично из-за ассоциации с самоубийствами) [40, 58]. Этот синтетический опиоид структурно похож на метадон, по силе сравним с кодеином (в 10 раз слабее морфина) и метаболизируется в печени в токсичный и весьма длительно действующий метаболит – норпропоксифен.

Препарат вызывал не только аритмии, но также судороги и психозы [51]. По доступным сведениям, этот опиоид на данный момент не разрешен к применению практически во всех странах.

Бупренорфин

Пожалуй, это один из самых безопасных и эффективных опиоидных анальгетиков для лечения хронической боли [37]. Он был синтезирован для лечения героиновой зависимости. Британская компания, которая сейчас называется «Рекит Бенкисер» (Reckitt Benckiser), начала испытания этого полусинтетического опиоида в 1971 г., а в 1978 г. он был выпущен на рынок в Великобритании в виде инъекций для внутримышечного введения при лечении сильной боли. С 1982 г. начал использоваться в форме таблетки под язык. В США этот препарат был разрешен к применению в виде инъекций для лечения боли с начала 80-х гг., а для заместительной терапии больных с опиоидной зависимостью – с 2002 г. (в сублингвальной форме). Европейский союз разрешил использование бупренорфина для заместительной терапии с 2006 г. Для лечения боли трансдермальные системы с бупренорфином (пластыри) применяют в Европе с 2001 г. Зарегистрированные дозы 35; 52,5 и 70 мкг/ч, их отличает от трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила большая продолжительность действия – до 96 ч и «потолковый» эффект – максимальная доза 140 мкг/ч. В России пластыри с бупренорфином использовали непродолжительно с 2003 г. [30]. Кроме того, был разработан пластырь для терапии неонкологической боли преимущественно у пожилых людей (Бутранс), действующий до 7 сут и имеющий минимальные дозы препарата 5, 10, 15, 20 мкг/ч. В США дозы ТТС бупренорфина, превышающие 20 мкг/ч (примерно 0,5 мг/сут), в настоящее время не разрешены при лечении боли из-за опасений возникновения аритмии. Другая форма – под язык – разрешена в дозе до 1,8 мг/сут (Белбьюка). В то же время, без особой логики, бупренорфин разрешен при заместительной терапии до 24 мг/день. С мая 2016 г. компания Braeburn Pharmaceuticals начала производить Пробуфин, подкожный имплант бупренорфина. Имплант размером примерно со спичку содержит 74,2 мг бупренорфина и имплантируется на внутренней стороне руки. Одновременно разрешено имплантировать до четырех имплантов. Длительность работы импланта – 3–6 мес.

Импланты в США разрешены для заместительного лечения при наркомании, а не для лечения боли, однако иногда используются в клинической практике для обезболивания. Бупренорфин имеет высокую липофильность, но является не полным, а частичным агонистом опиоидных рецепторов. По силе контроля боли он в 30–50 раз сильнее морфина, но вызывает гораздо меньшее угнетение дыхательного центра. Другие положительные свойства бупренорфина – это меньшее воздействие на ЖКТ

(меньше запоров и спазмов кишечника, спазмов сфинктера Одди) и минимальный отрицательный эффект на когнитивные способности мозга. В отличие от всех остальных опиоидов, он не активизирует, а тормозит каппа-рецептор, таким образом улучшая настроение, уменьшая тревогу, не вызывая сонливости и способствуя меньшему риску злоупотребления. Кроме того, положительными свойствами бупренорфина являются продолжительность его действия и медленная диссоциация от опиоидных рецепторов. Таким образом, производимый им синдром отмены более мягкий, чем у морфина или фентанила. Другим уникальным и полезным свойством бупренорфина является отсутствие явлений иммуносупрессии, что осложняет жизнь многих пациентов, которые принимают опиоиды. Низкий уровень эйфории делает это вещество непопулярным среди наркоманов, хотя есть сведения о достаточно высоком уровне нелегального применения бупренорфина, особенно в скандинавских странах [2, 5, 36]. Как правило, бупренорфин применяют наркоманы не с целью получения эйфории, а как самолечение при синдроме отмены (если доступ к регулярным опиоидам или героину временно невозможен) или для контроля патологической тяги к героину, поскольку если эйфория и возникает при употреблении бупренорфина, то эта реакция прекращается после нескольких приемов и не возобновляется при увеличении дозы [33]. Существует риск злоупотребления бупренорфином, как и трамadolом, при его применении внутривенно, но не перорально. Чтобы уменьшить риск такого введения препарата, бупренорфин выпускается в смеси с налоксоном (препарат Сабоксон и др.). При оральном введении налоксон не всасывается и остается нейтральным. При попытке внутривенного введения налоксон всасывается и может вызывать острый синдром отмены [33]. В России выпускаются подъязычные таблетки бупренорфин + налоксон под названием Бупраксон, который зарегистрирован для терапии острой боли (после ожогов или послеоперационной).

Бупренорфин является частичным агонистом опиоидных рецепторов. Понятие «частичный агонист» не всегда понятно. Частичный агонист в случае бупренорфина означает, что он стимулирует мю- и дельта-рецепторы, но блокирует каппа-рецепторы. То есть только часть опиоидных рецепторов возбуждается под его действием (мю- и дельта-), а часть не возбуждается (каппа-). При этом сродство к мю-рецепторам у бупренорфина выше, чем у фентанила, поэтому он способен вытеснять фентанил в рецепторном взаимодействии.

Как упоминалось выше, при лечении опиоидной зависимости бупренорфин используют в комбинации с опиоидным антагонистом налоксоном для предотвращения внутривенного введения этого препарата с целью злоупотребления. Эта комбинация на самом деле мало уменьшает вероятность злоупотребления, зато улучшает болеутоляющие

свойства такого комбинированного препарата и снижает побочные эффекты со стороны ЖКТ [57].

Отличительной особенностью бупренорфина является «потолковый» (Ceiling) эффект. Повышение дозы свыше 24–32 мг/сут не ведет к усилению анальгезии, но повышает число и выраженность побочных эффектов. Рекомендуемая максимальная терапевтическая доза бупренорфина в России составляет 2,4 мг/сут (при приеме в виде комбинированного препарата Бупраксон).

Бупренорфин в США применяют в виде ТТС для терапии боли в дозах до 20 мкг/ч (0,48 мг/сут) или под язык до 900 мкг два раза в день (1,8 мг/сут). Эта доза полноценно контролирует боль у 10–15% пациентов. Для лечения наркотической зависимости применяют более высокие дозы – до 24 мг/сут. Для терапии хронической боли в США принято назначать более высокие дозы бупренорфина (редко до 32 мг/сут). В основном пациентам назначают от 6 до 24 мг/сут. При таких дозах боль контролируется у большинства пациентов. Основная часть этих пациентов в течение 1–2 лет получают препарат и отменяют его полностью. Следует помнить, что применение больших доз бупренорфина может снижать анальгетическое действие введенного морфина (и других мю-агонистов) до уровня, присущего бупренорфину. Как и в случае метадона, длительный срок полураспада бупренорфина (36 ч) не значит, что это вещество помогает контролировать боль, если принимается один раз в день и при оральном применении дозируется не один, а 2–3 раза в день [20]. Бупренорфин метаболизируется в печени системой P450 3A4 и выводится с желчью через кишечник преимущественно в неизмененном виде, небольшая часть выводится почками в виде метаболитов. Таким образом, он является препаратом выбора при почечной недостаточности [34, 54]. Налоксон только частично ослабляет эффекты бупренорфина (даже в высоких дозах) и не является его полным антагонистом, в этом состоит его отличие от опиоидных анальгетиков полных мю-агонистов. Метаболизм бупренорфина и его лекарственные взаимодействия, связанные с активацией и блокадой P450 3A4, происходят по тому же типу, что были описаны выше в разделах «метадон» или «фентанил» [35]. Уникальные свойства бупренорфина – это способность усиливать эффекты мю-рецепторов (в результате те же рецепторы контролирует боль лучше, чем под воздействием других опиоидов) и вызывать миграцию мю-рецепторов к мембране нейрона, что тоже усиливает эффект анальгезии [55]. Бупренорфин более универсален, чем, например, фентанил, и способен контролировать разные типы боли, включая гиперальгезию, которую могут вызывать все остальные мю-агонисты. Скорее всего, это связано с блокадой каппа-рецепторов [49]. В связи с благоприятным клиническим и фармакологическим профилем, бупренорфин все больше применяют при лечении онкологической боли и в целом при паллиативной помощи [9, 11,

47, 49]. Негативные свойства бупренорфина – это вероятность удлинения QT-интервала на электрокардиограмме и вытеснение других опиоидов, если он к ним добавляется, вызывая синдром отмены.

При добавлении бупренорфина к уже принимаемому любому другому опиоиду нередко возникает синдром отмены (поскольку бупренорфин имеет больший тропизм к опиоидным рецепторам), но при обратной ситуации (добавление любого опиоида к бупренорфину) синдром отмены не возникает, так как диссоциация бупренорфина от опиоидных рецепторов не происходит (поскольку бупренорфин имеет больший тропизм к опиоидным рецепторам).

Комбинация бупренорфина с препаратами, вызывающими сонливость, может быть опасна. Особенно это касается бензодиазепинов и барбитуратов. Их одновременное применение с бупренорфином противопоказано. В 2016 г. в США введено универсальное предупреждение не комбинировать любые опиоиды с любыми бензодиазепинами [19].

Агонисты каппа-рецепторов и антагонисты мю-рецепторов

Группа агонистов-антагонистов, таких как налбуфин, буторфанол, пентазоцин, дезоцин, не нашла широкого применения в терапии хронического болевого синдрома из-за быстро нарастающей аддикции, выраженных побочных явлений этих препаратов, зачастую непредсказуемых психотропных проявлений, несовместимости с остальными мю-агонистами [12]. В данной публикации описание этих препаратов считаем нецелесообразным. Их употребление в лечении острой боли, особенно хронической, не рекомендуется.

Комбинированные опиоидные препараты и препараты с защитой от немедицинского использования

Наиболее часто опиоиды используют в виде монопрепаратов, хотя некоторые препараты выпускаются и в виде комбинаций. Так, например, в США на фармрынке можно найти более 50 таких комбинированных лекарственных средств, а в России зарегистрировано более 20 препаратов (это большей частью препараты, содержащие низкие дозы кодеина).

Комбинации опиоидов создаются с различными целями:

- 1) усиление эффективности анальгезии;
- 2) снижение побочных эффектов опиоидов;
- 3) предотвращение использования препарата в немедицинских целях.

1. Основной целью, как правило, является повышение анальгетической эффективности опиоида, которое достигается разными способами.

А. Комбинация двух опиоидных анальгетиков

Поскольку различные опиоиды воздействуют на разные опиоидные рецепторы, то теоретически ком-

бинация двух опиоидов должна быть эффективнее, чем каждый из них в отдельности. Экспериментальные работы, проведенные на модели острой боли у мышей, подтверждают эту теорию [31].

Следует отметить, что в настоящее время проводятся активные исследования препарата, состоящего из комбинации морфина и оксикодона [6].

Б. Комбинация опиоида и неопиоидного анальгетика

Кумуляция анальгетического эффекта также наблюдается при применении комбинаций опиоида с нестероидными противовоспалительными средствами или с парацетамолом. Как правило, эти комбинации используются только для терапии умеренной боли, купирования отдельных приступов боли, но не для продолжительного лечения хронической боли. В клинической практике применяют следующие комбинации препаратов:

- 1) гидрокодон + ибупрофен,
- 2) гидрокодон + парацетамол,
- 3) оксикодон + ибупрофен,
- 4) оксикодон + аспирин,
- 5) оксикодон + парацетамол,
- 6) кодеин + парацетамол,
- 7) пентазоцин + парацетамол,
- 8) пропаксифен + парацетамол,
- 9) трамадол + парацетамол.

При лечении головной боли не рекомендуется использовать опиоиды в связи с возможным ее усилением при частом применении препарата (более 5–7 доз в месяц), когда возникает так называемая абзусная головная боль. Однако в США комбинированные препараты кодеина достаточно доступны и широко применяются для лечения головной боли, несмотря на многочисленные исследования, которые показывают опасность такого лечения. Кодеин в дозе от 8 до 60 мг является составной частью этих медикаментов, которые еще содержат парацетамол, кофеин и аспирин, спазмолитики и др.

Достаточно часто кодеин с гуафенезином и другими препаратами используют для лечения кашля и боли в виде следующих комбинаций:

- кодеин + парацетамол,
- кодеин + парацетамол + кофеин (FIORICET),
- кодеин + буталбутал + парацетамол + араофеин (Fioricet with codeine),
- кодеин + буталбутал + аспирин + кофеин (FIORINAL with codeine),
- буталбутал + барбитурат.

Кроме кодеина, последние 10 лет широко применяют комбинацию слабого опиоида трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг), зарегистрированную компанией «Грюненталь». Обоснованность и рациональность этой комбинации двух анальгетиков в том, что анальгетический эффект развивается достаточно быстро (через 20–30 мин) благодаря иницирующему действию парацетамола. В дальнейшем он поддерживается и усиливается трамадолом, эффект которого значительно мощнее и продолжительнее (4–6 ч). В результате сочетан-

ного действия обоих лекарственных средств сила обезболивающего действия препарата достаточна для лечения умеренной боли, а побочные эффекты значительно менее выражены, чем при монотерапии трамadolом [12].

2. Для повышения безопасности и эффективности препаратов, содержащих опиоиды, очень важным аспектом является снижение рисков злоупотребления ими.

С этой целью используют следующие комбинации:

А. Комбинации опиоидного агониста с опиоидными антагонистами создаются с целью предотвращения внутривенного введения опиоида и для профилактики аддиктивного поведения.

Как правило, опиоидные антагонисты плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, но легко проникают в нервную систему при внутривенном введении. Однако при принятии значительно большей дозы, чем рекомендовано, количество антагониста, который всасывается, может быть достаточно высоким, чтобы вызвать синдром отмены, таким образом уменьшая возможность злоупотребления препаратом. В таких комбинациях применяют средние и высокие дозы опиоидных антагонистов. В США и других странах используются или готовятся к выходу на рынок следующие комбинации:

- морфин + налтрексон,
- бупренорфин + налоксон,
- пентазоцин + налоксон,
- налбуфин + налоксон.

Для профилактики аддиктивного эффекта комбинируют опиоиды с микродозами опиоидных антагонистов. Крайне низкая доза, как правило, не может привести к синдрому отмены, но способствует предотвращению привыкания и позволяет пациенту употреблять дозу препарата без ее увеличения в течение многих лет. Дополнительно такая комбинация приводит к усилению болеутоляющего действия опиоида и к снижению других опиоидных стимулирующих эффектов, особенно отеков, тошноты и судорожных реакций [34]. В настоящее время активно изучают следующие препараты:

- метадон + налтрексон,
- морфин + налтрексон.

В 2010 г. Федеральное агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами в США (FDA) одобрило препарат Эмбеда (Embeda), содержащий морфина сульфат (от 20 до 100 мг) в комбинации с налтрексоном (от 0,8 до 4 мг), в виде особых таблеток, где налтрексон составляет «внутреннее ядро», которое при обычном приеме не всасывается, но это происходит при разрушении таблетки (при разжевывании или раздавливании). Этот препарат был временно запрещен к использованию с 2011 г. из-за «нестабильности препарата», но опять появился на рынке с 2014 г.

Комбинация оксикодон + налоксон в виде таблеток продленного действия зарегистрирована и применяется в Европе под названием Таргин (ком-

пания «Мундифарма»). Доза оксикодона в 1 таблетке составляет от 5 до 40 мг, налоксона – от 2,5 до 20 мг. Поскольку при энтеральном приеме усваивается только 3–5% налоксона, то добавление его к оксикодону не снижает анальгетического эффекта основного опиоида, но уменьшает число желудочно-кишечных и других расстройств. После приема больших доз опиоидов оксикодон + налоксон также способен частично вызвать синдром отмены. Препарат зарегистрирован в России и будет применяться со второй половины 2017 г.

Б. Комбинации опиоида с веществами, которые при передозировке могут вызывать побочные явления:

- оксикодон + никотиновая кислота,
- морфин + производные ипекакуаны.

Морфин в комбинации с эметогенными добавками (производными ипекакуаны, вызывающими сильную рвоту), как предполагается, будет лишен возможности бесконтрольного повышения дозы и немедицинского использования. Применение стандартных доз оксикодона с небольшими дозами никотиновой кислоты не должно приводить к передозировке последнего компонента, однако при приеме натошак или у лиц с индивидуальной непереносимостью могут возникнуть покраснение лица и верхней половины туловища, головокружение, чувство прилива крови к голове, крапивница, парестезии, онемение и пр.

Этот подход имеет этические противоречия. Можно ли, заведомо зная, что данная ситуация вероятна или нередко возникает, назначать такое лекарство? Кроме того, прием таких лекарственных средств с пищей обычно настолько снижает побочное действие добавок, что теряется всякий смысл этой «контролирующей добавки».

Несмотря на то что несколько препаратов, основанных на комбинации опиоидов со «сдерживающими» добавками, были исследованы, пока ни один из них не вышел на рынок [26].

В. Комбинации с веществами, которые вызывают побочные явления, если способ введения опиоида изменен (например, если таблетка размалывается и вдыхается в нос). Для этого морфин в таблетках соединяют с сульфатом натрия (сульфат натрия вызывает раздражение слизистой носа) или в другом варианте морфин соединяют с полиэтиленоксидом в целях превращения таблетки при соединении с влагой в желе, что исключает внутривенное введение основного вещества [25]. Комбинационные препараты этого класса, кроме положительных черт, имеют множество отрицательных. Нередко они ведут к увеличению побочных эффектов. Количество осложнений, вызванных парацетамолом (поражение печени), противовоспалительными веществами (поражение ЖКТ, печени, почек, агранулоцитоз), опиоидных антагонистов (поражение печени и риск при беременности) и других перечисленных добавок выше, чем проблемы, которые вызываются самими опиоидами. Такие добавки, кроме того,

приводят к повышенному риску взаимодействия лекарств между собой и пониженной возможности прогнозирования лечения. Выбор таких препаратов в клинической ситуации зависит от значительного ряда факторов и должен базироваться на индивидуальных нуждах пациента.

3. Создание безопасных систем доставки опиоида

Это один из наиболее многообещающих подходов, при котором лекарство не активно, пока оно не переработается организмом в активное вещество. Для примера, скоро на рынке может появиться препарат, который выделяет опиоид только в ЖКТ под воздействием липазы. Таким образом, внутривенное введение, курение и вдыхание этого препарата невозможны. Другой подход – это создание пролекарства, которое не имеет опиоидных свойств, пока не активизируется, например, ферментом печени. Также проходит испытания смесь опиоидов с L-лизинем. Присоединение лизина к молекуле опиоида превращает его в неактивный препарат, и только в крови эта смесь подвергается биотрансформации, лизин отщепляется, и опиоид становится активным веществом. Подобная технология давно используется для предотвращения злоупотребления декстроамфетамин и

находится на рынке США под названием Вайвэнс (Vyvanse) [25, 26, 50, 53, 56].

Заключение

Несмотря на небольшой перечень препаратов опиоидного ряда, который зарегистрирован в России, последние годы интерес к этим лекарственным средствам все больше возрастает. В настоящее время проводятся клинические испытания ряда отечественных опиоидных препаратов, уже закончены исследования и готовы к применению в клинической практике ТТС фентанила и таблетки бупренорфин + налоксон отечественного производства, зарегистрированы и в 2017 г. будут поставлены из-за рубежа тапентадол и оксикодон + налоксон. Авторы надеются, что представленная вниманию публикация, основанная на обзоре научных публикаций, а также на многолетнем практическом опыте как с американской, так и с российской стороны, докажет единство взглядов на проблему терапии боли. Рассчитываем, что обзор будет полезен для всего врачебного сообщества и позволит повысить информированность медицинских работников в области безопасного и эффективного применения опиоидных анальгетиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams M. P., Ahdieh H. Single- and multiple-dose pharmacokinetic and dose-proportionality study of oxymorphone immediate-release tablets // *Drugs R D*. – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 91–99.
2. Arbut D. Management of opioid tolerability and adverse effects // *J. Medicine*. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 1–10.
3. Barsotti C. E., Mycyk M. B., Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride // *Am. J. Emerg. Med.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 87–88.
4. Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man (8 edition.) // Foster City, CA: Biomedical Publications. – 2008. – P. 911–914.
5. Bodkin J. A., Zornberg G. L., Lukas S. E. et al. Buprenorphine treatment of refractory depression // *J. Clin. Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 49–57.
6. Bolan E. A., Tallarida R. J., Pasternak G. W. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 303. – P. 557–562.
7. Brody J. A. Mix of medicines that can be lethal // *New York Times*, Feb 27, 2007. P. F7 "The death of Libby Zion, an 18-year-old college student, in a New York hospital on March 5, 1984, led to a highly publicized court battle and created a cause célèbre over the lack of supervision of inexperienced and overworked young doctors. But only much later did experts zero in on the preventable disorder that apparently led to Ms. Zion's death: a form of drug poisoning called serotonin syndrome."
8. Brunton L. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill. – 2010. – P. 549.
9. Ciccozzi A., Angeletti C. et al. High dose of buprenorphine in terminally ill patient with liver failure // *J. Opioid Manag.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 253–259.
10. Daniels S., Upmalis D., Okamoto A. et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain // *Cur. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 765–776 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203298>
11. Davis M. P. Buprenorphine in cancer pain // *Support Care Cancer*. – 2005. – Vol. 13. – P. 878–887.

REFERENCES

1. Adams M.P., Ahdieh H. Single- and multiple-dose pharmacokinetic and dose-proportionality study of oxymorphone immediate-release tablets. *Drugs R D*, 2005, vol. 6, no. 2, pp. 91–99.
2. Arbut D. Management of opioid tolerability and adverse effects. *J. Medicine*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 1–10.
3. Barsotti C. E., Mycyk M.B., Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride. *Am. J. Emerg. Med.*, 2003, vol. 21, no. 1, pp. 87–88.
4. Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man (8 edition.). *Foster City, CA: Biomedical Publications*. 2008, pp. 911–914.
5. Bodkin J.A., Zornberg G.L., Lukas S.E. et al. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1995, vol. 15, no. 1, pp. 49–57.
6. Bolan E.A., Tallarida R.J., Pasternak G.W. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, vol. 303, pp. 557–562.
7. Brody J.A. Mix of medicines that can be lethal. *New York Times*, Feb 27, 2007, pp. F7 "The death of Libby Zion, an 18-year-old college student, in a New York hospital on March 5, 1984, led to a highly publicized court battle and created a cause célèbre over the lack of supervision of inexperienced and overworked young doctors. But only much later did experts zero in on the preventable disorder that apparently led to Ms. Zion's death: a form of drug poisoning called serotonin syndrome."
8. Brunton L. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill. 2010, pp. 549.
9. Ciccozzi A., Angeletti C. et al. High dose of buprenorphine in terminally ill patient with liver failure. *J. Opioid Manag.*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 253–259.
10. Daniels S., Upmalis D., Okamoto A. et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Cur. Med. Res. Opin.*, 2009, vol. 25, no. 3, pp. 765–776 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203298>
11. Davis M.P. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer*, 2005, vol. 13, pp. 878–887.

12. Davis M. P. Opioids for cancer pain. (2 edition.) // Oxford UK: Oxford University Press. – 2009. – 487 p.
13. Davis M. P. Use of pethidine for pain management in the emergency department: a position statement of the NSW Therapeutic Advisory Group // New South Wales Therapeutic Advisory Group., Retrieved 2007–01–17.
14. Dean L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype, Medical Genetics Summaries, September 10, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>
15. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. La de la de da // Clin. Pharmacokinetics. – 2004. – Vol. 43, № 13. – P. 879–923.
16. Hara K., Minami K., Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acidA, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes // Anesthesia and Analgesia. – 2005. – Vol. 100, № 5. – P. 1400–1405.
17. Hopwood S. E., Owesson C. A., Callado L. F. et al. Effects of chronic tramadol on pre- and post-synaptic measures of mono-amine function // J. Psycho-pharmacology. – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 147–153.
18. <http://www.tramadolinfo.com/articles/history.html>
19. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm518697.htm>
20. Huang P., Kehner G. B. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2001. – Vol. 297, № 2. – P. 688–695.
21. Hutson P. R., Williams K. J. Methadone, buprenorphine and levorphanol: alternatives for treatment of chronic pain a comparison of the unique properties of each drug and clinical advantages and disadvantages of their use // JPSW. 2009; January/February <https://www.mypcnow.org/blank-s5bm4>
22. International Narcotics Control Board Report 2008. United Nations Pubns. – 2009. – P. 20.
23. Izenwasser S., Amy H. N., Brian M. C. et al. The cocaine-like behavioral effects of meperidine are mediated by activity at the dopamine transporter // Eur. J. Pharmacology (Elsevier). – Vol. 297, № 1–2. – P. 9–17.
24. Kalso E. Oxycodone // J. Pain Symptom Management. – 2005. – Vol. 29 (5S). – P. 47–56.
25. Katz N. Abuse-deterrent opioid formulations: are they a pipe dream? // Curr. Rheumatol. Rep. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 11–18.
26. Katz. N. et al. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations // Clin. J. Pain. – 2007. – Vol. 23, № 8. – P. 648–660.
27. Kenneth L. S., Ginsberg B., Barkin R. L. Meperidine: a critical review // American Journal of Therapeutics (Lippincott Williams & Wilkins). January/February. – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 53–68.
28. Labate A., Newton M. R. Tramadol and new-onset seizures [letter] // Med. J. Australia. – 2005. – Vol. 182, № 1. – P. 42–43.
29. Lalovic B., Kharasch E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 79. – P. 461–479.
30. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects // Therap. Clin. Risk Management. – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 115–125.
31. Max M. B., Payne R. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain // Clin. Pharm. – 1990. – Vol. 9, № 8. – P. 601–612.
32. McNulty J. Can levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? // J. Pall Med. – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 293–296.
33. Mintzer I. L., Eisenberg M., Terra M. et al. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings // Ann. Fam. Med. – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 146–150.
34. Modified from pain physician. – 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
35. Moody D. E., Fang W. B., Lin S.-N. et al. Effect of Rifampin and Nelfinavir on the Metabolism of Methadone and Buprenorphine in Primary Cultures of Human Hepatocytes // Drug. Metabol. Disposition. – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 2323–2329.
36. Pergolizzi J., Böger R. H., Budd K. et al. Consensus statement. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone) // Pain. Practice. – 2008. – Vol. 8, Iss. 4. – P. 287–313.
37. Pergolizzi J., Aloisi A. M. et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile // Pain. Practice. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 428–450.
12. Davis M.P. Opioids for cancer pain. (2 edition.). Oxford UK: Oxford University Press. 2009, 487 p.
13. Davis M.P. Use of pethidine for pain management in the emergency department: a position statement of the NSW Therapeutic Advisory Group. New South Wales Therapeutic Advisory Group., Retrieved 2007–01–17.
14. Dean L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype, Medical Genetics Summaries, September 10, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>
15. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. La de la de da. *Clin. Pharmacokinetics*, 2004, vol. 43, no. 13, pp. 879–923.
16. Hara K., Minami K., Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acidA, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesia & Analgesia*, 2005, vol. 100, no. 5, pp. 1400–1405.
17. Hopwood S.E., Owesson C.A., Callado L.F. et al. Effects of chronic tramadol on pre- and post-synaptic measures of mono-amine function. *J. Psycho-pharmacology*, 2001, vol. 15, no. 3, pp. 147–153.
18. <http://www.tramadolinfo.com/articles/history.html>
19. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm518697.htm>
20. Huang P., Kehner G.B. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, vol. 297, no. 2, pp. 688–695.
21. Hutson P.R., Williams K.J. Methadone, buprenorphine and levorphanol: alternatives for treatment of chronic pain a comparison of the unique properties of each drug and clinical advantages and disadvantages of their use. JPSW. 2009; January/February <https://www.mypcnow.org/blank-s5bm4>
22. International Narcotics Control Board Report 2008. United Nations Pubns. 2009, pp. 20.
23. Izenwasser S., Amy H.N., Brian M.C. et al. The cocaine-like behavioral effects of meperidine are mediated by activity at the dopamine transporter. *Eur. J. Pharmacology (Elsevier)*, vol. 297, no. 1–2, pp. 9–17.
24. Kalso E. Oxycodone. *J. Pain Symptom Management*, 2005, vol. 29 (5S), pp. 47–56.
25. Katz N. Abuse-deterrent opioid formulations: are they a pipe dream?. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2008, vol. 10, no. 1, pp. 11–18.
26. Katz. N. et al. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations. *Clin. J. Pain*, 2007, vol. 23, no. 8, pp. 648–660.
27. Kenneth L.S., Ginsberg B., Barkin R.L. Meperidine: a critical review. American Journal of Therapeutics (Lippincott Williams & Wilkins). January/February. 2002, vol. 9, no. 1, pp. 53–68.
28. Labate A., Newton M.R. Tramadol and new-onset seizures [letter]. *Med. J. Australia*, 2005, vol. 182, no. 1, pp. 42–43.
29. Lalovic B., Kharasch E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 79, pp. 461–479.
30. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Therap. Clin. Risk Management*, 2006, vol. 2, no. 1, pp. 115–125.
31. Max M.B., Payne R. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain. *Clin. Pharm.*, 1990, vol. 9, no. 8, pp. 601–612.
32. McNulty J. Can levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? *J. Pall Med.*, 2007, vol. 10, no. 2, pp. 293–296.
33. Mintzer I.L., Eisenberg M., Terra M. et al. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Ann. Fam. Med.*, 2007, vol. 5, no. 2, pp. 146–150.
34. Modified from pain physician. – 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
35. Moody D.E., Fang W.B., Lin S.N. et al. Effect of Rifampin and Nelfinavir on the Metabolism of Methadone and Buprenorphine in Primary Cultures of Human Hepatocytes. *Drug. Metabol. Disposition*, 2009, vol. 37, no. 12, pp. 2323–2329.
36. Pergolizzi J., Böger R.H., Budd K. et al. Consensus statement. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice*, 2008, vol. 8, iss. 4, pp. 287–313.
37. Pergolizzi J., Aloisi A.M. et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Practice*, 2010, vol. 10, no. 5, pp. 428–450.

38. Pert C. B., Snyder S. H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue // *Science*, 1973, March, 179 (4077). – P. 1011–1014.
39. Prommer E. Levorphanol: the forgotten opioid // *Support Care Cancer*. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 259–264.
40. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisations for medicines containing dextropropoxyphene // *Europ. Med. Agency*. – 25 June 2009.
41. Riesma R., Forbes C. et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27, № 10. – P. 1907–1930.
42. Ross F. B., Smith M. T. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated // *Pain*. – 1997. – Vol. 73. – P. 151–157.
43. Rowbotham M. C., Twilling L. et al. Oral opioid therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1223–1232.
44. Sinatra R. *The Essence of Analgesia and Analgesics*. MA, USA: Cambridge University Press; 2010. 1 edition. p. 123
45. Sloan P. A., Barkin P. I. Oxymorphone and oxymorphone extended release: A pharmacotherapeutic review // *J. Opioid Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 3131–3144.
46. Sneader W. *Drug discovery: a history* // Hoboken, NJ: Wiley. – 2005. – P. 119.
47. Still R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care // *Palliat. Med.* – 2006. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. s25–s30.
48. Terlinden R., Ossig, J., Fliegert F. et al. Pharmacokinetics, Excretion and Metabolism of Tapentadol HCl, a Novel Centrally Acting Analgesic in Healthy Subjects. Program and Abstracts of the 25th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. May 3–6, 2006 San Antonio, Texas. Poster 689.
49. Thomas J. M., Hoffman B. B. Buprenorphine prevents and reverses the expression of chronic endorphine-induced sensitization of adenylyl cyclase in SK–N–SH human neuroblastoma cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1993. – Vol. 264, № 1. – P. 368–374.
50. Tiwari S. B., Rajabi-Siahboomi A. R. *Drug Delivery Systems Methods in Molecular Biology* Vol. 437. – P. 217–244.
51. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008, Opioid Special Issue: 11, pp. S133–S153.
52. Tzschentke T. M., Christoph T., Kögel, B. et al. (–)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): A Novel μ -Opioid Receptor Agonist / Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties // *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*. – 2007. – Vol. 323, № 1. – P. 265–276.
53. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Abuse-Deterrent Opioids — Evaluation and Labeling, April, 2015: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM334743.pdf>
54. Volpe D. A., Tobin G. A. M. et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs // *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 59, № 3. – P. 385–390.
55. Weinberg D. S., Inturrisi C. E., Reidenberg B. et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics // *Clin. Pharmacol. Therapeutics*. – 1988. – Vol. 44, № 3. – P. 335–342.
56. Wise D. *Handbook of Pharmaceutical Control Release Technology* // Marcel Dekker, Inc., 2000.
57. Yassen A., Kan J., Olofsen E. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of norbuprenorphine in rats // *J. Pharmacol. Experimental Therapeutics*. – 2007. – Vol. 321, № 2. – P. 598–607.
58. Zajac A. (November 19, 2010). "Darvon, Darvocet painkillers pulled from the U.S. market". Los Angeles Times
59. <http://www.cnn.com/2010/HEALTH/11/19/fda.removes.drug/>
38. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973, March, 179 (4077). pp. 1011–1014.
39. Prommer E. Levorphanol: the forgotten opioid. *Support Care Cancer*, 2007, vol. 15, no. 3, pp. 259–264.
40. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisations for medicines containing dextropropoxyphene. *Europ. Med. Agency*, 25 June 2009.
41. Riesma R., Forbes C. et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2011, vol. 27, no. 10, pp. 1907–1930.
42. Ross F.B., Smith M.T. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. *Pain*, 1997, vol. 73, pp. 151–157.
43. Rowbotham M.C., Twilling L. et al. Oral opioid therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, pp. 1223–1232.
44. Sinatra R. *The Essence of Analgesia and Analgesics*. MA, USA: Cambridge University Press; 2010. 1 edition. p. 123
45. Sloan P.A., Barkin P.I. Oxymorphone and oxymorphone extended release: A pharmacotherapeutic review. *J. Opioid Manag.*, 2008, vol. 4, pp. 3131–3144.
46. Sneader W. *Drug discovery: a history*. Hoboken, NJ, Wiley; 2005, pp. 119.
47. Still R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat. Med.*, 2006, vol. 20, suppl. 1, pp. s25–s30.
48. Terlinden R., Ossig, J., Fliegert F. et al. Pharmacokinetics, Excretion and Metabolism of Tapentadol HCl, a Novel Centrally Acting Analgesic in Healthy Subjects. Program and Abstracts of the 25th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. May 3–6, 2006 San Antonio, Texas. Poster 689.
49. Thomas J.M., Hoffman B.B. Buprenorphine prevents and reverses the expression of chronic endorphine-induced sensitization of adenylyl cyclase in SK–N–SH human neuroblastoma cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993, vol. 264, no. 1, pp. 368–374.
50. Tiwari S.B., Rajabi-Siahboomi A.R. *Drug Delivery Systems Methods in Molecular Biology* Vol. 437, pp. 217–244.
51. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008, Opioid Special Issue: 11, pp. S133–S153.
52. Tzschentke T.M., Christoph T., Kögel, B. et al. (–)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): A Novel μ -Opioid Receptor Agonist. Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*, 2007, vol. 323, no. 1, pp. 265–276.
53. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling, April, 2015: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM334743.pdf>
54. Volpe D.A., Tobin G.A.M. et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.*, 2011, vol. 59, no. 3, pp. 385–390.
55. Weinberg D.S., Inturrisi C.E., Reidenberg B. et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin. Pharmacol. Therapeutics*, 1988, vol. 44, no. 3, pp. 335–342.
56. Wise D. *Handbook of Pharmaceutical Control Release Technology*. Marcel Dekker, Inc., 2000.
57. Yassen A., Kan J., Olofsen E. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of norbuprenorphine in rats. *J. Pharmacol. Experimental Therapeutics*, 2007, vol. 321, no. 2, pp. 598–607.
58. Zajac A. (November 19, 2010). "Darvon, Darvocet painkillers pulled from the U.S. market". Los Angeles Times
59. <http://www.cnn.com/2010/HEALTH/11/19/fda.removes.drug/>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Арбух Дмитрий Михайлович

президент клиники боли «Индиана»,
Индианаполис, США.
www.IndianaPolyclinic.com

Абзарова Гузаль Рафаиловна

МНИОИ им. П. А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, руководитель центра
паллиативной помощи онкологическим больным.
125834, Москва,
2-й Боткинский пр., д. 3.
E-mail: abzarova_mnioi@bk.ru

Алексеева Галина Сергеевна

ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
заместитель генерального директора по лечебной работе.
E-mail: mnioi@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Dmitry M. Arbuck

President of Indiana Polyclinic,
Indianapolis, USA
www.IndianaPolyclinic.com

Guzal R. Abzarova

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research Radiological Center,
Doctor of Medical Sciences,
Head of the Center of Palliative Care for Cancer Patients.
3, 2nd Botkinsky Rd.,
Moscow, 125834.
Email: abzarova_mnioi@bk.ru

Galina S. Alekseeva

National Medical Research Radiological Center,
Doctor of Medical Sciences,
Deputy General Director for Therapy.
Email: mnioi@mail.ru

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-72-77

АНГИОГЕННЫЙ МОЛНИЕНОСНЫЙ СЕПСИС ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Л. В. ПУЗЫРЕВА¹, В. Д. КОНЧЕНКО², Л. М. ДАЛАБАЕВА²¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, Россия²БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Д. М. Далматова, г. Омск, Россия

У пациентов с ВИЧ-инфекцией сепсис порой протекает молниеносно, проявления его на начальной стадии могут быть неспецифическими (головная боль, неадекватность поведения и пр.), что затрудняет диагностику. У лиц, являющихся потребителями инъекционных наркотиков, дифференцировать сепсис приходится с наркотическим опьянением, абстиненцией.

Представленный клинический случай ангиогенного молниеносного сепсиса у пациентки с ВИЧ-инфекцией, злоупотреблявшей наркотиками, демонстрирует, что у подобных больных, несмотря на их социальный статус, сбор анамнеза, клинический осмотр и динамическое наблюдение должны быть особенно тщательными ввиду разнообразных нетипичных проявлений сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, грамотрицательный сепсис, грамположительный сепсис, молниеносный сепсис, ангиогенный сепсис, ВИЧ-инфекция, ДВС-синдром

Для цитирования: Пузырева Л. В., Конченко В. Д., Далабаева Л. М. Ангиогенный молниеносный сепсис при ВИЧ-инфекции // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 72-77. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-72-77

ANGIOGENIC PERACUTE SEPSIS IN AN HIV INFECTED PATIENT

L. V. PUZYREVA¹, V. D. KONCHENKO², L. M. DALABAEVA²¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia²Dalmatov Clinical Hospital of Infectious Diseases no.1, Omsk, Russia

The course of sepsis can be peracute in HIV patients, and its initial manifestations could be non-specific (a headache, inadequate behavior etc.) thus it can be difficult to be diagnosed. Sepsis is to be differentiated in intravenous drug users from narcotic intoxication and abstinence.

The article presents a clinical case of angiogenic peracute sepsis in a female HIV infected patient, substance abuser, demonstrating that in such patients regardless of their social status the history is to be very carefully taken and thorough clinical examination is to be performed as well as follow-up due to various non-typical manifestations of sepsis.

Key words: sepsis, gram-negative sepsis, gram-positive sepsis, peracute sepsis, angiogenic sepsis, HIV infection, disseminated intravascular coagulation syndrome

For citations: Puzyreva L.V., Konchenko V.D., Dalabaeva L.M. Angiogenic peracute sepsis in an HIV infected patient. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 72-77. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-72-77

Проблема ангиогенного сепсиса возникла в последние 3–4 десятилетия и привлекла пристальное внимание врачей многих специальностей в связи с широким внедрением в клиническую практику инвазивных методов диагностики и лечения различных заболеваний. В 50-х гг. катетеризацию центральных вен производили в единичных клиниках, однако в настоящее время эта манипуляция выполняется в любом лечебном учреждении, иногда без достаточных показаний [13]. С середины 60-х гг. в литературе начинают появляться сообщения о так называемом «катетеризационном» ("cateter related sepsis"), «канюляционном» ("cannula sepsis"), «инфузионном» ("infusion sepsis") видах сепсиса. Во всех случаях формирование интраваскулярного септического очага происходит в результате инвазивных лечебно-диагностических манипуляций [4, 8].

Ангиогенным называется сепсис с локализацией первичного очага в сосудистом русле или камерах сердца с поступлением возбудителей и их токсинов непосредственно в кровоток, минуя биологические барьеры организма (эпителиальный, тканевой, лимфатический и т. д.) [13].

В современном мире на пике роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией понятие ангиогенного сепсиса связано с употреблением сильнодействующих и наркотических средств [3, 7]. Внутривенное введение кустарно изготовленных наркотиков увеличивает количество постинъекционных инфекционно-сосудистых осложнений у половины наркозависимых лиц [2, 11, 14, 16]. С учетом типичных зон введения наркотических препаратов у каждого второго пациента регистрируются гнойно-некротические поражения верхних и нижних конечностей [1, 6, 9].

Паховая область является излюбленным местом для введения сильнодействующих веществ, в результате чего наркопотребители формируют «паховый колодец», представляющий собой длительно не заживающий свищ для более удобного доступа наркотика непосредственно в кровеносное русло. Таким образом, создаются условия для развития ангиогенного, иногда молниеносного, сепсиса с летальным исходом.

Пациентка Ш. (29 лет) поступила в инфекционный стационар 31.10.2016 г. в 12:40 с жалобами на боли в животе разлитого характера, жидкий стул до 3–5 раз в сутки в течение 24 ч, лихорадку до 40°C продолжительностью 3 сут.

ВИЧ-инфекция была выявлена в апреле 2015 г. при лечении в стационаре по поводу пневмонии. На тот момент уровень CD4⁺-лимфоцитов составлял 23% – 267 кл/мкл, вирусная нагрузка – 8 712 копий/мл. На учете в БУЗОО «Центр профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями» не состояла. Вышеуказанные жалобы возникли три дня назад, лечилась самостоятельно жаропонижающими. При ухудшении самочувствия вызвала скорую медицинскую помощь, которой и была доставлена в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Д. М. Далматова».

Сбор анамнеза крайне затруднен. На вопросы отвечала плохо, только односложно. Прием наркотических веществ, со слов, был 30.10.2016 г.

Состояние средней степени тяжести. Температура тела 39,8°C. АД – 120/70 мм рт. ст. Сознание ясное, вялая, заторможена. При осмотре поведение было схоже с наркотическим опьянением: плавающие движения глазных яблок, несвязанная и невнятная речь. Менингеальных симптомов (ригидности мышц затылка, симптома Кернига, Брудзинского, глазооболочечного симптома) нет. Кожа обычной окраски. Язык влажный, обложен белым налетом. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание в легких жесткое, ЧДД – 18 в 1 мин. Хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 90 в 1 мин. Живот мягкий, болезненный по ходу толстой кишки: восходящего и поперечно-ободочного отделов. Печень на 1,5 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. В правой паховой области отмечается наличие «наркотического колодца» (рис. В). Стул (со слов) жидкий, до 3–5 раз в сутки. Отеков нет. Диурез сохранен.

Был выставлен предварительный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия уточняется (3–4а?). Острый энтерит?

Была начата инфузионная терапия, антибактериальные препараты широкого спектра действия (амикацин, цефтриаксон 1,0 г × 2 раза в сутки). При осмотре дежурным врачом в 18:20 состояние расценено как тяжелое, приглашен дежурный врач-реаниматолог, пациентка была переведена в отделение интенсивной терапии. В 24:00 на коже туловища, конечностях, лице больной появилась бледная пятнистая мелкоточечная папулезная сыпь фиолетового цвета, не исчезающая при надавливании, не возвышающаяся, с четкими краями и контурами. Уровень сознания – сопор. Температура тела 36,6°C. Зрачки D = S, узкие, фотореакция вялая. Менингеальных симптомов нет. ЧДД – 19 в 1 мин; SpO₂ = 91%; АД – 90/60 мм рт. ст.; ЧСС – 120 в 1 мин. Гемодинамика нестабильна. Диурез сохранен.

Лабораторные данные. Общий анализ крови от 31.10.2016 г.: гемоглобин 125 г/л, СОЭ – 4 мм/ч, гематокрит – (0,36–0,48) – 40,1; лейкоциты – $13,1 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,57 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 18×10^9 /л. Лейкоцитарная формула: Э – 0%, П – 27%, С – 45%, Лф – 27%, М – 1%. Биохимический анализ крови: глюкоза – 2,5 ммоль/л; били-

рубин общий – 27,8 мкмоль/л; прямой – 19,8 мкмоль/л; непрямой – 8,0 мкмоль/л; тимоловая проба – 8,6 ед.; АлАТ – 338,0 (до 40 у/л); АсАТ – 443,0 (до 36 у/л); мочевины – 11,1 (2,5–8,3) ммоль/л, креатинин – 188,3 (44–97) мкмоль/л; ПТИ – 43%; СРБ – 30 мг/л. Общий анализ мочи: кислая, плотность – 1 025, белок – 0,453 г/л; билирубин +, прозрачность слабомутная, лейкоциты – 4–6–8 в поле зрения, эритроциты – 1–2–4 в поле зрения, эпителий плоский – 1–3–5, бактерии ++.

ЭКГ: синусовая тахикардия – 125 уд. в 1 мин, нормальное положение ЭОС. При УЗИ органов брюшной полости: асцит, гидроторакс. Синдром «выделяющихся пирамидок». При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Посев крови на стерильность был проведен и находился в работе.

В 6:00 01.11.2016 г. состояние тяжелое. Уровень сознания – сопор, в контакт практически не вступает, периодически кричит. Зрачки D = S, в диаметре 2 мм, фотореакция вялая. T = 36,8°C. Ригидность мышц затылка сомнительна. Очаговой симптоматики ЦНС нет. Кожные покровы бледные, на туловище, конечностях, лице яркая фиолетового цвета сыпь (рис. А, Б), усиливается в динамике, сливается. ЧДД 19 в 1 мин. SpO₂ – 90%, ЧСС – 120 в 1 мин, АД – 65/50 мм рт. ст. Выпито 500 мл, инфузия – 3 550 мл, диурез – 300 мл.

В дальнейшем была отмечена одышка до 24 в мин, тахикардия до 130–138 в 1 мин, гипотония до 75/30 мм рт. ст. на фоне вазопрессорной поддержки дофамином в нарастающих дозах, снижение диуреза – 300 мл со стимуляцией.

Лабораторные данные. Общий анализ крови от 01.11.2016 г.: гемоглобин 119 г/л, СОЭ – 4 мм/ч, гематокрит – (0,36–0,48) – 3,68; лейкоциты – $9,26 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,31 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 19×10^9 /л. Лейкоцитарная формула: Э – 0%, П – 39%, С – 41%, Лф – 17%, М – 3%. Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,1 ммоль/л; билирубин общий – 42,7 мкмоль/л; прямой – 25,3 мкмоль/л; непрямой – 16,8 мкмоль/л; тимоловая проба – 9 ед.; АлАТ – 1 529 (до 40 у/л); АсАТ – 1 525 (до 36 у/л); мочевины – 14,92 (2,5–8,3) ммоль/л, креатинин – 214,1 (44–97) мкмоль/л; ПТИ – 23%; СРБ – 30 мг/л. Общий анализ мочи: кислая, плотность 1 005, белок 1,8 г/л; билирубин +, прозрачность – мутная, лейкоциты – 20–30 в поле зрения, эритроциты – 6–10, эпителий плоский 4–5, бактерии +++.

В 5:30 02.11.2016 г. наступила смерть больной (время нахождения в стационаре 40 ч 50 мин; от момента появления геморрагической сыпи – 23 ч 30 мин). На вскрытии был предложен следующий диагноз. Основной: септицемия неуточненная (молниеносный сепсис неуточненной этиологии). Фоновое заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний, 4А прогрессирование на фоне отсутствия антиретровирусной терапии. Осложнения – синдром полиорганной недостаточности: печеночная, почечная, сердечно-сосудистая

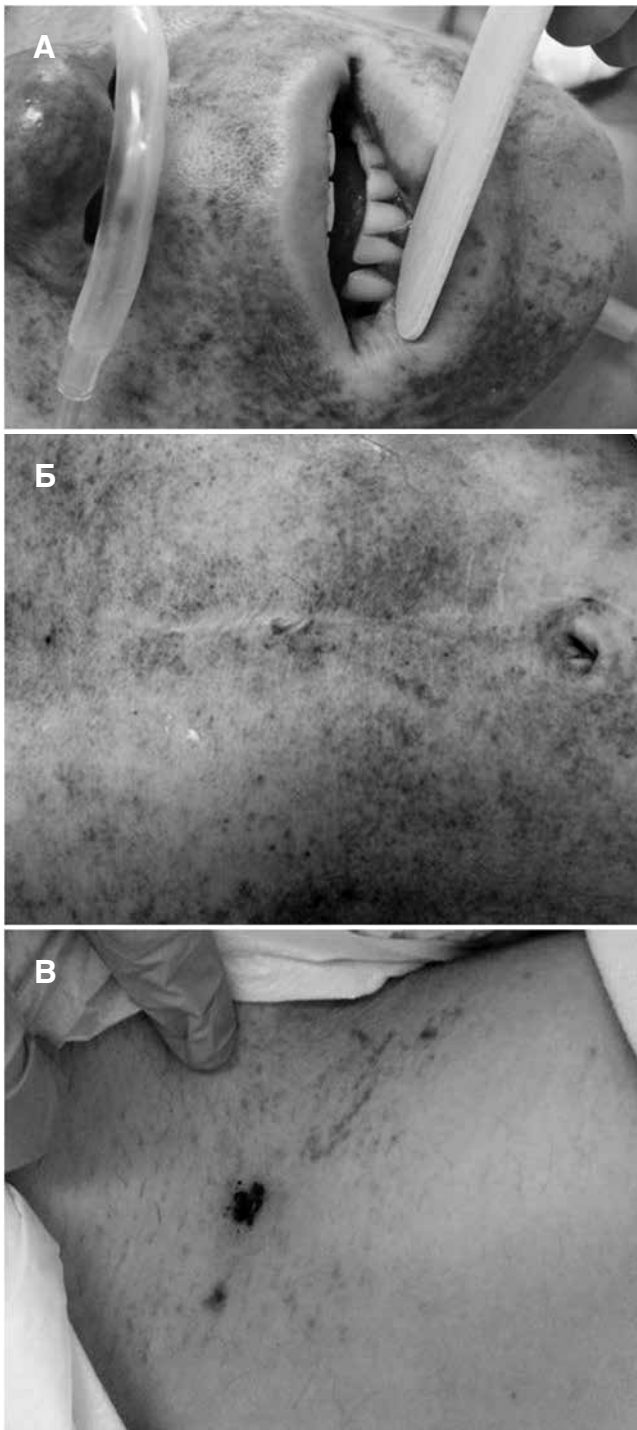


Рис. Пациентка Ш. (29 лет); 01.11.2016 г., 12:40. А – геморрагическая сыпь на лице, цианоз слизистых. Б – геморрагическая сыпь на передней брюшной стенке. В – «наркотический колодец» в правом паховом канале

Fig. Female patient Sh. (29 y.o.), 01.11.2016, 12:40 pm

А – hemorrhagic rash, mucosal cyanosis.

Б – hemorrhagic rash on anterior abdominal wall.

В – choanoid cicatrival tissue due to multiple injections in the right abdominal canal

недостаточность, инфекционно-токсическая энцефалопатия, отек головного мозга. Септический шок. ДВС-синдром. Сопутствующий: хронический гепатит С, клинико-биохимическая активность выраженной.

Патолого-анатомический диагноз. Основной – ангиогенный сепсис неуточненной этиологии, септицемия, молниеносное течение: гнойно-гранулирующий флебит и перифлебит проксимального отдела правой большой подкожной вены, тубуло-интерстициальный нефрит, сегментарная плазматическая инфильтрация и участки фибриноидных некрозов стенок сосудов микроциркуляторного русла почек, поджелудочной железы.

Фоновые заболевания: наркомания с внутривенным введением наркотических веществ. ВИЧ-инфекция, генерализованная ВИЧ-ассоциированная лимфоаденопатия с дестратификацией и выраженной диффузной делимфотизацией лимфатических узлов. Прогрессирование на фоне отсутствия антиретровирусной терапии.

Осложнения. Инфекционно-токсический шок: острая тубулопатия типа некротического нефроза, ателектазы, дистелектазы, острая мелкофокусная эмфизема легких, дистрофические изменения и селективный некроз кардиомиоцитов. Отек головного мозга.

Сопутствующий диагноз. Хронический гепатит С, низкая активность, первая стадия хронизации. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника.

Результат посева крови от 31.10.2016 г. выявил рост *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*.

Для врачей важно знать в первую очередь клинику молниеносного сепсиса, так как каждый выигранный час значительно повышает шанс на спасение больного. Основоположник учения о сепсисе профессор В. Г. Бочоришвили грамположительный молниеносный сепсис описал следующим образом. Для него характерна следующая триада: бурный взрыв лихорадки, ранее (в первые часы и в первые сутки) развитие острой левожелудочковой (реже правожелудочковой) сердечной недостаточности и страх смерти. Считается, что эта триада является патогномоничной, поэтому при появлении этих признаков необходимо как можно раньше начать соответствующее лечение [10].

При грамотрицательном молниеносном сепсисе на первый план выступает не сердечная, а периферическая сосудистая недостаточность, что проявляется в развитии классического эндотоксического шока. Возникают генерализованный спазм артериол, парез венул, резкое падение перфузии тканей кровью, уменьшение венозного возврата. В терминальной стадии наступает парез и прекапилляров, что является необратимой стадией шока. Первоначально спазмирование артериол и прекапилляров ограничивает поступление крови в микроциркуляторное русло и, следовательно, это первичное расстройство микроциркуляции под влиянием эндотоксина становится причиной всех нарушений гемодинамики [10]. Клинически имеют место мраморность кожи, коллаптоидные пятна, принимающие вид трупных, тахикардия, нитевидный, временами исчезающий пульс при сохранении на крупных сосудах, беспокойное поведение больно-

го, шумное, глубокое дыхание с признаками отека легких. Молниеносный граммотрицательный сепсис отличается чрезвычайно тяжелым течением и высочайшей летальностью.

У пациентов с грамположительным (стафилококковым) сепсисом гиперкоагуляция держится долго, иногда неделями, и при современной терапии вообще не переходит в гипокоагуляцию. У больных же граммотрицательным сепсисом (особенно молниеносным) гиперкоагуляция бывает порой настолько кратковременной, что уже при первом обследовании можно констатировать значительное снижение свертывающих потенций крови, вплоть до полной утраты ее способности к свертыванию, подобно трупной крови (в терминальном состоянии больного) [10].

Нормальная текучесть крови, как известно, обеспечивается двумя факторами: агрегатным (жидким) состоянием крови, ее текучестью и нормальным состоянием сосудистых стенок. Эти изменения могут протекать параллельно или преобладать одни над другими. Однако у пациентов с инфекционной патологией наиболее чувствительной все же является свертывающая система крови. И если при инфекционном процессе вообще патология всегда начинается с гиперкоагуляции, то при сепсисе, как наиболее тяжелой форме инфекции, гиперкоагуляция выражена настолько сильно, что при бурном течении процесса за короткое время (даже за часы, как в данном случае) приводит к генерализованному диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. ДВС является причиной деструкции итак уже измененных сосудов. Следовательно, сосуд испытывает двойное повреждающее воздействие микробных токсинов и нарушения питания сосудистой стенки из-за внутрисосудистого свертывания крови и расстройства микроциркуляции. В значительной мере этому способствует возрастание вязкости крови.

В данном случае описана клиника молниеносного сепсиса у пациентки с иммуносупрессией, проявления которого не были распознаны на момент госпитализации в инфекционный стационар. Сепсис имеет много клинических масок, что объясняется зачастую сложностью своевременной диагностики [11]. В источниках литературы указано, что клинику молниеносного сепсиса не приходится дифференцировать из-за яркой клинической картины [10]. В описанном случае у пациентки наблюдалась заторможенность, которую можно было расценить как наркотическое опьянение (в анамнезе инъекции психотропными веществами за сутки до

госпитализации). Кроме того, у наркоманов часты затяжные течения пневмоний, проявления хронического сепсиса с поражением клапанов сердца. Данный факт объясняется снижением содержания провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли и интерферона- γ . У пациентов же без наркотической зависимости отмечено повышение уровня иммуноглобулинов всех классов при пневмонии и септическом поражении [5, 12].

Нельзя утверждать, что клиническая картина соответствовала течению либо грамположительного, либо граммотрицательного сепсиса. У пациентки чувство страха отсутствовало, шумного дыхания не наблюдалось, никаких изменений на коже в день госпитализации не было. Нередко в клинике отмечаются стертые, нетипичные проявления, обусловленные сопутствующей патологией, снижением реактивности организма, возрастом и многими другими факторами [9, 19].

Ранняя диагностика сепсиса в идеале включает выявление возбудителя, что повышает шансы больного на выздоровление [18]. В данном случае возбудитель был выявлен через 5 сут после смерти пациентки, что связано с особенностями лабораторного исследования.

Противомикробные препараты необходимо вводить в течение первого часа распознавания септического состояния, что и было сделано в описанном случае, даже при отсутствии подозрения на сепсис в день госпитализации [15, 17]. Однако это не повлияло на исход. Считаем, что данное состояние, молниеносное течение сепсиса, было в глубоко зашедшей стадии декомпенсации с развитием ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Вероятнее всего, больная часто употребляла психотропные, наркотические препараты. Частое введение нестерильного вещества нестерильным инструментарием привело к развитию гнойно-гранулирующего флебита и перифлебита проксимального отдела правой большой подкожной вены, что и явилось источником сепсиса. Причина смерти в данном случае – немедицинские инъекции и позднее обращение за медицинской помощью.

Таким образом, в связи с увеличением числа ВИЧ-инфицированных пациентов во многих регионах страны необходимо обращать внимание врачей всех специальностей на высокий риск развития септического состояния у наркопотребителей. Необходимы проведение ранней диагностики, неотложной терапии и разработка методических рекомендаций с целью снижения заболеваемости и смертности от сепсиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Базлов С. Б., Лобков Е. Ю., Породенко Е. Е. Гнойно-септические постинъекционные поражения нижних конечностей у больных парентеральной наркоманией // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 298–307.
2. Гофман А. Г., Понизовский П. А. Состояние наркологической помощи в России в динамике с 1999 по 2003 гг. // Наркология. – 2005. – № 1. – С. 30–35.
3. Довгополюк Е. С., Пузырева Л. В., Сафонов А. Д. и др. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 г. // ЖМЭИ. – 2016. – № 2. – С. 37–41.
4. Дундаров З. А. Ангиогенный сепсис при катетеризации магистральных вен // Здоровоохранение. – 2001. – № 10. – С. 2–3.
5. Жестков А. В., Устинов М. С., Гемелюк И. Ю. и др. Пневмонии при вторичных иммунодефицитных состояниях: особенности гуморальных факторов // Вестн. СамГУ – естественнонауч. серия. – 2005. – № 3. – С. 196–199.
6. Конычев А. В., Слесивцев Ю. А., Бегишев О. Б. и др. Особенности клиники постинъекционных флегмон у наркоманов. В кн.: Вопросы практической медицины: Сборник трудов. – СПб., 1997. – С. 124–125.
7. Пузырёва Л. В., Сафонов А. Д., Назарова О. И. и др. Характеристика летальных исходов при ВИЧ-инфекции в зависимости от гендерной принадлежности пациентов // Мед. альманах. – 2016. – № 3 (43). – С. 96–99.
8. Садохина Л. А., Пешков Е. В., Джабаева М. С. и др. Инфекционный эндокардит при ангиогенном и хирургическом сепсисе // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 3. – С. 67–68.
9. Сажин А. В., Климиашвили А. Д., Михайлов Д. Ю. и др. Ангиохирургическая патология при наркотической зависимости // Рос. мед. журнал. – 2013. – № 4. – С. 36–39.
10. Сепсисология с основами инфекционной патологии: под ред В.Г. Бочоршвили. – Тбилиси, 1988. – С. 7–292 (806 с.).
11. Утешев Д. Б., Карабиненко А. А., Филатова Е. Н. и др. Инфекционные и септические осложнения у наркоманов // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 28–31.
12. Хамитов Р. Ф., Мустафин И. Г., Пайкова О. Л. Клинико-иммунологические параллели у больных с наркотической зависимостью // Казанский мед. журнал. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 796–799.
13. Швеченко Ю. Л., Шихвердиев Н. Н. Ангиогенный сепсис. – СПб.: Наука, 1996. – С. 7–11 (125 с.)
14. Brittner Ch., Zuber M., Eisner L. Acute ischemia of the hand in a drug addict after accidental intra-arterial injection // Swiss Surg. – 2002. – № 8 (6). – P. 281–289.
15. Kumar A., Roberts D., Wood K. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // Crit. Care Med. – 2006. – № 34. – P. 1589–1596.
16. Lechot P., Schaad H. J., Graf S. et al. A streptococcus clones causing repeated epidemics and endemic disease in intravenous drug users // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – № 33 (1). – P. 41–46.
17. Levy M. M., Dellinger R. P., Townsend S. R. et al. Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis // Crit. Care Med. – 2010. – № 38. – P. 367–374.
18. Moore L. J., Jones S. L., Kreiner L. A. et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis // J. Trauma. – 2009. – № 66. – P. 1539–1546.
19. Schorr C. A., Zanotti S., Dellinger R. P. Severe sepsis and septic shock // Virulence. – 2014. – Vol. 5. – Issue 1. – P. 190–199.
1. Bazlov S.B., Lobkov E.Yu., Porodenko E.E. Purulent-septic lesions of lower limbs in those suffering from parenteral substance abuse. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2014, no. 2, pp. 298–307. (In Russ.)
2. Gofman A.G., Ponizovskiy P.A. Changes in the substance abuse care in Russia from 1999 to 2003. *Narkologiya*, 2005, no. 1, pp. 30–35. (In Russ.)
3. Dovgopolyuk E.S., Puzyreva L.V., Safonov A.D. et al. HIV infection epidemic in Siberian Federal District in 2014. *JMEI*, 2016, no. 2, pp. 37–41. (In Russ.)
4. Dundarov Z.A. Angiogenic sepsis in catheterization of main veins. *Zdravookhraneniye*, 2001, no. 10, pp. 2–3. (In Russ.)
5. Zhestkov A.V., Ustinov M.S., Gemelyuk I.Yu. et al. Pneumonias in the secondary immune compromised states: specific humoral factors. *Vestn. SamGU – Estestvennonauch. Seriya*, 2005, no. 3, pp. 196–199. (In Russ.)
6. Konychev A.V., Spesivtsev Yu.A., Begishev O.B. et al. *Osobennosti kliniki postinektsionnykh flegmon u narcomanov. V kn.: Voprosy prakticheskoy meditsiny: Sbornik trudov.* [Specific manifestations of post-injection phlegmons in substance abusers. In: Questions of practical medicine. Collection of articles]. St. Petersburg, 1997, pp. 124–125.
7. Puzyryova L.V., Safonov A.D., Nazarova O.I. et al. Description of lethal outcomes of HIV infection respective the patient's gender. *Med. Almanakh*, 2016, no. 3 (43), pp. 96–99. (In Russ.)
8. Sadokhina L.A., Peshkov E.V., Dzhabaeva M.S. et al. Infectious endocarditis in angiogenic and surgical sepsis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2005, no. 3, pp. 67–68. (In Russ.)
9. Sazhin A.V., Klimiashvili A.D., Mikhaylov D.Yu. et al. Angiosurgical pathology in substance abuse. *Ross. Med. Journal*, 2013, no. 4, pp. 36–39. (In Russ.)
10. *Sepsisologiya s osnovami infektsionnoy patologii.* [Research in the field of sepsis with basics of infectious pathology]. Ed. by V.G. Bochorishvili, Tbilisi, 1988, pp. 7–292 (806 c.).
11. Uteshev D.B., Karabinenko A.A., Filatova E.N. et al. Infectious and septic complications in substance abusers. *Lechaschy Vrach*, 2001, no. 1, pp. 28–31. (In Russ.)
12. Khamitov R.F., Mustafin I.G., Paykova O.L. Clinical and immunological parallels in those suffering from substance addiction. *Kazansky Med. Journal*, 2012, vol. 93, no. 5, pp. 796–799. (In Russ.)
13. Shevchenko Yu.L., Shikhverdiev N.N. *Angiogeny sepsis.* [Angiogenic sepsis]. St. Petersburg, Nauka Publ., 1996, pp. 7–11 (125 p.)
14. Brittner Ch., Zuber M., Eisner L. Acute ischemia of the hand in a drug addict after accidental intra-arterial injections. *Swiss Surg*, 2002, no. 8 (6), pp. 281–289.
15. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006, no. 34, pp. 1589–1596.
16. Lechot P., Schaad H.J., Graf S. et al. A streptococcus clones causing repeated epidemics and endemic disease in intravenous drug users. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2001, no. 33 (1), pp. 41–46.
17. Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al. Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2010, no. 38, pp. 367–374.
18. Moore L.J., Jones S.L., Kreiner L.A. et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J. Trauma*, 2009, no. 66, pp. 1539–1546.
19. Schorr C.A., Zanotti S., Dellinger R.P. Severe sepsis and septic shock. *Virulence*, 2014, vol. 5, issue 1, pp. 190–199.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пузырева Лариса Владимировна

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней.

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.

Тел.: 8 (3812) 53-26-66.

E-mail: puzirevalv@mail.ru

БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Д. М. Далматова»,

644010, г. Омск, ул. Сергея Лазо, д. 2.

Тел.: 8 (3812) 58-04-12, 58-03-90.

Конченко Валентина Дмитриевна

заведующая отделением для лечения больных с ВИЧ-инфекцией.

E-mail: ikb1.urist.sol@mail.ru

Далабаева Лязат Муратхановна

врач-инфекционист отделения для лечения больных с ВИЧ-инфекцией.

E-mail: zhabina.2014@bk.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Larisa V. Puzyreva

Omsk State Medical University,

Candidate of Medical Sciences,

Assistant of Infections Diseases Department.

12, Lenina St., Omsk, 644099

Phone: +7 (3812) 53-26-66.

Email: puzirevalv@mail.ru

Dalmatov Clinical Hospital of Infectious Diseases no. 1, 2, Sergeya Lazo St.,

Omsk, 644010

Phone: +7 (3812) 58-04-12; +7 (-03) 619-38-90.

Valentina D. Konchenko

Head of HIV Treatment Department

Email: ikb1.urist.sol@mail.ru

Lyazat M. Dalabaeva

Infection Disease Doctor,

Treating HIV Patients

Email: zhabina.2014@bk.ru

Комментарий к клиническому наблюдению «АНГИОГЕННЫЙ МОЛНИЕНОСНЫЙ СЕПСИС ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ»

В. А. РУДНОВ, Е. С. ЛЕБЕДЕВ

МАУ «ГНБ № 40», г. Екатеринбург, Россия

Comments on a clinical case of ANGIOGENIC PERACUTE SEPSIS IN AN HIV INFECTED PATIENT

V. A. RUDNOV, E. S. LEBEDEV

Municipal Clinical Hospital no. 40, Yekaterinburg, Russia

Вне всякого сомнения, следует приветствовать публикацию клинического наблюдения, посвященную ангиогенному сепсису при ВИЧ-инфекции. Авторы справедливо отмечают, что проблема ангиогенного сепсиса первоначально появилась прежде всего благодаря широкому распространению в отделениях реанимации и интенсивной терапии технологии катетеризации центральных вен. Отметим, что катетеризация периферических вен также может сопровождаться развитием бактериемии и ангиогенного сепсиса. На рост частоты данной клинической формы сепсиса повлияло и увеличение количества операций на сердце и магистральных сосудах. Новое звучание ангиогенного сепсиса появилось в 90-х годах прошлого века в связи с внутривенной наркоманией и ростом числа ВИЧ-инфицированных лиц в общей популяции населения. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2015 г., общее число ВИЧ-инфицированных составляло около 36,7 млн человек, а 2,1 млн в мире заразились ВИЧ в 2015 г. [5]. В последнее десятилетие Россия занимает одно из лидирующих мест в мире по темпам прироста новых случаев ВИЧ-инфекции. География эпидемии ВИЧ-инфекции неоднородна, около 70% от абсолютного числа всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции сконцентрированы в 15 субъектах России, большая часть которых – промышленно развитые районы с высоким уровнем доходов населения [1]. При постоянном повышении актуальности полового пути передачи ВИЧ-инфекции ведущим по-прежнему остается внутривенное употребление наркотиков, в большей степени сопряженное с риском бактериальной инфекции. В этой связи хотелось бы расширить обсуждение поднятой авторами клинического наблюдения темы ангиогенного сепсиса при ВИЧ-инфекции.

Диагностика

Полагаем, что в настоящих условиях у лиц без наличия явного очага инфекции в отсутствие множественных инъекций, в том числе «пахового колодца», при регистрации синдрома систем-

ной воспалительной реакции (СВР) или признаков quick SOFA следует исключать ангиогенный сепсис, используя свои локальные возможности. В этом отношении крайне необходимо как можно быстрее выполнить микробиологическое исследование крови и ультразвуковое исследование сердца. При наличии подозрения с современных позиций важна оценка органно-системной состоятельности в соответствии со шкалой SOFA (респираторный коэффициент, величина артериального давления, креатинин и билирубин крови, количество тромбоцитов, уровень сознания по Глазго) [6]. Если скрупулезно следовать результатам упомянутого клинического наблюдения, то пациентка при поступлении имела симптомокомплекс СВР (гипертермия более 38°C, палочкоядерный сдвиг – 27) и максимум один балл по qSOFA. Авторы указывают на артериальное давление 90/60 мм рт. ст., но одновременно отмечают нестабильную гемодинамику. С помощью этого сопоставления мы хотели понять информационную ценность критериев СВР и qSOFA в плане прогноза исхода болезни, поскольку существуют сомнения в полезности признаков системного воспаления [6, 8–10]. Шкала qSOFA нуждается в широкой валидации, в том числе и в условиях отечественной системы здравоохранения. Анализ критериев констатирует присутствие синдрома СВР и более позднее появление признаков qSOFA. Однако это еще не повод для окончательного заключения. В плане диагностики как критерии «Сепсис-1», так и критерии «Сепсис-3» указывали на наличие сепсиса. Даже без учета коэффициента оксигенации и при нормальном уровне артериального давления при поступлении в стационар пациентка набирала 7 баллов по шкале SOFA (билирубин – 1 балл; креатинин – 2 балла; тромбоциты – 4 балла).

Этиология

В соответствии с последними рекомендациями SSC-2016 в течение первого часа необходимо начать эмпирическую антимикробную терапию с выбором препаратов по предполагаемой этиологии сепси-

са [7]. В представленном наблюдении в качестве бактериальных возбудителей сепсиса выступали сразу три микроорганизма – *Staphylococcus aureus*, *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Сопоставление с нашими данными показывает, что *E. coli* встречаются крайне редко: в нашем материале на кишечную палочку приходилось только 1,2% среди выделенных бактерий у лиц с ВИЧ-инфекцией, а *K. pneumoniae* вообще не была выделена. Как показано в нашем докладе, изложенном на постерной сессии 15-го съезда ФАР, у 813 пациентов с ВИЧ-инфекцией имелись признаки СВР. У 252 (31%) из них результаты микробиологического исследования крови оказались положительными [2]. По данным анамнеза, 363 (44,6%) из них на момент госпитализации являлись потребителями инъекционных наркотиков. При анализе проб крови у 252 ВИЧ-инфицированных выделено 258 изолятов микроорганизмов (у шестерых выделены микробные ассоциации из двух возбудителей). Таким образом, частота обнаружения бактериемии у лиц с ВИЧ-инфекцией и синдромом СВР в исследовании – 31%. Выделено 224 изолята грамположительных бактерий. Следовательно, доля грамположительных микроорганизмов в этиологической структуре бактериемии у ВИЧ-инфицированных составила 86,8%. Среди них наибольший удельный вес приходился на *Staphylococcus aureus* – 152 (58,9%) штамма. Следует отметить, что среди выделенных изолятов крайне редко определялись метициллинрезистентные (МР) штаммы – 2 (1,3%) случая. Однако среди коагулазонегативных стафилококков доля МР-штаммов оказалась высокой – 34 из 50 (68%). Если добавить в эту группу 6 изолятов *Enterococcus faecium*, требующих терапии липогликопептидами, то суммарный процент МР-штаммов среди грампозитивных бактерий составит 18,8%, а среди всех микроорганизмов – 16,3%. Грамотрицательные микроорганизмы оказались представлены *Salmonella enteritidis* группы D – 4 (1,6%) штамма, *Echerichia coli* – 3 (1,2%) изолята, *Pseudomonas aeruginosa* – 3 (1,2%) штамма. В совокупности грамотрицательные микробы составили всего 5,4% от всех изолятов. Среди микроскопических грибов этиологическими агентами были *Cryptococcus neoformans* – 18 (7,0%) штаммов и *Candida albicans* – 10 (3,9%) штаммов, что в совокупности составило 10,9%.

Выбор схемы эмпирической антимикробной терапии

Согласно полученным результатам мы используем при стартовой терапии комбинацию цефазолина и гентамицина. Частота встречаемости МР-стафилококков достаточно высока (16,3%), что диктует необходимость включения в схему эмпирической терапии препаратов, активных против этих возбудителей (ванкомицин, даптомицин). Полагаем, что такой шаг выглядит оправданным при развитии сепсиса с тяжелой полиорганной недостаточностью

или септического шока. Назначение противогрибковых препаратов должно решаться индивидуально с учетом клинических данных (наличие грибкового поражения слизистых оболочек, стадия ВИЧ-инфекции). Между тем мы не исключаем, что в разных географических зонах, городах и лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) распространенность грамотрицательных бактерий и грибов может отличаться. Применительно к ангиогенному сепсису внутривенных наркоманов следует стремиться к созданию своей базы данных для ЛПУ, характеризующей этиологическую структуру и уровень резистентности возбудителей к антибиотикам.

Вместе с тем в комментируемом клиническом наблюдении обратили на себя внимание следующие моменты, имеющие значение для повседневной практики.

1. Современные дефиниции сепсиса не содержат его подразделение на молниеносный, острый, подострый и хронический (хронический сепсис). Отсутствует и соответствующая рубрикация в МКБ-9 и МКБ-10. Должен ли врач сегодня использовать таковое подразделение? С нашей точки зрения, нет. Вполне достаточно классифицировать результат взаимодействия инфект/макроорганизм на локальную инфекцию, сепсис и септический шок по существующим современным критериям. Именно по ним определяются место госпитализации пациента и содержание лечебной тактики.

2. Очень хотелось бы, чтобы у читателя не создалось впечатления, что сепсис у ВИЧ-инфицированных больных с иммуносупрессией, как правило, имеет молниеносное течение. И в представленном наблюдении, используя критерии В. Г. Бочоришвили, характер течения патологического процесса нельзя определить как молниеносный. Приводим цитату из его монографии: «Молниеносным следует считать сепсис, при котором тяжелая (и тяжелейшая!) ярко выраженная клиническая картина грамположительного, грамотрицательного или иного сепсиса разовьется в течение первых же часов или по крайней мере первых суток» [4]. Напомним, что пациентка заболела за трое суток до поступления и при поступлении была в сознании, с ЧСС 90 в 1 мин, ЧД 19 в 1 мин, SpO₂ 91%, не требовала искусственной респираторной поддержки, введения вазопрессоров, заместительной почечной терапии. Очевидно, что проводимая терапия не оказывала эффекта, патологический процесс продолжал прогрессировать. К сожалению, авторами не приведена чувствительность выделенных возбудителей к цефтриаксону и амикацину.

3. Мы полагаем, что различные специалисты (хирург, реаниматолог, уролог, терапевт и др.) должны пользоваться единой терминологией и критериями определения сепсиса как патологического процесса. Это пойдет на пользу пациенту, улучшит взаимопонимание и взаимодействие между врачами разных специальностей. Термины

инфекционно-токсический, эндотоксиновый шок официально ушли в историю, на что обращалось внимание еще в 2004 г. в материалах калужского Форума национальных рекомендаций по диагностике и лечению сепсиса, где оставлен только септический шок [3].

Мы выражаем надежду, что публикация клинического наблюдения и нашего комментария поддержит интерес читателя к актуальности проблемы сепсиса, пониманию индивидуального характера взаимодействия «инфект – макроорганизм», использованию современных дефиниций и критериев диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю. Роль приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в реализации стратегии борьбы с эпидемией ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Гигиена и санитария. – 2011. – № 2. – С. 9–18.
2. Лебедев Е.С., Шемякина Е.К., Савельев Е.И. и др. Распространенность и этиология бактериемии у больных с ВИЧ-инфекцией // Сборник тезисов XV Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов 17–20 сентября 2016, Москва. – С. 326–328.
3. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. – 130 с.
4. Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под общей ред. В. Г. Бочоришвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – 806 с.
5. WHO – HIV department November, 2016; <http://livehiv.ru/upload/iblock/0f4/informatsiya-po-pnp-za-2016-god-na-sayt.doc>
6. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
7. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // Intensive Care Med. – 2017. – Vol. 42, № 3. – P. 304–377.
8. Seymour C. W., Liu V. X., Iwashyna T. J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 762–774.
9. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 775–787.
10. Singer M. The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): the good, the not-so-bad and the actually-quite-pretty // Intensive Care Med. – 2016. – Vol. 42, № 12. – P. 2024–2029.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

МАУ «ГКБ № 40».
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189.

Руднов Владимир Александрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, руководитель службы анестезиологии и реанимации
Тел.: 8 (343) 266–95–06.
E-mail: vrudnov@mail.ru

Лебедев Евгений Сергеевич

врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории
РАО № 3.
Тел.: 8 (343) 240–24–67.
E-mail: avenger800@gmail.com

REFERENCES

1. Onischenko G.G., Smolenskiy V.Yu. Role of the priority national health care project in the implementation of HIV control strategy in the Russian Federation. *Gigiena i Sanitariya*, 2011, no. 2, pp. 9–18. (In Russ.)
2. Lebedev E.S., Shemyakina E.K., Saveliev E.I. et al. Prevalence and etiology of bacteraemia in HIV patients. *Sbornik tezisev XV-go Sezda Federatsii anesteziologov i reanimatologov 17–20 sentyabrya 2016, Moskva*. [Abst. book of the XVth Conference of Anesthesiologists and Emergency Physicians, September 17–20, 2016, Moscow]. pp. 326–328. (In Russ.)
3. *Sepsis v nachale XXI v. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lecheniye. Patologoanatomicheskaya diagnostika: prakticheskoye rukovodstvo*. [Sepsis in early XXI cen. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Postmortem diagnostics: manual]. Moscow, Izdatelstvo NTSSSKH Im. A.N. Bakuleva RAMN Publ., 130 p.
4. *Sepsisologiya s osnovami infektsionnoy patologii*. [Research in the field of sepsis with basics of infectious pathology]. Ed. by V.G. Bochorishvili, Tbilisi, Metsniereba Publ., 1988, 806 p.
5. WHO – HIV department November, 2016; <http://livehiv.ru/upload/iblock/0f4/informatsiya-po-pnp-za-2016-god-na-sayt.doc>
6. Singer M., Deuschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810.
7. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.*, 2017, vol. 42, no. 3, pp. 304–377.
8. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315, no. 8, pp. 762–774.
9. Shankar-Hari M., Phillips G., Levy M. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 775–787.
10. Singer M. The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): the good, the not-so-bad and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Med.*, 2016, vol. 42, no. 12, pp. 2024–2029.

FOR CORRESPONDENCE:

Municipal Clinical Hospital no. 40,
189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102.

Vladimir A. Rudnov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology, Intensive Care and Toxicology
Department of the Ural State Medical University,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Service.
Phone: +7 (343) 266-95-06.
Email: vrudnov@mail.ru

Evgeny S. Lebedev

Anesthesiologist and Emergency Physician of Intensive Care
and Anesthesiology Department no. 3.
Phone: +7 (343) 240-24-67.
Email: avenger800@gmail.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-81-82

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕВОСИМЕНДАНА В КАРДИОХИРУРГИИ

И. А. КОЗЛОВ¹, Л. А. КРИЧЕВСКИЙ²¹ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия²ГБУЗ «ГНБ им. С. С. Юдина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

EVALUATION OF LEVOSIMENDAN EFFICIENCY IN CARDIAC SURGERY

I. A. KOZLOV¹, L. A. KRICHEVSKIY²¹Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia²Yudin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

Уважаемая редакция!

В марте этого года в широко известном журнале "New England Journal of Medicine" была опубликована статья G. Landoni et al. "Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery" [Landoni G., Lomivorotov V. V., Alvaro G. et al. N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376, № 21. – P. 2021–2031], в которой авторы делают заключение, что «у больных, которым требовалась гемодинамическая поддержка после кардиохирургических операций, левосимендан в низкой дозе, дополняющий стандартное лечение, не уменьшал 30-суточную летальность по сравнению с плацебо». Эта публикация имеет широкий резонанс среди отечественных клиницистов, так как ее результаты ставят под сомнение целесообразность дальнейшего использования левосимендана у кардиохирургических больных. При этом широкий опыт успешного назначения левосимендана в целом ряде клинических ситуаций и выполненные ранее исследования высокого уровня, включая метаанализы, демонстрируют высокую эффективность этого уникального инодилатора.

Мы с большим интересом прочитали упомянутую статью и хотели бы обсудить некоторые характеристики дизайна исследования СНЕЕТАН, которые могли привести к выводу, что левосимендан неэффективен у пациентов, нуждающихся в инотропной и/или вазопрессорной поддержке после кардиохирургических операций.

По нашему мнению, основными дискуссионными аспектами исследования СНЕЕТАН являются следующие.

Во-первых, в исследование включена гетерогенная популяция, в которой так называемые «прочие кардиохирургические операции» составляли около 50% (таблица S1 – «Интраоперационные данные»). Очевидно, что механизмы острой сердечной недостаточности в такой гетерогенной популяции кардиохирургических больных различны: систолическая и/или диастолическая дисфункция, предоперационный фиброз миокарда, периопераци-

онное ишемически-реперфузионное повреждение и т. д. Полагаем, что отбор групп больных и определение критериев включения в исследовании СНЕЕТАН не были полностью корректны, авторы допустили те же ошибки, что и исследователи на начальном этапе клинического изучения эффективности препарата в различных клинических ситуациях у больных без четко установленных показаний к применению левосимендана.

Во-вторых, основным критерием «сердечной недостаточности» была доза использованных инотропных и вазоактивных агентов, представленная в виде условной интегральной шкалы на момент рандомизации. Вместе с тем из таблицы, содержащей данные мониторинга центральной гемодинамики (таблица S4 – «Гемодинамика для больных с наличием этих данных»), следует, что во многих случаях снижение насосной функции сердца было лишь умеренным и преходящим, поскольку параметры гемодинамики нормализовывались в течение 4–6 ч после рандомизации. Действительно ли у этих больных имелись показания к назначению левосимендана? Мог ли препарат, назначаемый без убедительных показаний, в принципе влиять на исходы лечения?

В-третьих, более 40% больных во время рандомизации нуждались в терапевтических дозировках норадреналина (средняя доза около 100 нг/кг в 1 мин), что указывает на наличие значимой сосудистой недостаточности, которая в ранние сроки после искусственного кровообращения может быть обусловлена, в частности, системной воспалительной реакцией («постперфузионный вазоплегический синдром»). Сосудистая недостаточность скорее создает противопоказания, нежели показания к назначению инодилатора.

В заключение отметим, что указанные недостатки дизайна обширного многоцентрового исследования СНЕЕТАН не дают оснований считать его результаты и заключение «последним словом» в оценке эффективности левосимендана в кардиохирургии. Мы по-прежнему считаем, что инодилатор левосимендан является эффективным средством для

гемодинамической поддержки при операциях на сердце, когда систолическая дисфункция миокарда является преобладающим механизмом синдрома низкого сердечного выброса, а прочие лекарственные средства недостаточно эффективны. Вместе с тем назначение левосимендана всегда требует четкого установления показаний и соблюдения

разработанных в последние годы протоколов его введения, которые варьируются в зависимости от особенностей клинической ситуации.

Предлагаем коллегам, имеющим положительный или отрицательный опыт назначения левосимендана у кардиохирургических больных, обменяться мнениями по этому вопросу.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Козлов Игорь Александрович

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач
РФ.
129110, Москва ул. Щепкина, д. 61/2, к. 15.
E-mail: iakozlov@mail.ru

Кричевский Лев Анатольевич

ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» Департамента
здравоохранения Москвы,
доктор медицинских наук, заведующий отделением
анестезиологии и реаниматологии.
115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
E-mail: levkrich72@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Igor A. Kozlov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after
M.F. Vladimirsky, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Doctor of Russia,
61/2, Schepkina St., Moscow, 129110.
Email: iakozlov@mail.ru

Lev A. Krichevskiy

Yudin Municipal Clinical Hospital,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.
4, Kolomensky Rd.,
Moscow, 115446.
Email: levkrich72@gmail.com

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-4-83-85

СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ ФАР ДО 2020 г.

DEVELOPMENT STRATEGY OF ANESTHESIOLOGISTS
AND EMERGENCY PHYSICIANS' ASSOCIATION TILL 2020

Проект «Стратегии развития ФАР до 2020 г.» подготовлен для обсуждения на XVI съезде ФАР К. М. Лебединским (Санкт-Петербург), О. В. Военновым (Нижний Новгород), А. В. Куликовым (Екатеринбург), А. М. Овезовым (Москва), А. Х. Мекуловым (Майкоп), И. Б. Заболотских (Краснодар), Д. В. Мартыновым (Ростов-на-Дону) и А. В. Николенко (Пермь). XVI съезд 4 февраля 2017 г. в Москве принял документ в целом, поручив правлению доработать его и принять окончательную версию текста. Пленум правления ФАР 12 мая с. г. в Геленджике принял «Стратегию развития ФАР до 2020 г.» в представленной ниже редакции.

Настоящий краткий документ не является программой ФАР, а представляет только следующий шаг на пути к ней. Его задачи – наметить главные ориентиры и направления такого развития ФАР, которое приносило бы пользу не только службе и специальности в целом, но и каждому члену ФАР.

Если устав ФАР – это только «правила дорожного движения» и набор рабочих инструментов для решения повседневных вопросов жизни ФАР, то стратегия и программа ФАР – это маршрутный лист, проект будущего нашей организации, каким мы его видим сегодня.

По нашему мнению, будущее ФАР – в формировании доброжелательной и интеллигентной, открытой и гибкой, современной и информатизированной среды профессионального общения, способствующей развитию каждого члена ФАР как специалиста, личности и активного члена российского общества, максимально полной реализации его профессионального и человеческого потенциала. Средством такого развития является объединение усилий специалистов в области анестезиологии и реаниматологии, а также всех, кто разделяет уставные цели и задачи ФАР.

В задачи ФАР, согласно ее уставу и цели существования, не входят регулирование, управление и дисциплинарный контроль всего спектра профессиональной и общественной активности ее членов и врачей, не входящих в ФАР. Тем более недопустима полностью противоречащая мировой практике система сбора «налогов» с научно-образовательных мероприятий, организуемых региональными отделениями под эгидой ФАР. Федерация будет способствовать развитию самых разнообразных форм общественной и индивидуальной деятельности коллег, соответствующих ее целям, нормам морали и права и не нарушающих ее устав. Необходимо сформировать ясную политику ФАР в отношении поддержки тех или иных мероприятий или инициатив. Поскольку ФАР пола-

гает, что дискуссия, свободный обмен мнениями и столкновение разных точек зрения являются необходимым условием динамичного развития общественной организации, она проводит четкое различие между инициативой и готовностью принимать на себя ответственность, с одной стороны, и самоуправством, превышением полномочий и диктатом, с другой. Приветствуя сомнения, дискуссию и конкуренцию, как наиболее надежные средства позитивной эволюции любых общественных формирований и явлений, ФАР будет способствовать созданию здоровой соревновательной среды как внутри собственной организации, так и в целом в профессиональном сообществе анестезиологов-реаниматологов.

Только таким образом мы сможем преодолеть четко обозначенный разрыв между организацией профессоров и ведущих специалистов, проводящих «свои» съезды и принимающих участие в зарубежных конгрессах, и обычными анестезиологами-реаниматологами, повседневной работой которых держатся наша служба и наша специальность.

Основой ФАР как структуры является ее региональное отделение, на уровне которого осуществляется первичное повседневное взаимодействие между ФАР и ее членами. Будучи организацией общественной, а не государственной или коммерческой, ФАР отдает безусловный приоритет развитию горизонтальной сети сильных и самостоятельных региональных отделений, в противоположность выстраиванию централизованной вертикальной структуры управления и контроля. На практике это, в свою очередь, означает курс на придание региональным отделениям, как правило, статуса самостоятельного юридического лица, укрепление представительного характера всех руководящих органов ФАР, обеспечения частой сменяемости их состава, личной доступности их членов и исключение авторитарного стиля в работе. Каждому члену ФАР должна быть обеспечена возможность прямого контакта с любым лицом из состава руководящих органов ФАР. Должны стать системой командировки членов правления и президиума ФАР в города, где региональным отделениям ФАР требуется организационная, информационная, правовая или иная поддержка.

Федерация осуществляет тесное взаимодействие с профессиональными медицинскими общественными организациями смежных специальностей (хирургия, терапия, акушерство и гинекология, педиатрия и т. д.), а также Министерством здравоохранения РФ.

Важнейшей задачей ФАР является повышение престижа медицинской специальности «Анестези-

ология и реаниматология», ее социального статуса, улучшение экономического положения врачей и сестер, их правовой защищенности. В качестве ориентира в этом направлении может быть поставлена задача в течение ближайшего десятилетия сделать анестезиологию и реаниматологию медицинской специальностью, наиболее широко известной и популярной в российском обществе. И не из соображений тщеславия, а только потому, что решать многие важные вопросы в таком случае нам будет значительно легче. Для решения этой задачи нам необходимы:

- профессионально продуманная и ненавязчивая информационная политика;
- анализ и обобщение медийного и информационного опыта коллег – профессиональных общественных объединений специалистов других профилей;
- эффективная повседневная работа со средствами массовой информации – от Интернета и телевидения до газет и журналов – на местах и на федеральном уровне;
- придание нового качества сайту ФАР, который мог бы иметь страницы для специалистов и страницы для пациентов и просто любознательных граждан;
- более полное отражение жизни ФАР в ее печатных изданиях и обеспечение членам ФАР различных форм льготного доступа к этим изданиям;
- пропаганда специальности, ее роли и места в современной медицине и системе здравоохранения;
- позитивные контакты и сотрудничество с органами власти и управления здравоохранением от Министерства здравоохранения РФ до администрации отдельных ЛПУ;
- последовательное отстаивание интересов службы при формировании нормативных документов, планов и программ, тарифов и бюджетов;
- правовая и экспертная защита коллег, несправедливо подвергающихся различным видам и формам преследования в связи с их профессиональной деятельностью.

Всем заинтересованным лицам должно быть известно, что члену ФАР, оказавшемуся в затруднительной профессиональной ситуации, готовы быстро помочь ведущие специалисты страны. Такая защита, однако, будет авторитетной и эффективной в том и только в том случае, если будет основана в равной степени на принципах профессионализма и справедливости, а не приоритета корпоративных интересов над интересами пациентов, общества и специальности. Система быстрой квалифицированной помощи требует, чтобы и первичные диспетчерские функции также исполняли специалисты с широким кругозором. Поможет нам в защите коллег и реестр анестезиологов-реаниматологов – специалистов в области экспертизы качества оказания медицинской помощи.

Федерация должна способствовать и стремиться к тому, чтобы в условиях реформ, когда «правила игры» постоянно и не всегда предсказуемо меняются, социальное самочувствие специалиста в России определялось его профессионализмом, добросовест-

ностью и активностью в большей мере, чем возрастом, стажем, местом проживания или работы. Врачам известно: для оказания эффективной помощи нужно знать диагноз и располагать максимумом значимой информации, в том числе и в мониторинговом режиме. Федерации предстоит создать на местах и в центре систему сбора и анализа информации, позволяющую отслеживать текущую ситуацию и тенденции ее развития, чтобы своевременно и эффективно действовать. Цель этого направления – подготовка и издание ежегодных детальных статистико-аналитических отчетов о состоянии профильной службы в России под эгидой Минздрава и ФАР. Только исчерпывающая информация о состоянии дел может дать нам верные ориентиры дальнейшего развития и убедить органы власти в принятии тех или иных управленческих решений, необходимых для развития службы.

Одним из непереносимых условий профессионализма медицинского работника является непрерывное медицинское образование (НМО). Система эта в России только отлаживается, многие ее аспекты пока нуждаются в адаптации к условиям нашей страны, и ФАР важно участвовать в этом становлении. Должны быть отработаны модели НМО, оптимальные для регионов, где есть профильные кафедры, и для регионов, где таких кафедр нет. Чтобы создать реальную возможность набора специалистами необходимого числа кредитов, нам необходимо возможно быстрее включить в систему НМО конференции, проводимые в регионах. НМО, как и всякое медицинское образование, должно быть высокопрофессиональным, доступным и объективным, т. е. основанным на естественно-научном миропонимании и свободным от групповых и личных пристрастий. Важную роль в этом играли и будут играть в будущем клинические рекомендации ФАР, качеству которых должно и впредь уделяться первостепенное внимание. Рекомендации могут и должны стать основой для разработки образовательных модулей для высшего образования и НМО.

Необходимо продолжить развитие больших образовательных проектов под эгидой ФАР, сочетая лекционную и семинарскую программу с практиками в симуляционных центрах вузов. В перспективе необходимо изучить возможность создания мобильного симуляционного центра, полностью оснащенного оборудованием экспертного класса.

Некоторые неотложные действия, которые нам следует предпринять после завершения XVI съезда ФАР, приведены в таблице. Нам необходимо терпеливо и последовательно, на основе системного подхода, формировать инфраструктуру специальности со всеми ее атрибутами, обеспечивающую формирование, работу, поддержание квалификации, профессиональный, личностный и карьерный рост, безопасность, благосостояние и досуг специалиста. Это и есть основа стратегии Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» на будущее.

Правление ФАР

Таблица. Действия, которые предполагается осуществить после XVI съезда ФАР

Table. Actions to be taken after the XVIth Conference of Anesthesiologists and Emergency Physicians' Association.

Задачи, пути их решения, мероприятия	Сроки после выборов	Ответственные лица и/или органы ФАР
Оплата командировочных расходов ведущим специалистам РФ, выступающим в качестве экспертов по гражданским и уголовным делам с участием членов ФАР	Немедленно (исполнено)	Президент и бухгалтер
Прекращение практики взимания платы за участие ФАР в качестве соучредителя научно-практических и образовательных форумов	Немедленно (исполнено)	Президент
Возможность прямого контакта каждого члена ФАР с любым лицом из состава ее руководящих органов через корпоративные адреса электронной почты, доступные только зарегистрированным членам ФАР	1 мес. (контакты на сайте в общем доступе)	Правление и президиум, веб-мастер сайта
Консультирование членов ФАР по планированию индивидуальных траекторий НМО	1 мес. (доступно)	Комитет по образованию
Введение системы постоянно действующей электронной связи с региональными отделениями (РО) ФАР и главными специалистами тех регионов, где РО нет	2 мес. (исполнено без участия сайта ФАР)	Веб-мастер сайта
Создание Комитета ФАР по правовым вопросам и юридической защите	3 мес. (исполнено)	Инициативная группа, президиум
Создание Комитета ФАР по информационным технологиям как постоянно действующей команды для расширения и поддержания функциональности сайта ФАР и связи с РО	3 мес. (в процессе исполнения)	Инициативная группа, президиум
Создание Комитета ФАР по работе со средним медицинским персоналом	3 мес. (в процессе исполнения)	Инициативная группа, президиум
Создание Комитета ФАР по внедрению в практику перспективных, в том числе отечественных технологий и разработок	3 мес. (в процессе исполнения)	Инициативная группа, президиум
Создание положения о поддержке ФАР тех или иных мероприятий на основе анализа состава их научных комитетов и программ	3 мес. (исполнено)	Президиум
Разработка и проведение детального опроса членов ФАР по ситуации в региональных отделениях и субъектах РФ	6 мес.	Инициативная группа, Комитет по КР и многоцентровым исследованиям
Создание федеральной базы данных о судебных делах с участием анестезиологов-реаниматологов	6 мес.	Комитет по правовым вопросам и защите
Проведение «правового ликбеза» с разбором действий в конкретных ситуациях для членов правлений региональных отделений ФАР	6 мес.	Комитет по правовым вопросам и защите
Разработка контрольных карт для ускорения внедрения КР ФАР	6 мес.	Комитет по КР и многоцентровым исследованиям
Участие в согласовании тарифов КСГ, обеспечивающих выполнение стандартов обследования и лечения согласно КР ФАР в первую очередь при экстренной патологии	6 мес.	Президиум, комитеты по КР и многоцентровым исследованиям и по экономическим вопросам
Создание в рамках Комитета по образованию группы симуляционного обучения	6 мес.	Комитет по образованию
Первоочередная разработка и внедрение КР ФАР по оказанию помощи при экстренной патологии	1 год	Комитет по КР и многоцентровым исследованиям
Отраслевое статистическое исследование «Состояние, перспективы и задачи развития службы анестезиологии и реанимации в Российской Федерации»	1 год	Член правления – главный специалист МЗ РФ, главные специалисты субъектов РФ, главы РО ФАР
Создание динамической базы данных профессиональных вакансий по регионам	1 год	Веб-мастер сайта
Многоцентровое исследование «Оценка эффективности и слабые звенья в процессе внедрения КР ФАР»	1,5 года	Комитет по КР и многоцентровым исследованиям
Разработка образовательных модулей для высшего образования и НМО на основе утвержденных КР	Постоянно (в процессе исполнения)	Комитеты по образованию, по КР и многоцентровым исследованиям и другие

ISSN 2078-5658 (Print)
ISSN 2541-8653 (Online)
www.vair-journal.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Научно-практический журнал
«Вестник анестезиологии и реаниматологии»,
Том 14, № 4, 2017

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36877 от 20 июля 2009 г.

129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»: 20804

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в типографии «П-ЦЕНТР»

Главный редактор
Академик РАН, проф. Ю. С. ПОЛУШИН

Зам. главного редактора
Д.м.н. И. В. ШЛЫК

Ответственный секретарь
К.м.н. И. В. ВАРТАНОВА
vestnikanestrian@gmail.com

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту vestnikanestrian@gmail.com

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор
Е. Н. Курючина

Корректор
Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка
А. Д. Фуфаев

Служба рекламы
А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

Scientific Practical Journal
Messenger of Anesthesiology and Resuscitation,
Volume 14, no. 4, 2017

Registration Certificate no. FS77-36877 as of July 20, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

13-1, Akademika Korolyova St., Moscow, 129515

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION: 20804

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 1000 copies.
Printed by P-Centre

Editor-in-Chief
Academician of RAS, Professor YU. S. POLUSHIN

Deputy Editors-in-Chief
Doctor of Medical Science I. V. Shlyk

Executive Secretary
Candidate of Medical Science I. V. Vartanova
vestnikanestrian@gmail.com

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to vestnikanestrian@gmail.com

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ООО NEW TERRA
Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager
Yu. B. Berdnikova,
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor
E. N. Kuryuchina

Corrector
E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design
A. D. Fufaev

Advertisement Service
A. A. Perunova
E-mail: Perunova@fiot.ru

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

ANY PART OF THE CONTENT OF MESSENGER OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

Новейшая система терапевтической контролируемой гипотермии Arctic Sun 5000 – Medivance (США) оказывает протективное действие на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

На сегодняшний день технология системы **Arctic Sun 5000** обеспечивает наиболее точный и быстрый уровень контроля температуры пациента за счет циркуляции воды в каналах манжет на гидрогелевой основе, имитирующих эффект погружения тела пациента в воду и обеспечивающих высокоэффективный, быстрый теплообмен, за счет полного и непрерывного контакта манжеты с кожей пациента.

Применение искусственной гипотермии позволяет улучшить исход у пациентов с:

- Остановкой сердца (постреанимационная болезнь)
- Травматическими повреждениями головного мозга
- Инсультом
- Печеночной энцефалопатией
- Медикаментозно не купируемой лихорадкой
- Инфарктом миокарда с подъемом ST



novalung[®]

Система экстракорпоральной мембранной вентиляции iLA (interventional Lung Assist) – Novalung

Система iLA обеспечивает эффективную оксигенацию и элиминацию CO₂, за счет высокотехнологичной мембраны Novalung с уникальным покрытием, позволяющим в течение 29 дней протезировать функцию легких у пациентов с тяжелыми формами дыхательной недостаточности, не поддающимися лечению традиционными режимами ИВЛ.

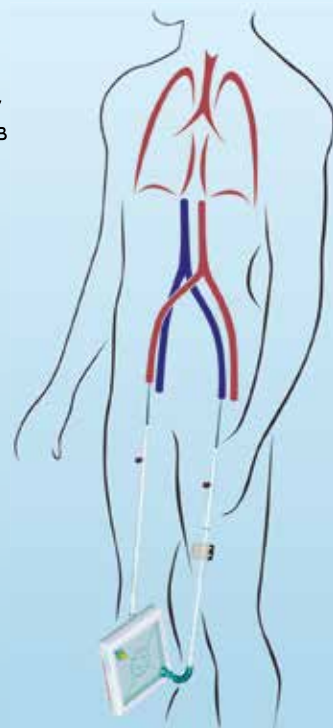
Система iLA служит мостом к выздоровлению у пациентов с тяжелым: РДСВ, не прибегая к агрессивным режимам вентиляции.

iLA позволяет успешно лечить пациентов с не купируемым астматическим статусом, эффективно удаляя CO₂ из организма в протективных режимах вентиляции.

Подсоединение **системы iLA** осуществляется пункционным методом через бедренную артерию/бедренную вену, поток крови обеспечивается за счет артерио-венозной разницы давлений, без насоса, что делает данную процедуру относительно простой и доступной в широкой клинической практике.

Реклама

Объем заполнения системы составляет 250 мл.
Поток крови регулируемый: от 0,5 до 4,5 л/мин.



— эксклюзивный дистрибьютор в России

www.schag.ru

ЗАО «ШАГ»
119002, г. Москва,
Карманицкий пер., д. 9
Арбат Бизнес Центр, офис 501А
т. +7 (495) 956-13-09,
ф. +7 (495) 956-13-10

ООО «ШАГ Северо-Запад»
193318, г. Санкт-Петербург,
ул. Ворошилова, д. 2
Бизнес Центр «Охта», офис 206
т. +7 (812) 440-92-21,
ф. +7 (812) 440-73-90

ООО «ШАГ-Юг»
344091,
г. Ростов-на-Дону,
пр-кт Стачки, д. 245
т. +7 (863) 298-00-76,
т./ф. +7 (863) 266-74-36