

**Колесников А.Н., Слепушкин В.Д.,
Городник Г.А., Мустафин Т.А.**

Адаптационная анестезиология и реаниматология

2020

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

ФГБОУ ВО «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МЗ РФ

Адаптационная анестезиология и реаниматология

2020

УДК 617-089(075.8)
А66
ББК 54.51:51.1(2)23

Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Городник Г.А., Мустафин Т.А. и соавт. Адаптационная анестезиология и реаниматология (под редакцией Игнатенко Г.А., Ремизова О.А.). – Донецк: изд-во 2020. – 398 стр.

ISBN _____

В монографии освещены философские проблема анестезиологии, а именно проблема возникновения патологических или «извращенных» реакций на анестезию (анестетики) и связь с функцией висцеральных систем. Известно, что, как неустойчивая открытая система, организм может получать энергию и информацию (негэнтропию) из окружающей среды. Регуляция соотношения периодов сна и бодрствования (в том числе и во время анестезии, во время проведения плановой седации в реанимации или коматозных состояний) определяет роль в оптимизации объема информации, воспринимаемой организмом и, соответственно, уровня энтропии. Сходную роль выполняет сопряжение обратимых и необратимых процессов при гомеостазисе и разных типах стресса. Их соотношение меняется при стрессе новизны, привычном и хроническом стрессах по сравнению с гомеостазисом. Отдельная роль выделена для процессов хронобиологии (хронофизиологии). В монографии представлены некоторые практические данные по разработке адаптационных (стресс-лимитирующих) вариантов анестезии у пациентов с синдромом внутрочерепной гипертензии и хронофизиологические аспекты обезболивания и седации в отделении реанимации у пациентов в послеоперационном периоде.

Для врачей анестезиологов-реаниматологов, медицины неотложных состояний, травматологов, хирургов и врачей других специальностей.

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», протокол №5 от 28 июня 2019 г.

Рецензенты:

- Обедин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ

- Потапов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ России, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии

© Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Городник Г.А., Ахильгова Л.И., Осканова М.Ю., Цориев Г.В., Мустафин Т.А., Колесникова А.Г., Плиев А.М., Колесников Н.Е., Коктышев И.В., Кварацхелия Л.Г., Колесникова Н.А. Колесникова В.В. 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	7
Раздел I. Современное состояние проблем анестезии у пациентов с нарушением стрессового ответа (стресс, стресс-система, иммунная система, взаимодействие в нейроэндокринной и иммунной системах во время стресса и ее роль в развитии нейровоспаления и нейродегенерации, стресс-реакция и препараты для анестезии, нейродегенерация, нейропротекция под воздействием компонентов общей анестезии)	11
Раздел II. Гематознцефалический контрольно-пропускной пункт «КПП» (совместно с <i>Кварацхелия Л.Г. Колесниковой В.В.</i>)	63
Раздел III. Седативная терапия у пациентов, находящихся в критическом состоянии, с позиций хронофизиологии (роль серотонина и мелатонина в анестезиологии и реаниматологии) (<i>Ахильгова Л.И. Оксанова М.Ю.</i>)	74
Раздел IV. Проблемы послеоперационного обезболивания с позиций хронофизиологии (нейропептиды, гормоны и стресс) (<i>Цориев Г.В.</i>)	89
Раздел V. Оценка влияния препаратов для общей анестезии на экспериментальной модели внутричерепной гипертензии у крыс (совместно с <i>Мустафиным Т.А.</i>)	101
Раздел VI. Комплексная оценка нарушений в неврологическом и когнитивном статусе с позиции нарушения активности стресс-системы у взрослых и детей (совместно с <i>Колесниковым Н.Е., Колесниковой Н.А.</i>)	110
Раздел VII. Оценка влияния стандартных и модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии на основные витальные и нейро-гуморальные системы организма, в зависимости от типа патологии, возраста пациентов, операции (совместно с <i>Колесниковой А.Г., Плиевым А.М.</i>)	176
Раздел VIII. Оценка интраоперационной нейропротекции на основе динамики нейроспецифических белков у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (совместно с <i>Мустафиным Т.А., Колесниковой Н.А.</i>)	271
Раздел IX. Сравнение концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время на фоне проведения седативной терапии тиопенталом-натрия и пропофолом у пациентов с политравмой (<i>Ахильгова Л.И., Оксанова М.Ю.</i>)	279
Раздел X. Фармакологическая коррекция функциональной недостаточности эпифиза у пациентов с политравмой, как составная часть стратегии седативной терапии (<i>Ахильгова Л.И., Оксанова М.Ю.</i>)	296
Раздел XI. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде (<i>Цориев Г.В.</i>)	303
Список использованной литературы (по разделам)	332

ВВЕДЕНИЕ

Основные принципы анестезиологического обеспечения нейрохирургических вмешательств предполагают достижение надежной и легкоуправляемой анестезии без отрицательного воздействия на внутричерепное давление (ВЧД), мозговой кровотока (МК) и системную гемодинамику, а также создание антигипоксической защиты мозга от локальной или общей его ишемии. В своей работе анестезиолог должен исходить как из общепринятых подходов, используемых в современной анестезиологии, так и их специфических дополнений, продиктованных частными особенностями нейроанестезиологической практики. Хирургическое вмешательство, по сути, является не чем иным, как стрессогенным воздействием, которое осуществляется на фоне имеющих структурно-функциональных нарушений, разной степени устойчивости компенсаторных гемодинамических реакций и повышенного ВЧД. В качестве основных стратегических задач называют создание благоприятных условий для работы хирурга («мягкий» мозг), всестороннюю защиту структур ЦНС, стремление максимально сократить зону вторичного повреждения, уменьшить интенсивность эфферентного потока, предотвратить чрезмерную активацию функциональных систем, а также профилактику и лечение осложнений и побочных эффектов, связанных с действиями хирурга и анестезиолога. Стабилизация внутричерепного гомеостаза напрямую связана с адекватностью антистрессовой защиты пациента во время общей анестезии. Физиологическим спутником стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая. Активация стресс-лимитирующих систем приводит к ограничению длительности и интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию. Острый и хронический стресс имеют различные проявления, а дезадаптация к стрессу является фундаментальным фактором танатогенеза.

В этой связи формулируются основные требования к «идеальному» анестетику при нейрохирургических вмешательствах. Такой анестетик должен: снижать ВЧД за счет уменьшения внутричерепного объема крови либо церебральной вазоконстрикции; уменьшать объемный МК и кислородную потребность мозга, поддерживая их соотношение на оптимальном уровне; минимально нарушать ауторегуляцию МК; сохранять цереброваскулярную реактивность для CO_2 ; позволять легко управлять степенью артериальной гипотензии на любом этапе оперативного вмешательства; обеспечивать быстрое пробуждение и восстановление функции ЦНС в конце операции. Ни один ингаляционный или внутривенный анестетик не обеспечивают подобного комплекса воздействий и необходимой антистрессорной защиты организма в условиях операционной травмы. Это предопределяет разнообразие применяемых в нейрохирургической практике методов анестезиологического обеспечения, основанных на принципе многокомпонентности, а не «глубины» анестезии. Необходимость сочетания препаратов для анестезии, в более широком понимании, чем просто анестетик (гипнотик) и анальгетик, обуславливает актуальность разработки концепции выбора компонентов общего обезболивания для нейрохирургии.

Идеологией монографии, является профилактика развития нейрокогнитивных и полиорганных нарушений в интраоперационном и послеоперационном периодах, связанных с недостаточным уровнем антистрессовой защиты. Новым путем решения проблемы является разработка концепции модификации многокомпонентной модели анестезии, компенсирующей воздействие стрессорных факторов, при внутричерепной гипертензии с учетом этиологии, интраоперационных и послеоперационных осложнений, возрастных особенностей. Для пациентов с синдромом внутричерепной

гипертензии данная проблема является актуальной в связи с имеющимися данными о взаимосвязи степени поражения ЦНС, активностью иммунной системы и ответом стресс-системы.

В настоящее время в комплексе проведения интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, наряду с поддержанием важнейших витальных функций организма, важное место занимает адекватная седация. Однако препараты для общей анестезии и седации имеют ряд побочных эффектов. Контроль боли, возбуждения и предупреждение развития делирия – это ключевые моменты в лечении пациента в отделении реанимации. Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности. Чрезмерная седация создает риск депрессии дыхания, гипотонии, брадикардии, угнетения моторики ЖКТ, тромбозов глубоких вен, вследствие иммобилизации пациента, а также затрудняет оценку неврологического статуса пациентов. По данным проведенных исследований, длительная седативная терапия с глубокой утратой сознания ($BIS < 45$), увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4%, а также увеличивает риск нарушения памяти, удлинняет время пребывания пациента в реанимации.

Обращает на себя внимание, что дозы гипнотиков, используемых для седации больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами. В недавно опубликованных работах приводятся данные о том, что для достижения 3-го уровня седации по шкале Ramsay дозы тиопентала натрия у разных пациентов варьируют от 360 до 430 мкг/кг/ч, дипривана – от 1630 до 1710 мкг/кг/ч, дексметомидина – от 0,90 до 1,10 мкг/кг/ч. Не исключено, что разброс доз гипнотиков может быть связан с уровнем секреции эндогенного «гормона темноты» – мелатонина или эндогенного «гормона бодрости» – серотонина.

Во время сильного стресса, связанного с критическим состоянием, пациенты особенно уязвимы в нарушении функции клеток в результате изменения циркадного ритма. Сохранение циркадных ритмов обуславливает выживание, путем временного разделения разнонаправленных процессов, таких как кормление и физическая активность, сон и бодрствование. Регуляция здорового циркадного ритма может и должна стать мишенью для реаниматологии. Циркадному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности, а мелатонин и серотонин обеспечивают организацию суточного биоритма физиологических функций организма. Пациенты в критическом состоянии наиболее подвержены циркадным нарушениям за счет десинхронизации, в связи с общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или патологии, влияющей на периферический часовой механизм на клеточном уровне. Это может приводить к воспалительной реакции, связанной с аномальной секрецией мелатонина. Клинические последствия этого аспекта критического состояния – два сложных и взаимосвязанных явления, характеризующиеся нарушением формулы сна и развитием делирия. Таким образом, правильная «установка» периферических и центральных часов, должна быть новой целью в интенсивной терапии. Первым шагом является выявление и устранение модифицируемых факторов риска, связанных с нарушением циркадных ритмов у больных в отделении реанимации, и реализация стратегии для предотвращения их нарушения в виде искусственного возмещения мелатонина. Таким образом, одним из актуальных направлений исследований является уточнение уровней секреции эндогенных гормонов мелатонина и серотонина у пациентов с политравмой на фоне используемых препаратов седативной терапии, чему, в том числе, и посвящено настоящее исследование.

Послеоперационная боль продолжает оставаться актуальной проблемой и в XXI веке – как в нашей стране, так и за рубежом. Мы все являемся свидетелями того, как новейшие разработки в различных областях медицины дают возможность увеличить продолжительность и качество жизни, обеспечить успех при многих заболеваниях, но боль остается глобальной медицинской и общечеловеческой проблемой. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов. Ежегодно во всем мире проводится более 300 млн. хирургических процедур и значительная часть пациентов все еще сообщает о наличии сильной боли в течение первых 24-48 часов. Приводятся результаты исследований, что более 80% хирургических пациентов испытывают острую хирургическую боль, а около 75% расценивают боль как умеренную, сильную или крайне сильную. Кроме того, от 9,7 до 13,9% пациентов страдают от хронической послеоперационной боли, определяемой как боль, которая сохраняется дольше, чем нормальный период заживления, то есть от 2 до 3 месяца. Особенно сложно достичь адекватной анальгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% из этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% этих пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, из них 66% постоянно нуждаются в обезболивании.

Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит как проблема острой послеоперационной боли, так и проблема хронической послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение как острой, так и хронической послеоперационной боли. Послеоперационная боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли. Поэтому важно обеспечить полноценное обезбоживание пациента в раннем послеоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли.

В настоящее время довольно полно изучены нейрохимические механизмы как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем. В числе нейрохимических медиаторов антиноцицептивной системы наиболее активными являются нейропептиды: эндорфины и энкефалины. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс имеет место выраженный суточный ритм эндорфинов и энкефалинов с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили. Можно предполагать, что активность нейропептидной системы может обуславливать формирование чувства боли в послеоперационном периоде в течение суток. Однако подобных работ в литературе мы не встретили. Лишь единичные исследования касаются хронофизиологии боли. Выявлено, что у больных с диабетической периферической невропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определялся между 8:00 утра и 8:00 вечера. Можно предположить, что знание суточных ритмов активности нейропептидной системы у пациентов в послеоперационном периоде поможет в планировании эффективного и рационального послеоперационного обезбоживания и, возможно, позволит уменьшить назначение опиоидных анальгетиков, так как доказано, что продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль. Данному аспекту посвящен один из разделов настоящего исследования.

Проблема послеоперационной боли остается актуальной для всех разделов хирургии. Недаром 2017 г. был объявлен годом борьбы с послеоперационной болью.

Недостаточное эффективное обезболивание пациентов в послеоперационном периоде может быть причиной хронизацией болевого синдрома с связи с этим любые клинические исследования, направленные на выяснения механизмов боли и ее купирования, являются актуальными.

Имеются лишь отдельные исследования о возникновении появлении интенсивного болевого синдрома в различное время суток. Это касается, в частности, нейропатической боли. Данных о распределения интенсивности болевого синдрома в течении послеоперационном периоде мы не встретили.

Первым направлением наших исследований являлось изучение появления интенсивного болевого синдрома в течение суток послеоперационном периоде после выполнения высокотравматичных операций (ортопедических, торакальных, абдоминальных). Получен ответ, что у подавляющего большинства пациентов интенсивный болевой синдром регистрируется в ночные и в ранние утренние часы. Второе направления проведенных исследований показало, что в основе возникновения интенсивного болевого синдрома в ночные и ранние утренние часы является следствием ослабления активности эндогенной антиноцицептивной системы.

Разработанные направления позволили создать алгоритм проведения упреждающей анальгетической терапии интенсивного болевого синдрома в послеоперационном периоде при выполнении операций высокой травматичности с позицией хронофизиологии.

РАЗДЕЛ I

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ СТРЕССОВОГО ОТВЕТА

Поражение ЦНС в виде синдрома внутричерепной гипертензии как сложная клиническая задача анестезиологии со многими составляющими

Современная анестезиология давно уже перестала быть той примитивной, хотя и сложной специальностью, когда анестезиолог должен был лишь обеспечить сам процесс проведения хирургической операции [57, 61]. Хороший анестезиолог давно уже превратился в настоящего специалиста по периоперационной медицине, о чем свидетельствует и характер руководств, публикуемых в последнее время [61, 204, 411, 564].

Проблема адекватного анестезиологического обеспечения далека от разрешения в связи с выявленными висцерально-токсическими эффектами как общих, так и местных анестетиков, с одной стороны. А с другой, в работах последних лет понемногу формируется понимание того, что работа систем организма в нормальном состоянии, в состоянии стресса или в состоянии болезни – это совершенно различные «модели», и соответственно, необходим системный подход с выявлением особенностей для возраста, пола, вида патологического процесса, особенностей влияния препаратов и т.д., именно для выбранного патологического или физиологического состояния организма. Поэтому проблема синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ) вызвала наш особый интерес как распространенного и не до конца разработанного раздела нейроанестезиологии.

ВЧГ выступает первичным звеном повреждения головного мозга и является пусковым звеном для развития вторичных механизмов повреждения, которые в значительной степени определяют исход заболевания [29, 289]. Выраженность вторичных повреждений головного мозга, прежде всего, зависит от этиологии поражения, его тяжести и локализации первичного очага. Кроме этого, интенсивность вторичных повреждений мозга обусловлена развитием ишемии в очаге повреждения и на его периферии.

Основными клинически значимыми причинами развития острой или хронической внутричерепной гипертензии являются: тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ), инсульты, новообразования ЦНС, токсические энцефалопатии и др. Это связано с механическим давлением на структуры головного мозга, непосредственно в которых расположены все жизненно важные регуляторные центры, в результате чего нарушаются адаптационные реакции организма (как стрессовые, так и дистрессовые). Изучение «порогов» дозволенности оперативных вмешательств, с точки зрения развития или угнетения адаптационных реакций, на данном этапе являются одним из важнейших вопросов нейроанестезиологии [50, 82, 95, 157, 291].

В основе понимания механизма ВЧД лежит модель прогрессирования отека головного мозга, построенная на фундаментальной концепции Monro-Kellie [368]. В современной интерпретации указанный принцип [22] реализуется системой церебральной защиты – комплексом механизмов компенсации, который определяется свойством податливости, то есть способностью адаптироваться к увеличению объема краниоспинальной системы [10].

При нарастании ВЧД, особенно если оно обусловлено объемным процессом, увеличивается градиент в давлении между различными пространствами черепа, разде-

лѐнными дубликатами тѐрдой мозговой оболочки головного мозга. Результатом такого процесса, является ущемление смещаемого вещества мозга, сдавление им соседних структур, кровеносных сосудов с последующей ишемией соответствующих зон мозга, а также блокада ликворопроводящих путей. Финальная стадия компрессии головного мозга характеризуется синдромом Кушинга: стойкая брадикардия, повышение артериального давления, нарушение дыхания.

Противодействие, нарастающей ишемизации нейроткани при синдроме ВЧГ, определяется регуляцией объема интракраниальной крови. В результате этого величина мозгового кровотока носит постоянный характер и зависит от периферического сосудистого сопротивления и церебрального перфузионного давления крови (ЦПД). ЦПД – это движущая сила, которая позволяет крови проходить через ткани мозга. Величина ЦПД в норме равна 80-100 мм рт. ст. и определяется отношением: $ЦПД = САД - ВЧД$. Таким образом, изолированное повышение ВЧД или снижение САД (среднего артериального давления) приведут к уменьшению ЦПД. Данное снижение вызовет ухудшение оксигенации мозга в результате ишемии, что приведет к повреждению нервных клеток с возможным смертельным исходом. Таким образом, контроль ЦПД, через контроль САД является актуальным для пациентов с синдромом ВЧГ. Однако необходимо учитывать возрастные особенности при коррекции САД. Так, у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, по данным В. А. Хачатряна [26], при повышении ВЧД может развиваться 3 типа гемодинамических реакций: 1) повышение САД, при этом ЦПД практически без изменений; 2) без существенных увеличений САД и, как следствие, снижение ЦПД в сравнении с исходным уровнем, 3) уменьшение САД со снижением ЦПД. В результате исследований авторы пришли к выводу, что увеличение ВЧД сопровождается повышением САД при сохраненных ауторегуляторных реакциях, в результате чего перфузионное давление мозга остается неизменным.

Ауторегуляция – это способность мозговых сосудов изменять свой диаметр в соответствии с изменениями церебрального перфузионного давления, что обеспечивает постоянство мозгового кровотока. В норме ауторегуляция церебральных сосудов поддерживает резерв вазодилатации, который дает возможность мозгу устойчиво снижать перфузионное давление. При патологическом повышении ВЧД наблюдают нарушение ауторегуляции вплоть до её полного отсутствия. Поэтому при повышении внутричерепного давления страдает мозговой кровоток. Таким образом, синдром ВЧГ, в зависимости от степени выраженности (и в меньшей степени, от этиологии), усугубляет церебральную ишемию и гипоксию повышая активность тромбоцитов [468]. При реперфузии эти метаболические нарушения могут устраняться, что сопровождается восстановлением функций клеток и ионного гомеостаза. ВЧГ, ишемия и гипоксия мозга приводят к формированию ряда патогенетических порочных кругов, в результате чего в мозговой ткани скапливаются недоокисленные продукты, развивается ацидоз, нарушается микроциркуляция [155]. Последствиями ишемии являются воспаление, некроз, апоптоз, оксидантный стресс, накопление кальция, нарушение функции митохондрий и образование свободных радикалов [289, 372, 375, 425].

С учетом того, что действие всех общих анестетиков также основано на механизмах натрий-калиевой проводимости, активности митохондрий, безусловно, следует ожидать, что ответ на препараты может быть неадекватным [301].

Воспалительный ответ в ЦНС может оказывать различное влияние на исход в зависимости от степени выраженности воспаления и времени его возникновения. Отсроченные воспалительные процессы могут быть восстановительными, способствуя ограничению очага повреждения и устранению разрушенных структур. Развитие же острых воспалительных реакций вследствие ишемии и гипоксии, напротив, умножает количество вторичных повреждений [132, 142].

Исходя из вышесказанного, повреждение головного мозга при ВЧГ развивается в два этапа. Первичное повреждение обусловлено основным патологическим процессом, воздействующих на череп и головной мозг (синдром ВЧГ). Вторичное повреждение развивается через некоторое время воздействия первичного повреждения и представляет собой сложный комплекс патологических изменений, которые возникают в результате первичного повреждения и приводят к ишемии, набуханию и отеку мозга, внутрочерепным кровоизлияниям, внутрочерепной гипертензии и дислокации мозговых структур. К вторичным факторам, которые усугубляют первичное повреждение – травму, относятся такие, как воспаление, гипоксия, гиперкапния, вторичная ВЧГ, гипотония, анемия и гипергликемия [13]. Доказано, что ВЧГ приводит к нарушению нейрогуморальных регуляторных процессов, вегетативных функций и срыву функционирования стресс-антистрессовой системы [39]. Регуляторную роль, ответственную за интеграцию сосудистых реакций при изменениях ВЧД, играют надсегментарные структуры вегетативной нервной системы. Установлено, что эти нарушения отражают уровень и степень вовлечения в патологический процесс стволовых структур головного мозга, состояние которых определяет тяжесть клинической картины и исход заболевания. Не вызывает сомнения вегетативный генез классического синдрома Кушинга в виде артериальной гипертензии, брадикардии и брадипноэ. У пациентов с ВЧГ, сопровождающейся выраженной дисфункцией вегетативной нервной системы, наиболее целесообразна оценка основных вегетативных нарушений с целью последующей их коррекции, проводимой в комплексе основных мероприятий интенсивной терапии. Крайне интересным представляется динамическое наблюдение за изменением вегетативного тонуса в интраоперационном и послеоперационном периодах, что позволяет определить компенсаторные возможности организма и дальнейший прогноз.

Большинство исследований описывает изменения в ЦНС, связанные с острым синдромом ВЧГ (как правило, травматическая болезнь головного мозга). Но есть еще и пациенты с длительным, хроническим синдромом ВЧГ. Поэтому интерес к синдрому ВЧГ клиницисты проявляют не только, когда имеет место стремительное повышение ВЧД на фоне острой хирургической патологии головного мозга, но и когда формируется длительная ВЧГ [25] в отсутствие явных клинических симптомов [69, 79]. Несмотря на столетний опыт оценки ВЧД у пациентов с неврологической и нейрохирургической патологией, до настоящего времени в тени остается вопрос диагностики хронической ВЧГ у пациентов.

Однако изменения в ЦНС не являются единственными в патологической цепочке, связанной с ВЧГ. Так, по мнению ряда авторов, синдром ВЧГ играет определяющую роль в нарушении функции легких, сердца, почек, печени с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) [60].

Суммируя изучение данных литературы, касающихся физиологии головного мозга, можно сказать, что больные с любыми объемными образованиями головного мозга имеют повышенное ВЧД. В начальных стадиях ВЧГ может протекать бессимптомно [359], но при достижении критического уровня в 20 мм рт. ст. и более мозговой кровоток ухудшается и возникает порочный круг: ишемия вызывает отек мозга, из-за чего возрастает ВЧД, что в свою очередь усугубляет ишемию мозга [65].

Таким образом, многообразие и разноплановость патологических изменений, сопровождающих синдром ВЧГ обуславливают актуальность изучения проблемы оказания адекватной анестезиологической защиты у этих пациентов.

Особенности синдрома ВЧГ у взрослого и детского контингента пациентов

Опухоли центральной нервной системы. Распространенность опухолей ЦНС достаточно велика. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в экономически развитых странах в течение последних 10-20 лет, наблюдается тенденция неуклонного роста заболеваемости первичными и метастатическими опухолями головного мозга, заболеваемость первичными доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга в настоящее время составляет 10,9-12,8 на 100 тысяч населения. Среди первичных опухолей головного мозга приблизительно 60% злокачественных, 40% – доброкачественных.

Статистические данные о заболеваемости первичными опухолями головного мозга, представленные в национальном канцер-реестре Украины, включают сведения только о злокачественных опухолях. Так, в 2000 году этот показатель составил 4,6 на 100 тысяч населения, тогда как на рубеже 80-90-х годов XX века был значительно ниже и составлял 4,0 на 100 тысяч населения. Данные о заболеваемости первичными доброкачественными и метастатическими опухолями головного мозга, которые ежегодно выявляются в Украине, в канцер-реестр не вносятся, что в значительной степени искажает картину нейрохирургической онкопатологии. По данным, собранным по регионам, за год в нашей стране оперируется всего около 4 тысяч случаев опухолей головного мозга, притом, что во всем мире число их значительно больше и заметно выросло за последнее время. Для сравнения приведены данные о распространении заболеваемости опухолями головного мозга в США, опубликованные в CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States). В 1990 году заболеваемость первичными опухолями головного мозга составляла 8,2 на 100 тысяч населения, в 1995 году – 10,9, в 2000 году – 12,8. В 1990 году выявлено 20,5 тысяч новых случаев первичных опухолей головного мозга, в 1995 году – 28,5 тысяч, в 2000 году – 35 тысяч, а в 2003 ожидалось 14,0 на 100 тысяч населения или 40,6 тысяч новых случаев. При этом, даже данные, обсуждаемые на V съезде нейрохирургов Украины (25-28.06.2013 г., Ужгород), не дают картины заболеваемости в целом по стране, а только лишь по областям. Так, по данным Зозули Ю.П., Розуменко В.Д., частота первичных опухолей головного мозга у взрослых в Украине составляет 3,8 на 100 тыс. у мужчин и 5,1 на 100 тыс. у женщин [32]. По данным Орлова Ю.А., за 2008-2012 годы показатели у детей остаются стабильными: основную массу наблюдений составляют дети с ЧМТ 70%, гидроцефалия составляет 20%, нейроонкология – 6%. При этом из прооперированных 4732 детей послеоперационная летальность отмечается у 1,8% стабильно. Также отмечено, что на фоне снижения общей рождаемости (на 42,2%) и естественного уменьшения абсолютной численности детского населения (с 11 млн. в 1985 году до 9 млн. в 2004), в период с 2000 по 2004 год количество опухолей у детей выросло в 1,5 раза, а в период с 2005 по 2009 г. – в 1,9 раза. Отмечено увеличение встречаемости опухолей головного мозга у детей младшего возраста – в 3,9 раза (причем у младенцев до 18,1%). И самым неблагоприятным является увеличение частоты злокачественных опухолей (в 2005-2009 г. до 46,7% наблюдений) [99].

Метастазы в вещество и оболочки мозга – частое осложнение злокачественных новообразований. На аутопсии они обнаруживаются у 15-20% больных, умерших от злокачественных новообразований. Наиболее характерны метастазы в мозг для рака легких, рака молочной железы и меланомы, но возможны практически при всех злокачественных опухолях. В то же время развитие неврологической симптоматики у онкологического больного может быть обусловлено не только метастазами, но и рядом других причин. Проявления метастазов, как и при первичных опухолях мозга,

обусловлены повышением ВЧД, повреждением проводящих путей, отеком мозга или эпилептическими припадками.

В детской онкологии опухоли головного мозга занимают второе место по распространенности после гемобластозов. По данным разных авторов, частота их составляет от 14 до 28, 6% [545]. Пик выявления приходится между 2 и 8 годами и общая выживаемость после лечения составляет около 60%. Гистологическая классификация, разделяющая опухоли на «злокачественные» и «доброкачественные», условна, т. к. все они независимо от морфологического варианта в нелеченных случаях приводят к летальному исходу. По локализации наиболее часто встречаются опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ) (39,1%): из них опухоли мозжечка составляют 29,1%, ствола – 7,4%, 4-го желудочка – 3,1%. По данным разных авторов, опухоли данной локализации встречаются в 35-65%. На втором месте по частоте опухоли хиазмально-селлярной области (21,3%). Опухоли полушарий головного мозга составляют 18,2%, подкорковых образований – 8,9%, 3-го желудочка – 4,3%. Остальные новообразования (шишковидной железы, боковых желудочков, костей основания черепа, мосто-мозжечкового угла) встречаются в единичных случаях. По гистологическому строению опухоли разделяются следующим образом: наибольшее число составляют опухоли астроцитарного ряда (46,5%). Из них фибриллярная астроцитома – 25,2%, протоплазматическая – 5,7%; анапластическая – 7%; пилоцитарная – 6,1%; глиобластома – 4%. Далее по частоте встречаются краниофарингиомы (17%). Медуллобластомы составляют 13%, менингиомы – 6,1%, нейрональные опухоли – 5,2%. спонгиобластомы – 3%, эпендимомы – 3%. Остальные опухоли (аденомы, каверномы, герминома, гамартома, пинеалома, невринома 8-й пары ЧМН, тератома, ангиоретикулема, саркомы костей черепа, лимфомы и др.) составляют до 6%.

Опухоли мозга у детей многими своими особенностями существенно отличаются от опухолей мозга у взрослых. Эти отличия касаются и морфологических свойств опухолей и их локализации, клинических проявлений и лечения. Основную группу составляют глиомы – 70-75% общего количества опухолей мозга.

Особенностью опухолей у детей следует считать и то, что независимо от их локализации они приводят к развитию внутренней гидроцефалии. Это не требует объяснения при опухолях мозжечка, при опухолях же большого мозга формирование внутренней гидроцефалии объясняется средним расположением опухолей или вращением их в боковые желудочки мозга.

Клиническая картина опухолей в детском возрасте имеет свои особенности. Так, заболевание длительное время протекает латентно, в связи с этим опухоль достигает больших размеров и, независимо от локализации, обычно проявляется общемозговыми симптомами. Бессимптомное течение заболевания объясняется большей способностью к компенсации развивающихся нарушений церебральных функций, лучшей приспособляемостью детского организма, что связано с анатомо-физиологическими особенностями черепа и головного мозга ребенка. В процессе развития опухоли у детей поражаются незрелые нервные структуры, в которых дифференциация функций ядер и анализаторов еще не достигла своего совершенства. Это является одной из причин относительной легкости замещения утраченных элементов пораженных анализаторов, а отсюда и значительного маскирования очаговых симптомов [353, 356, 546].

При диагностике опухолей ЦНС обязательно проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) с контрастным усилением (КУ) и без него. Дополнительные методы исследования (такие как цитологическое исследование люмбального ликвора на наличие опухолевых клеток и МРТ спинного мозга с КУ и без него) выполняют для оценки распространенности опухолевого процесса у больных опухолями головного мозга с вероятностью метастазирования [545].

В последние десятилетия значительно увеличился процент детей, излеченных от опухолей ЦНС, 5-летняя выживаемость составляет 60-70%. Поэтому главный интерес на сегодняшний день представляет качество жизни после лечения. Химиотерапия играет все возрастающую роль в лечении детских опухолей ЦНС. Она применяется для усиления эффекта терапии, позволяет избежать или отложить ее у маленьких детей, у которых крайне велик риск токсического действия облучения, а также в случаях, когда необходимо уменьшить дозу [312, 542]. У пациентов моложе 3 лет с применением только полихимиотерапии без облучения позволяет в 95% случаев добиться безрецидивной выживаемости [543]. Длительная безрецидивная выживаемость у больных моложе 3 лет с метастазами возможна только в 30-40% случаев [437]. Несмотря на прогресс в лечении нейроонкологических заболеваний, медиана выживаемости больных с мультиформной глиобластомой, по данным разных авторов, не превышает 10-14 месяцев, у пациентов с астроцитомами продолжительность жизни достигает 2-3 лет [454, 463, 547]. Причиной неблагоприятного прогноза, прежде всего, является диффузная инвазия опухолевых клеток в окружающие ткани мозга, что ограничивает эффективность хирургического удаления новообразования [478].

Современная терапевтическая стратегия основана на хирургическом удалении опухоли в максимальном объеме с последующей локальной терапией и применением химиотерапии [12, 66, 175, 383, 440, 458, 478].

Основной задачей в детской нейроонкологии является индивидуализация терапии для детей с опухолями ЦНС, с максимальной подготовкой пациентов не только для оперативного, а и для специфического лечения.

Основными причинами послеоперационной летальности считаются такие: нарушение мозгового кровообращения – 25,7%, вызванное кровоизлиянием в оставшуюся часть опухоли в 23,3%, а в 10%, обусловленное ишемическими изменениями (ишемические инфаркты мезенцефальных, диэнцефальных и других структур ствола головного мозга). Гнойные осложнения являлись причиной смерти в 15% случаях, а в 12% непосредственной причиной смерти является продолженный рост опухоли с разрушением жизненно важных центров головного мозга и интоксикация от распада опухоли.

Таким образом, при новообразованиях головного мозга, как у детей, так и у взрослых основной проблемой на всех этапах лечения является проблема синдрома ВЧГ.

При этом, декларируется, что базой является диагностическое обследование (СКТ, МРТ и др.), однако не указывается, что у детей, например, эти исследования проводятся с анестезиологическим обеспечением, а у взрослых эта необходимость возникает у 25-30%. Также практически не обсуждается, что одним из первых шагов в лечении зачастую является постановка «разгрузочного» дренажа, анестезиологическое пособие при котором также требует серьезных навыков и учета особенностей заболевания и возраста пациентов.

Нарушения в иммунной системе у пациентов с новообразованиями ЦНС и анестезия. Иммунная система, так же как эндокринная и вегетативная системы, регулируется головным мозгом, модифицируя по обратной связи его деятельность [75, 403]. Опухоли головного мозга являются сборной группой заболеваний (внемозговые и внутримозговые). Вместе с тем они оказывают во многом сходные патогенетические влияния на вещество мозга и его функцию посредством механической компрессии, токсического воздействия, дисгемических нарушений, повреждения гематоэнцефалического барьера. При этом возникают как локальные, так и дисрегуляторные расстройства, вызывающие общеорганизменные симптомы «опухолевой болезни» [9, 64], в частности, в системе иммунного надзора.

Б.Н. Бейн и соавт. [8] выявили особенности иммунограмм больных внутричерепными опухолями – глиомами и менигиомами. Так, среди показателей клеточного имму-

нитета отмечено повышение, в сравнении с нормой, уровня абсолютного числа лимфоцитов, образующих массив иммунокомпетентных клеток. Вместе с тем достоверно снижено содержание клонов CD4+ и CD8+, что может свидетельствовать о понижении у больных клеточного иммунного ответа на растущее новообразование. Отмечена тенденция у нейроонкологических пациентов к понижению уровня В-лимфоцитов и особенно дифференцировка в CD20+. В то же время концентрация в сыворотке крови иммуноглобулинов была относительно компенсирована – близка к контрольным цифрам, а содержание IgM даже повышено. Полученные данные подтверждают преимущественное угнетение при церебральных опухолях клеточного звена иммунитета, в сравнении с гуморальной защитой.

Регулятор роста и дифференциации В-лимфоцитов – CD25+ – оказался у пациентов значительно снижен, что может ослаблять функциональное состояние В-клеток и их гуморальные реакции на опухолевые клетки. Состояние неспецифической защиты обнаруживало снижение ряда показателей, таких как фагоцитарная активность нейтрофилов и в меньшей степени кислородзависимая микробоцидность фагоцитов в тесте с нитратетразолевым синим (НСТ-тест). Более чем в 3 раза падало содержание натуральных киллеров, как наиболее типичное следствие опухолевой неспецифической резистентности, как по степени угнетения, функциональной специфичности, так и высокой встречаемости среди опухолевых больных.

Системное супрессивное влияние опухоли на иммунитет, по-видимому, обусловлено нарушением нейроиммунных взаимоотношений, а также, возможно, и общетоксическим влиянием новообразования (деструктивное влияние на перифокальную мозговую зону, развитие отёка мозга, нарушения церебральной гемодинамики, вызывание вторичного аутоиммунного ответа). Об этом косвенно свидетельствует увеличение почти в 2 раза числа циркулирующих иммунных комплексов в крови нейроонкологических больных.

Облигатно происходят изменения в регуляторном звене иммуногенеза, которые характеризовались понижением уровня противовоспалительного фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и, напротив, возрастанием содержания провоспалительных показателей (интерферон- γ , интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6)). Подобный сдвиг цитокинов свидетельствует о том, что клиническая манифестация мозговой опухоли сопровождается скрытым воспалительным процессом, усиливающим повреждение чужеродных клеток. Однако адекватного усиления иммунных механизмов в сыворотке крови при этом не происходит, как это следует из содержания у больных клеточных, гуморальных и неспецифических факторов. Кроме того, отмеченное возрастание концентрации ИЛ-4 может подавлять синтез ИЛ-2 и ИЛ-12 как необходимых факторов клеточной защиты, активирующих киллерные механизмы разрушения опухоли. Перестройка иммунной системы у больных церебральной опухолью, по данным математического анализа, проявляется изменениями не только средних значений показателей иммунитета, но и их корреляционных взаимоотношений в матрице иммунограмм в каждой из групп.

Ю.В. Кислицын [44] в своей работе также выявил особенности иммунного статуса у больных с глиальными опухолями ЦНС. Предполагается, что иммунопатологические реакции в этих случаях являются вторичными и одной из главных причин их развития служит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Иммунные реакции усиливаются вследствие травмы при оперативном удалении опухоли: хирургическое вмешательство увеличивает проницаемость ГЭБ, происходит контакт между иммунокомпетентными клетками крови и структурными элементами мозга, выход антигенов мозговой ткани в кровь и формирование аутоиммунной реакции. Было выявлено, что у больных с недифференцированными злокачественными

глиомами в дооперационном периоде отмечалась тенденция к развитию иммунодефицитного состояния, о чем свидетельствовала лимфоцитопения, преимущественно за счет Т-лимфоцитов. По-видимому, массивность антигенной стимуляции во время операции на фоне исходной Т-клеточной недостаточности была причиной инертности иммунной системы, что проявилось в снижении уровня ЦИК в крови вплоть до 10-х суток после операции [44].

В условиях недостаточности Т-клеточного звена, имевшейся до оперативного вмешательства и сохранявшейся на протяжении первых суток после него, отсутствие активации образования аутоантител и ЦИК в ответ на предполагаемую мощную антигенную стимуляцию можно рассматривать как защитный фактор, поскольку интенсивная выработка аутоантител могла бы послужить причиной развития выраженного иммунодефицитного состояния, а повышенный уровень ЦИК считается одним из ведущих факторов вторичного аутоиммунного повреждения мозга при условии увеличенной проницаемости ГЭБ в этот период [16, 70, 438]. Таким образом, у больных с опухолями головного мозга возникают изменения иммунного статуса, основными особенностями которых являются недостаточность Т-клеточного звена иммунитета и нейросенсибилизация [555].

В работе, посвященной влиянию анестетиков на состояние иммунной системы у онкологических больных, выявлено, что активация лимфоцитов является одним из признаков формирования противоопухолевого иммунитета, обеспечивающего элиминацию или подавление деления клеток новообразования [81]. В то же время подавление функции иммунной системы за счет действия различных способов противоопухолевой терапии может оказывать негативное действие, в частности на клеточный иммунитет, проявляющееся изменениями соотношений кластеров активированных лимфоцитов. Операционный стресс – один из ведущих факторов нарушений противоопухолевого иммунитета. Поэтому адекватность анестезиологической защиты и ее безопасность могут иметь отображение и в плане противоопухолевого иммунитета. Наличие влияния наркоза на функциональное состояние систем организма является давно и хорошо доказанным фактом. Однако степень его воздействия на различные системы неодинакова. Поэтому в клинической практике большинство маловыраженных эффектов обычно не учитывается. В этих условиях снижение негативного влияния какого-либо одного фактора может иметь существенное значение. Уменьшение дозировки основного анестетика и снижение степени операционного стресса могут являться элементами редукции двух механизмов негативного влияния на состояние иммунной системы.

Таким образом, диагностика состояния активности иммунной системы у пациентов с новообразованиями и определение влияния компонентов анестезии на нее является актуальным.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром (гидроцефалия). Гидроцефалия – определённый симптомокомплекс, имеющий в своей основе патологию ликворной системы и характеризующийся увеличением количества жидкости в черепной полости.

По современным представлениям, врождённая гидроцефалия составляет 1-4 на 1000, из них изолированная – 0, 9-1,5 на 1000, в сочетании с пороками развития – 1,3-2,9 на 1000, в дальнейшем (в старших возрастных группах) 10 на 1000.

По данным российских коллег из Московского НИИ педиатрии и детской хирургии [38], до сих пор нет единого определения гидроцефалии и, соответственно, протокола лечения детей. Так, в 2001 году было предложено определение гидроцефалии, как состояния, возникающего в результате дисбаланса между продукцией и резорбцией, что приводит к повышению ВЧД, прогрессивному нарастанию размеров желудочков и сдавлению субарахноидального пространства. Исходя из этого, была разработана

классификация: 1. Этиология; 2. Стадия (де-, суб-, компенсированная и шунтозависимая); 2а. Шунтозависимая гидроцефалия; 3. Форма (окклюзионная, сообщающаяся, смешанная); 3а. Окклюзионная (моно-, ди-, три- и тетравентрикулярная, двухуровневая); 3б. Сообщающаяся (окклюзия на уровнях от затылочной цистерны до субарахноидальных пространств); 3с. Смешанная (одновременное наличие блока и в желудочковой системе и во внечерепных ликворных пространствах). Данная классификация исключает традиционное деление гидроцефалии на наружную, внутреннюю и смешанную, так же как и деление на гипо-, нормо и гипертензионную, так как клинически важна только гипертензионная, соответственно, внутренняя форма. Гидроцефалия, симптомы которой проявляются у взрослых, делится также на острую форму – промежуток между моментом развития заболевания и возникновения явлений, свойственных декомпенсации, составляет не более 3-х суток. Для подострой формы этот промежуток определен в месяц, для острой, соответственно, больше месяца.

Особенности окклюзионной гидроцефалии: окклюзия может наступить на любом уровне циркуляции ликвора по желудочковой системе [5]. Определение этого уровня имеет большое практическое значение, так как в значительной степени определяет выбор наиболее рационального метода операции. Наиболее часто уровень окклюзии локализуется в области отверстия Мажанди и нижнем отделе IV желудочка, сильвиевом водопроводе и заднем отделе III желудочка. Окклюзионные формы желудочковой гидроцефалии наблюдаются в любом возрасте, однако частота определенных этиологических факторов различна в детском и юношеском возрасте и у взрослых. Развитие окклюзионных форм гидроцефалии у взрослых наиболее часто является следствием прямого или косвенного влияния внутричерепной опухоли, вызывающей затруднение, временное или постоянное прекращение оттока ликвора из желудочковой системы. Эти же явления могут быть следствием и других объемных внутричерепных образований (абсцесс, туберкулома, цистицерк и т. д.). На втором месте стоят воспалительные формы сужения или закрытия просвета в наиболее узких участках циркуляции желудочкового ликвора с развитием спаечного процесса. В позднем периоде ЧМТ в результате кровоизлияний в эпендиме могут возникать воспалительные слипчивые процессы, вызывающие закупорку сильвиева водопровода [96].

Для атаки Брунса характерны резкие головные боли или усиление их, рвота, вынужденное положение с неправильной установкой головы, двигательное беспокойство в сочетании с общей заторможенностью, затемненным сознанием. Замедление или учащение пульса и аритмия его, повышение артериального давления. Прогрессирование глазодвигательных нарушений, усиление нистагма. Вегетативные расстройства в виде обильного потоотделения, покраснение лица и груди, изредка конечностей, иногда в виде пятнистой гиперемии, сменяющейся бледностью, цианотичностью, учащение дыхания с некоторым затруднением его, усиление пирамидных расстройств, иногда тонические судороги в конечностях и, наконец, прогрессирование нарушения дыхания или внезапная его остановка, нередко при удовлетворительном пульсе.

При компенсированной гидроцефалии в клинической картине не определяется признаков повышенного ВЧД, отсутствует прогрессивное нарастание окружности черепа, не нарастают нервно-психические расстройства [7]. Возможности компьютерной томографии позволили дать объективную оценку состояния желудочковой системы. Тем не менее, диагноз «компенсированная гидроцефалия» следует ставить осторожно. Соответствующие норме величины ВЧД у таких детей не исключают возможности декомпенсации неоперированной гидроцефалии в последующем. Срыв компенсации может наступить внезапно и даже потребовать экстренного хирургического лечения.

О декомпенсации гидроцефалии можно судить по следующим признакам [15]: 1) интермиттирующие головные боли, сонливость, атаксия, повышение тонуса, глазные

симптомы, снижение зрения, судорожные приступы; 2) прогрессирующее отставание интеллектуальных функций, снижение внимания, отклонение в поведении; 3) нарастание расширения желудочков, признаки трансовентрикулярной абсорбции ликвора по данным КТ.

Главной целью хирургического лечения у больных с гидроцефалией является снижение ВЧД, уменьшение неврологических нарушений, нормализация когнитивных функций при минимальных осложнениях. При этом показаниями к ликворшунтирующим операциям являются окклюзионная форма гидроцефалии, подтвержденная данными НСГ и КТ; наличие прогрессирующих нарушений ликвороциркуляции; сообщающаяся гидроцефалия при наличии ВЧГ, прогрессирующем нижнем парапарезе и задержке психического развития; нормотензивная гидроцефалия, проявляющаяся синдромом Хакима-Адамса; отсутствие эффекта от консервативной терапии. Противопоказания к проведению данной операции: увеличение белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) > 1 г/л; текущий воспалительный процесс в головном мозге; толщина мозгового плаща 5 мм и меньше.

После ликворшунтирующих операций могут возникать различные проблемы, связанные с нарушениями функции дренажных систем или воспалительными осложнениями. Выделяют три группы причин нарушений функции шунта: инфицирование шунтирующей системы; механические нарушения; функциональные нарушения по типу гипердренажа или недостаточного дренирования. У детей, которым установлен вентрикулоперитонеальный шунт, может развиваться воспаление брюшной полости (перитонит), в то время как у детей с вентрикулоатриальным шунтом вероятно возникновение генерализованной инфекции (сепсиса) – шунт-инфекция. В этом случае происходит инфицирование внутренней и наружной стенок шунта, что выражается краснотой и отеком по ходу шунтирующей системы.

Синдром гипердренирования шунтирующей системы проявляется следующими патологическими состояниями: внутричерепной гипотензией; «слипанием» желудочков мозга (slit ventricles); субдуральными гематомами; вторичным краниостенозом и микроцефалией. Считается, что одно из этих состояний неизбежно возникнет у 10-12% пациентов в течение 6,5 лет после установки ликворшунтирующей системы. Чаще это наблюдается при установке систем на низкое или среднее давление, и главным образом у детей младшего возраста.

Субдуральные гематомы обычно образуются в результате коллапса мозга с отрывом вен после шунтирования. Риск их возникновения значительно выше при критических стадиях гидроцефалии, малой толщине мозгового плаща, значительной краниоцеребральной диспропорции.

При нелеченной гидроцефалии прогноз неблагоприятный: 50% детей умирает до 3 лет; 20-30% доживает до взрослого состояния. В то же время 5-15% погибает, несмотря на хирургическое вмешательство. Значительное число летальных случаев определяется несвоевременной постановкой диагноза и началом лечения, а также дисфункцией шунта [139, 261, 535].

Синдром гидроцефалии и иммунные нарушения. Проблема гидроцефалии многогранна и подразумевает решение ряда ключевых нейробиологических, нейроиммунологических, неврологических, нейрохирургических и социально-медицинских проблем [93]. Иммунологические нарушения являются одними из неисследованных аспектов гидроцефалии, хотя часто наблюдаются при патологии ЦНС, при которой значительно изменяются иммунорегуляторные функции головного мозга. В свою очередь, возникающий вторичный иммунодефицит нередко определяет дальнейшее течение и исход заболевания [84]. Имеющиеся сведения об изменениях иммунного статуса у больных при различной патологии головного мозга позволяют предполагать развитие

иммунной дисфункции и при гидроцефалии. Нейро-эндокринно-иммунный дисбаланс является неотъемлемой составляющей ВЧГ любой этиологии и поддерживается за счет нарушений кровообращения непосредственно в ядрах подбугорья и гипофиза (интраселлярная гипертензия), затруднения ликвороциркуляции, а также в результате истощающего перенапряжения гормонпродуцирующей системы при болезни поврежденного мозга [84]. Однако в научной литературе имеются только единичные работы, посвященные изучению показателей иммунитета при водянке головного мозга; практически отсутствуют данные по оценке иммунного статуса у больных с гидроцефалией после вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ). С этой точки зрения интересна работа Файзулина Р.А. [86]. Было выявлено, что у больных с гидроцефалией наблюдаются выраженные изменения клиничко-инструментальных и иммунологических показателей, имеющих положительную динамику после вентрикулоперитонеального шунтирования и усугубляющихся при рецидиве гидроцефалии в результате окклюзии вентрикулоперитонеального шунта. Иммунный статус больных с гидроцефалией характеризуется выраженным дисбалансом иммунной системы, высокой напряженностью иммунологических процессов. Наиболее значимыми критериями риска развития иммунной дисфункции у больных с гидроцефалией являются Т-лимфопения в сочетании с эозинофилопенией, НК-, В-лимфопения, снижение сывороточного IgG, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Были сделаны выводы о том, что у больных с гидроцефалией до проведения лечения наблюдается комплекс изменений, характерных для гипертензионно-гидроцефального синдрома, и выраженный дисбаланс иммунной системы. Нарушения в системе иммунитета у больных с гидроцефалией характеризуются высокой предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей со склонностью к частым рецидивам, выявляемой у 60% больных. После ВПШ наблюдается стабилизация состояния больных, значительное улучшение значений клиничко-инструментальных показателей, сохраняющиеся до двух месяцев после купирования гидроцефалии. Таким образом, в работе доказывается, что сам по себе синдром ВЧГ с гидроцефалией вызывает выраженные иммунодепрессивные нарушения. Главным невыясненным вопросом остается вопрос возрастной оценки изменений.

Черепно-мозговая травма. По статистике, представленной Педаченко Е.Г. [71], острая ЧМТ и ее последствия составляют половину всей нейрохирургической патологии в Украине (2002 г. – 55,6%, 2007 г. – 52%, 2012 г. – 50%). Благодаря внедрению отраслевых программ и протоколов удалось снизить общую летальность от ЧМТ с 4,5% до 3,4% (2007-2012 гг.), а послеоперационную летальность с 9% до 6,9%. Частота острой ЧМТ в различных регионах Украины колеблется от 2,3 до 6,0‰, составляя в среднем 4-4,2‰, т.е. около 200 тыс. человек в год. По данным за 1999-2008 гг., ежегодно в Украине получают изолированную ЧМТ около 100 тыс. человек, из них 11,5-13,5 тыс. детей. Доля детей в структуре ЧМТ составляет 14,5% – 11,4% (1999-2008 гг.).

Учитывая огромное количество публикаций, посвященных проблеме ЧМТ [6, 34, 51, 62, 77], можно сказать, что с одной стороны, проблема решается, а с другой, что все-таки существуют нюансы, не позволяющие решить проблему в целом. Поэтому, в обзоре литературы кратко будут приведены основные особенности и различия ЧМТ у детей и взрослых.

У детей ЧМТ характеризуется выраженным своеобразием, при этом чем меньше возраст ребенка, тем существеннее отличия от травмы у взрослых и особенно у пожилых людей. Выделяют некоторые особенности, свойственные только детским травмам. Так, симптомы и последствия ЧМТ у детей сильно отличаются от таких же травм у взрослых. В свое время считалось, что дети более устойчивы к травмам головного мозга, чем взрослые, потому что их растущий мозг восстанавливался быстрее с течением

нием времени. Однако все больше исследований указывают на противоположное. На самом деле, дети более восприимчивы, чем взрослые к необратимым повреждениям мозга, даже когда сила удара одинакова.

На любое неблагоприятное воздействие, в том числе и на механическую травму, организм ребенка в целом и его мозг, в частности, отвечают гиперергическим характером реакции. Особенно отчетливо эта закономерность видна на примере развития у детей явлений отека и набухания. При идентичной травме объемный мозговой кровоток и реактивность сосудов мозга у ребенка выше, чем у взрослого человека. Это же следует сказать и об уровне ВЧД. В то же время посттравматическое развитие иммунодефицита у детей выражено относительно меньше. В основе возникающих клинических явлений лежат преимущественно нейрогенные, а не сосудистые реакции. В целом в характеристике ЧМТ у детей должно быть отмечено преобладание общемозговых и генерализованных процессов над очаговыми, особенно при ЧМТ легкой степени. При этом у детей обычно ставят диагноз сотрясения мозга. У ребенка весьма трудно отличить сотрясение мозга от ушиба легкой, а иногда и средней степени тяжести. Диагностическим критерием здесь служат не признаки, характеризующие очаг ушиба и его локализацию, а длительность посттравматического нарушения сознания. Условно принято считать, что потеря сознания более чем на 10-20 минут свидетельствует об ушибе мозга, а не о сотрясении.

Внутричерепные гематомы у детей развиваются реже, чем у взрослых, обычно на фоне ушиба мозга тяжелой степени. В основном это субдуральные гематомы, иногда – внутримозговые в зоне ушиба мозга, редко – эпидуральные. В отдаленном посттравматическом периоде у детей сохраняется, а иногда и нарастает вегетативная лабильность, снижается память, ухудшается успеваемость в учебе, нарушается поведение. Обычно такие последствия связаны с перенесенной тяжелой ЧМТ. Важным условием предупреждения серьезных осложнений и обеспечения максимально быстрого выздоровления является правильное ведение острого посттравматического периода.

У детей очень трудно поддерживать нормальное функционирование сосудов после травмы. В некоторых случаях ЧМТ вызывает внезапное расширение всех сосудов мозга. Это способствует сильному притоку крови к голове. Лишняя кровь и отек мозга, возникший в результате быстрого притока, становятся причиной резкого повышения ВЧД. Дети чувствуют себя нормально сразу после аварии, но через несколько часов, теряют сознание из-за резкого скачка ВЧД.

Хирургическое лечение проводят при вдавленном переломе и при наличии внутричерепной гематомы. Ушиб мозга у детей не является показанием для проведения операции, хотя при удалении гематомы иногда одновременно отмывается небольшое количество мозгового детрита. Техника хирургического вмешательства при внутричерепной гематоме по существу такая же, как и у взрослых.

Таким образом, проблемы у пациентов с ЧМТ, решаются достаточно стандартно, за исключением того, что практически не выявляются возрастные особенности, что можно считать актуальным для исследования.

Таким образом, по данным проведенного обзора литература видно, что и у детей и у взрослых, синдром внутричерепной гипертензии различного генеза (ЧМТ, гидроцефалия или новообразование ЦНС) сопровождается пятью постоянными осложнениями: иммунодефицитами (чаще Т-звена), вегетативной лабильностью/нестабильностью и послеоперационными осложнениями, связанными с ишемией головного мозга, гнойно-септическими осложнениями, кровоизлияниями, но без четко выявленных возрастных различий и критериев диагностики, прогнозирования и качества лечения, что характеризовало как выбор групп пациентов для исследования, так и направленность

исследования. Более того, в группе пациентов с новообразованиями ЦНС для выживаемости пациентов имеет значение не только «переживание» периода оперативного вмешательства, а собственно подготовка организма для основной терапии – лучевой или химиотерапии, что также было целью исследования.

Стресс, стресс-система, иммунная система

Анатомическое и нейрофизиологическое определение стресс-системы и ее звеньев. Стресс-система – сложный регуляторный комплекс, который помогает координировать гомеостаз в обычных условиях и играет ключевую роль в активации и координации всех изменений в организме, составляющих адаптивную реакцию на стрессоры. В соответствии с данными современных исследований, эта система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, которые осуществляют связь центрального звена с организмом. Центральное звено находится в головном мозге: в гипоталамусе и других отделах ствола мозга. Гипоталамус – «дозорный» центральной нервной системы, ответственный за нервную регуляцию эндокринных функций, который получает информацию о появлении стрессора и «запускает» работу стресс-системы. Активация стрессорной системы происходит в диаметрально противоположных ситуациях. Активация стрессорного ответа во время спонтанных угрожающих ситуаций, которые находятся вне зоны контроля индивидуума (на которые он не может повлиять), связаны с дисфорией. Телеология этого феномена гласит, что данный механизм, благодаря которому индивидуум избегает или учится избегать ситуаций, которые могут быть пагубными для его существования.

Центральное звено стресс-системы объединяет три основных группы нейронов: нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (КРГ-нейроны), которые вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), то есть гормон, стимулирующий секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе (центральной эндокринной железе) и тем самым активирующий гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, или «ось»; нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (АВ – нейроны), вырабатывающие гормон аргинин-вазопрессин – АВ (чаще его называют просто вазопрессин); группы нейронов (НА-нейроны), синтезирующих катехоламины, главным образом норадреналин (НА), в стволе мозга – гипоталамусе и других отделах; ключевую роль играет центр НА-нейронов – «синее пятно».

Существенно, что гормоны и медиаторы, продуцируемые нейронами центрального звена стресс-системы, обладают многими функциями, которые определяют весь комплекс процессов, реализующихся при стресс-реакции. Так, например, КРГ является самостоятельным нейрогормоном. С одной стороны, КРГ, выделяясь из КРГ-нейронов гипоталамуса и попадая в портальную систему гипофиза, «запускает» активацию гипоталамо-адреналовой оси (в связи с чем Г. Селье назвал его «рилизинг-фактором стресса»). С другой стороны, он играет ключевую роль в реализации поведенческих и гормональных реакций на эмоциональные стрессоры, участвует в изменении функции висцеральных органов и иммунной системы при стрессе.

Основные звенья стресс-системы тесно взаимодействуют с тремя другими отделами ЦНС: мезокортикальной и мезолимбической дофаминовыми системами, которые включают префронтальную кору головного мозга и nucleus accumbens; комплексом амигдала – гиппокамп; опиоидергическими нейронами аркуатного ядра гипоталамуса, богато иннервируемого НА-содержащими волокнами, выходящими из НА-нейронов синего пятна и других НА-ергических структур ствола мозга.

В целом стресс-система получает информацию от окружающей среды и организма через разнообразные сенсорные системы и кровотока, от «бодрствующего» мозга –

через амигдалу и гиппокамп и от «эмоционального» мозга – через мезокортико-лимбическую систему.

Таким образом, когда человек находится в состоянии анестезии-наркоза-седации, реализация стресс-реакций осуществляется через мезокортико-лимбическую систему, при проведении интенсивной терапии вне седации – через амигдалу и гиппокамп.

Стресс-лимитирующие системы организма. Физиологическим спутником стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая, основная задача которой заключается в модуляции эффектов симпатoadrenalовой, вагоинсулярной, гипофизарно-адренокортикальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [436]. Стресс-лимитирующая система организма включает в себя центральные, относительно медленные ГАМК-ергические и опиоидергические факторы, и периферические составляющие: аденозин, простагландины и антиоксидантную систему [201]. В результате деятельности стресс-лимитирующих систем происходит ограничение интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию, а также длительность и интенсивность самой стресс-реакции. Показано, что при стрессе увеличивается синтез и секреция определенными нейронами головного мозга центральных стресс-лимитирующих систем – ГАМК-ергической [285], дофаминергической [81], серотонинергической [275, 436], опиоидной, пролактинергической [436]. А в роли стресс-лимитирующих систем, действующих преимущественно в периферических органах и тканях, функционируют системы простагландинов [379], адениннуклеотидов [59, 379], антиоксидантная система [59, 193]. Эти системы способны модулировать активность стресс-реализующих систем, ограничивать чрезмерные эффекты катехоламинов, глюкокортикоидов и других гормонов и таким образом предупреждать и ограничивать стрессорные повреждения. Активация стресс-лимитирующих систем приводит к ограничению длительности и интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию, и соответственно, длительность и интенсивность самой стресс-реакции, а также оказывает цитопротекторное действие и таким образом повышает резистентность клеток и органов к повреждающему действию стрессорных гормонов [178].

Таким образом, представляется важным рассмотреть роль центральных и периферических стресс-лимитирующих систем в предупреждении и ограничении стресс-реакции и эффективности их функционирования при экстремальных воздействиях.

ГАМК-ергическая центральная тормозная система организма. В регуляции протекторной способности организма при хирургической агрессии ведущую роль играет эндогенный тормозной ГАМК-ергический механизм. ГАМК-ергическая тормозная система представлена в центральной нервной системе ГАМК-ергическими нейронами, а метаболизм ее медиаторов осуществляется почти во всех тканях и органах. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывает влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, дыхание и окислительное фосфорилирование, утилизацию главных источников энергии, участвует в регуляции осмотических процессов, обладает антигипоксическим действием [174]. Выявлена прямая активация ГАМК-ергической системы катехоламинами, выделяющимися при стресс-реакции [421]. Такая активация ГАМК-ергической системы может, в свою очередь, по механизму обратной связи ограничивать активность стресс-реализующих систем и саму стресс-реакцию. Установлено, что введение экзогенной ГАМК или ее метаболита гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) ограничивает и предупреждает стрессорные повреждения [421]. Избыток катехоламинов и кортикостероидов, возникающий при стресс-реакции, вызывает угнетение активности ГАМК-трансаминазы – фермента, разрушающего ГАМК, что приводит к увеличению его содержания в головном мозге [326]. Однако при стрессе повышение содержания ГАМК наблюдается именно в тех зонах мозга, где отмечено снижение

активности ГАМК-трансаминазы. Важно отметить, что стресс-реакция, вызванная различными факторами, закономерно сопряжена с активацией ГАМК-ергической системы. Болевой стресс приводит к увеличению содержания ГАМК в коре, в меньшей степени в гипоталамусе и других зонах мозга. При этом связь тормозного ГАМК-механизма с ноцицептивной системой проявляется в том, что избыток катехоламинов и кортикостероидов, неизбежный при операционном стрессе, вызывает угнетение активности ГАМК-трансаминазы – фермента разрушения ГАМК, что приводит к увеличению ее содержания в головном мозге [151]. Установлено, что ГАМК оказывает блокирующее действие на афферентные потоки болевых импульсов, которые могут вызывать и потенцировать стресс-реакцию. ГАМК способна усиливать обмен белков мозга, что свидетельствует о стимулировании внутриклеточной регенерации, стимулирует включение аминокислот в молекулы белков в рибосомальной системе мозга [267]. С медиаторной функцией ГАМК связано участие в регуляции моторной активности, поддержание судорожного порога, формирование эмоционального поведения в осуществлении высших интегративных функций мозга, регуляция высвобождения гормонов передней доли гипофиза, взаимодействие с другими системами нейротрансмиттеров как в ЦНС, так и на периферии. ГАМК и ее метаболиты усиливают мозговой кровоток, повышают дыхательную активность тканей головного мозга, увеличивают поглощение кислорода и окислительное фосфорилирование в тканях мозга, улучшают утилизацию мозгом глюкозы, стимулируют энергетические процессы и синтез АТФ, воздействуют на мембранный транспорт в ЦНС, облегчают удаление из мозга токсических продуктов обмена. При длительных и сильных стрессорных воздействиях происходит постепенное замедление процессов инактивации ГАМК и увеличение ее содержания в структурах переднего мозга. Антиноцицептивная способность ГАМК осуществляется за счет двух основных механизмов. Во-первых, ГАМК может ограничить в гипоталамусе на постсинаптическом уровне секрецию рилизинг-фактора АКТГ и, тем самым, активацию гипофизарно-адреналового звена стресс-реакции, тонического ингибиторного влияния на популяцию нейронов в гипоталамусе [517]. ГАМК-нейроны оказывают тоническое тормозящее влияние на активность центров в заднем гипоталамусе, осуществляющих симпатический контроль за сердечно-сосудистой системой. Во-вторых, ГАМК способна на пресинаптическом уровне тормозить высвобождение катехоламинов на синаптических терминалях в органах и тканях, и таким образом ограничивать адренергические эффекты [358, 359]. Один из метаболитов ГАМК – ГОМК – обладает прямым тормозным действием, проникает через ГЭБ и в больших дозах вызывает наркотический сон. Установлено, что ГОМК обладает способностью переводить процесс окислительного фосфорилирования на иной метаболический уровень с более высокой скоростью транспорта электронов по дыхательной цепи, при высоком сопряжении окисления и фосфорилирования. Ограничивая, таким образом, возбуждение стресс-реализующих систем, введение ГОМК предотвращает или уменьшает стрессорную активацию процессов липопероксидации, активизацию лизосом, гиперферментемии, нарушение сократительной функции сердца и язвенные поражения слизистой желудка. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важной роли ГАМК-ергической системы в ограничении стресс-реакции.

Опиоидная стресс-лимитирующая система организма. Развитие стресс-реакции закономерно сопровождается активацией стресс-лимитирующей системы опиоидных пептидов. Опиоидная система является основной антиноцицептивной системой человека. В настоящее время доказана важная роль опиоидергической системы в регуляции клеточного метаболизма, формировании стресс-реализующих и стресс-лимитирующих процессов [198]. В настоящее время выделено и идентифицировано свыше 20 эндогенных лигандов опиоидных пептидов. Все опиоидные пептиды в за-

висимости от белка – предшественника можно разделить на три группы, основными представителями которых являются бета-эндорфины, мет- и лейэнкефалины и динорфины, имеющие большое значение в процессах ноцицепции, интеграции и модуляции боли. Указанные вещества синтезируются не только в передней и промежуточной долях гипофиза, гипоталамуса, других областях головного мозга, но и в некоторых периферических тканях, включая плаценту, желудочно-кишечный тракт и легкие [384]. Известно, что в механизме антиноцицептивного действия опиоидных пептидов важное место занимает их взаимодействие с ГАМК-ергической тормозной системой [167, 429]. Таким образом, болевой стимул приводит к реакции ГАМК-ергической системы, стимулируется опиоид-ергическая и опосредовано, повторно стимулируется ГАМК. В этом, по сути, состоит основное звено реакции стресс-лимитирующей части стресс-системы.

Такое подробное описание взаимодействия важно для нового понимания механизма действия препаратов для общей анестезии их комбинаций. В условиях анестезии, болевой стимул подавляется агонистами опиоидов (наркотиками: фентанил, суфентанил, морфин, промедол и т.д.), что приводит к активации эндогенной ГАМК системы, дополнительно в условиях как тотальной внутривенной анестезии (медиаторы ГАМК А и В рецепторов: пропофол, тиопентал), так и ингаляционной (севофлуран, изофлуран) ГАМК система активируется экзогенно [117, 206]. Однако в клинических условиях и при разных клинических ситуациях не всегда удается соблюсти необходимое равновесие экзогенно введенных медиаторов, а тем более оценить уровень реакции эндогенных.

Принципиальным является учет исходного типа реакции стресс-системы. Так, острая стрессовая реакция требует большого количества как опиоидных, так и ГАМК-медиаторов. Хроническая же стресс-реакция, с накоплением ГАМК в тканях, наоборот, может потребовать большего количества опиоидов и меньшего (вплоть до ограничения экзогенного поступления) количества ГАМК-медиаторов, чтобы не вызвать излишнюю блокаду стресс-активации, с угнетением нормального стрессового ответа. Такой клинической ситуацией является, например, ВЧГ и нейрохирургические операции. В этих условиях необходимо максимально стимулировать опиодергическую систему (что не всегда необходимо, и даже, может быть вредно) или максимально стимулировать ГАМК-ергическую (что также не всегда бывает возможно из-за выраженного кардиодепрессивного воздействия как внутривенных, так и ингаляционных агонистов ГАМК), или, что актуально, выбрать другие направления стимуляции как опиоидной, так и ГАМК-систем, например, через N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDA-рецепторы) (неселективные блокаторы NMDA-рецепторов: кетамин, ксенон) или неселективные медиаторы ГАМК – натрия оксипутират.

Таким образом, в случае нарушения (срыва) нормальной стресс-реакции организма в связи с тем или иным (травматическим, токсическим, гемодинамическим и т.д.) поражением структур головного мозга следует ожидать неадекватную стресс-лимитирующую ответную реакцию организма, что будет приводить к дальнейшему усугублению разрушающего действия стрессового фактора. В таких условиях становится актуальной разработка комплексов интенсивной терапии и анестезии с направленной активацией эндогенных стресс-лимитирующих систем.

Стресс и эндогенный нейротоксикоз при стрессе. Стресс оказывает многообразное действие на организм человека и животных, вызывая изменения деятельности мозга и поведения. Если стрессогенные воздействия носят хронический характер, то организм субъекта, либо адаптируется к ним, либо происходит дезадаптация, обусловленная генотипическими и фенотипическими факторами. Дезадаптация к стрессу является фундаментальным фактором, который обостряет течение ряда заболева-

ний – от униполярной депрессии, маниакально-депрессивного психоза, шизофрении до посттравматического стресс-индуцируемого синдрома и др. [232, 565].

Когда организм подвергается воздействию стресса, что проявляется нарушением гомеостатических механизмов, информация о стрессогенной ситуации поступает в мозг и изменяет деятельность его структур, обрабатывающих сенсорную информацию, а также лимбической системы [354]. Далее стрессогенные сигналы поступают в паравентрикулярное ядро гипоталамуса и активируют быстродействующую симпатoadrenalную систему и действующую более медленно ГАС. Активация этих систем сопровождается ростом уровней адреналина и кортизола в плазме крови и мозге. Адреналин в мозге вызывает высвобождение норадреналина в структурах, участвующих в обработке сенсорной информации. Глюкокортикоиды действуют на кортикостероидные рецепторы I и II типов в гипоталамусе и гипофизе и, помимо этого, в медиальной префронтальной коре, гиппокампе и миндалинах и ограничивают высвобождение кортизола/кортикостерона по механизму обратной связи [337]. Эта система стабилизирует уровень глюкокортикоидов в плазме крови и мозге так, что через 2 часа после острого стрессогенного воздействия уровень кортикостероидов восстанавливается до исходного уровня.

При хронических стрессогенных воздействиях происходит даун-регуляция глюкокортикоидных рецепторов в нейронах супрагипоталамических структур и это нарушает регуляцию секреции глюкокортикоидов по механизму отрицательной обратной связи [178]. В этих условиях происходит длительное повышение уровня кортикостероидов в плазме крови и мозге.

Стресс-индуцируемое повышение уровня кортикостероидов вызывает повреждение нейронов лимбических структур мозга и нарушение функций указанных структур. В исследованиях на грызунах установлено, что в отличие от кортикостерона, который вызывает повреждение нейронов области СА3, введение синтетического агониста глюкокортикоидных рецепторов дексаметазона вызывает повреждение зернистых нейронов зубчатой извилины. Подобный характер повреждения нейронов зубчатой извилины наблюдается при адреналэктомии, т.е. обусловлен снижением уровня кортикостероидов. Введение глюкокортикоидов вызывает ограниченный апоптоз среднешиповых проекционных нейронов дорсомедиального отдела хвостатого ядра. Подобное повреждение проекционных нейронов дорсомедиального стриатума наблюдается при введении животным токсических доз неконкурентного блокатора NMDA-рецепторов фенциклидина и указанный эффект устраняется конкурентным блокатором глюкокортикоидных рецепторов мифепристоном [434]. Системное введение крысам дексаметазона вызывает увеличение количества нейронов с морфологическими признаками апоптоза в дорсомедиальном стриатуме и во всех областях гиппокампа в 2 и 1,5 раз соответственно; параллельно с этим дексаметазон уменьшает количество иммунопозитивных к ассоциированному к микротрубочкам белку-2 нейронов дорсомедиального стриатума, т.е. в большей степени выражены сублетальные повреждения цитоскелета нейронов по сравнению с апоптозом [216]. Хронический неизбежный стресс, при котором наблюдается стойкое повышение уровня глюкокортикоидов, сопровождается уменьшением объема нейронов II/III слоев медиальной префронтальной коры, поясной извилины, пре-инфраламбической области, уменьшением ветвления их дендритов, без изменения количества нейронов [532]. Таким образом, стрессогенные воздействия, повышающие уровень эндогенных глюкокортикоидов, и введение экзогенных глюкокортикоидов оказывает повреждающее действие на нейроны лимбических структур мозга и стриатум [179, 497]. Помимо влияния на морфологию центральных нейронов, глюкокортикоиды нарушают процессы нейрогенеза в зрелом головном мозге [229, 387, 556].

Таким образом, при остром стрессовом повреждении повышение уровня глюкокортикоидов является защитным и при ликвидации стрессового фактора их уровень восстанавливается. Длительное же выделение и присутствие кортикостероидов вызывает стимуляцию апоптоза нейроцитов и нарушение нейрогенеза. Поэтому экзогенное введение глюкокортикостероидов может увеличить даун-регуляцию и еще больше усилить нейродегенерацию. Исходя из этого, применение глюкокортикостероидов рутинно, например, в анестезиологической практике, должно быть регламентировано степенью стрессового ответа организма.

Нарушение функции глиальных элементов при стрессе в лимбических структурах мозга создают предпосылки для развития гиперглутаматергического состояния в указанных структурах. В первую очередь это касается нарушения деятельности глиальных транслоказ глутамата, в частности GLT-1, в результате чего замедляется скорость удаления медиатора из глутаматергических синапсов и концентрация глутамата во внеклеточных пространствах мозга достигает токсического уровня [283]. С другой стороны, в связи с дисфункцией глиальных элементов в структурах переднего мозга уменьшается продукция ко-агониста NMDA-рецепторов – D-серину [285]. Поскольку NMDA-рецепторы субъединичной композиции NR1/NR2A обладают более низким сродством к глицину и D-серину по сравнению с рецепторами, состоящими из NR1/NR2B субъединиц, создается предпосылка для избыточной активации NMDA-рецепторов последнего типа [219, 221, 432]. Помимо того, что эти два подтипа NMDA-рецепторов участвуют в различных формах синаптической пластичности, они по-разному влияют на процессы выживания и гибели нейронов. В исследованиях на культивируемых нейронах гиппокампа было установлено, что селективная активация имеющих синаптическую локализацию NMDA-рецепторов способствует выживанию нейронов, в то время как активация внесинаптических NMDA-рецепторов индуцирует апоптотическую гибель нейронов [294]. В постсинаптических уплотнениях нейронов преобладают NMDA-рецепторы NR1/NR2A, а экстраинаптические NMDA-рецепторы представлены обоими подтипами NMDA-рецепторов, но доминирует популяция NR1/NR2B [415]. В исследованиях на культивируемых срезах коры показано [238], что в зависимости от активации или блокады субъединичных композиций может проявляться либо нейропротективное, либо проапоптотическое действие. Информация о нейропротективных свойствах активации синаптических NMDA-рецепторов, содержащих NR2A субъединицу, и блокады NMDA-рецепторов субъединичной композиции NR1/NR2B подтверждены и в других исследованиях [551, 566]. С другой стороны, имеются данные, что NMDA-рецепторы субъединичной композиции NR1/NR2A способствуют фосфорилированию и повышению активности цАМФ элемент связывающего белка (CREB). Этот транскрипционный белок усиливает экспрессию нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга (BDNF), который обладает выраженным нейропротективным действием [269].

С этой точки зрения, перспективно воздействие на NMDA-рецепторы. В экспериментальных исследованиях эксайтотоксическое действие NMDA предотвращалось в условиях аппликации конкурентного (D-2-амино-5-фосфоновалериановая кислота, 50 мкМ) и неконкурентного (кетамин, 100 мкМ) блокаторов NMDA-рецепторов [35].

При хроническом воспалении и активации иммунной системы, нарушается обмен триптофана, усиливается кинурениновый путь его метаболизма, приводящий к повышению во внеклеточных пространствах лимбической системы сильного агониста NMDA-рецепторов – хинолиновой кислоты, гиперкортизолемиа способствует усилению сигнальных путей NMDA-рецепторов, в первую очередь, за счет повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . На этом фоне особый интерес проявляется к паранеопластическим процессам в ЦНС. В середине нынешнего десятилетия груп-

па исследователей выделила заболевание, названное энцефалитом с антителами к NMDA-рецепторам, развитие которого связано с выработкой антител к NR1/NR2-гетеромерам NMDA-рецепторов [130].

По мнению японских исследователей [129], клиническая картина энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам имеет полное фенотипическое соответствие описанным ранее энцефалитам неизвестной этиологии, которым давали различные наименования: острый диффузный лимфоцитарный менингоэнцефалит, острый обратимый лимбический энцефалит и др. [473]. Предполагается, что гиперактивность NMDA-рецепторов, вызывающая эксайтотоксичность, имеет существенное значение в механизмах развития эпилепсии, деменций, патогенезе инсульта и других состояний, в то время как причиной этого может быть новообразование ЦНС [131]. Основные мишени аутоиммунного ответа – NR1/NR2B-гетеромеры NMDA-рецепторов [103]. Центральная гиповентиляция – важный симптом в преобладающем числе случаев анти-NMDA-рецепторного энцефалита. Таким образом, анти-NMDA-рецепторный энцефалит представляет собой особую форму паранеопластического энцефалита. Его развитие ассоциируется с выработкой антител к NR1- и NR2-субъединицам NMDA-рецепторов. Заподозрить органическое поражение мозга на данном этапе чрезвычайно сложно. Важно понимать, что анти-NMDA-рецепторный энцефалит зачастую представляет собой первое проявление, указывающее на наличие возможного опухолевого процесса.

С учетом этого, особенно важным на современном этапе развития анестезиологии и интенсивной терапии является как диагностика аутоиммунного поражения ЦНС, как возможно первого признака новообразования ЦНС, так и эффективная защита ЦНС от воспаления и поражения NR1- и NR2-субъединиц NMDA-рецепторов с развитием NMDA – энцефалита. Пока проходят разработки новых препаратов – ингибиторов NMDA-рецепторов, «эпоху ренессанса» переживает кетамин, который, являясь неселективным блокатором NMDA, блокирует субъединичную композицию NR1/NR2BNMDA-рецепторов и по своему действию является нейропротектором.

Взаимодействие в нейроэндокринной и иммунной системах во время стресса и ее роль в развитии нейровоспаления и нейродегенерации. Организм человека находится в состоянии динамического равновесия, гомеостаза. Стрессовая система активируется, когда гомеостаз оспаривается внешними или внутренними действиями, факторами стресса [202, 205, 232]. Нормальное развитие и сохранение жизни и человеческого рода зависит от нормального функционирования стрессовой системы. На протяжении многих лет известно, что существует инфраструктура коммуникаций между центральной нервной и иммунной системой, однако только недавно удалось распознать, что существует физиологическая значимость взаимодействия этих систем. Цитокины, синтезируемые и секретируемые во время воспаления, могут стимулировать компоненты центрального стрессорного ответа, прежде всего в гипоталамо-гипофизарной системе. Цитокины специфически стимулируют гипоталамус и гипофиз, вызывая высвобождение кортиколиберина. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению кортикостероидов, которые являются важными иммунорегуляторами. В значимой степени, иммуносупрессивные качества глюкокортикостероидов впоследствии эффективно тормозят иммунный ответ. Различные цитокины способны инициировать обратную связь, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-2. У людей ИЛ-6 оказывает наиболее выраженную стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Цитокины осуществляют свои эффекты через несколько механизмов. Цитокины, такие как ИЛ-1, могут проникать через ГЭБ и, тем самым, могут напрямую стимулировать гипоталамус, однако также стимулируют выработку простагландинов в эндотелиальных клетках в сосудах ЦНС, и, тем самым вызывают свои эффекты косвенно, через «простаноиды». Основание для осознания важности этого косвенного механизма является ингиби-

торный эффект у ингибиторов простагландинов, таких как индометацин, действие которого оказывается на многие функциональные эффекты систем взаимодействия цитокинов с ЦНС. Однако, активный транспорт через ГЭБ не является единственным механизмом, по которому цитокины могут стимулировать гипоталамус, так как пептиды (ИЛ-1) могут проникать через ГЭБ в циркумвентрикулюме (*organum vasculosum of lamina terminalis*), где барьер относительно более проницаем. Более того, во время состояния системного воспаления, когда цитокины высвобождены, устойчивость ГЭБ может быть ослаблена, провоцируя больший доступ цитокинов к ЦНС.

Известны 4 механизма, по которым периферические медиаторы воспаления достигают головного мозга: воздействие на периферические органы, которые имеют иннервацию и могут посылать сигналы в головной мозг, например, печень, селезенка; преодоление ГЭБ через специфические предполагаемые транспортные механизмы; вхождение в головной мозг в зонах, где имеются нарушения проницаемости ГЭБ, воздействие на уровень (тонус) сосудов головного мозга посредством синтеза вторичных медиаторов (например, простагландины, оксид азота).

В силу многих, до конца еще неясных причин, иммунная система не всегда способна поддерживать равновесие при развитии патологических процессов или быстро восстанавливаться после повреждений. В результате могут развиваться противоположные состояния: плохо поддающееся контролю системное воспаление (гиперергический ответ) или отсутствие адекватной воспалительной реакции (гипоергическая реакция) вплоть до иммунного паралича (анергия). Уже на протяжении нескольких лет известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит во время стресса от инфекционного заболевания, аутоиммунного воспалительного процесса и от случайной или оперативной травмы. Тем не менее, механизмы этой связи были выявлены только недавно. Три «провоспалительных цитокина» – ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 – вызывают стимуляцию к оживлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси по одному или в сочетании друг с другом. Когда симпатическая нервная система активируется, она вызывает системную секрецию ИЛ-6, который благодаря подавлению дальнейшего образования 2 других цитокинов, ФНО- α и ИЛ-1 и активации гипоталамо-гипофизарно-адреналиновой системы (ГГАС), принимает участие в стресс-индуцированном подавлении иммунных воспалительных реакций.

Таким образом, на физиологическом уровне ось ГГАС и иммунная система функционируют вместе, создавая своеобразный баланс. Чрезмерная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может имитировать состояние гиперкортизолемии и может привести к повышенной восприимчивости человека к инфекциям или новообразованиям. С другой стороны, недостаточная реакция ГГАС на воспалительные раздражители может вызвать состояние глюкокортикоидной недостаточности и привести к повышенной восприимчивости к аутоиммунным/воспалительным заболеваниям.

Иммунная система как система «быстрого реагирования» на чужеродные воздействия тесно связана со стресс-системой анатомически, это выражается в том, что структуры центрального аппарата регуляции иммунной системы локализованы в гипоталамусе, где находится ключевое звено аппарата нервной регуляции иммунной системы, гиппокампе, амигдале [2]. Они связаны с холинергическими нейронами базального ядра Мейнерта и перегородки, с НА-нейронами синего пятна, ДА-нейронами мезолимбической и нигростриатной системы, наконец, с ГАМК-нейронами хвостатого ядра, серотонинергическими нейронами ядер шва. Таким образом, структуры, входящие в состав центрального аппарата регуляции иммунной системы, топически совпадают с центральными структурами стресс-системы. Следует подчеркнуть, что существует сходство ответа гипоталамуса и других отделов стресс-системы на антиген с ответами на различные стрессоры. Таким образом, очевидно, что активность

различных звеньев стресс-системы и нейрональных структур, непосредственно с ней связанных (амигдалы, гиппокамп, мезолимбической и др.) в значительной мере определяет функцию иммунной системы и величину иммунного ответа организма. В соответствии с этим стресс-реакция, возникающая в ответ на различные стрессоры, несомненно, включает в себя изменения иммунологической реактивности организма. Важную роль в регуляции иммунореактивности играет активность симпатического звена центрального компонента стресс-системы, представленного нейронами синего пятна. Важно подчеркнуть, что гиперфункция этого норадренергического звена стресс-системы может приводить к иммунологической недостаточности [2].

В соответствии с современными представлениями, по концепции, предложенной Blalock [147], периферический пул лимфоцитов и моноцитов служит сенсорным механизмом, который обнаруживает посторонние включения, и, таким образом, мобилизует нейроэндокринный адаптивный ответ. Этот феномен был назван двунаправленной связью между иммунной системой и мозгом. При воздействии инородных молекул, лимфоциты, моноциты и другие ткани выделяют разнообразные регулирующие пептиды, чьими функциями является нейтрализация, инактивация и изоляция.

В этом аспекте интересны данные об асимметричности иммунного ответа, связанного с поражением ЦНС [1, 53, 54, 91]. Так, повреждение коры во фронтально-париетальной области левого полушария способствует снижению иммунологических параметров. При этом ослабевает активность естественных киллеров, уменьшается продукция ИЛ-1 и ИЛ-2. При повреждении той же области, но правого полушария, происходит возрастание перечисленных параметров. Существует связь между лобным отделом мозга и иммунным ответом. Более высокая активность правого полушария коррелирует с низким уровнем активности ЕКК и большим количеством в сыворотке IgM, чем при условии того, что активность левого полушария выше. Иммунокомпетентные клетки из контралатеральных лимфоидных органов обладают различной функциональной активностью (пролиферативной, дифференцированной, миграционной).

Таким образом, действия цитокинов имеют важные нейроэндокринные последствия и измененная гипоталамо-гипофизарная активность вместе с цитокинами воздействует на эндокринные органы.

Следовательно, у здоровых людей умеренная стресс-реакция может вызывать стимуляцию активности иммунной системы, усиление неспецифической противоинфекционной защиты либо незначительное и быстро проходящее состояние сниженной иммунореактивности. Тяжелая и длительная стресс-реакция сопряжена с продолжительным угнетением иммунного ответа вплоть до развития иммунодефицитного состояния.

Достаточно условно можно разделить нейропептиды, медиаторы и цитокины согласно их роли в стресс-реакциях. Так, к стресс-активирующей части стресс-системы будут относиться: гормоны гипоталамуса – КРГ, вазопрессин, окситоцин; гистамин; нейропептид Y; гормоны надпочечников (адреналин, норадреналин, дофамин); кортизол; ИЛ-1; ИЛ-2; ИЛ-6 и ФНО. Стресс-лимитирующая часть представляют опиоидные пептиды (энкефалины, эндорфины, β-эндорфин); ГАМК; серотонин; ИЛ-4, NO; субстанция P; ацетилхолин; гормоны заднего гипоталамуса; гормоны надпочечников (адреналин, норадреналин, глюкокортикостероиды, дофамин). Иммуносупрессорными свойствами обладают кортикотропный рилизинг фактор (КРГ, КТРФ), адреналин и норадреналин, глюкокортикостероиды (при гиперпродукции), нейропептид Y, серотонин. Эти вещества угнетают все звенья системы иммунитета. ИЛ-4 угнетает неспецифическое звено иммунитета. Глюкокортикостероиды снижают общее количество лимфоцитов с деструктивными процессами в тимусе, селезенке и лимфоузлах, угнетают миграцию стволовых клеток из костного мозга, отменяют кооперативный эффект T- и

В-лимфоцитов, подавляют образование на мембранах макрофагов рецепторов и подавляют фагоцитоз.

Уместно обратить внимание на роль стресс-лимитирующей системы в регуляции иммунного ответа при стрессе. Иммуностимулирующее влияние могут оказывать ацетилхолин и дофамин, гормоны гипоталамуса (аргинин-вазопрессин и окситоцин), гормоны гипофиза (гормон роста, тиреотропный гормон), кортикостероиды (в физиологической дозе), опиоидные пептиды (β -эндорфин, Leu-энкефалин), ГАМК, субстанция Р.

Таким образом, тяжелый стресс вызывает у человека нарушение иммунологического статуса (которое можно определить как вторичное иммунодефицитное состояние нейрогенной природы), а также может провоцировать или усиливать проявление нарушений иммунологического статуса, вызываемых другими (ненейрогенными) факторами. Как показали исследования, у животных, как и у людей, умеренное стрессорное воздействие, сопровождающееся умеренной секрецией гормонов и медиаторов стресс-системы, приводит к потенциации иммунного ответа. Напротив, сильное продолжительное стрессорное воздействие, сопровождающееся значительной активацией стресс-системы, вызывает иммуносупрессию.

Иммунные механизмы нейроатрофических процессов. Впервые исследователи столкнулись с влиянием продуктов иммунопатологических процессов на настроение в процессе лечения рассеянного склероза интерфероном α , который оказывал выраженное продепрессивное действие [160]. Позже подобное действие было выявлено у провоспалительных цитокинов. Эффекты хронического умеренного стресса, как поведенческие, так и нейроэндокринные, воспроизводятся при хроническом подкожном введении ИЛ-1- 1β с помощью минипомпы [153]. Получены экспериментальные данные, согласно которым провоспалительные цитокины нарушают обмен серотонина в мозге и вовлечены в патогенез нейродегенерации. Установлено, что ИЛ-1- 1β и фактор некроза опухолей (ФНО- α) усиливают захват серотонина эмбриональными клетками ядра шва RN46A, нейронами среднего мозга мышей и синапсосомами стриатума [567]. Установлено также, что провоспалительные цитокины ИЛ-2, ФНО- α и интерферон- γ повышает активность триптофан- и серотонин-деградирующего фермента – индоламин-2, 3-диоксигеназы. Повышение активности этого фермента способствует снижению уровня, как триптофана, так и серотонина в мозге и это сопровождается ослаблением серотониноергических механизмов мозга. Провоспалительные цитокины повышают активность кинуренин монооксигеназы, в результате чего усиливается образование хинолиновой кислоты, которая является мощным агонистом нейрональных NMDA-рецепторов [395].

Таким образом, усиление иммунных реакций в организме сопровождается накоплением в тканях и мозге провоспалительных цитокинов, которые нарушают обмен серотонина в мозге и вызывают ослабление серотонинергических механизмов мозга и накопление эксайтотоксического агониста NMDA-рецепторов хинолиновой кислоты. Именно эти события и определяют неблагоприятные условия выживания нейронов, сопровождающиеся морфологическими (уменьшение объема нейронов, ослабление ветвления дендритов, снижение количества дендритных шипиков) и функциональными (нарушения коммуникативных и пластических свойств глутаматергических синапсов) нарушениями [176].

Интересны данные, представленные рядом авторов, о функции и роли моноцитарно-макрофагальной системы (в частности макрофагов) в активации гуморального иммунитета, воспаления и аллергии [90, 113, 115, 134, 164, 177, 242, 287, 306, 320-323, 325, 342, 367, 370, 392, 397, 402, 419, 420, 431, 470].

Таким образом, оценка функционального состояния стресс-системы не возможна без оценки состояния иммунной системы и, соответственно, при оценке патологии

ЦНС необходимо учитывать роль воспаления в схеме нейродегенерации, что и является одной из актуальных целей проводимого исследования.

Стресс-реакция и препараты для анестезии. В течение нескольких десятилетий в анестезиологии прочно укрепился принцип поликомпонентности (или мульти-модальности – этот термин более распространен в иностранной литературе) общей анестезии, т.е. достижения всех необходимых её элементов за счет сочетания многих фармакологических агентов со специальными преимущественными свойствами. Это обусловлено тем, что ни один ингаляционный или внутривенный анестетик при моноанестезии (моноаркозе) не обеспечивает необходимой антистрессорной защиты организма в условиях операционной травмы, поскольку механизм их действия реализуется на уровне центральных структур (преимущественно ретикулярной формации) головного мозга, торможение которой опосредованно приводит к нарушению, но не прекращению проведения болевой (ноцицептивной) импульсации в ЦНС. Последняя сохраняется даже при глубокой наркотической депрессии ЦНС, хотя благодаря отсутствию сознания не воспринимается как боль [68, 300, 395].

При этом было установлено, что применяемые много лет в клинике для профилактики и коррекции тревожной эмоциональной стресс-реакции транквилизаторы бензодиазепинового ряда феназепам и гизазепам в зависимости от типа стресс-реакции могут оказаться либо полезными, либо не только бесполезными, но и ухудшающими состояние пациента. Полезными бензодиазепины оказывались для пациентов «пассивного» типа стресс-реакции. В последнем случае они снимали нервозность, «делали» стресс-реакцию более адаптивной, адекватной. Людям «активного» типа стресс-реакции эти препараты, напротив, снижали ответ стресс-системы, вызывая иммунодефицит [2]. Бензодиазепины, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, сопряженными на нейронах с ГАМК-рецепторами, усиливают эффект ГАМК и тем самым повышают активность ГАМК-системы. Поэтому причиной обнаруженного явления, по-видимому, можно считать в первом случае («пассивный» тип) восполнение с помощью бензодиазепинов исходного дефицита активности ГАМК-системы и предупреждение гиперактивации стресс-системы, а во втором случае («активный» тип) – избыточную активацию ГАМК-системы под влиянием этих препаратов, приводящую к неоправданному увеличению тормозного действия ГАМК на стресс-систему и ослабление адаптивной стресс-реакции. В этих исследованиях, как и в экспериментах на животных, вскрылась роль центральной стресс-лимитирующей ГАМК-ергической системы в механизме устойчивости к стрессу. Одним из перспективных путей решения проблем, назревших в анестезиологии вообще и нейроанестезиологии в частности, может быть изучение участия нейрорегуляторных стресс-лимитирующих систем головного мозга в реализации компенсаторных и саногенетических процессов при его повреждении различной этиологии. А также в формировании оптимального для мозга и организма большого уровня нейровегетативной стабилизации в ходе оперативного вмешательства [48, 49].

По данным Кондратьева А.Н. и соавт., сочетанное воздействие на опиоидную, адренергическую, ГАМК-ергическую антиноцицептивные нейрорегуляторные системы, NMDA-рецепторы посредством их блокады препаратами, подавляющими избыточное действие возбуждающих аминокислот, которые играют ведущую роль в поддержании физиологически согласованной деятельности функциональных систем организма, должно способствовать улучшению условий оперативного вмешательства на головном мозге, упрощению методик анестезии и уменьшению количества осложнений [80, 93]. По данным Г. В. Гвак с соавт. [24, 25], использование активаторов стресс-лимитирующих систем в схеме общей анестезии обеспечивает стабильность вегетативного гомеостаза, достоверное снижение уровня кортизола. Это позволяет

предупредить избыточное напряжение симпатoadреналовой системы и обеспечить адекватную защиту пациентов от хирургического стресса.

Существующие современные методы общей анестезии в разной степени приближаются к названию идеальные. Это сохраняет актуальность и перспективность дальнейших поисков и решений проблемы создания модели анестезии, предупреждающей или уменьшающей негативные последствия стрессорных факторов, сопутствующих оперативному вмешательству при опухолях головного мозга [29]. Однако чтобы реально обеспечить эту защиту необходимо снизить до безопасного (не-стрессового) уровня интенсивность ноцицептивного потока из операционной раны на все пути его следования (от периферических рецепторов до центральных структур мозга); устранить стрессовые гемодинамические, эндокринные и метаболические реакции; предотвратить психологическое восприятие боли и сопутствующие ей эмоциональные реакции. Одним из перспективных путей, обеспечивающих адекватную анестезию, является использование антиноцицептивных и антистрессовых средств, периферического, сегментарного и центральных уровней. Наиболее перспективными препаратами, позволяющими предотвратить активацию болевых рецепторов и ограничить развитие операционного стресса, являются нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики, ингибиторы кининогенеза. Известно, что одним из перспективных путей предупреждения альтерирующих действий операционного стресса является направленная активация ГАМК-ергической, опиоидной и антиоксидантной стресс-лимитирующих систем [48].

Невзирая на наличие протоколов анестезии, практически для всех отраслей анестезиологии, в зарубежных публикациях проблема адекватной анестезии освещается все чаще и чаще. Выводы, которые делаются в последних публикациях, не утешительны: основная нерешенная цель - анестезии управление операцией без стресса и скорейшее восстановления после операции [342]. Хирургический стресс тесно связан с синтезом и секрецией катехоламинов в мозговом веществе надпочечников и увеличением секреции катехоламинов, и ингибирует клеточный иммунитет, вызывая послеоперационные иммунодефициты и септические осложнения. Кроме того, было выявлено, что ингибирование реакции на стресс позволяет предотвратить стресс-индуцированное периоперационное снижение иммунной функции. Хирургический стресс повышает уровень гормонов стресса (адренокортикотропный гормон, кортизол, антидиуретический гормон и дофамина) и воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6) в организме [214], что способствует резистентности к инсулину, глюконеогенезу и гликолизу, ухудшает секрецию инсулина, в результате чего развивается интраоперационная стресс-индуцированная гипергликемия [234], тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболии легочной артерии [175]. Основываясь на этих выводах, ингибирование стресс-индуцированной гипергликемии и снижение уровня стресс гормонов интраоперационной анестезией может быть полезным для улучшения результатов лечения пациентов [102, 188, 246, 265].

Интересны данные, полученные американскими исследователями, о связи частоты развития полиорганной недостаточности с глубиной седации, как во время анестезии, так и в послеоперационном периоде. Группа авторов из университета Вандербильта, Теннесси, США [108, 109, 156, 199, 200, 208, 257, 308, 355, 366, 378, 427, 488, 515], отметила, что у пациентов отделений интенсивной терапии, в том числе находящихся на длительной ИВЛ, на фоне продолжающейся седации возрастает риск развития полиорганной недостаточности и летальности, по сравнению с пациентами с минимальной седацией. Большое проспективное исследование маркеров и нейрогормонов позволило выяснить, что седативные препараты воздействуют «больше, чем на мозг» и угнетая центральное норадренергическое звено приводят к развитию нару-

шения органного кровотока и способствуют развитию полиорганной недостаточности (прежде всего почечной), в том числе за счет развития гипоксии.

В 2019 году в Британском журнале анестезиологии опубликована статья, в которой приводятся результаты многоцентровых независимых исследований и дискуссий о том, что глубокий гипнотический эффект во время проведения оперативного вмешательства и анестезиологического пособия приводит к гипотензии и иммуносупрессии, которые, в свою очередь, в послеоперационном периоде ведут к развитию делирия, когнитивных нарушений, инфаркту миокарда, пневмонии, что, в конечном итоге, приводит к увеличению числа смертных случаев или инвалидизации пациента [551].

Полученные результаты позволят нам также составить следующую логическую цепочку в случае избыточной (глубокой) седации пациентов в ОРИТ:



Анализируя данные литературы, можно с уверенностью сказать, что дальнейший поиск методов управления нейровегетативными реакциями организма при операционной травме остается актуальным.

Оценка влияния препаратов анестезиологического обеспечения на функциональные системы организма

Влияние препаратов для анестезии на иммунную систему. Общая и местная анестезия являются важными компонентами хирургического вмешательства. Поэтому изучение влияния наркоза на иммунную реактивность очень важно для понимания тех общих изменений, которые происходят при этом вмешательстве [378]. Установлено, что большинство средств для наркоза угнетает *in vitro* функциональную активность

иммунокомпетентных клеток. Изучали влияние наркоза на факторы естественного и приобретенного иммунитета при взятии крови у больных непосредственно перед нанесением разреза. Изучены при такой постановке эксперимента такие важные факторы естественного иммунитета, как иммуноглобулины и компоненты комплемента. Одна группа больных получала тиопентал, сукцинилхолин (внутривенно) и изофлюран в смеси закиси азота и кислорода; другая группа – дроперидол, фентанил, кетамин, сукцинилхолин (внутривенной). Было показано, что в обеих группах больных наркоз не оказывал существенного влияния на уровень всех классов иммуноглобулинов. Однако он существенно понижал такой важнейший фактор естественного иммунитета, как С3 компонент комплемента. При применении фентанила, тиопентала и изофлюрана выявлено существенное понижение NK-лимфоцитов. В то же время сравнение влияния примерно на такие же показатели иммунитета двух препаратов: пропофола и изофлюрана, показало практически полное отсутствие их отрицательного воздействия на иммунную систему [117, 460]. Суммируя представленные данные, можно сделать вывод о том, что анестезия оказывает влияние практически на все компоненты иммунной системы и это влияние скорее отрицательное, чем положительное.

Положение о том, что операционная травма, операционный стресс являются «зоной особого внимания» и для детских анестезиологов полностью подтверждается в работе А.Д. Сепбаева, В.А. Михельсона и др. [76]. Был сделан вывод о том, что у детей операционная травма и анестезия сопровождаются угнетением системы иммунитета, что сопровождается осложненным течением послеоперационного периода и развитием инфекционных осложнений. В первые сутки выявляется абсолютная лимфопения с апоптозом Т-клеток, уменьшение абсолютного количества моноцитов в 1,6 раза, снижение соотношения Тх/Тс на 30%, за счет снижения Т-хелперов и снижением NK-клеток в 2, 8 раза. Исходя из полученных данных, делается вывод о том, что дети в послеоперационном периоде крайне угрожаемые по развитию инфекционных осложнений за счет иммунодефицита.

С точки зрения анестезиологии, интересными оказались данные Власова А.С. [19]. Было выявлено, что реакция эндокринной системы в ответ на хирургическую травму при гистерэктомии была наиболее выражена в условиях ТВА: к концу операции уровень стресс-гормона кортизола повышался на 91% по сравнению с исходным. Повышение этого показателя при использовании спинальной анестезии составляло 43%, при эпидуральной – 26%, с сохранением его в пределах верхней границы нормы. После гистерэктомии, выполненной в условиях ТВА, отмечалась тенденция к иммуносупрессии: снижение показателей гуморального (иммуноглобулины IgA – на 15,6%, IgM – на 8,6%, ИФИ – на 15,3%) и клеточного (CD8+ – на 13,6%, CD4+ – на 6,2%) иммунитета. У оперируемых в условиях ТВА в ранний послеоперационный период происходило значительное увеличение по сравнению с исходной концентрацией в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-6 на 57% и ФНО-6 на 27%, при увеличении лейкоцитоза на 26%. То есть, делается вывод о том, что препараты для ТВА вызывают иммунодепрессию в связи с неадекватностью обезболивания.

Также, в этом контексте, интересна работа Кетиашвили И.З. [45], в которой выявлено, что компоненты хирургической операции – операционная травма, стресс, общая анестезия, кровопотеря, пред- и послеоперационная антибактериальная терапия – приводят к снижению иммунной системы и развитию вторичной иммунной недостаточности. Это клинко-иммунологический синдром, развивающийся на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы, характеризуется устойчивым снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов резистентности и является зоной риска развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Оценка влияния препаратов для анестезии у детей и перспективные комбинации. Невзирая на очевидность проблемы, особенности оказания анестезиологической помощи педиатрическому контингенту в статьях отражены достаточно однобоко. При этом большинство публикаций заканчиваются только результатами экспериментальных моделей на лабораторных животных с рекомендацией дальнейшего изучения. Дети старших возрастных групп, как правило, обследуются на предмет послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) и поиска возможной связи с анестетиками. При проведении литературного поиска, внимание привлекла статья R.D. Sanders и соавт. [137], в которой представлен опыт английских коллег по сбалансированной анестезии у детей. С учетом того, что проведение клинических исследований в педиатрии практически невозможно, основные выводы делаются по данным преคลินิกческих исследований. Данные исследований на животных говорят о том, что у детей в различных условиях действие анестетика может быть как нейропротекторное, так и нейротоксическое. Именно исследование потенциала токсичности препаратов позволяет разработать сбалансированную анестезию. «Классическая» схема, которая была принята около 20 лет назад, о снижении дозы общих анестетиков для детей привела к увеличению количества «неадекватных обезболиваний», вредных последствий от которых гораздо больше, чем от потенциального нейротоксического действия анестетиков [116].

Важно отметить, что дети более восприимчивы к боли и отсутствие своевременного ослабления вызывает гибель клеток в корковых и таламических областях, гипоталамусе, миндалевидном теле и в области гиппокампа с последующими нейрокогнитивными нарушениями в виде нарушения памяти [98, 114, 290, 348, 381, 406, 537].

По данным других исследований, дети, прооперированные в 3-месячном возрасте, до 2-х лет предъявляют повышенные требования к дозе анестетиков [224]. Изменения по типу гипералгезии были отмечены вплоть до 14 лет у детей, находившихся в отделении неонатологической интенсивной терапии [364].

Нейроанатомические исследования позволяют полагать, что боль ощущается ребенком уже через 7 недель после зачатия, подключение таламо-кортикального пути происходит на 12-16 неделе, более зрелые кортико-таламические синапсы выявляются на 23-25 неделях [273].

У детей младшего возраста и до 1 года отсутствуют тормозные нейроны в супраспинальном тракте, что обуславливает неадекватную реакцию на острую боль, однако эти эффекты прерываются эндогенной ГАМК-системой, которая играет основную роль в процессе обезболивания у детей [333, 439]. Также отмечена повышенная чувствительность опиоидных рецепторов к наркотическим препаратам, именно этим объясняется эффективность в отношении купирования болевого стимула (АВ-волокна), но не эффективность в отношении тепловой стимуляции (С-волокна). Кроме того отмечена интересная гендерная разница: морфин в состоянии эффективно купировать боль у мальчиков, но не у девочек [117, 324, 400].

С учетом существующих особенностей обезболивания у детей, блокада NMDA-рецепторов является наиболее интересной [117]. Из известных анестетиков такими свойствами обладают кетамин, закись азота и ксенон [128]. Клинические данные предполагают, что кетамин является мощным обезболивающим средством для педиатрического контингента. Невзирая на то, что в эксперименте показано, что кетамин может вызывать нейротоксичность (особенно у педиатрического контингента), в других экспериментах доказано, что кетамин ингибирует боль-индуцированную нейротоксичность эффективнее других препаратов, особенно в детском возрасте [223, 148]. К сожалению, для большинства используемых препаратов, таких как изофлуран, нейротоксичность четко коррелирует с глубиной анестезии [148, 236, 276, 338, 389]. Еще

более парадоксальным является возможность для анестетиков выступать в роли ней-ропротекторов при критических ситуациях, таких как гипоксия-ишемия, отек головного мозга, которые сами по себе приводят к нейротоксичности [483]. Особое внимание следует уделять проблеме экстраполяции результатов клинических экспериментов на животных (особенно грызунах) на детский контингент пациентов. Принято использовать 7-дневных крысят в качестве эквивалента неонатального периода, однако данные дополнительных исследований говорят о возможном сроке соответствия 1-2 года [469]. В связи с этим, данные полученные в эксперименте хоть и важны, но напрямую экстраполировать их на клинику достаточно спорно [116, 122, 236, 388, 558].

Интересные данные о гендерном различии в обезболивании и нейротоксичности. Так, в эксперименте выявлено, что кетамин препятствовал развитию долгосрочной гипералгезии у девочек, в то время как у мальчиков вызывал нейротоксичность [288, 348]. Также интересны данные о неэффективности обезболивания закисью азота в детском возрасте [413, 414, 562]. Разница в дозировке препаратов у детей и взрослых продемонстрирована в недавней публикации Davidson A.J. и соавт. [369], в которой выявлено, что МАС пробуждения у детей 5-8 и 8-12 лет будет ниже, чем у взрослых.

Выявлена роль системного воспалительного ответа в развитии патологии ЦНС, так доказано, что повышение уровня ИЛ-6, приводит к развитию лейкомаляции, возрастает риск ДЦП [360]. Аналогичные изменения получены и при операциях на сердце и при других операциях.

В исследованиях токсичности для детей и взрослых кетамина, пропофола, тиопентала и их сочетаний (пропофол+кетамин, тиопентал+кетамин) выявлено, что как у мышей, так и у приматов развиваются признаки апоптоза [149, 338, 444]. Однако было сделано несколько принципиальных замечаний. Так, концентрация кетамина в мозге обезьян была в 3-5 раз большей, чем у людей. Во-вторых, выявлена существенная разница между группой новорожденных и уже взрослых детей. И, в-третьих, важно, что апоптоз развивался, только если кетамин вводился дольше 3 часов. Был сделан вывод о том, что при кратковременных операциях токсичность анестетиков не проявляется, было признано, что путь введения анестетика является не всегда сопоставимым (в/в, в/м или внутривенно), дозы для животных завышены в 10 раз и трудно сопоставимы с дозами у людей, а также важно оценивать длительность введения.

Обеспечение адекватной анестезиологической защиты у детей является проблемой, решить которую, вероятно, возможно с точки зрения воздействия на стресс-систему организма. Наиболее интересными в этом плане является ряд работ [4, 21, 24, 88, 94, 95]. По данным Г.В. Гвак с соавт. [23, 24, 88, 94], использование активаторов стресс-лимитирующих систем (ГОМК 20% 80 мг/кг, альфа-токоферол 1% 5 мг/кг, далаггин 0,01% 0,02 мг/кг) в схеме общей анестезии обеспечивает стабильность вегетативного гомеостаза, достоверное снижение уровня кортизола. Это позволяет предупредить избыточное напряжение симпатoadреналовой системы и обеспечить адекватную защиту пациентов от хирургического стресса. Таким образом, в работе качественно и интересно оценивалась стресс-реакция у детей. Однако не был сделан вывод о том, являются ли полученные изменения нормальными или патологическими, и соответственно есть ли необходимость в дополнительном лимитировании стресс-реакции, которая могла быть и нормо-стрессом.

Сочетанное воздействие на опиоидную, адренергическую, ГАМК-ергическую антиноцицептивные нейрорегуляторные системы; NMDA-рецепторы посредством их блокады препаратами, подавляющими избыточное действие возбуждающих аминокислот, которые играют ведущую роль в поддержании физиологически согласованной деятельности функциональных систем организма, должно способствовать улучшению условий оперативного вмешательства на головном мозге, упрощению

методик анестезии и уменьшению количества осложнений [4, 21]. Перспективность дополнения анестезиологического пособия клофелином в нейроонкологии показал А.Н. Кондратьев [49]. Полученные данные крайне интересны и важны в анестезиологии. Саввина И.А. [78] также в своей работе показала, что сочетанное применение фентанила и клофелина в системе анестезиологического пособия при опухолях головного мозга у детей обеспечивает более надежную нейровегетативную стабилизацию и согласованность компенсаторных реакций организма в сравнении с нейролептаналгезией.

Наиболее близкими по теме исследования явились работы Назарова И.П. и соавт. [40]. В работах этих авторов оценивается уже не только стресс, как самостоятельный процесс, но и влияние на него препаратами для анестезии, причем оценка влияния проводится по данным изменений клеточного и гуморального иммунитета. Так, было выявлено, что использование комбинации кетамина и сибазона во время плановых тонзилэктомий у детей приводит к иммуносупрессии, наиболее выраженной в Т-системе. Сочетанное применение ганглиолитиков в схеме анестезии (пентамина) нивелирует эти изменения.

Компоненты анестезиологического обеспечения в нейрохирургической анестезиологии. При оценке как положительных (нейропротекторных), так и отрицательных (проапоптотических, нейродегенеративных) свойств анестетиков в большинстве доступных публикаций, не всегда четко рассматривается проблема действия анестетика на ЦНС в условиях острой или хронической ВЧГ, ишемии и т.д.

С этой точки зрения, нами выбран ряд публикаций, где эти проблемы освещаются достаточно корректно. Так, в публикации Daniel N. Hertle и соавт. [240] рассматривается влияние различных анестетиков на распространение патологической деполаризации, сопровождающей острое повреждение мозга, на фоне острого инсульта с повышением ВЧД. Исследовалось влияние мидазолама, пропофола, фентанила, суфентанила, морфина и кетамина на распространение деполаризации в поврежденном мозге по данным проведенных клинических исследований [466, 508-511]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что большие дозы обезболивающих и седативных препаратов могут влиять (усиливать) на деполаризацию нейронов, особенно в условиях патологии мозга [452]. К таким препаратам относятся активаторы ГАМК-рецепторов (барбитураты и бензодиазепины), агонисты опиоидных рецепторов и блокаторы NMDA-рецепторов (кетамин). Исследование было проведено в 7 центрах, исследовано 115 пациентов. Было выявлено, что кетамин снижал количество корковых деполаризаций на пораженном мозге, однако было отмечено, что только увеличение дозы и длительности введения препарата коррелировало с ухудшением в оценке по шкале ком Глазго. Полученные данные были подтверждением ранее проведенных исследований о нейропротекторных эффектах низких доз кетамина при остром инсульте, тяжелой ЧМТ и ВЧГ [256, 302, 307, 340, 409, 540].

Для других препаратов было отмечено, что мидазолам вызывал значительную корковую деполаризацию. По остальным группам препаратов было выявлено схожие данные. Однако в статье не обсуждаются данные, полученные для ГАМК, в связи с тем, что она использовалась только в клиниках Германии, хотя предварительные результаты для нее были положительными. Было выявлено, что положительные эффекты кетамина связаны с усилением локального кровотока в зоне ишемии, даже (тем более) в условиях спазма, связанного с травмой или отеком (ВЧГ). В то время как барбитураты вызывают принципиальное снижение энергетических затрат головного (в отличие от кетамина), что для не пораженного мозга является защитой, а для пораженной части ухудшает прогноз для восстановления, и именно оттуда генерируются неблагоприятные деполаризирующие волны. Поэтому, возможно, перспективно даль-

нейшее изучение полученных эффектов, а также совместное применение препаратов для получения сбалансированного положительного эффекта в условиях патологии мозга [183, 489, 499, 510].

Учитывая существующий во всем мире двойственный подход к обеспечению анестезией операций на головном мозге: ингаляционные анестетики и внутривенные, интересным является исследование J.R. Sneyd и соавт. [505], в котором сравнивается эффективность пропофола и севофлурана. И пропофол, и севоран относятся к препаратам выбора для анестезии в нейрохирургии [505]. Было выявлено, что влияние обоих анестетиков на степень отека головного мозга (по количеству используемого интраоперационно маннита) было сопоставимым, эпизодов гипертонии на различных этапах было больше в группе пропофола (купировали лабеталолом), эпизодов гипотонии было больше в группе севорана (купировали эфедрином), время восстановления самостоятельного дыхания и время до экстубации было меньше в группе пропофола, однако не достоверно. Стоимость анестезии пропофолом, однако, была почти в 2 раза больше, чем стоимость севорана. Послеоперационная тошнота и рвота чаще на 30% у пациентов с севораном. Был сделан вывод о том, что не существует достоверных различий в действии севорана и пропофола у пациентов с повышенным ВЧД. Основанием для выбора в клинике может считаться стоимость и личные предпочтения анестезиологов/нейрохирургов.

При выборе оптимальных препаратов для анестезии во время операции на головном мозге определяющим фактором остается их влияние на мозговой кровоток и метаболизм [95]. Несмотря на значительное число публикаций, единого мнения о механизме и степени влияния некоторых препаратов, используемых для анестезии, пока не сложилось. Недостаточно также данных о состоянии мозгового кровообращения при одновременном использовании комбинации анестетиков, составляющих основу современной общей анестезии. В настоящее время в нейроанестезиологии разработана концепция анестезиологического обеспечения на основе 2 специфических для нейрохирургических больных состояний: ВЧГ и прямого многофакторного влияния на мозг [85, 87]. С этой точки зрения, степенью компенсации и клинической выраженностью таких состояний определяются границы применения общеанестезиологических принципов и необходимость особого нейроанестезиологического подхода к интраоперационному ведению нейрохирургических больных [376]. Все методики общей анестезии имеют свои преимущества и недостатки [376]. Считается, что требования к «идеальному» для нейроанестезиологии анестетику могут быть обобщены следующим образом: препарат должен снижать уровень мозгового метаболизма, поддерживая адекватный мозговой кровоток, сохранять его ауторегуляцию при изменениях системной гемодинамики и уровня рСО₂ [95, 557], обеспечивать необходимый уровень нейровегетативной стабилизации [376] для предотвращения возможных центральных реакций в ходе оперативного вмешательства, без повышения судорожной готовности, отсутствия выраженного депрессивного действия на сердечно-сосудистую систему. Также абсолютно необходимо минимальное напряжение адаптивных систем, защита от гипоксии и гиперкапнии [94].

Премедикация у нейрохирургических больных, в том числе у детей. Нейрохирургическому больному, как и любому нормальному человеку, если у него сохранены высшие корковые функции, свойственно волноваться перед предстоящей ему операцией. Клинически наиболее часто используемыми и эффективными в настоящее время признаны бензодиазепины. У взрослых пероральные препараты и внутримышечные формы вполне эффективны. Сложнее обстоит дело с детьми, любой укол или даже ректальное введение у которых уже может спровоцировать серьезный стресс. Крайне привлекательной альтернативой представляются пероральная премедикаци-

яили другие малоинвазивные формы введения препаратов (сироп мидазолама, его назальный спрей, леденцы с фентанилом). Так, в Индии L. Misra и соавт. [319] показали, что у детей с нейрохирургической патологией для целей пероральной премедикации с успехом может быть использован обычный инъекционный мидазолам. Лубнин А.Ю. и соавт. использовали комбинацию мидазолама (0, 5 мг/кг) и кетамина (3 мг/кг), которая оказалась даже более эффективной, чем только мидазолам, даже в большей дозировке (0,75 мг/кг) [55]. Следует отметить, что этот подход может быть с успехом применен не только перед плановым нейрохирургическим вмешательством, но и в других ситуациях: седация при диагностических исследованиях (КТ, МРТ, ангиография), ограниченно болезненных манипуляциях (люмбальная пункция, перевязки в предоперационном периоде).

Ингаляционные анестетики. Длительное время ингаляционные анестетики были не слишком желательным компонентом анестезиологического обеспечения у больных с интракраниальной патологией прежде всего из-за их не слишком позитивного эффекта на основные показатели интракраниальной системы: увеличение мозгового кровотока, внутричерепного объема крови, ВЧД, хотя и на фоне существенной депрессии церебрального метаболизма. Ситуация изменилась за последние годы прежде всего в связи с появлением современных ингаляционных анестетиков форана и севорана, а также аппаратуры, способной работать по схемам low flow или minimal flow. В настоящее время общепризнано, что у нейрохирургических больных, без грубых нарушений в интракраниальной системе, проведение анестезии на основе ингаляционных анестетиков вполне допустимо, их нежелательные эффекты (увеличение мозгового кровотока, внутричерепного объема крови и ВЧД) могут быть легко компенсированы таким простым маневром, как умеренная гипервентиляция, механизмы эффекта которой не нарушаются под действием ингаляционных анестетиков [62, 266, 465]. Отношение к такому старому анестетику, как закись азота, в целом можно оценить как более негативное [244, 314, 539].

Поэтому следует признать, что наиболее предпочтительным для нейрохирургических больных признается схема тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе внутривенной инфузии пропофола [293, 465, 506, 538]. Кроме того, для внутривенной анестезии используют многочисленные препараты, характеризующиеся быстрым началом и короткой продолжительностью действия – анальгетики (фентанил и его современные аналоги), миорелаксанты (мивакурий, рокуроний). Кроме того, в арсенал анестезиологических средств относятся различные вспомогательные препараты для внутривенного введения (β 2-адреномиметики, α 2-адреномиметики, нестероидные противовоспалительные средства). Все эти препараты направлены на более точное управление соматическими и вегетативными реакциями больного ноцицептивные стимулы. Понимание фармакокинетики анестетиков для введения позволило точно прогнозировать реакцию на них организма и облегчило определение продолжительности их действия. То есть, быстрая элиминация препаратов для анестезии обеспечивает быстрое пробуждение больного с ясным сознанием, без видимых побочных реакций.

Анальгетический компонент анестезиологического обеспечения при нейрохирургических вмешательствах традиционно решается за счет применения различных наркотических анальгетиков. Отечественная фармакология, однако, не оставляет нам каких-либо альтернатив, и мы, в отличие от наших зарубежных коллег, имеем только один препарат для этих целей – фентанил. Тем не менее, в этом отношении рекомендована интересная альтернатива: это незаслуженно забытая комбинация регионарной анестезии скальпа (блокада местным анестетиком точек выхода основных краниальных нервов, иннервирующих скальп, и местной анестезии, выполняемой по ходу кожного разреза [58].

Контроль глубины анестезии. Проблема контроля глубины анестезии с целью профилактики как незапланированного восстановления сознания, так и чрезмерно глубокой анестезии (последняя – доказанный фактор увеличения частоты послеоперационных когнитивных расстройств, в особенности у пожилых больных) в настоящее время в полной мере осознана анестезиологической общественностью. Для контроля глубины анестезии в настоящее время разработан ряд специальных устройств, работающих на основании различных принципов: биспектральный индекс (БИС), наркотренд, энтропия, стволовые вызванные потенциалы, окулярный микротремор и другие, среди которых БИС представляется наиболее изученным и эффективным [144, 191, 352, 506]. Однако у больных с патологией ЦНС и тем более в ходе нейрохирургических операций на мозге до сих пор опыт применения БИС-мониторинга весьма ограничен [101, 120, 225, 361, 428].

Нейродегенерация и нейропластичность под воздействием анестетиков у детей и взрослых. То, что проблема выбора компонентов анестезиологического обеспечения не решена, подтверждает инициированный Британским обществом анестезиологов и Британским журналом анестезии съезд экспертов фармакологов, анестезиологов и нейрофизиологов в Зальцбурге в июне 2012 года. Это публикация, в которой применена попытка все же разделить влияние анестетиков на взрослый и детский организм, и выявить особенности для возрастного контингента.

В представленном обзоре особое внимание уделено влиянию анестетиков на плод, детский организм и на пациентов старшей возрастной группы. Одним из предварительных выводов было критическое рассмотрение экспериментов на животных (как мелких лабораторных, так и приматов) в связи с различием созревания различных структур мозга, а также принципиальным различием по требованиям степени оценки когнитивных функций у животных и людей. Также были представлены данные о неоднозначности воздействия анестетиков на нервную систему, как по длительности, так и по дозе (не соответствие с животными). Выявлены как нейродегенеративные, так и нейропластические процессы в ЦНС под воздействием анестетиков. Группой экспертов было признано, что два важнейших фактора определяют нейротоксичность анестетика: этап развития головного мозга во время воздействия и степень воздействия анестетика с учетом его кумулятивных свойств. Исследования на животных со всей определенностью указывают, что тяжесть патоморфологических изменений, характерных для обширного нейроапоптоза, совпадает с нарушением развития синаптической передачи [121]. Выявлено, что различные участки мозга уязвимы в различные периоды развития. Так, воздействия различных анестетиков вызывает тяжелый апоптоз в зоне таламуса, гиппокампа и неокортекса у крыс на 7-й день после родов, в то время как другие нейрональные популяции (зубчатые извилины) не страдают [165, 469]. При этом на 21 день после рождения токсическое воздействие анестетиков принципиально проявлялось апоптозом в зоне зубчатой извилины, а в неокортексе шло на убыль.

Региональные различия в токсичности анестетика отражают региональные различия в синаптогенезе. Так, за счет более высокой степени восприимчивости, глутаматергическая и ГАМК-ергическая системы более восприимчивы, чем холинергические нейроны в коре головного мозга [173, 527].

Исходя из этого, можно сделать вывод о необходимости преимущественной защиты ГАМК и глутаматергической систем, особенно у детей.

В дополнение к индуцированному анестезией нейроапоптозу, в нескольких исследовательских группах проводилось исследование влияния анестетиков на нейронные сети [215, 277, 317]. Было выявлено, что в период активного развития мозга препараты для анестезии (как ингаляционные, так и внутривенные (пропофол)) вызывают

стойкие нарушения количества синапсов в нескольких областях мозга. Тогда как эти же препараты, введенные в более поздние сроки, вызывают стойкое увеличение количества синаптических контактов.

Многими исследователями в экспериментах доказано, что под влиянием ингаляционных и неингаляционных анестетиков, а также их комбинаций на головной мозг на стадии синаптогенеза происходит нейродегенерации и апоптоз – запрограммированная гибель нейронов [89, 214, 405]. Морфологические изменения в нейронах под влиянием анестетиков включают сморщивание нейронов, конденсацию хроматина, фрагментацию ДНК, пузырчатость мембран и образование апоптотических телец [243,]. Поэтому является актуальным все-таки критически рассмотреть воздействие препаратов для общей анестезии на нейродегенеративные и нейропластические процессы в ЦНС.

Наркотические анальгетики. Среди всех известных антиноцицептивных средств системного действия основными и наиболее мощными являются наркотические анальгетики. Их анальгетический эффект реализуется путем активации опиоидных рецепторов головного и спинного мозга, то есть, они активируют антиноцицептивные механизмы на уровне спинного мозга – центра организации ноцицепции. Исследования некоторых авторов [422] доказывают, что фентанил, ремифентанил во время общей анестезии повышают степень и продолжительность последствия боли. Поэтому возникает необходимость использовать уменьшенные дозы наркотических анальгетиков, но усиливать анальгетический эффект комбинацией нескольких препаратов по специально разработанным моделям [80, 502]. Опиоиды оказывают весьма незначительное воздействие на метаболизм мозга и мозговой кровотока, но в литературе имеются данные о токсичности больших доз наркотических анальгетиков. Т.М. Дарбинян, Л.М. Баранова с соавт. Еще в 1983 году был указан кардиодепрессивный эффект 25-30 мкг/кг/час дозы фентанила. Опиоиды ослабляют стрессовую реакцию за счет угнетающего влияния на выброс адреналина, норадреналина, кортизола, соматотропного гормона, альдостерона, эндорфинов и вазопрессина [24]. Опиоиды взаимодействуют со стереоселективными трансмембранными опиатными рецепторами. Лигандами этих рецепторов являются эндогенные опиоидные пептиды, модулирующие ряд функций организма.

В литературе имеются работы, указывающие на повышение концентрации стрессовых гормонов при применении опиоидов в составе нейролептанальгезии [18]. Опиоиды полностью не предотвращают гемодинамические, метаболические и эндокринные реакции организма, связанные с хирургической травмой [63]. В сравнительных клинических исследованиях различных методик, использующих фентанил, нет четких указаний на существенные различия в их действии, однако дискуссии относительно его церебрального воздействия продолжаются. Большая часть противоречий объясняется различием доз применяемых опиоидов, базовых величин ВЧД и цереброваскулярного тонуса, а также подходов к системным гемодинамическим эффектам [255, 280]. Тем не менее, ряд авторов продолжают утверждать, что увеличение ВЧД является результатом прямого сосудорасширяющего действия препаратов [357]. Нейропротективные свойства фентанила объясняются снижением ВЧД, уменьшением метаболической активности нейронов, снижением МК, непосредственной активацией ОП-рецепторов [365]. Влияние фентанила на апоптоз мало исследовано, но косвенно он влияет на послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД), а по мнению многих авторов, этот феномен вызван именно следствием нейроапоптоза [365].

Блокаторы NMDA-рецепторов. В настоящее время подтверждена важность устранения центральной сенситизации боли, которая возникает при поступлении афферентных импульсов боли в задние рога спинного мозга и активации NMDA-рецеп-

торов. Кроме ГАМК-ергической системы, особое внимание исследователей приковано к системе NMDA-рецепторов. Кроме закиси азота, превалирующим воздействием на эту систему отмечается кетамин. Фармакология кетамина все еще недостаточно хорошо изучена, и хотя он относится к классу неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов, на данный момент известно, что его эффекты также связаны с тем, что он является агонистом α - и β -адренергических рецепторов, антагонистом мускариновых рецепторов ЦНС, агонистом s-опиоидных рецепторов, агонистом AMPA-рецепторов, взаимодействует с μ -опиоидными рецепторами и блокирует обратный захват катехоламинов [104]. Существует два энантиомера кетамина – S(+) и R(-). Есть данные, что S(+)-кетамин примерно в три раза мощнее R(-)-изомера, реже вызывает психотические расстройства и агитацию, быстрее выводится. Метаболизм S(+)-кетамина ингибируется R(-)-кетаминном [159]. На фармацевтическом рынке представлены рацемические смеси S(+)-кетамин. Кетамин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов [262, 347], который способен предотвращать действия эндогенных возбуждающих аминокислот типа глутамата и аспартата, имеет нейропротекторные свойства в ишемизированном мозге [296]. В субнаркологических дозах (0,5-0,25 мг) подавляет острую и хроническую боль [297]. Кроме блокады NMDA-рецепторов, кетамин взаимодействует с другими сигнальными системами, как посредник нейротрансмиссии в центральной нервной системе. Действительно, кетамин вызывает выход таких медиаторов, как серотонин [513] и аденозин из нервных терминалей [328]. Причем, аденозиновые рецепторы A2A играют решающую роль в метаболизме, восстановлении глутамата, способствует потенцированию сигналов NMDA-передачи [111]. Кетамин неконкурентно блокирует NMDA-рецепторы на сегментарном уровне [296, 297], предупреждает изменения возбуждения клеточных мембран, способствует снижению порога боли [297]. Кетамин в субнаркологической дозе (0,05 мг/кг/час) повышает эффективность опиоидных анальгетиков при общей анестезии, предупреждает гипералгезию, дрожь, рвоту после операции [258]. Он уменьшает боль при введении пропофола [111, 258, 297, 328, 504, 507, 513], положительно влияет на корковые структуры мозга. Вместе с натрия тиопенталом проявляет индивидуальные и комбинированные нейропротекторные свойства, которые реализуются через нейропротекцию [500]. Важна роль кетамина в лечении сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа, поскольку кетамин ограничивает выход провоспалительных цитокинов-ФНО- α и ИЛ-6. В экспериментальных моделях сепсиса кетамин используют для уменьшения летальности у опытных животных [260].

Из отрицательных влияний блокаторов NMDA-рецепторов доказано, что значительное усиление активности NMDA-рецепторов, в частности субъединиц NR1, приводит к блокаде и РНК с последующей гибелью нейронов. Особенно это воздействие выражено у новорожденных крыс, у которых выявляется кетамин-индуцированная гибель нейронов. Полученные данные коррелировали с нарушением когнитивного поведения, как у приматов, так и у крыс [223, 345, 533].

Особое внимание ряда исследователей привлечено к существенной разнице оценки изменений в условиях нормы и в условиях хирургического стресса. Указано на то, что практически невозможно в эксперименте воссоздать весь каскад изменений, происходящих в организме во время операции. Так, например, при оценке воздействий кетамина было выявлено, что в условиях воспаления или боли, он проявляет выраженное противовоспалительное действие, тогда как при отсутствии вредных стимуляций вызывает нейроапоптоз [416, 418].

Говоря о проблеме нейродегенерации [304], в последнее время принято рассматривать ее с точки зрения нейровоспаления. Именно взаимосвязь иммунной и нервной системы является основной при развитии депрессивных состояний. Изпотенци-

альных нейропротекторов принято выделять пять: никотин, низкие дозы алкоголя, куркума (куркумин), резвератрол и кетамин. Причем среди всех анестетиков выбран именно кетамин – в связи с выраженным противовоспалительным действием, а одними из предикторов развития нейровоспаления являются протеин С, ФНО и ИЛ-1, на которые кетамин влияет антагонистически [112, 123, 125, 153 250, 300, 318, 344, 464, 520, 531, 544]. По данным проведенных исследований был сделан вывод о том, что противовоспалительный эффект как раз и обуславливает антидепрессантный эффект. Эти противовоспалительные эффекты кетамина связаны с блокадой экспрессии ядерного комплекса NF- κ B, ответственного за активацию транскрипции генов ряда провоспалительных цитокинов, в частности – ФНО- α [349].

Таким образом, вопрос о высоких (стандартных) дозах кетамина требует дальнейших экспериментальных исследований. Низкие дозы кетамина доказали свою необходимость в случае наличия сочетанного воспаления нейроткани, и в этих условиях кетамин проявляет выраженное противовоспалительное действие, которое является нейропротективным.

Перспективность использования кетамина для лечения больных с тяжелой ЧМТ и геморрагическим инсультом, сопровождающихся коматозным состоянием, определяется не только способностью блокировать эффекты глутамата, но и в субнаркотических дозах стимулировать ретикулярную формацию головного мозга. Использование кетамина у больных с грубо нарушенной или дезинтегративной функцией ствола мозга сопровождалось признаками активации и/или синхронизации стволовых структур и активацией диэнцефальной ретикулярной формации. Этот эффект кетамина полезен при терапии коматозных состояний, поскольку стимуляция ретикулярной формации ствола мозга и диэнцефальной области сопровождается активацией нейронов подкорковых центров и коры головного мозга. Что касается антиглутаматного эффекта, показано, что кетамин и его метаболит норкетамин способны неконкурентно блокировать NMDA-рецепторы коры головного мозга и спинного мозга с высокой степенью афинности, причем норкетамин в спинном мозге обладал той же антиноцицептивной активностью, что и кетамин [245]. Кетамин способен значительно повысить резистентность нейронов к ишемии/аноксии. Длительное введение субнаркотических доз кетамина имело позитивный эффект при постгерпетической невралгии, что подтверждает перспективность этого препарата в лечении неврологических дисфункций. Также появились исследования, свидетельствующие о том, что кетамин блокирует механизмы апоптоза при травматическом поражении головного мозга [302]. Кетамин является эффективным нейропротектором при спинальной травме, при раннем использовании достоверно улучшающим результаты лечения и прогноз при травматическом повреждении спинного мозга в остром периоде [20].

Таким образом, складывается впечатление, что из существующих средств наиболее перспективными является кетамин, поскольку обладает сразу несколькими позитивными качествами – блокада NMDA-рецепторов, блокада синтеза провоспалительных цитокинов, прерывание апоптоза, высокая способность к проникновению через ГЭБ [17].

Наиболее интересные сведения представлены в обзоре Кабакова Б.А. и соавт. [43] о влиянии кетамина на ВЧД и перспективных направлениях его использования в нейроанестезиологии. Так, по данным французских исследователей, у пациентов с ЧМТ, находящихся на ИВЛ, проводилась седация пропофолом с последующим введением кетамина (1,5, 3 или 5 мг/кг). У всех пациентов наблюдалось значимое снижение ВЧД, без существенных изменений ЦПД, скорости кровотока в средней мозговой артерии. В другой публикации выявили, что комбинация «кетамин + мидазолам» не уступает по эффективности комбинации «мидозолам + суфентанил» в поддержании ВЧД и ЦПД

у пациентов с тяжелой ЧМТ на ИВЛ [481]. В пилотном исследовании немецких коллег было выявлено, что S(+)-кетамин не повышает ВЧД и его использованию в нейроанестезиологии не должны препятствовать причины, основанные на беспокойстве о его негативном влиянии на ВЧД [248]. В другом исследовании было выявлено, что рацемическая смесь S(+)- и R(-)-кетамин никак не повлияла на ВЧД [486]. Наиболее интересно исследование израильских ученых 2009 года среди педиатрического контингента пациентов, которые провели проспективное контролируемое клиническое исследование на базе педиатрического отделения интенсивной терапии регионального центра травмы. Пришли к выводам, что у пациентов с ВЧГ, находящихся на ИВЛ, кетамин эффективно снижает ВЧД и предотвращает его подъем при потенциально стрессовых вмешательствах без снижения АД и ЦПД [247]. В январе 2011 года вышли новые рекомендации по использованию кетамина в отделении скорой помощи. Там ЧМТ было убрано из относительных противопоказаний к применению кетамина, абсолютных противопоказаний теперь лишь два: возраст до трех месяцев и шизофрения в анамнезе [182]. Также в 2011 году группа исследователей из Берлина опубликовала статью о влиянии различных препаратов на восстановление неврологического дефицита у пациентов, перенесших ЧМТ или инсульт. Помимо прочего, был сделан вывод, что у пациентов с повышенным ВЧД, находящихся на ИВЛ, кетамин эффективно снижает ВЧГ, не влияя на АД и ЦПД [105]. Таким образом, перспективы применения кетамина рассматриваются многими европейскими научными школами.

В тоже время имеются ряд работ, характеризующих отрицательное влияние кетамина. Так, в работе Ли и соавт. [133] установлено, что наибольший токсический эффект можно ожидать у лиц, злоупотребляющих наркотиками и даже через 6 и 24 часа (хотя период распада кетамина 3 часа). Кетамин, введенный в дозе 0,1 мг/г крысам двухмесячного возраста, существенно уменьшает количество нейронов в коре теменной доли головного мозга, что является результатом апоптоза [31].

Следовательно, вопрос о применении кетамина должен быть тщательно взвешен. По данным литературного поиска, можно сделать вывод о том, что повышение ВЧД не является абсолютным противопоказанием для использования кетамина. Принципиально (за исключением абсолютных клинических состояний) ограничение его использования у детей до 3-х месяцев. Необходимо помнить о гендерной разнице, исходя из которой кетамин обладает лучшим эффектом у девочек, но не у мальчиков. Принципиально ограничение дозы (0,05 мг/кг/час до 125 мг/сутки) и длительности использования кетамина (до 72 часов). Также перспективен поиск комбинаций кетамина, позволяющих нивелировать его нейродегенеративные свойства. В любом случае, наличие признаков системного воспаления (сепсис) или локального (нейровоспаление) может быть показанием для использования кетамина, когда проявляются его нейропротективные свойства.

Среди других представителей этой группы интерес анестезиологов вызывает закись азота. Его особое внимание привлечено к токсичности закиси азота. Нейротоксичность, индуцированная закисью азота, связана с индуцированным блоком NMDA-рецепторов, что проявляется массовым отеком нейронов [399, 412, 480, 487, 552]. С учетом выявленных особенностей существует общая позиция об ограничении использования закиси азота, особенно у детей.

Таким образом, поиск препаратов и их комбинаций для «идеальной» анестезии продолжается как в общей анестезиологии, так и в нейроанестезиологии.

Агонисты ГАМК-рецепторов. Средства анестезии могут влиять на рецепторы протеинов, и для этого существуют более конкретные участки. Среди белковых рецепторов лично определяют ГАМК, глутамином и глицином рецепторы. Вероятно, ключевым путем, которым осуществляется анестезия, является тормозных ГАМК-ре-

цепторов [480]. В клинической практике чаще всего применяют агонисты ГАМК- и антагонисты NMDA-рецепторов или их комбинации.

ГАМК-В и ГАМК-А-рецепторы являются главными ингибирующими нейромедиаторами и соответственно основными целями для общих анестетиков. Активация рецепторов ГАМК может генерировать деполяризующие или возбуждающие эффекты на ранних стадиях развития мозга. При этом в развивающемся мозге эффект ГАМК будет в виде возбуждающего нейротрансмиттера. В более поздних стадиях формирования синапсов существует функциональный сдвиг к гиперполяризации, который ингибирует ГАМК-опосредованные эффекты трансмиссии [138, 162, 475, 503, 552, 554]. Основным эффектом переключения возбуждения на ингибицию связан с изменением в нейроне содержания хлорида калия и зрелости/работоспособности натрий-калий-хлорид – транспортера. Чем более незрелая форма транспортера или нарушено внутри/внеклеточное соотношения хлорида калия, тем чаще вызывается возбуждение и, соответственно, нейродегенеративный эффект от стимуляции ГАМК-рецепторов. В нормальном взрослом нейроне эффект ГАМК проявляется двухфазным эффектом: гиперполяризация-деполяризация мембраны. Причем деполяризация зависит от накопления внутриклеточного хлорида и градиента бикарбоната [203]. Во время интенсивной активации ГАМК-рецепторов (как это происходит под воздействием анестетиков) может произойти повышение возбудимости нейронов, как следствие нарушения процессов деполяризации. Например, ключевой провоспалительный и нейромедиаторный фактор ИЛ-1 β , который повышается во время операции, увеличивает стимуляцию ГАМК-А-рецепторов на поверхности нейронов в гиппокампе. В результате увеличение поверхностной экспрессии ГАМК-рецепторов на нейронах может увеличиться нейротоксичность, связанная с гиперактивацией этих рецепторов [150, 362].

Таким образом, гиперактивация ГАМК также проявляется нейродегенеративным действием, как и отсутствие ее стимуляции. При этом, нормализация уровня ИЛ-1 является одной из основных нейропротективных направленностей для снижения незапланированной активации ГАМК. Поэтому применение стандартных дозировок, например, барбитуратов, у пациентов с признаками нейровоспаления может привести к гиперактивации ГАМК с судорожным синдромом и признаками нейродегенерации. Возможно, комбинация с блокаторами NMDA в таких клинических условиях будет уравновешивать эффекты и существует возможность для нейропротективного эффекта суммы препаратов.

Снижение скорости метаболических процессов является главной точкой приложения фармакологической защиты мозга. Барбитураты угнетают биоэлектрическую активность и метаболизм мозга, вызывают дозозависимое угнетение потребления кислорода мозгом, снижение мозгового кровотока и ВЧД. Доказано, что барбитураты снижают кальциевый поток, ингибируют поступление глюкозы через гематоэнцефалический барьер, блокируют натриевые каналы, уменьшают образование свободных радикалов. В тоже время, поданным Cottre IJ.E. [194, 195], их способность защищать мозг при глобальной ишемии остается дискуссионной. Нельзя не учитывать, что барбитураты снижают сократимость миокарда, периферическое сосудистое сопротивление и сердечный выброс.

Было проведено ряд экспериментов с целью выявления влияния анестетиков на процессы апоптоза. Было выявлено, что тиопентал, введенный крысам в дозе 0,1 мг/кг интраперитонеально, вызывает гибель значительной части нейронов гиппокампа путем апоптоза [89]. Экспериментальное исследование реакции нейронов гиппокампа головного мозга у крыс с использованием гистологических, морфометрических и иммуногистохимических методик позволяет сделать вывод о наличии повреждения нейронов путем апоптоза под действием пропофола дозе 0,1 мг/кг [90].

Таким образом, хотя участие апоптоза в развитии отсроченной гибели нейронов головного мозга после травматического повреждения считается доказанным, вопрос о биологической роли подобных процессов остается неоднозначным. Не выяснено до конца, является ли апоптоз только «вредным», адекватен ли процесс устранения нефункционирующих (а фактически находящихся в состоянии парабиоза) клеток в условиях повышенного ВЧД, нарушений церебральной микро- и макроциркуляции, прорыва ГЭБ после ЧМТ. Вместе с тем уничтожение поврежденных клеток в отсроченном периоде носит, безусловно, саногенный характер, важный для структурного и функционального восстановления после травмы головного мозга.

Наиболее популярным представителем активаторов ГАМК А-рецепторов считается пропофол. Его эффекты реализуются через замедляющую действие ГАМК-ергичность рецепторов на восходящую активирующую ретикулярную формацию коры головного мозга [228]. Период выведения пропофола короткий, однако препарат имеет большую мощность и низкую токсичность. Такие свойства обеспечили его наиболее широкое применение в практической анестезиологии. Анестезию с использованием пропофола считают безопасной и наиболее управляемой [401]. Отрицательным моментом его применения является нестабильность показателей гемодинамики [107, 217], брадикардия [460, 462, 521] и угнетение дыхания [186], что наблюдается при глубокой депрессии сознания. Диспноэ является недостатком недостаточного контроля за угнетением сознания или передозировки [390]. Пропофол потенцирует эффект ГАМК в ЦНС, индуцируя фосфорилирование субъединиц ГАМК-А-комплекса рецептора, вызванное тирозинкиназой [393]. Результаты практического применения пропофола в течение 20 лет показывают, что при длительном использовании препарата, особенно в больших дозах, выявляется определенный диапазон его токсического действия, который при отсутствии других причин приводит к метаболическому ацидозу и летальности [158, 357]. В клинической практике даже появился термин: синдром «инфузии пропофола», который проявляется значительным клеточным ацидозом, что вызывает микроциркуляционно-митохондриальную дисфункцию и без интенсивного корректирующего лечения приводит к полиорганной недостаточности и смерти [107]. По поводу использования различных доз пропофола у детей существуют определенные противоречия [560]. В литературе имеется большое количество сообщений о положительных эффектах пропофола в различных областях анестезиологии. Пропофоловая анестезия характеризуется быстрым пробуждением, ранней экстубацией, что у нейрохирургических больных позволяет рано оценить уровень сознания и неврологического дефицита [536]. Большим преимуществом пропофола оказалось его прямое противорвотное действие, что особенно важно у больных с аневризмами мозговых сосудов. Данный эффект может быть опосредован через антагонизм дофаминовых D-2-рецепторов. Однако в экспериментальной модели, в которой изучали дозозависимые эффекты пропофола, определено, что действие клинически уместных концентраций пропофола [493] вызывает смерть ГАМК-ергических нейронов при концентрации 50 мг/мл или более, не имеет достоверных нейропротективных эффектов после ишемии мозга [524], но снижает $CMRO_2$, ВЧД и мозговой кровоток (посредством церебровазоконстрикции). Маленькие концентрации пропофола (1 мг/кг/час) даже при непродолжительном применении меняли некоторые аспекты развития нейронов и рост нейрональной сети [184]. Показана селективная токсичность пропофола на ГАМК-ергические нейроны, а не на астроглиальные клетки у плодов крысы. Кроме того, в двух современных исследованиях были приведены морфологические доказательства потенциально вредных эффектов пропофола на дифференцировку нейронов и их выживание. С помощью первичных культур коры головного мозга было показано, что пропофол вызывает доза-зависимую потерю развивающихся ГАМК-ер-

гических нейронов, хотя выживание других типов клеток, например, олигодендроцитов и астроцитов, не нарушалось [218]. Экспериментальное исследование реакций нейронов гиппокампа головного мозга крыс с использованием разнообразных методик позволяет сделать вывод, что пропофол активирует апоптоз нейронов уже в дозе 0, 1 мг/г мозгового вещества [90].

Последние исследования указывают на то, что механизм действия пропофола гораздо шире, чем ранее предполагалось. Так, выявлено, что пропофол ингибирует фосфорилирование NMDA-рецепторов [461], а также является антагонистом глутамата по воздействию на AMPA-рецепторы [254, 274].

Таким образом, приведенные данные показывают, что рушится очередной, казалось бы «незыблемый бастион» анестезиологов с точки зрения нейропротективного действия барбитуратов, в частности, пропофола и тиопентала. Хотя потенциальное действие в качестве антагониста глутамата, с точки зрения ингибиции NMDA-рецепторов, является перспективным. Принципиальными являются исследования, характеризующие нейропротективную дозировку пропофола 1 мг/кг/час, на которую, вероятно и необходимо ориентироваться, особенно у педиатрического контингента и пациентов преклонного возраста, у которых велик риск развития послеоперационных когнитивных расстройств [457].

Бензодиазепины вызывают дозозависимое снижение метаболизма мозга и мозгового кровотока [194]. Бензодиазепиновые рецепторы располагаются в коре головного мозга, миндалевидном ядре, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, полосатом теле и спинном мозге. Следует отметить, что утрата сознания при индукции бензодиазепинами происходит относительно медленно. Это несколько увеличивает риск гипоксии и гиперкапнии [184]. Бензодиазепины снижают сократительную способность миокарда, что проявляется в гипотонии, особенно выраженной на фоне тяжелой гиповолемии, а также в сочетании с опиоидами вследствие угнетения симпатического тонуса и выброса катехоламинов. Ряд авторов утверждают, что бензодиазепины уменьшают реакцию адреналовой системы на хирургический стресс за счет угнетения секреции АКГГ, а также влияя на выработку нескольких цитокинов [254, 444]. В то же время в литературе имеются сообщения о повышении концентрации катехоламинов, усилении перекисного окисления липидов и повреждении биомембран при введении бензодиазепинов [550]. Подобно пропофолу, бензодиазепины (мидазолам) также действуют на рецепторный комплекс ГАМК-А и широко используются как в целях анестезии, так и для седации [490]. В исследовании *in vitro* было выявлено, что эффекты мидазолама на дифференцирующиеся ГАМК-ергические нейроны отличаются от эффектов пропофола [184]. Даже высокие концентрации мидазолама (> 25 мкг/мл) не вызывают никакого действия на дифференцировку нейронов и их выживание. Причина для этого различия неясна, но может быть объяснена различным местом действия этих молекул на рецепторный комплекс ГАМК-А. Другое правдоподобное объяснение этих различных эффектов между двумя препаратами исходит из растущего числа наблюдений показывающих, что пропофол может также действовать через независимые от ГАМК-А-рецептора механизмы. На самом деле, этот препарат, как было показано, подавляет NMDA-рецепторы в нейронах гиппокампа, а также вмешивается в передачу сигналов через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и Т-тип Ca^{2+} -каналцев [146, 472]. Современные наблюдения предполагают, что мидазолам может вызывать апоптоз в незрелой ЦНС [444]. Авторы показали, что, несмотря на недостаточную анестезию, вызывается значительная нейроапоптотическая реакция в коре головного мозга, а также в базальных ганглиях. В противоположность Young с соавторами наблюдали мидазолам-индуцированный апоптоз в нескольких областях головного мозга, но субтип умирающих нейронов не был идентифицирован [444].

В отечественной анестезиологии продолжает использоваться оксибутират натрия. По данным авторов [52], в основе его действия лежит активация ГАМК-эргических процессов в ЦНС. Введение малых доз препарата приводит к умеренному снижению биоэлектрической активности и повышению мозгового кровотока за счет его шунтирования через поврежденные области, а применение больших доз препарата сопровождается выраженным угнетением ЭЭГ и снижением кровоснабжения мозга. Также ГОМК оказывает прямое расширяющее действие на мозговые сосуды. Оксибутират натрия активирует клеточный метаболизм и резко повышает фагоцитарную активность лейкоцитов.

Данные о применении ингаляционных анестетиков при операциях на головном мозге (изофлюрана, севофлюрана, десфлюрана) мы встретили в основном в зарубежной литературе. Ряд авторов изучал воздействие анестетиков (в частности газовых – изофлуран) на нейрогенез. Было выявлено, что у молодых грызунов после ингаляции изофлураном выявлены нарушения памяти, прогрессирующие с возрастом. Данные нарушения коррелировали с уменьшением в гиппокампе бассейна стволовых клеток и процессов нейрогенеза [332]. Характерно, что наркоз-индуцированная гибель стволовых клеток происходила без заметных признаков гибели клеток, т.е. при отсутствии каких-либо маркеров гибели клеток. Одним из возможных вариантов происходящего считается дифференциация стволовых клеток в глиальные, вместо нейронов [329, 385]. По мнению других авторов, это может быть связано с возрастным исчезновением гиппокампальных стволовых клеток [222, 329]. В любом случае снижение производства нейронов и увеличение астроцитов может быть связано с воздействием анестезии. Остается невыясненным вопрос, почему эффект выражен больше в детском возрасте, чем во взрослом. Изофлуран вызывает дегенерацию нейронов в органотипичных слоях культур гиппокампа [331]. Это исследование *in vitro* в дальнейшем поддерживает мнение, что есть взаимоотношение зависимое как от возраста, так и от продолжительности воздействия, между видом анестезии и гибелью нейронов. Интересные новые данные показывают, что даже более короткое время воздействия (4 часа) изофлураном на новорожденных крыс, хотя и не влияет на выживание, может вызывать значительное снижение пролиферации стволовых клеток гиппокампа [445].

Севоран, как относительно новый ингаляционный анестетик, вызывает пристальное внимание исследователей [220]. При исследовании влияния севофлурана на когнитивные расстройства было выявлено, что как севоран, так и изофлуран, обладают нейродегенеративными способностями [118, 189, 362, 404]. Интересные данные получены исследователями о влиянии ингаляционных анестетиков (изофлуран, севофлуран) на процессы нейровоспаления в условиях экспериментальной нейроглиомы [331]. Выявлено, что как изофлуран, так и севоран повышают уровень ИЛ6 в культуре клеток глиомы. Причем севоран повышает в 2 раза больше, чем изофлуран. Делается вывод о том, что ингаляционная анестезия может привести к наркоз-индуцированному нейровоспалению.

Данные проведенного исследования в очередной раз иллюстрируют, что процессы нейродегенерации напрямую связаны с процессами нейровоспаления. Таким образом, актуальным является разработка технологий, которые будут препятствовать нейровоспалению во время ингаляционной анестезии, например, сочетанное применение кетамина [459].

Таким образом, существует большое количество доклинических данных, свидетельствующих о том, что общие анестетики обладают мощным модулирующим влиянием на развитие нейронов. Эффект связан с воздействием на систему ГАМК и NMDA. Однако для каждого препарата и для каждого возраста существуют моменты, которые могут переводить модулирующее действие в нейротоксичность. Особенно

важны исследования в области педиатрии и гериатрии, однако полученные данные требуют дальнейшего анализа.

Необходимость дополнительного воздействия не только на ГАМК-А-рецепторы и поиск препаратов с возможным механизмом воздействия на NMDA- и AMPA-рецепторы становится очевидным. Подтверждением этого может быть исследование J.H. Ryu и соавт. [253]. В данной публикации оценивался анальгетический потенциал прегабалинов и их потенциальная роль в анестезиологии. Прегабалин является липофильным аналогом ГАМК, но действует не как ГАМК и не связывается с ГАМК-рецепторами. Его потенциал связывания кальция на этом сайте снижает активность нейротрансмиттеров, таких как глутамат и норадреналин, тем самым ослабляя постсинаптическую возбудимость [226, 227, 252, 316, 339, 374, 450, 451]. По своему механизму действия прегабалин может быть не только противосудорожным средством за счет уменьшения K^+ и высвобождения глутамата из неокортекса и гиппокампа, но и нейропротекторным. С этой точки зрения, интересна анальгетическая активность прегабалина в связи с потенциальной ролью в обезболивании [141, 231, 268, 433, 449, 491, 516, 530].

Таким образом, становится очевидным, что, невзирая на имеющийся выбор препаратов, идея воздействия на ГАМК рецепторы, в связи с имеющимся потенциально нейропротекторным их эффектом достаточно актуальна.

Нейродегенерация, нейропротекция под воздействием компонентов общей анестезии – проблема объективности экспериментальных данных и их экстраполяция на клинику. Проблема нейропротективного или нейродегенеративного воздействия препаратов для общей анестезии является конъюнктурной для большинства участников процесса сопровождения лечения (в основном для страховых фирм). В то время, как для профессионалов, принимающих непосредственное участие в лечении, эта проблема является пока неразрешимой, поэтому на нее стараются не обращать внимания, прикрываясь существующими протоколами и алгоритмами обезболивания. Тем не менее, проблема существует.

Так, интересны публикации о том, что у детей, перенесших наркозы, нарушаются способность к усвоению навыков, когнитивные функции. Некоторые авторы не согласны с тем, что данные, полученные в экспериментах на животных, можно переносить на человека, и утверждают об отсутствии нейродегенерации от общих анестетиков у детей на основании данных магнитно-ядерно-резонансной томографии [551]. R.T. Wilder с соавт. исследовали 8548 учащихся в городе Рочестер в штате Миннесота (США) и обнаружили, что у детей, перенесших несколько наркозов в возрасте до четырех лет, чаще регистрировалась неспособность к обучению [235]. С другой стороны, защитное действие общих анестетиков при ишемии головного мозга связывают со снижением метаболизма, хотя и уровень этого снижения не коррелирует с нейропротекторными эффектом этих лекарств. Улучшение синтеза протеинов, ГАМК-ергической активности и антиоксидантные свойства пропофола, барбитуратов и антагонистов NMDA могут быть главными механизмами их нейропротекторного действия [110, 460]. Тиопентал в дозе 50 мкмоль в сочетании с кетаминем (5 и 10 мкмоль) демонстрирует существенную нейропротекцию на культуре кортикальных нейронов от NMDA-индуцированной токсичности [496]. Таким образом, в одних ситуациях проявлялось положительное действие общих анестетиков на головной мозг, а в других – отрицательное [251, 272, 371, 439, 482, 518].

Наиболее популярной моделью для оценки нейротоксичности является модель оценки в пробирке воздействия различных анестетиков на первичную культуру нейронов гиппокампа. Выявлено, что введение как изофлурана в течение 4 часов, так и пропофола приводит к активной деполимеризации и потере микротрубочек с нарушением аксонального транспорта. Данные изменения коррелировали с ингибированием

продукции BDNF. Система микротрубочек является критически важной не только для транспорта метаболитических элементов, а и для выживания нейрона в целом и формирования нейронных сетей [529]. В незрелых или развивающихся участках мозга анестетики и седативные препараты приводят к гиперактивации ГАМК-рецепторов и повышению внутриклеточного кальция, что в свою очередь, вызывает нарушение в митохондриальном мембранном потенциале и смерть нейрона [278]. Пропофол, севофлуран, изофлуран (особенно в сочетании с закисью азота и мидазоламом) увеличивают производство активных форм кислорода, даже в условиях нормооксии. Гипероксия усугубляет ишемическое поражение мозга, как у взрослых животных, так и у молодых [519]. Поэтому избегание ненужной гипервентиляции под наркозом и/или назначение антиоксидантов является возможными путями снижения нейротоксичности анестетика [124, 125, 163, 334, 426, 485, 495]. Исследованиями многих авторов доказано, что не всегда существует возможность адекватно сопоставить данные развития ЦНС и соответственно степень дегенерации. Например, у приматов при оценке апоптоза у плода после анестезии кетаминотом нейродегенерация выявлена в зоне коры, базальных ганглиев, таламуса, миндалин мозжечка и стволе мозга, в то же время в неонатальном периоде картина апоптоза после анестезии кетаминотом оказалась более выраженной в корковых и базальных серых ганглиях и белом веществе по сравнению с другими участками мозга. В неонатальном периоде у обезьян выявлены специфические различия в тяжести нейротоксичности: изофлуран был более токсичен, чем пропофол, а пропофол был более опасным, чем кетамин в белом и сером веществе. Кетамин был более токсичным для головного мозга плода, чем для новорожденного, тогда как изофлуран был более разрушительным для новорожденных [335, 351, 503].

Правильный расчет дозировки при сравнении нейротоксичности различных анестетиков (в/в или ингаляционных) необходим для объективной оценки. В последнее время наиболее приемлимым клинически значимым способом, чтобы приблизиться к реальности и сопоставить глубину анестезии, является подход титрования введения анестезирующего вещества до достижения отсутствия реакции на грубый болевой стимул с отсутствием двигательной ответа во всех четырех конечностях и/или увеличение артериального давления и частоты сердечных сокращений на 0,10% от базового с оценкой, сделанной через каждые 30 минут [303]. Предварительные результаты оценки последствий раннего воздействия анестетика на человека получены для таких общих анестетиков, как закись азота, севофлуран и изофлуран. Выявлено, что применение их у детей в первые 12 месяцев жизни вызывает ухудшение памяти в возрасте 6-11 лет. Когда результаты были пространственно изучены, выявилось, что молодые мальчики пострадали более, чем молодые девушки, хотя трудности с распознаванием цвета были обнаружены одинаково у мальчиков и девочек.

И самое главное – «является ли операция важной» для исследования [348]. Большинство экспериментов не в состоянии воспроизвести истинные нарушения в нейрокognитивном статусе, которые вызываются даже болевым раздражителем, не говоря уже о каком-то серьезном патологическом процессе [508]. В экспериментах была выявлена нейротоксичность для ксенона, изофлурана, закиси азота, однако, несмотря на стереоспецифичность воздействия на NMDA-рецепторы, кетамин не индуцировал апоптоз в условиях болевого воздействия [350, 563]. При оценке параметров нейротоксичности у приматов, как наиболее приближенных к человеку, было выявлено, что наиболее объективным методом оценки нейротоксичности общих анестетиков следует считать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), которая наиболее адекватно показывает уровень нарушений и может быть рекомендована для применения и у человека [315, 386]. Таким образом, доклинические данные анестезия-индуцирован-

ного поражения мозга пока доказаны с высокой долей воспроизводимости для развивающегося мозга, в то время как для взрослых детей (подростков) и людей старших возрастных групп данные не определены в связи с трудностями объективной оценки [303]. Из проведенных ретроспективных исследований пока наиболее достоверны данные, полученные у пациентов 1970-1980-х годов, когда не было внедрено сложного интраоперационного мониторинга. Был сделан вывод о том, что вовремя недиагностированные дыхательные, гемодинамические и гипогликемические состояния могли потенцировать токсические влияния анестетиков (или выступать независимым фактором) в развитии когнитивных дефицитов, оцененных через 30 лет [192, 241].

Учитывая тот факт, что текущие клинические исследования не однозначно продемонстрировали ухудшение поведенческого развития, то возможно, что больше вреда можно нанести, если необходимо urgentное оперативное вмешательство, а своевременное лечение задерживается из-за опасений в отношении гипотетических влияний анестезии на последующее развитие. Однако старание максимально учесть все риски должно приветствоваться. Таким образом, наркоз сам по себе не может быть токсичным, но препараты, которые мы используем, могут обладать чертами нейротоксичности. Поэтому желательно четко разделить желаемые эффекты от токсических и четко определиться с желаемой дозой и/или комбинацией препаратов для снижения токсичности. Также не желательна экстраполяция результатов исследований с одного препарата на всю группу (с изофлурана на севоран или с закиси азота на кетамин) [331, 342, 444].

С точки зрения критической оценки клинической токсичности анестетиков, интересной является работа А. Е. Hudson и соавт. [303]. Было предположено, что анестетики имеют различные по длительности и силе эффекты по окончании действия самого наркоза. И это не удивительно, так как анестетики действуют на большое количество ионных каналов, рецепторов и клеточных сигнальных систем ЦНС, для того чтобы получить эффект наркоза и, естественно, что у них будут выявляться постанестетические действия, варьирующие от полезных до вредных. Доклинические (экспериментальные) данные, например, свидетельствуют о том, что ингаляционные анестетики могут увеличивать апоптоз нейронов и снижать нейрогенез (особенно в периоде новорожденности), тогда как клинические данные являются противоречивыми. В другой крайней возрастной группе (пожилые пациенты) риск снижения когнитивной функции после операции является доказанным фактом, хотя вклад анестетиков в этот процесс остается сомнительным. В лабораторных моделях показано, что анестетики стимулируют прогрессирование болезни Альцгеймера, тогда как клинические данные остаются неубедительными. Маловероятно, что окончательные клинические исследования по нейротоксичности общих анестетиков станут возможными в ближайшее время в связи со сложностью организации данных экспериментов, а смоделировать клиническую ситуацию на лабораторных животных практически невозможно [264, 279, 480].

Считается доказанным, что для достижения адекватной анестезии анестетикам необходимо активировать (или угнетать) одновременно несколько целей: ионные каналы ингибирующей ГАМК-А и глицина, возбуждающие NMDA и AMPA подтипы рецепторов глутамата, ионные каналы проведения Na, Ca и K, которые регулируют возбудимость нейронов и химическую передачу и плеiotропная внутри-и внеклеточная сигнализация (иммунная, нейромедиаторная и др.), оценить в комплексе которую практически невозможно. Наличие такого количества целей и увеличивает вероятность как положительных, так и отрицательных неанестетических реакций. Если же принять во внимание, наличие какой-либо патологии ЦНС с вероятным «сбоем» в работе какой-либо из систем, то вероятность непредсказуемой реакции увеличивается на несколько порядков.

Интересны данные, связывающие нейродегенеративные процессы с нейровоспалением. Так, в одном исследовании было показано, что в эксперименте на крысах, после операции спленэктомии в условиях нейролептаналгезии, у крыс были выявлены когнитивные расстройства, которые коррелировали с увеличением концентрации ИЛ-1 и мРНК в гиппокампе [442]. В другом исследовании были получены данные об улучшении когнитивных функций у крыс после введения антагонистов ИЛ-1 или предварительного введения анти-ФНО-антител (роль ФНО признается ведущей в нейровоспалении) [477, 479, 544]. Однако операционный стресс не может быть единственным виновником нейровоспалительного ответа. Так, имеются сообщения о повышении уровня ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 после анестезии изофлураном, кроме того уровень ФНО был выше у мышей с болезнью Альцгеймера [528].

Таким образом, при оценке влияния анестетиков является актуальным изучение воспалительного ответа и реакции иммунной системы как возможного предиктора нейродегенеративных процессов.

В своей работе Т. Kushikata и соавт. [476] представили новые данные о роли «голубого пятна» в механизмах общей анестезии и возможных вариантах совмещения влияния препаратов для анестезии. Норадреналин является одним из основных нейротрансмиттеров в ЦНС. Норадренергические нейроны играют важную роль в регуляции многих физиологических процессов, в том числе цикла сон-бодрствование [140], стрессовой реакции [417, 455, 548], внимания и обучения, памяти [136, 484], а также играют значительную роль в процессах ноцицепции [561]. Кроме того, эксперименты на животных показали, что общие анестетики, которые активируют (ГАМК), также подавляют норадренергические нейроны рецепторов мозга (ГАМК-опосредованных анестетиков: пропофол, тиопентал, мидазолам). При этом анестетики, проявляющие активность через NMDA-рецепторы (прежде всего кетамин), вызывают повышение содержания норадреналина в «голубом пятне» [249, 561]. Поэтому в соответствии с клиническими признаками, модуляция норадренергических нейронов отличается у ГАМК и NMDA – опосредованных нейронов. Показано, что введение кетамина укорачивает седативный эффект тиопентала и пропофола [154, 298, 391].

Таким образом, в зависимости от типа стрессовой реакции или нарушения норадреналинергической модуляции можно использовать ГАМК либо NMDA-анестетик. Совместное введение этих двух анестетиков может нивелировать отрицательные качества каждого из них и нормализовать норадреналинергическую модуляцию в «голубом пятне». Идея дополнительного воздействия на ГАМК-рецепторы, в связи с имеющимся потенциально нейропротекторным их эффектом достаточно актуальна.

С этой точки зрения, как прегабалин, так и, возможно, натрия оксibuтират, требуют дальнейшего клинического изучения. Основопологающим для выбора анестетиков или их комбинаций должно являться исследование исходного уровня стресс-реакции.

В этой связи актуальными могут быть слова Парацельса: «Все есть яд, и только доза делает яд лекарством». То есть, все препараты, используемые для общей анестезии, обладают чертами нейротоксичности, причем наиболее уязвимым контингентом следует считать беременных, детей до 3-х месяцев и пациентов преклонного возраста. При этом налицо гендерная разница.

Доказано (в эксперименте), что как внутривенные, так и ингаляционные анестетики вызывают перерождение стволовых клеток нейроцитов в глиальные. Для развития нейротоксичности имеет значение степень угнетения норадренергической функции «голубого пятна», на которую в большей мере воздействуют ГАМК-тропные препараты. В то же время NMDA-тропные препараты обладают способностью стимулировать дофаминергическую стимуляцию в «голубом пятне», тем самым усиливая выработку норадреналина в головном мозге. Кроме самих препаратов для общей анестезии, для

развития нейродегенерации существенное значение имеет нейровоспаление, с избыточной выработкой ФНО, ИЛ-6, которые являются независимой причиной развития нейродегенерации. Исходя из этого, можно сделать вывод, что при оценке нейротоксичности главное значение имеет состояние ЦНС и вид патологии. Именно исходное состояние пациентов будет определять нейропротективный эффект препаратов для общей анестезии.

По данным литературного поиска, можно сделать вывод о том, что повышение ВЧД не является абсолютным противопоказанием для использования кетамина. Принципиально (за исключением абсолютных клинических состояний) ограничение его использования у детей до 3-х месяцев, а также принципиально ограничение дозы (0,05 мг/кг/час или до 125 мг) и длительности использования кетамина (до 72 часов). Также перспективен поиск комбинаций кетамина, позволяющих нивелировать его нейродегенеративные свойства. В любом случае, наличие признаков системного воспаления (сепсис) или локального (нейровоспаление) может быть показанием для использования кетамина, когда проявляются его нейропротективные свойства, в виде достоверного снижения уровня нейровоспаления (снижение ФНО и ИЛ-6).

Гипероксия, особенно связанная с интраоперационной гипервентиляцией, также может выступать независимым фактором нейродегенерации, не меньше, чем гипоксия, особенно в условиях анестезии (пропофол, севоран, мидазолам) с гиперактивацией ГАМК-рецепторов и повышением внутриклеточного кальция, с увеличением производства активных форм кислорода. При этом эпизоды гипо- или гипергликемии, гемодинамические колебания признаются ведущими для нейродегенерации, тогда как анестезия только сопутствующим осложнением, либо фактором, имеющим возможность нивелировать возможные осложнения.

Осложнения во время операции и периоперационная нейропротекция

Осложнения во время анестезии, к сожалению, является проблемой, когда необходимо доказывать, что не все связано только с анестезией. Данная проблема стоит в развитом обществе довольно остро, о чем указывают в своем обзоре J.M. Weller и соавт. [278]. В 1949 году Роберт Макинтош оспорил бытующее мнение о том, что смерть под наркозом неизбежна и, что все осложнения связаны с анестезией. С тех пор именно анестезиологи были пионерами большинства инициатив по снижению интраоперационных осложнений. На современном этапе основными ошибками остаются проблемы действия и взаимодействия лекарственных препаратов и проблема адекватной доставки кислорода [190, 259, 396].

Для того, чтобы отделить проблемы нейродегенеративного воздействия препаратов для общей анестезии от истинных интранаркозных проблем, необходимо рассмотреть кратко основные интраоперационные осложнения, которые во всем мире приняты как «анестезиологические».

Остановка сердца и интраоперационная смерть являются наиболее тяжелыми осложнениями во время операции. К сожалению, часто патологоанатомы или судебно-медицинские эксперты не дают однозначного ответа о причине смерти во время операции в случае, когда это неясно по клиническому анализу, и, таким образом, этиология осложнения остается гипотетической. По данным M.C. Newland et al. [126], частота периоперационных остановок сердца составляет 19,7 на 10 000 анестезий. Согласно исследованию, чаще остановку сердца фиксировали у пожилых людей ($p=0,0002$), пациентов мужского пола ($p=0,07$), с высоким статусом по ASA (68% при ASA IV-V, $p=0,0001$), а также при экстренных операциях ($p=0,0001$), длительных операциях

($p=0,0002$), операциях, выполняемых во второй половине дня ($p=0,0001$). Статус по ASA и экстренность операции были самыми значимыми предикторами риска остановки кровообращения во время операции. Согласно другому исследованию, выявлено, что в случаях остановок сердца, связанных с анестезией, причинами являлись следующие: интраоперационная медикация – 40% [126]. Французские авторы выявили, что 13,7% случаев интраоперационных остановок сердца произошли у пациентов со статусом ASA I, следовательно это шкала не всегда является верной. Британские авторы [559] обратили внимание, что инцидентность остановок сердца, относящихся к анестезии, составила 0,69 на 10 000 анестезий, а летальных исходов, связанных с анестезией, – 0,55 на 10 000 анестезий. При этом 20% смертей происходили при плановых операциях, 78% – при экстренных вмешательствах. Во всех остальных исследованиях указано на то, что уменьшился показатель смертности, связанной с анестезией [282, 430].

Таким образом, основными факторами риска остановки сердца выявлены такие: младенческий (новорожденные, дети до 1 года), пожилой возраст ($p<0,05$), мужской пол с ASA III или выше ($p<0,05$), операции по неотложным показаниям ($p<0,05$), операции под общей анестезией ($p<0,05$). Большинство связанных с анестезией остановок сердца обусловлены нарушением обеспечения проходимости дыхательных путей, медикацией, осложнениями катетеризации центральных вен. Критическими признаны вводная анестезия и введение сукцинилхолина.

Нарушения вентиляции вследствие нарушения проходимости интубационной трубки – наиболее частая причина нарушений вентиляции во время общей анестезии [27], которая возникает из-за обтурации мокротой, кровью, манжетой интубационной трубки по причине перегиба или чрезмерно глубокого расположения интубационной трубки (на бифуркации трахеи, эндобронхиально), не связана с действием анестетиков.

Нарушения гемодинамики – наиболее непредсказуемая, но наиболее коварная патология интранаркозного периода, потому что именно с ней можно связать процент ПОКД, вплоть до развития инсультов. Причинами артериальной гипотензии могут быть гиповолемия, кровопотеря, ортостатическая гипотензия, снижение сократительной способности миокарда, острая ишемия миокарда, тяжелые нарушения ритма сердца, нарушение симпатической регуляции сосудистого тонуса, септический шок, нейрогенный шок, передозировка анестетиков и других лекарственных препаратов, обладающих кардиодепрессивным и вазодилатирующим эффектом, анафилактический шок, недостаточность надпочечников и другие эндокринные нарушения. В случаях нейрохирургических операций – работа хирургов на стволе головного мозга, резкое изменение внутримозговых пропорций (дислокации), недостаточное обезболивание шокогенных зон (твердая мозговая оболочка). Передозировка анестетиков, чаще ингаляционных, также вызывает артериальную гипотензию. Из внутривенных анестетиков депрессивным влиянием на миокард обладают барбитураты, особенно в больших дозах. Возникновению артериальной гипотензии способствуют пропофол, бензодиазепины, морфин, дроперидол. Риск гипотензии увеличивают атракуриум и мивакуриум вследствие освобождения гистамина. Нитраты, α_2 -адреноагонисты (клофелин), β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов содействуют развитию гипотонии. Нормальные показатели АД не всегда гарантируют нормальную перфузию тканей и доставку кислорода. Merigalli et al. [382] доказали, что скрытая гипоперфузия связана с увеличением смертности у гемодинамически стабильных хирургических пациентов с высоким риском.

Недостаточное обезболивание – частая причина артериальной гипертензии, поэтому при повышении АД во время операции, особенно в сочетании с тахикардией, дополнительно вводят опиаты или углубляют анестезию ингаляционными анестетиками.

В литературе за последние годы возросло количество сообщений об увеличении частоты в экономически развитых странах реакций гиперчувствительности немедленного типа на анестетики и другие средства, которые используют в течение периоперационного периода. Самую низкую частоту возникновения аллергических реакций регистрируют при применении бензодиазепинов и кетамина, наиболее высокую – при применении миорелаксантов (58,2 – 69,2%) и антибиотиков (15,1%). Из миорелаксантов рокурониум (43,1%) и сукцинилхолин (22,6%) наиболее часто вызывают аллергию. К барбитуратам повышенную чувствительность отмечают редко (1 : 30 000) и в основном у аллергизированных пациентов. Несколько чаще у этой группы наблюдают реакцию на пропофол, которая выражается в сильном бронхоспазме. Из опиатов наиболее часто анафилактикоидные реакции регистрируют на морфин. Минимальный риск развития аллергических реакций зафиксирован при применении десфлюрана и севофлюрана. Хотя вероятность развития аллергических реакций не всегда можно предусмотреть, но их предупреждение относится к одной из важнейших задач анестезиолога [30, 45, 68].

Восстановление сознания во время общей анестезии наиболее непредсказуемый и неприятный для любого анестезиолога вариант течения анестезии. Особенно неприятны случаи восстановления сознания, которые сопровождаются болевыми ощущениями у больного. По данным J.A. Ottevaere [424], инцидентность эпизодов восстановления сознания с болевыми ощущениями составляет приблизительно 1 случай на 3 000, а без боли – 3 случая на 1 000 общих анестезий. Проблему усугубляет факт, что ни один из видов мониторинга с абсолютной точностью не позволяет определить наличие сознания у пациента, особенно, если ему ввели миорелаксанты и гемодинамические показатели сохраняют стабильность. В какой-то степени в оценке уровня сознания во время операции помогает определение биспектрального индекса. При тотальной внутривенной анестезии наркотическими анальгетиками риск восстановления сознания выше, чем при ингаляционной или комбинированной ингаляционно-внутривенной анестезии. Как правило, концентрация ингаляционных анестетиков, достигающая 0,8 МАК, достаточна для подавления сознания во время хирургического вмешательства, но может вызывать гемодинамические расстройства [27].

При нейрохирургических операциях велика неучитываемая кровопотеря [270, 410]. Для нейрохирургического больного возникающие при кровопотере снижение тканевой перфузии и гипоксия головного мозга, ферментативные и кислотно-основные сдвиги в циркулирующей крови являются не просто нежелательными явлениями, как для общехирургического больного. Они вызывают реальную опасность развития отека головного мозга, пролабирование его в операционную рану, увеличивают пул погибших нейронов, затрудняют последующую репарацию тканей головного мозга и восстановление неврологических функций [169, 514].

В нейроанестезиологии частота церебральной ишемии и гипоксии велика, а мозг, как известно, является органом наиболее чувствительным к ишемии и гипоксии. Церебральная ишемия является наиболее частым и тяжелым осложнением в сосудистой нейрохирургии. Одним из факторов ее развития является временное выключение кровотока по одному из магистральных сосудов мозга [205].

Отдельное внимание заслуживают нарушения со стороны центральной нервной системы, проявляющиеся в послеоперационном периоде когнитивной дисфункцией, которая возникает даже при не осложненном течении основного заболевания [83, 93]. Угнетение мозговой деятельности под влиянием препаратов для общей анестезии вносит свой негативный вклад в ухудшение сознания [502].

Развитие делирия и когнитивных расстройств исследовано в ряде работ авторов [168, 191, 207, 209-211, 239, 286, 295, 311, 447, 448, 467]. Авторы выявляли связь

развития послеоперационного делирия с предоперационным неврологическим статусом, уровнем гемоглобина, возрастом пациентов, натрийуретическим пептидом, церебральной оксиметрией. Исследование проводили как на кардиохирургических пациентах, так и не кардиохирургических. По итогам исследования и статистического анализа был сделан вывод о необходимости обязательного предоперационного обследования пациентов с целью прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде.

В работе С. Lepouse и соавт. [263] выявлено, что частота послеоперационного делирия у взрослых составляет до 4,7%, из независимых провоцирующих факторов были выделены также предоперационное введение бензодиазепинов, торакальные операции, брюшнополостная хирургия и длительность операции. Известно, что новые послеоперационные когнитивные расстройства составляют до 0,8% для плановой хирургии и до 5,2% для ургентной. При этом риск развития послеоперационного инсульта увеличивается в сердечно-сосудистой и нейро-сосудистой хирургии, у пациентов с предрасполагающими факторами риска, такими как предыдущий инсульт, стеноз сонной артерии, открытое овальное окно, фибрилляция предсердий, инфекционный эндокардит, сахарный диабет, почечная недостаточность и преклонный возраст [161, 166, 492].

При операциях на сердце риск ПОКД колеблется от 28 до 100%, при экстракардиальных операциях от 7 до 26% [377]. Когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста вызывают не меньше споров, чем нарушения у детей. Однако доступные данные свидетельствуют о том, что ПОКД у пожилых пациентов диагностируется, как правило, локальными исследованиями, а не крупномасштабными многоцентровыми. Оценка основана, как правило, на субъективных данных пациента либо членов его семьи. Тем не менее, после проведения даже непродолжительных хирургических или диагностических манипуляций, до 47% пациентов демонстрируют снижение когнитивных функций через 24 часа после анестезии, на момент выписки от 31 до 47% и через 3 месяца после операции у 10% пациентов [313, 363, 441]. Тем не менее, не было выявлено четкой корреляции с видом анестезии. Как факторы риска, были выделены пожилой возраст, низкий образовательный уровень, продолжительность анестезии и сложность оперативного вмешательства (сосудистая, ортопедическая и операции на сердце).

При оценке влияния общих анестетиков на память было выявлено, что в целом ингаляционные анестетики сильнее влияют на процессы долгосрочной памяти в связи с повышенной чувствительностью нейронов, и как следствие, более глубокая анестезия по данным BIS, приводит к выраженным нарушениям памяти [143, 152, 185, 212, 310, 494, 503, 523, 568]. Выявлено, что преимущественное ингибирование ГАМК-рецепторов до воздействия анестетика позволяет предотвратить нарушение памяти у мышей. Кроме того, предварительное введение лекарственного средства, которое ингибирует ГАМК-рецепторы, позволяло полностью восстанавливать память после воздействия анестетика [498, 568]. Также еще одной интересной моделью защиты нейронов гиппокампа от токсического воздействия анестетиков является использование белка теплового шока (HSP72). В модели на мышах доказана его нейропротективность, как противоишемического препарата, так и улучшающего память после анестезии [301]. Накопление белков теплового шока в тканях происходит после кратковременных эпизодов ишемии и реперфузии [423]. Также с его накоплением связывают формирование явления временной перекрестной толерантности к разным повреждающим агентам [373, 380]. Белки теплового шока участвуют в ограничении по меньшей мере эффектов двух повреждающих агентов стресс-реакции: вызванных избытком кальция и чрезмерного липотропного эффекта, связанного с накоплением

и детергентным действием жирных кислот и участвуют в ограничении повреждающих эффектов стресс-реакции [305]. Это соответствует первому условию, предъявляемому к стресс-лимитирующим системам. В свою очередь, активация белков теплового шока происходит через увеличение уровня ИЛ-1, с опосредованным увеличением уровня ИЛ-2 [525]. Однако ни в одном обзоре не оговаривается ПОКД после операций на головном мозге, хотя это является актуальным.

В этом контексте интересны данные проведенных 25 рандомизированных исследований периоперационной нейропротекции, приведенных в статье F. Bilotta и соавт. [435]. В терапии были применены лидокаин, тиопентал, кетамин, пропофол, нимодипин, ганглиозиды, ликсипафант, ксенон, аторвастатин, магния сульфат, эритропоэтин, пирацетам, ривастигмин, пегорготеин, и 17 β -эстрадиол. Выявлено, что применение сульфата магния и аторвастатина было связано с более низкой частотой новых послеоперационных неврологических дефицитов. Использование лидокаина, кетамина и сульфат магния было связано со спорными результатами на ПОКД. В исследованиях, касающихся кетамина, лучшие результаты были получены при применении дозировки 0,5 мг/кг во время премедикации и худшие результаты в группах, в которых использовалось более 125 мг кетамина во время операции. ПОКД не отличались между обработанными пациентами и контрольной группой для остальных протестированных препаратов (тиопентал, пропофол, нимодипин, ганглиозид, лексипафант, глутамат/аспартат, ксенон, эритропоэтин, ремацемид, пирацетам, ривастигмин, пегорготеин, и 17 β -эстрадиол). Ни один из тестируемых препаратов не был связан со снижением смертности [170, 171, 327, 346, 407, 464, 474, 526].

Таким образом, прогнозирование осложнений как интра-, так и послеоперационного периода относится к актуальным проблемам анестезиологии [30, 42, 68]. Идея разработки (выбора метода) анестезии на основе возможных интра- и послеоперационных осложнений, не взирая на логичность, не так отражена в современной литературе и практике. Прогнозирование – неотъемлемая часть работы врача анестезиолога. Он этим занимается при установлении диагноза, обсуждении причин заболевания и выборе вида общей анестезии, опираясь при этом на данные анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований. Прогноз является чрезвычайно важным признаком для определения степени анестезиологического операционного риска, хотя как видно, шкала ASA, хоть и является универсальной, но не всегда позволяет прогнозировать риск, а тем более предлагать вид анестезии. Важным является то, что самым не предсказуемым этапом операции/анестезии является вводная анестезия, когда как раз и проявляется вся возможная скрытая патология нормального ответа [492]. С этой точки зрения, интересна работа Ткаченко А.Н. и соавт. [74], в которой создана программа прогнозирования послеоперационной летальности у пациентов с критической ишемией нижней конечности. Данная программа учитывает возможные осложнения и прогнозирует летальность у этой группы пациентов, учитывая при этом вид используемой анестезии.

Оценка степени тяжести пациентов и маркеры поражения ЦНС

Проблема оценки прогноза исходов и осложнений у пациентов реанимационного профиля остается нерешенной, а многие работы, посвященные прогнозу, не используют интегральные шкалы – системы оценки тяжести состояния. Необходимость объективной интегральной оценки тяжести состояния пациента при сочетанной травме не вызывает сомнения. Несмотря на то, что интегральные системы оценки тяжести состояния существуют более двадцати лет и количество этих систем постоянно уве-

личивается, оценка тяжести состояния остается несовершенной. В реанимационной практике используются стандартные шкалы оценки тяжести состояния (такие как APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – оценка острых физиологических изменений и хронических заболеваний, SAPS – Simplified Acute Physiology Score – упрощенная шкала острых физиологических изменений), а также специально разработанные шкалы (SOFA – Sequential Organ Failure Assessment score – является балльной шкалой для оценки полиорганной недостаточности) для прогноза исхода при тяжелой сочетанной травме.

SOFA. В 1996 году была опубликована согласительная интегральная система, очень похожая на систему MODS [534]. Были выбраны те же 6 систем органов и те же переменные, за исключением сердечно-сосудистой системы, недостаточность которой была определена через необходимость использования инотропных препаратов и их дозировки. Также была скопирована система счета баллов (от 0 до 4 баллов по каждому признаку). Для оценки были выбраны наихудшие результаты в течение суток, а не переменные, взятые в фиксированное время. В целом интегральная система SOFA показала превосходную специфичность, как и все ее предшественники. Авторы пришли к выводу, что система SOFA – надежный инструмент оценки тяжести состояния, чья простота является явным преимуществом по сравнению с другими интегральными системами. Максимальное и увеличивающееся число баллов по системе SOFA имеет высокую прогностическую значимость. Большинство систем используют шкалу комы Глазго (ШКГ) или ее данные для оценки степени поражения нервной системы. ШКГ составляет большую часть в системе SOFA или в ее эквиваленте.

Таким образом, шкала SOFA позволяет оценить не сколько септическое поражение, а в большей мере полиорганное, и ее использование может быть оправдано как для детского, так и для взрослого контингента пациентов, и при различной патологии, включая ЧМТ и опухоли головного мозга.

Оценка когнитивной дисфункции представляет серьезную проблему, в связи с субъективностью большинства шкал и отсутствия возможности объективно оценить изменения у взрослых и детей. Наиболее общепринятой и относительно адекватной, можно считать шкалу Рэнкина, которая включает пять степеней инвалидизации [11]. Для оценки отдаленных результатов лечения у детей с нейрохирургической патологией в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН применяется с успехом шкала Рэнкина [97].

Таким образом, в настоящее время системы оценки тяжести состояния, прогноза и оценки полиорганной недостаточности в общем случае и, в частности, остаются несовершенными. Требуется обоснование, а для этого нужны маркеры, которые в сочетании позволят выявить наиболее чувствительную шкалу [408].

Роль маркеров поражения ЦНС, таких как глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и убиквитин карбоксиконцевой гидролазы, показана в работах ряда авторов [446, 553]. Среди нейроспецифических белков наиболее изученными в биохимическом и иммунологическом плане являются глиофибриллярный кислый протеин (GFAP), основной белок миелина (MBP), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейроглиальный белок S-100, нейроспецифическая енолаза (NSE).

Глиофибриллярный кислый протеин (GFAP) – нейроспецифический белок, являющийся структурным компонентом дифференцированных клеток астроцитарной глии [237, 284]. Динамическое определение концентрации данного белка в крови позволяет оценивать тяжесть повреждения головного мозга при развитии гипоксически-ишемических поражений [271, 281].

Основной белок миелина (MBP) [456] выделяется в СМЖ при любом повреждении нервной ткани. Уровень основного белка миелина повышается при травмах централь-

ной нервной системы, опухолях, рассеянном склерозе, подостром склерозирующем панэнцефалите, вирусных энцефалитах, других неврологических расстройствах. Предполагают, что выделяемый в спинномозговую жидкость основной белок миелина не идентичен тому, который находится в ткани.

Цилиарный нейротрофический фактор головного мозга (CNTF) [553]. В нейронах, как правило, CNTFR α обнаруживается в вегетативных и заднекорешковых (сенсорных) ганглиях, переднем отделе таламуса, V слое коры головного мозга, Parsreticulata черной субстанции среднего мозга, зубчатой извилине, в области гиппокампа, и, прежде всего, на верхних и нижних моторных нейронах. CNTFR α также экспрессируется в ходе эмбрионального развития митотически активными нейрональными предшественниками нервного гребня и нейроэпителием ЦНС. CNTF стал интересен тем, что зарегистрирована его активность, способствующая выживанию нейронов.

Нейроглиальный белок S-100 [553] является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. Свое название белок получил благодаря свойству оставаться в растворенном состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония. Семейство белков S-100 состоит из 17 тканеспецифических мономеров, два из которых – а и b – образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S-100(bb) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S-100(ab) находится в глиальных клетках, гомодимер S-100(aa) – в поперечнополосатых мышцах, печени и почках. Белок метаболизируется почками, его время полураспада составляет 2 часа. Астроглиальные клетки – это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. Увеличение концентрации S-100(ab) и S-100(bb) в СМЖ и плазме является маркером повреждения головного мозга. При раннем определении содержания S-100 у пациентов с повреждениями мозга концентрация белка отражает степень повреждения мозга.

S-100b – кальций связывающий протеин, специфичный для нервной ткани. Впервые S-100 был выделен из тканей мозга человека и считался белком, специфическим для глиальных клеток – наиболее многочисленных клеток мозговой ткани, служащих опорным каркасом для нейронов. Повышение белка S-100b в крови происходит при нарушении мозгового кровообращения, его уровень отражает размеры зоны инфаркта мозга и является маркером повреждения головного мозга. Исследования показали [181], что измерения концентрации белка S-100b могут давать полезную информацию при ведении пациентов с повреждениями тканей головного мозга, например, при травмах головы, перинатальной асфиксии, остановке сердца, инсульте и кардиохирургии. Концентрация S-100 может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение, являясь ранним маркером повреждения головного мозга при различных патологических состояниях. Основываясь на концентрации S-100, возможно оценивать эффект лечения [446].

Нейроспецифическая енолаза (NSE) – внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного мозга и периферической нервной ткани) [553]. NSE имеет длительный период полураспада в сравнении с S-100. В отличие от S-100, который присутствует в высоких концентрациях в глиальных клетках и шванновских клетках, NSE происходит преимущественно из нейронов и нейроэндокринных клеток. Вполне возможно, что S-100 просто отражает воспалительную реакцию глиальных клеток, тогда как NSE может служить в качестве маркера повреждения нейронов.

Некоторые зарубежные авторы [446] указывают на прогностическую значимость увеличения S-100 в крови для исходов реанимации и интенсивной терапии. Если накопление S-100 в крови продолжается на 24, 48 и 72 ч после травмы, риск летального

исхода повышается. Абсолютным признаком летального исхода является повышенный уровень S-100 к 84 ч после ЧМТ [34]. У пациентов с благополучным исходом и восстановлением функций ЦНС уровень S-100 нормализуется к 48 ч после травмы. Наибольшая чувствительность маркера S-100 характерна для локальных травм и менее значима для множественных сочетанных повреждений головного мозга.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что биомаркеры могут быть полезными в диагностике исходов и вторичных осложнений у пациентов с ПЭП головного мозга. В тоже время использование шкал диагностики позволит унифицировать оценку пациентов.

Таким образом, многообразие и разноплановость патологических изменений, сопровождающих синдром ВЧГ, обуславливают актуальность изучения проблемы оказания адекватной анестезиологической защиты у этих пациентов.

РАЗДЕЛ II

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ – КОНТРОЛЬНО-ПРОПУСКНОЙ ПУНКТ «КПП»

Головной мозг представляет собой наиболее сложный орган человеческого организма с высокой специализацией, структурно-функциональной иерархией и высокими метаболическими потребностями. Нейроны центральной нервной системы требуют четкого контроля окружающей среды, необходимого для нормального их функционирования. Одну из основных ролей в этом играет гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [2]. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – это диффузионный барьер между кровью и тканями мозга, который контролирует приток большинства веществ из крови в мозг [14, 17, 37, 61]. Он необходим, в первую очередь, для защиты головного мозга от токсинов и патогенов и иммунных клеток, циркулирующих в крови [52]. Гематоэнцефалический барьер имеется на всем протяжении головного мозга, за исключением некоторых структур 3 и 4 желудочков (рис. 2.1).

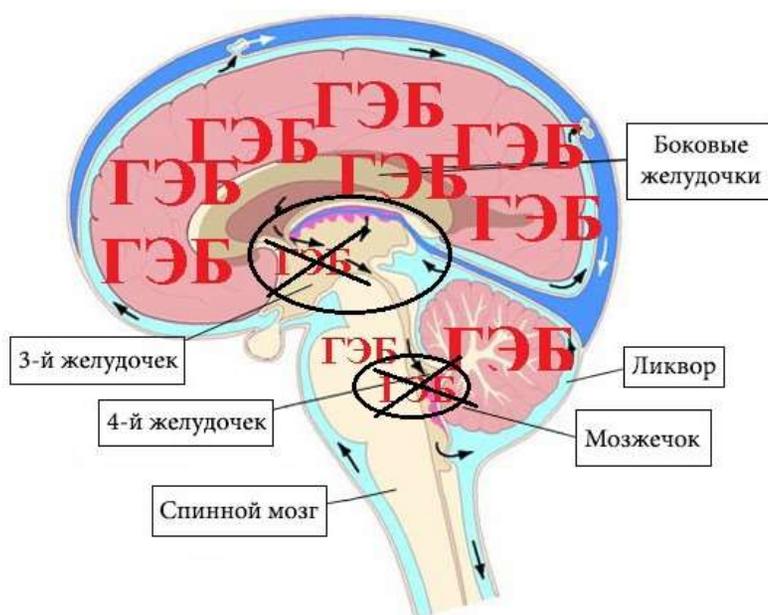


Рис. 2.1. Структуры головного мозга, защищенные ГЭБ.

В настоящее время ГЭБ представляет собой проблему как с точки повышенной проницаемости, так и со стороны сложности доставки лекарственных препаратов непосредственно в головной мозг.

Название главы выбрано не случайно, поскольку проведенный литературный обзор выявил, что проницаемость барьера может изменяться в зависимости от состояния ЦНС и организма в целом. Также, она может меняться под действием различных лекарственных веществ. И наконец, не для всех веществ барьер является барьером. Следовательно, ГЭБ, скорее, является контрольно-пропускным пунктом для веществ между кровью и паренхимой головного мозга, регулируя их содержание по обе стороны барьера.

Сосуды ГЭБ схожи с сосудами всего организма, однако имеют некоторые особенности. В отличие от сосудов в других органах, сосуды ГЭБ функционально связаны с клетками паренхимы головного мозга. Свойства ГЭБ, в основном, обусловлены свойствами клеток эндотелия, соединенных плотными контактами. Помимо этого, барьерная функция поддерживается перицитами и паренхиматозными клетками, включая астроциты, нейроны и интернейроны. Все эти компоненты образуют сложную функциональную и анатомическую структуру – нейро-сосудистую единицу [39] (рис.2.2).

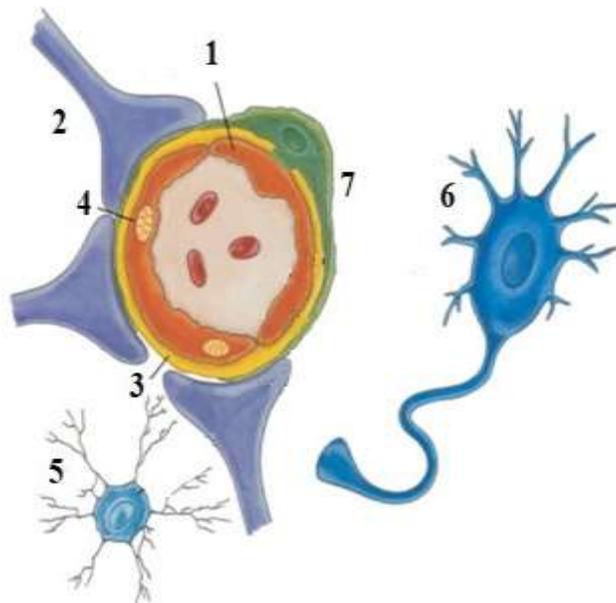


Рис. 2.2. Нейро-сосудистая единица: 1 – эндотелиоцит, 2 – астроцит, 3 – базальная мембрана, 4 – митохондрия, 5 – микроглия, 6 – нейрон, 7 – перицит.

Для более четкого понимания роли каждого компонента нейро-сосудистой единицы в поддержании целостности ГЭБ, рассмотрим их более подробно.

Эндотелиальные клетки. Клетки сосудов головного мозга имеют специфические характеристики по сравнению с эндотелием других сосудов. В первую очередь, эндотелий ГЭБ не имеет фенестр. Клетки эндотелия плотно связаны между собой, что обуславливает большую ограничительную способность барьера. Во-вторых, благодаря наличию плотных контактов эндотелий имеет высокое электрическое сопротивление, ограничивая парацеллюлярный поток через барьер. Ещё одной особенностью эндотелиальных клеток ГЭБ является меньшее количество эндоцитарных везикул, что ограничивает трансцеллюлярный поток веществ через ГЭБ посредством пиноцитоза. Поскольку приток веществ через ГЭБ строго ограничен, для доставки большинства веществ в головной мозг необходимы специальные транспортные системы, которые находятся в эндотелии ГЭБ, что также отличает его от эндотелия периферических сосудов [52].

Плотные соединения. Плотные соединения – наиболее важные структуры ГЭБ, ограничивающие парацеллюлярный поток гидрофильных веществ из крови в мозг [17, 50]. Плотные соединения состоят из трансмембранных белков, таких как окклюдины (OcIns) и клаудины (Cldns), и белками адгезии, связанных внутриклеточно с актиновы-

ми филаментами посредством вспомогательных цитоплазматических белков, таких как zona occludens (ZO-1, ZO-2 и ZO-3), цингулин и другие [17, 35] (рис. 2.3).

Окклюдин – первый идентифицированный трансмембранный белок плотных соединений. Своим С-концом окклюдин связывается с актином. Считается, что именно окклюдин играет важную роль в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера [7]. Усечение С-конца окклюдина приводит к снижению электрического сопротивления эндотелия, соответственно, приводит к снижению его барьерной функции [21].

Клаудины – семейство из 24 белков. Как и окклюдин, клаудины имеют четыре трансмембранных домена, две внеклеточные петли и короткий карбоксильный внутриклеточный хвост [54]. Подобно окклюдину, клаудин связывается с цитоплазматическим белком zonula occludens (ZO) через их С-конец. В эндотелии головного мозга находятся белки Claudin-1, -2, -3, -5, -11, -12. Одну из ключевых ролей в формировании плотных соединений играет Claudin-5, повышенная экспрессия которого способна уменьшать проницаемость ГЭБ [4].

Белки адгезии (JAM) принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов, участвующих в поддержании целостности плотных соединений. Свою функцию они реализуют путем связывания с цитоплазматическими белками AF6 и ZO-1.

Цитоплазматические белки. ZO-1 – принадлежит к семейству мембраносвязанных гуанилаткиназ. ZO-1 связывается с нитями актина через С-конец, служа своеобразными «мостом» между трансмембранными белками и цитоскелета. Это взаимодействие играет ключевую роль в формировании плотных соединений и поддержании барьерной функции ГЭБ [25].

Афадин (AF6) – белок, который содержит один домен PDZ, два Ras-связывающих домена и области гомологии с кинезином и миозином V [54]. AF-6 связан с ZO-1 через два Ras-ассоциирующих домена. Разрушение комплекса ZO-1 / AF-6 может быть критическим в модуляции плотных соединений [25].

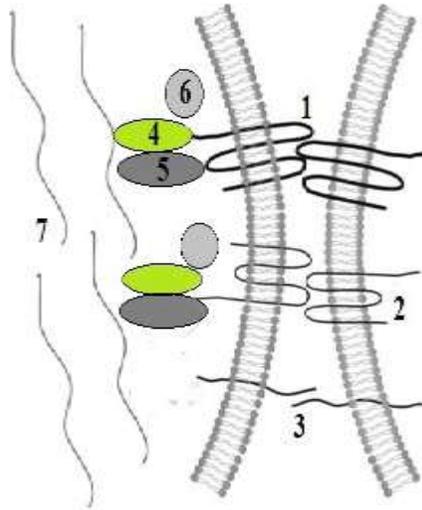


Рис. 2.3. Строение плотных соединений эндотелия ГЭБ: 1 – окклюдин, 2 – клаудин-5, 3 – белок адгезии, 4 – белок ZO-1, 5 – белок ZO-2, 6 – афадин (AF6), 7 – актин

Астроциты. Астроциты также играют ключевую роль в формировании и поддержании целостности ГЭБ. Отростки астроцитов непосредственно контактируют с эндо-

телиальными клетками сосудов головного мозга. Они образуют водный канал аквапорин 4 (AQP4) и Kir4.1K+, через который происходит регулировка водного и ионного обмена ГЭБ [52]. Астроциты также могут регулировать экспрессию и поляризованное расположение транспортеров ГЭБ, таких как Р-гликопротеин [49] и GLUT1 [33] и специализированных ферментных систем, таких как g-глутамилтранспептидаза (g-GTP). Влияние астроцитов на эндотелий проявляется также в секреции специальных сигнальных молекул, таких как цитокины, например, IL-6 [25].

Перициты. Покрывая эндотелиальные клетки, перициты играют важную роль в регуляции капиллярного кровотока [24]. Опосредованное перицитами сокращение и расширение капилляров наблюдается как *in vivo*, так и *ex vivo* [23, 32]. Перициты гематоэнцефалического барьера, также, регулируют параклеточный поток между клетками и трансэндотелиальный транспорт жидкости, поддерживают оптимальный химический состав окружающей микроокружающей среды и защищают эндотелиальные клетки от потенциальных вредных веществ [60]. Кроме того, они активно участвуют в иммунных реакциях. В результате воздействия воспалительных стимулов перициты высвобождают медиаторы воспаления, включая IL-1 β , IL-6, CCL2 и матричные металлопротеиназы (MMP2 / 9) [34, 38]. Кроме того, перициты гематоэнцефалического барьера контролируют адгезию и трансмиграцию лейкоцитов в ЦНС [40] и могут выполнять макрофагоподобные действия для очистки ЦНС от продуктов обмена [41]. Дисфункция или потеря перицитов приводит к разрушению гематоэнцефалического барьера [10].

Микроглия. Микроглия представляет собой первичные иммунные клетки, расположенные во всех отделах ЦНС. Она активируется при патологических состояниях, что приводит к повышению продукции нейротоксических провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота и фактор некроза опухоли (TNF- α), что приводит к повреждению и гибели нейронов [55]. Кроме того, на эндотелии ГЭБ имеется специфический для TNF- α toll-like рецептор, позволяющий ему свободно проникать через ГЭБ в условиях системного воспаления. Подобные рецепторы имеются также для IL-1 β , IL-6 [1, 5].

Помимо иммунной функции микроглия также участвует в экспрессии некоторых транспортеров ГЭБ, таких как P-gp, Vcsp, Mrp-4 и Mrp-5. При этом, патологические состояния могут нарушать экспрессию этих белков. Так, например, в эксперименте *in vitro* было выявлено, что обработка микроглии липополисахаридом (LPS) может снижать экспрессию таких транспортеров, как P-gp, Vcsp, Mrp2, Mrp4 и Mrp5 [30]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что микроглия непосредственно влияет на транспорт веществ через ГЭБ.

Нейроны. Поскольку головной мозг – это сложный высокоспециализированный орган с огромными метаболическими потребностями, то его функционирование напрямую зависит от его кровоснабжения. Благодаря тесному взаимодействию нейронов головного мозга непосредственно с эндотелием сосудов, кровоснабжающих его, мозг обладает высокой степенью саморегуляции. Различные патологически со стояния могут непосредственно влиять на функцию ГЭБ. Например, в эксперименте на мышах с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) было выявлено, что стимуляция блуждающего нерва непосредственно после травмы вызывает снижение проницаемости ГЭБ для декстранов по сравнению с группой, которой стимуляция не проводилась [57].

Кроме того, многие факторы, модулирующие рост нейронов, способны влиять на проницаемость ГЭБ. Например, фактор роста эндотелия (VEGF), поддерживающий рост и миграцию нейронов развивающейся ЦНС, активируется в условиях гипоксии и повышает проницаемость ГЭБ [47, 48].

Транспорт веществ через гематоэнцефалический барьер

Учитывая всё вышеизложенное, гематоэнцефалический барьер представляет собой сложную структуру, жестко разграничивающую ЦНС от внутренней среды организма. Как уже было сказано, ГЭБ это, в первую очередь, механическая преграда на пути доставки веществ из крови в мозг. Способность веществ проникать через барьер ограничена как физическими, так и химическими свойствами веществ. Только 2% веществ способны проникать через плотные контакты ГЭБ. Также, на проницаемость ГЭБ имеет значения липофильность/гидрофильность вещества. Очевидно, что такая сложная структура ГЭБ необходима для защиты ЦНС. Однако, наряду с этим, сложность транспортировки веществ через ГЭБ представляет собой огромную проблему со стороны доставки лекарственных веществ в головной мозг для лечения различных патологических состояний.

Знания механизмов, благодаря которым вещества поступают в мозг и обратно необходимы нам для создания условий для лечения патологий ЦНС. В то же время, эти знания нам необходимы для предотвращения нерационального подбора дозы препаратов и предотвращения развития когнитивных нарушений на фоне их передозировки.

По последним данным известны следующие виды транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер (рис. 2.4):

Простая пассивная диффузия – происходит без затрат энергии, когда вещества перемещаются через барьер по градиенту концентрации. В ГЭБ *парацеллюлярный транспорт* посредством пассивной диффузии строго ограничен наличием плотных контактов. То есть, в нормальных условиях лишь малая часть гидрофильных молекул может проникать через барьер посредством парацеллюлярного транспорта [31, 56].

Трансцеллюлярный транспорт посредством простой пассивной диффузии также ограничен. Размер вещества не должен превышать 400Да, однако в отличие от парацеллюлярного транспорта здесь вещества должны обладать высокой липофильностью [59].

Облегченная диффузия – движение веществ через барьер по градиенту концентрации с помощью специальных транспортных белков. Доступность этих вспомогательных молекул ограничена, и насыщение транспортных белков требует достаточно высоких концентраций вещества [53].

Везикулярный транспорт, или транцитоз – транспорт, при котором вещества перемещаются через барьер с помощью везикул, образованных внутри барьера [53, 58]. Как уже упоминалось ранее, везикулярный транспорт в ГЭБ менее развит, по сравнению с другими капиллярами организма, однако здесь он занимает одно из ведущих значений. Существует 3 вида транцитоза: пиноцитоз, адсорбционный транцитоз и рецептор-опосредованный транцитоз. Пиноцитоз, представляет собой энергозависимое поглощение везикулами растворенных в жидкости веществ [53]. Адсорбционный транцитоз зависит от заряда поглощаемых веществ. При этом положительно заряженные молекулы, такие как полимеры, катионные липиды, альбумин и наночастицы, неспецифически поглощаются отрицательно заряженными везикулами [26]. При рецептор-опосредованном транцитозе везикулы образуются после связывания молекул со специфическими рецепторами, которые затем транспортируются через барьер [26]. С помощью рецептор-опосредованного транспорта в мозг поступает глюкоза благодаря наличию большого количества рецепторов GLUT-1, расположенных на всем протяжении ГЭБ. Некоторые рецепторы, такие как рецепторы к инсулину, трансферину и липопротеинам способны экспрессироваться и индуцировать рецептор-опосредованный транспорт, тогда

как рецепторы к альбумину не экспрессируются [58]. В данный момент широко изучается применение инсулина, как переносчика лекарственных веществ через барьер.

Активный транспорт – транспорт, при котором вещества активно транспортируются в или из паренхимы мозга с помощью специфических транспортеров. Активные транспортеры – это мембранно-связанные белки, которые перемещают эндогенные соединения или экзогенные соединения (например, лекарства) через барьеры мозга. Данный вид транспорта благодаря использованию энергии может происходить против градиента концентрации [53]. Наиболее изученными среди них являются транспортеры оттока, такие как Р-гликопротеин (Р-рр), белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP) и белки, связанные с множественной лекарственной устойчивостью 1-9 (MRP-1-9) [51, 56].

Липосомальный транспорт, или клеточный транцитоз – одним из наиболее перспективных и широко изучаемых видов транспорта веществ через ГЭБ. Он заключается в придании веществу липофильных свойств, благодаря которым оно способно будет свободно преодолевать ГЭБ [15, 45].

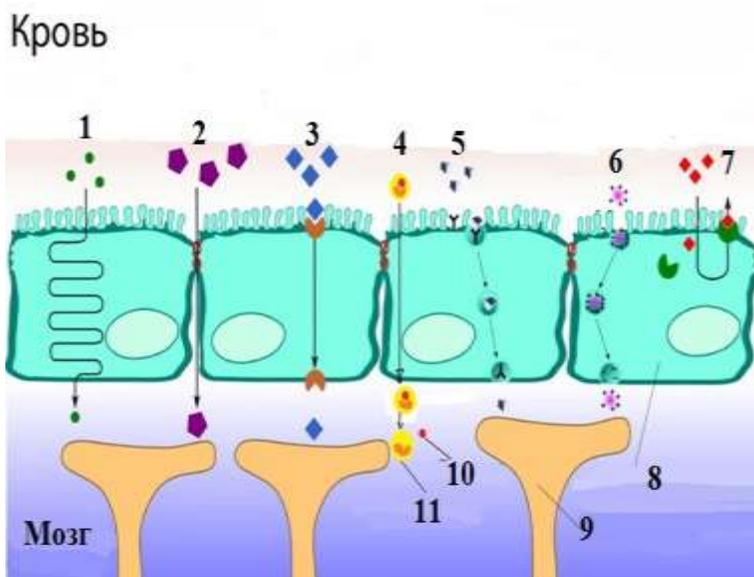


Рис. 2.4. Транспорт веществ через ГЭБ: 1 – трансцеллюлярный, 2 – парацеллюлярный, 3 – белок – переносчик, 4 – липосомальный транспорт (клеточный транцитоз), 5 – рецептор – опосредованный транцитоз, 6 – адсорбционный транцитоз, 7 – белок оттока, 8 – эндотелиоцит, 9 – астроцит, 10 – липосома, 11 – моноцит.

Подробно рассмотрев все известные на сегодняшний день транспортные системы ГЭБ, можно сделать вывод, что для определенных веществ барьера, как такового, не существует. То есть, он подобно «КПП» регулирует приток и отток веществ в головной мозг и из него. Как функционируют транспортные системы ГЭБ в нормальных условиях ясно. Однако, означает ли это, что при патологических состояниях как ЦНС, так и других систем организма, всё будет подчиняться этим же законам? Вероятнее всего, нет.

Проницаемость ГЭБ в условиях патологии

Как уже упоминалось выше, мозг обладает высокой степенью саморегуляции. При развитии того или иного патологического состояния мы должны учитывать, как изменится мозговой кровоток. Например, гипертоническая болезнь может уменьшать количество функционирующих капилляров, уменьшая тем самым локальный кровоток. Ишемия наоборот, будет увеличивать локальный кровоток и увеличивать потребления кислорода. Опухоли головного мозга способны увеличивать количество капилляров, однако способны локально уменьшать мозговой кровоток для получения питательных веществ.

Следующей мишенью ГЭБ при различных патологических состояниях являются плотные соединения. Нарушение их структуры и функции может происходить посредством нейровоспаления, а также за счет снижения экспрессии белков плотных соединений.

Мы рассмотрим несколько распространенных патологических состояний. Критерием выбора имеено этих патологий послужило то, что именно при них наиболее изучены изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Болезнь Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера – нейровоспалительное заболевание, при котором патологический белок амилоид-бета накапливается в паренхиме головного мозга и вызывает когнитивные нарушения. В условиях нейровоспаления повышается проницаемость ГЭБ путем активации нейтрофилов и продукции провоспалительных цитокинов. При болезни Альцгеймера наблюдается повышение IL-1, IL-6, TNF, под действием которых происходит активация матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Повышенная экспрессия MMP-9, в свою очередь, обуславливает деградацию белков внеклеточного матрикса и разрушению перицитов, что повышает проницаемость ГЭБ [36]. Также, у пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено повышение эндотелиальных внеклеточных везикул [42], что свидетельствует об усилении трансцитоза и делает ГЭБ более проницаемым. Кроме того, при болезни Альцгеймера было выявлено снижение уровней белков оттока, таких как Р-гликопротеина и LRP1, что в свою очередь приводило к накоплению токсических продуктов в паренхиме мозга, активируя перекисное окисление липидов и вызывая гибель нейронов [8]. Помимо этого, данная патология характеризуется снижением уровня переносчика глюкозы GLUT-1, нарушением метаболизма нейронов головного мозга, что в конечном итоге также приводит к гибели нейронов.

Рассеянный склероз. Ещё одно распространенное нейровоспалительное заболевание, при котором так же, как и при болезни Альцгеймера, повышается проницаемость ГЭБ. В первую очередь, это происходит посредством нейровоспаления. Также, при рассеянном склерозе нарушение функции ГЭБ связано с изменениями свойств цитоплазматических белков плотных соединений ZO-1, в результате чего, белки не выполняют свою функцию, тем самым увеличивая парацеллюлярный поток веществ через барьер [8].

Сахарный диабет. Сахарный диабет поражает все системы организма. Исключением не стал и головной мозг вместе с гематоэнцефалическим барьером. При сахарном диабете нарушение проницаемости ГЭБ может быть первичным и вторичным. В первом случае происходит повышение экспрессии фактора роста эндотелия VEGF, активация MMP-9 с нарушением экспрессии белков плотных соединений и разрушением перицитов. Вторичное нарушение функции ГЭБ связано с развитием инфекции и системного воспаления на фоне сниженного иммунитета при сахарном диабете. В этом случае происходит увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-1, IL-4 с активацией микроглии и повышением проницаемости ГЭБ [16].

Черепно-мозговая травма. При черепно-мозговой травме происходит прямое нарушение целостности сосудов головного мозга, а следовательно, и нарушение ГЭБ. При этом кровь вместе со всеми растворенными в ней веществами, в том числе и токсическими для головного мозга, попадает в паренхиму. В то же время, гемоглобин, находящийся в вышедших из сосудов эритроцитах активирует перекисное окисление липидов, что приводит к гибели нейронов. Однако, помимо этого в неповрежденных сосудах ГЭБ также скомпрометирован. Это связано с тем, что при ЧМТ наблюдается повышенная экспрессия MMP, VEGF, который, в свою очередь, снижает экспрессию цитоплазматического белка плотных соединений Claudin-5 [44].

Конечно, перечень рассмотренных патологий слишком невелик, однако, даже на основании вышеизложенного можно сделать вывод, что при различных патологических состояниях, сопровождающихся системной воспалительной реакцией, ГЭБ будет скомпрометирован. Вероятнее всего, воспаление будет не единственной причиной этого, однако делать окончательные выводы пока рано, поскольку этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Влияние препаратов для анестезии на проницаемость ГЭБ

Знание проницаемости барьера как в норме, так и при патологии, необходимо нам для правильного подбора доз препаратов. В условиях скомпрометированного ГЭБ из-за повышенной проницаемости вероятно ошибка передозировки лекарственных веществ. Однако, это не единственное, что необходимо принимать во внимание. Проведя литературный обзор, нами было выявлено, что многие лекарственные препараты (в нашем случае это препараты, применяемые в анестезиологии) способны модулировать проницаемость ГЭБ, причем, как в сторону повышения проницаемости, так и в сторону укрепления барьера.

В последнее время широко изучается вопрос развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Считается, что львиную долю в этом помимо операционного стресса играет неадекватная анестезия.

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) является одним из основных осложнений общей анестезии. Механизм развития ПОКД до сих пор остается неясен. Существует гипотеза, что ПОКД возникает в результате нейровоспаления [43], индуцированного непосредственно хирургическим вмешательством и действием общей анестезии на ЦНС. Нейровоспаление и микроглиальная активация вызывают и усиливают каскад сложных реакций, включающий иммуно-гормональную активацию, изменения микроциркуляции, активацию окислительных процессов в гиппокампе и, наконец, повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера, который способствует миграции макрофагов в паренхиму головного мозга [9, 11]. Этим обусловлен повышенный интерес к изучению влияния компонентов анестезиологического обеспечения на процесс нейровоспаления и механизм их действия на ГЭБ.

Как уже говорилось выше, нарушения проницаемости ГЭБ должны учитываться при подборе препаратов для анестезии, поскольку все они, в той или иной степени, также оказывают влияние на ГЭБ. Понимание этих механизмов позволит подобрать наиболее подходящие компоненты анестезии и минимизировать риск развития послеоперационных неврологических нарушений.

Все препараты для общей анестезии влияют на нейровоспаление. *Изофлюран* повышает уровень IL-1, вызывает деградацию белка плотных контактов Occludin и коллагена IV типа в эндотелии сосудов головного мозга, увеличивает HIF-1 α и VEGF [29], усугубляя тем самым проницаемость уже скомпрометированного ГЭБ. По наше-

му мнению, наиболее применимым ингаляционным анестетиком является *севофлюран*, так как в отличие от изофлурана, он снижает экспрессию VEGF в поврежденном головном мозге в условиях реперфузии [46]. Однако *севофлюран* увеличивает уровень IL-6 и TNF- α в нервной ткани и в крови, потому его применение не желательно при нейровоспалительных заболеваниях. Также, в условиях нейровоспаления не рекомендована *пропофол-фентаниловая анестезия* из-за повышения уровней IL-6 и IL-8 [20]. Однако, наряду с этим, *пропофол* снижает отек за счет ингибирования экспрессии MMP-9 [2222]. Уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-4 снижался под действием *тиопентала*, что позволяет применять его при нейровоспалительных заболеваниях.

Как мы можем заметить, все препараты обладают как положительными, так и отрицательными свойствами относительно проницаемости ГЭБ, потому только комбинирование этих препаратов позволит решить проблему повышенной проницаемости ГЭБ и минимизировать их токсическое действие на ЦНС.

«Слабое место» ГЭБ

По данным обзора литературы, на проницаемость ГЭБ влияют различные факторы. То есть, зная это мы можем модулировать проницаемость, что наиболее актуально в условиях скомпрометированного ГЭБ. Однако, вспомним о том, что в нашей ЦНС имеются области, где барьер и вовсе отсутствует. Как быть с ними? К ним относятся: нейрогипофиз, промежуточная доля гипофиза, эпифиз, медианное возвышение гипоталамуса, сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган, субкомиссуральный орган, область Пострема (рис 2.5). Это так называемые циркумвентрикулярные органы [6]. Своё название они получили благодаря расположению вокруг желудочковой системы головного мозга.

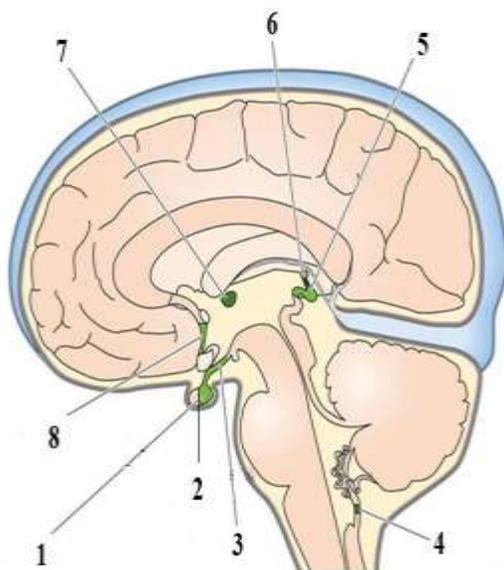


Рис. 2.5. Циркумвентрикулярные органы: 1 – нейрогипофиз, 2 – промежуточная доля гипофиза, 3 – медианное возвышение, 4 – область Пострема, 5 – эпифиз, 6 – субкомиссуральный орган, 7 – субфорникальный орган, 8 – сосудистый орган терминальной пластинки.

В этих местах ГЭБ отсутствует, в результате чего нейроны, расположенные в органах желудочка, могут непосредственно определять концентрации различных соединений, особенно пептидных гормонов, в кровотоке без необходимости в специализированных транспортных системах. В свою очередь эти органы подразделяются на сенсорные и секреторные. К сенсорным органам относятся:

Область Пострема, или рвотный центр: участок триггерной зоны хеморецепторов для рвоты, направляет основные и второстепенные эфференты в участки мозга, участвующие в вегетативном контроле сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Субфорнальный орган: участвует в осморегуляции, регуляции сердечно-сосудистой системы и энергетическом гомеостазе.

Сосудистый орган терминальной пластинки: отвечает за гомеостатическое сохранение осмолярности.

К секреторным органам относятся:

Субкомиссурный орган (SCO): секреция гликопротеина SCO-спондина, участвует в осморегуляции и детоксикации цереброспинальной жидкости.

Нейрогипофиз: служит резервуаром для вазопрессина (АДГ) и окситоцина, вырабатываемых в гипоталамусе.

Эпифиз: участвует в синхронизации функций организма с фотопериодом, продуцирует мелатонин.

Медианное возвышение: транспортирует рилизинг – гормоны из гипоталамуса в аденогипофиз.

Расположение циркумвентрикулярных органов на границе раздела паренхимы мозга, крови и цереброспинальной жидкости, указывает на наличие взаимодействия между этими компонентами. Ключевым звеном в этом взаимодействии является хориоидное сплетение. По данным некоторых авторов оно также относится к циркумвентрикулярным органам [28], но ввиду отсутствия в его строении нейронов, сплетение к ним всё же не относится [18]. Эндотелий хориоидного сплетения, подобно ГЭБ, прочно связан между собой и отделяет его от желудочков мозга. Однако, мозговые капилляры здесь месте имеют фенестры и могут служить входными воротами в мозг. Эта структура иначе называется гематоликворным барьером (рис. 2.6).

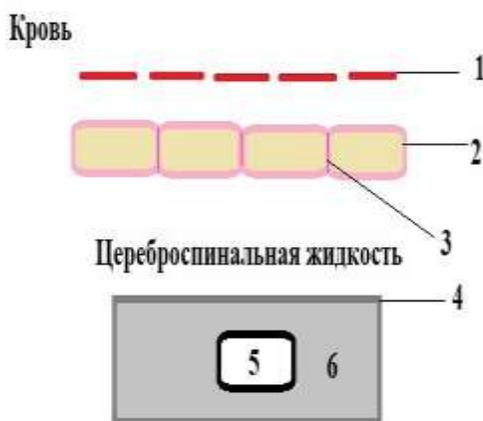


Рис. 2.6. Строение гематоликворного барьера: 1 – фенестрированный эндотелий мозговых капилляров, 2 – эндотелий хориоидного сплетения, 3 – плотные соединения, 4 – эпэндима, 5 – нейрон, 6 – межклеточная жидкость.

На примере вируса лимфоцитарного хориоменингита было выявлено, что в первую очередь происходит инфицирование клеток эпендимы и эндотелиальных клеток хориоидного сплетения, а затем происходит инфильтрация менингеальных оболочек и хориоидного сплетения Т-клетками [27, 33]. Поскольку, в этом месте мозговые капилляры не имеют ГЭБ, то Т-клетки проникают в периваскулярные пространства белого вещества с последующим развитием нейровоспаления. Следовательно, можно сделать вывод, что инфекционные агенты (в данном случае вирусы) способны преодолевать барьеры эпендимы, а также гематоликворный барьер, и проникать непосредственно в ткани головного мозга. Что касается бактериальных и паразитарных инфекций, то здесь нет однозначного ответа. В эксперименте с трипаносомами было выявлено, что нацеленные на циркумвентрикулярные органы трипаносомы не пересекли плотные соединения эндотелиального барьера хориоидного сплетения. Однако, наблюдалась местная воспалительная реакция с экспрессией TNF-alpha, и IL-1 β [12, 19]. В любом случае, данный вопрос требует дальнейшего изучения. Несмотря на то, что паразиты сами по себе не пересекли гематоликворный барьер, нельзя однозначно сказать, что барьер в состоянии защитить паренхиму головного мозга в месте, где он является единственной преградой для них. В первую очередь, это связано с тем, что на данный момент до конца неизвестно влияние иммунных механизмов на целостность гематоликворного барьера. Можно лишь предположить, что эта взаимосвязь имеет подобные черты с ГЭБ. Однако, для окончательного ответа необходимо тщательное изучение гематоликворного барьера и факторов, влияющих на его проницаемость.

Итак, подытожив всё вышесказанное, можно сделать вывод, что проницаемость ГЭБ может изменяться под воздействием различных факторов. Многие патологические состояния характеризуются повышенной проницаемостью ГЭБ. На проницаемость, также, влияют различные лекарственные препараты. Благодаря этому, с помощью различных комбинаций препаратов можно модулировать проницаемость как нормально функционирующего, так и уже скомпрометированного ГЭБ. Потенциально опасными могут быть «слабые места» ГЭБ, или область так называемых циркумвентрикулярных органов. Основной защитной структурой в данной области является гематоликворный барьер, который, на сегодняшний день, менее изучен по сравнению с ГЭБ. Необходимо его более детальное изучение, так как, возможно, именно он может стать ключом к областям мозга, защищенным ГЭБ.

РАЗДЕЛ III

СЕДАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ, С ПОЗИЦИЙ ХРОНОФИЗИОЛОГИИ

Циркадные ритмы и седация в отделении интенсивной терапии (ОИТ)

Последние несколько лет стали знаменательными для исследований в области сна и циркадного ритма. Примечательно, что Нобелевская премия 2017 года в области физиологии и медицины была присуждена Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг (Jeffrey Hall, Michael Rosbash, Michael Young) за их открытие генетических механизмов, которые генерируют циркадные ритмы. Последующие открытия касались центральной роли сна и циркадных ритмов, повсеместности молекулярных циркадных часов в организме, и их фундаментальной роли в регуляции клеточных функций. Параллельный рост нейродегенеративных и кардио-метаболических расстройств представляют собой серьезную проблему здравоохранения. Все больше доказательств того, что нарушения сна и циркадного ритма – это не просто последствия болезни, а самостоятельная нозологическая единица, играющая роль в развитии и экспрессии нейродегенеративных и кардиометаболических расстройств. Например, выявлена дополнительная информация о механизмах, лежащих в основе связи между сном и болезнью Альцгеймера [194], согласно которой, лица с прогрессирующей болезнью Альцгеймера предъявляют жалобы на неадекватный ночной сон и дневную сонливость, что укрепляет концепцию сна, как раннего биомаркера нейродегенерации. Основная идея проводимых исследований состоит в том, что ранние вмешательства по улучшению качества сна, особенно медленного сна, могут ослабить прогрессирование заболевания и будут потенциальной терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера [216, 227]. Проблемы со сном и чрезмерная сонливость также часто встречается и при болезни Паркинсона [127].

В конце 2016 года Американская ассоциация кардиологов опубликовала выводы о связи продолжительности и качества сна с кардиометаболическими нарушениями [214] и повышением риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний (факторы риска для инсульта и когнитивных нарушений).

В 2017 году в нескольких публикациях исследовались сон и здоровье во время беременности. Например, в одной из них авторы обнаружили, что короткая продолжительность сна и поздняя середина сна, были связаны с риском развития гестационного диабета [183, 214].

Реаниматология стремится поддерживать гомеостаз у пациентов, перенесших экстремальный – не физиологический стресс, который они уже не в состоянии компенсировать самостоятельно. С этой целью, мы стремимся поддерживать физиологические показатели в пределах параметров, которые мы надеемся, будут способствовать оптимальной функции клеток и вести к выживанию, меняя наши задачи по мере изменения ситуации. Тем не менее, один из основополагающих аспектов жизни не удалось сделать частью концепции интенсивной терапии: речь идет о врожденной ритмичности биологических функций.

Мы все инстинктивно понимаем суточный характер нашего собственного поведения на протяжении 24-часового периода. Мы признаем, что существует физический и психологический дискомфорт, связанный со сменой часовых поясов или работой в

ночную смену, но мы уделяем мало внимания факту влияния этих ритмов на больных, которых мы лечим. Большинство биологических механизмов изменяется в зависимости от циркадного ритма. Сохранение циркадных ритмов обуславливает выживание, путем временного разделения разнонаправленных процессов, таких как кормление и физическая активность, сон и бодрствование. Во время сильного стресса, связанного с критическим состоянием, пациенты особенно уязвимы в нарушении функции клеток в результате изменения циркадного ритма. Интенсивная терапия традиционно отражает «нормализацию» физиологических показателей, несмотря на ограниченную доказательную базу [133, 164], но сохранение физиологии циркадного цикла не является частью рутинной клинической практики. Возможно, что пренебрежение учета влияния циркадного ритма может объяснять отсутствие успеха в большинстве рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Регуляция здорового циркадного ритма может и должна стать мишенью для реаниматологии [93].

Каждая клетка организма имеет собственные циркадные часы. Клеточный циркадный ритм регулируется с помощью молекулярной сети транскрипции, при этом один цикл примерно равен 24 ч [152] и регулируется гетеродинамическим транскрипционным фактором (ARNT-like1 (BMAL1) известным, как CLOCK/BMAL1) [181, 223]. Это напрямую влияет на большинство биологических процессов, в конечном счете, формируя измеримые показатели, такие как температура тела, активность мозга, сердечно-сосудистые и дыхательные функции, свертывание и иммунитет [91]. Так называемые, центральные часы находятся в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (SCN), периферические часы практически во всех периферических клетках и тканях. Скоординированная интеграция центральных и периферических молекулярных часов гарантирует, что функции клеток в различных тканях происходят в соответствующее время дня. Центральные часы в SCN выполняют ключевую роль в этом, интегрируя входящий сигнал от внешних импульсов, известных как «Zeitgeber – таймер или секундомер», для синхронизации с планетарными изменениями цикла день/ночь. В то время как свет, воспринимаемый глазами, является сигналом для «таймера» – для ежедневного сброса часов (фотонастройка), другие подсказки включают в себя температуру, кормление, физическую деятельность и социальное взаимодействие. В свою очередь, SCN поддерживает синхронность периферических часов посредством гуморальных и нервных стимулов [236].

Организация ритмов в процессе эволюции функций является одним из ведущих механизмов приспособления органической природы к неорганической среде. Наибольшее распространение получило деление биоритмов в зависимости от их периода (частоты). Крупнейший специалист в области хронобиологии Халберг [136], еще в 1969 году разделил ритмические процессы, происходящие в организме человека, на три основные группы:

- 1) ритмы высокой частоты с периодом до 0,5 ч;
- 2) ритмы средней частоты с периодом 0,5 ч – 6 дней, куда входят ультрадианный ритм (период 0,5 – 20 ч), циркадный (период 20-28 ч), инфрадианный (период 28 ч – 6 дней);
- 3) ритмы низкой частоты, включающие цирко-септанный (недельный) ритм, цирко-вигинтанный (20 дневный); цирко-тригинтанный ритм (лунный) с периодом около 30 дней и циркадный (годовой) ритм.

Внимание исследователей – биологов и клиницистов привлекают в большей мере циркадные (суточные) ритмы, хотя приводятся отдельные клинические случаи изучения сезонных, месячных, недельных ритмов, в частности при анализе возникновения инсультов [64].

Циркадному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности, а мелатонин и серотонин обеспечивают организацию суточного биоритма физиологических функций организма. В отдельных клинических исследованиях показано, что у пациентов в отделениях интенсивной терапии извращается циркадный ритм артериального давления, измеренный инвазивным способом: ночью артериальное давление повышается, а днем – снижается, тогда, как у здоровых лиц наблюдается обратная закономерность [192].

Искажение циркадных ритмов ассоциируется с нарушениями кислородно-энергетического обмена и увеличением числа развития интраоперационных сердечно-сосудистых и респираторных осложнений [47, 48]. Изменение режима освещенности у подопытных крыс приводит к снижению запоминания места нахождения открытой платформы, а назначение им мелатонина в виде препарата «Мелаксен» улучшает показатели запоминания [5].

Длительное – более трех суток – пребывание больных в отделении реанимации сопровождается у пациентов нарушением ритма «день-ночь» за счет искусственного освещения, постоянного шумового раздражителя [56]. Также использование светодиодных осветителей в отделениях реанимации снижает уровень секреции мелатонина [14], что может являться одной из важных причин нарушений сна в ночное время у больных, находящихся в отделении реанимации [56, 170]. Авторы постулируют, что искусственное возмещение мелатонина может способствовать улучшению нарушений сна и, возможно, внесет вклад в уменьшение вторичных нарушений мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. Также показано, что частота возникновения ишемического инсульта приходится на ранние утренние часы, а гипертензивных кризов и геморрагического инсульта – на ночные часы, что может быть связано с нарушением ритма синтеза серотонина и мелатонина [39].

Внезапные изменения окружающей среды приводят к изменению клеточных ритмов, которые временно не соответствуют требованиям, предъявляемым к окружающей среде (внешняя десинхронизация). Этот фазовый сдвиг воспринимается как смена часовых поясов, и занимает около 1 дня для адаптации [203]. Циркадные нарушения ритма могут быть генетически – обусловленными или приобретенными, и их влияние простирается далеко за пределами симптомов «смены часовых поясов» (табл. 3.1). Хронические нарушения циркадного ритма связаны с развитием нарушения обмена веществ, ожирения, диабета, сердечнососудистых заболеваний и рака [155, 217, 218, 240].

Таблица 3.1

Последствия десинхронизации циркадных ритмов у больных в критическом состоянии

Десинхронизация циркадных ритмов	Клинические проявления
Инверсия цикла «сон-бодрствование»	Потеря сна [96] Делирий [215] Плохая реабилитация [237]
Отсутствие перерыва в кормлении в ночное время	Нарушение толерантности к глюкозе [161] Дислипидемия [86] Метаболические нарушения [91]
Инвазивные вмешательства в ночное время	Ухудшение заживления ран [104]

Пациенты же в критическом состоянии наиболее подвержены циркадным нарушениям за счет рассинхронизации, в связи с общей потерей сенсорных сигналов в отделении интенсивной терапии, и/или патологии, влияющей на периферический часовой механизм на клеточном уровне. Это может приводить к воспалительной реакции, связанной с аномальной секрецией мелатонина [143]. Клинические последствия этого аспекта критического состояния – два сложных и взаимосвязанных явления, характеризующиеся нарушением формулы сна и развитием делирия [73, 79, 190].

Нарушенный сон – это не только проявление циркадной дистимии, а и дальнейший беспорядок в периферических часах [148], который создает «порочный круг» для срыва адаптации. Из многих последствий нарушения сна, нарушения в иммунной системе имеют наиболее очевидные последствия для восстановления пациентов в ОИТ [121]. Кроме этого, стало очевидным, что делирий, является независимым фактором повышения уровня летальности у пациентов в отделении интенсивной терапии [107, 197] и является одним из клинических проявлений нарушения циркадного ритма. По данным Dessar A.M. и соавт., 2015, выявлено, что развитие делирия у пациентов в реанимации связано со снижением пиковой амплитуды метаболита мелатонина (6-сульфатоксимелатонина) в моче [102].

Таким образом, циркадные нарушения и нарушения сна нередко предшествует делирию, что свидетельствует о возможной причинно-следственной связи [116]. Многие эффекты расстройств циркадного ритма, возможно, не являются клинически выраженными, но помимо явных симптомов нарушения формулы сна, мы видим различные последствия в развитии когнитивных нарушений. Например, митохондриальное окислительное фосфорилирование напрямую зависит от циркадных ритмов [90, 166], нарушение которых может привести к нарушению клеточной энергетики нейроцитов, в частности. У пациентов с сепсисом, у которых клеточная биоэнергетика уже нарушена [77], такой гипнотик, как, например, пропофол, подавляет митохондриальное дыхание [206].

Таким образом, правильная «установка» периферических и центральных часов, должна быть новой целью в интенсивной терапии. Первым шагом является выявление и устранение модифицируемых факторов риска, связанных с нарушением циркадных ритмов у больных в отделении реанимации (табл. 3.2), и реализации стратегий для предотвращения их нарушения [93].

В отделении реанимации, обычный график настройки «Zeitgebers» нарушается. Во внешнем мире, различия между светом и тьмой колеблется от 0,0001 ЛК в безлунную ночь, 0,25 ЛК в полнолуние, 1000 ЛК в самый пасмурный день и 130000 ЛК в яркий солнечный свет.

Таблица 3.2

Хронобиологические подходы к сохранению циркадных ритмов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по McKenna et al. 2018 [93]

Zeitgeber (таймер, секундомер)	Идеальные условия в ОРИТ
Освещение	<ul style="list-style-type: none"> • Свет в дневные часы (> 1000 ЛК); • Минимизация освещения в ночное время (< 1 ЛК); • Маски для глаз в ночное время.
Кормление	<ul style="list-style-type: none"> • Периодическое кормление в дневное время выравнивается к привычному времени приема пищи (обязательно анамнез); • Избегать непрерывного и ночного кормления.

Zeitgeber (таймер, секундомер)	Идеальные условия в ОРИТ
Температура	• Окружающая среда теплее днем и холоднее ночью.
Реабилитация (упражнения)	• В одно и то же время каждый день; • Учитывать хронотип пациента при планировании расписания.
Шум	• Снизить уровень шума в ночное время; • Использовать «беруши» ночью.
Медицинские и медсестринские вмешательства	• Минимизировать ночью любые вмешательства; • Для некурящих пациентов под седацией, позволять спать по их естественному расписанию.
Успокоительные препараты	• Минимизировать использование постоянной седации; • Рассмотреть мелатонин (до 5 мг) в 21.00 ч. с целью помощи в циркадной «консервации сна»; • При возможности, лекарственную седацию следует проводить минимально, изменяя циркадные ритмы.

В ночное время, искусственный свет окружает пациентов. Это – свет из комнат и коридоров, блики от мониторов и фонариков для оценки реакции зрачка [69]. В течение дня в помещении освещенность редко достигает освещенности как во внешней среде, даже в пасмурный день (имеются в виду лампы дневного света – 158 ЛК) [69].

Чрезмерная же освещенность в ночное время подавляет высвобождение мелатонина, ключевой молекулы организации циркадной ритмичности [158], с развитием десинхронизации на клеточном уровне [158]. Использование цикла день/ночь, например, в неонатальном отделении интенсивной терапии, приводит к ускоренному увеличению массы тела и сокращает период восстановления у недоношенных детей [72]. Таким образом, в ОРИТ должны стремиться подражать нормальной дневной освещенности с большими окнами, достаточном искусственном освещении и использовать голубой свет [138].

В недавнем обзоре, обобщены данные ряда рандомизированных контролируемых исследований, согласно которым, утренняя яркая световая терапия уменьшает процент развития делирия и улучшает сон у пациентов, находящихся в критическом состоянии [184]. В тоже время, выявлено, что световая терапия, проводимая у пациентов «под седацией» не снижает частоту делирия [112]. Использование света и мониторов, которые излучают красный, а не синий свет в ночное время может ингибировать секрецию мелатонина [230].

Чрезмерный ночной шум также приводит к депривации сна [238]. Уменьшение шума может быть достигнуто путем модификации поведения персонала и использования беруш у пациентов [219]. У пациентов в критическом состоянии, другие раздражители, такие как, автоматическое неинвазивное измерение артериального давления, физикальное обследование, повороты и обмывание, по возможности, должны быть согласованы с периодами сна и бодрствования, максимально поддерживая индивидуальный хроноритм [224].

Потребление пищи является, пожалуй, самым мощным «Zeitgeber» для периферических часов. Большинство млекопитающих не едят на ночь и ночью, и вступают в период естественного голодания, во время которого они переходят на использование преимущественно глюкозы как источника топлива для кетоновых тел [161]. Ограничение времени кормления – вмешательство, которое оказывает огромное влияние на

регуляцию циркадного ритма и может стать мощным инструментом в профилактике метаболических расстройств [228, 229]. Кроме того выявлено, что кроме метаболических нарушений, проявлением двунаправленных циркадных отношений, является нарушение микробиоценоза кишечника [204], при несовпадении его ритма с циркадным ритмом хозяина, что приводит к развитию и прогрессированию кишечных инфекций. Недавним и красноречивым заключением является то, что обеспечение непрерывного поступления протеина или добавление аминокислоты ограничивает синтез белка в скелетных мышцах, в то время как прерывистое кормление способствует анаболизму, из чего делается заключение о том, что: «непрерывное кормление в зонд не физиологично и скорее вредно, и должно быть запрещено» [168].

Потеря дневной физической активности может быть абсолютной у пациентов в тяжелых критических состояниях, как результат плановой седации, паралича, мышечной слабости, полинейропатии или миопатии. Поза у пациентов в ОИТ, как правило, лежа, а не вертикально, в течение большей части дня. Существует хронобиологический аргумент для включения в интенсивную терапию ранней мобилизации пациента, даже пассивно, за счет физиотерапевтических процедур, но во время, релевантное для данного пациента. Некоторые исследователи предположили, что ранняя мобилизация может быть предложена в качестве важнейшего компонента любой стратегии по снижению делирия в критическом состоянии [142].

Наиболее перспективным является изучение индивидуального хронотипа (путем сбора анамнеза у родственников) с точки зрения выведения пациентов из комы, путем достижения в сознании пациентов момента «подъема» – как фактора выхода из комы.

Объем литературы, посвященной анализу последствий нарушения циркадных ритмов у пациентов в критическом состоянии и их коррекции невелико. Перспективным является контроль циркадных ритмов с помощью биомаркеров, в частности мелатонина в сыворотке крови [100], кортизола [191], мочевых метаболитов мелатонина [74] и контроль за температурой тела и темпом диуреза [182].

Таким образом, найти оптимальный инструмент для мониторинга больных в критическом состоянии, остается одним из ключевых для научно-технического прогресса в этой области.

Фармакодинамика и фармакокинетика показывают, что циркадные колебания являются предсказуемыми [102]. Оптимизация времени приема препаратов с узким терапевтическим индексом и значительным суточным колебанием, таких как антибиотики, стероиды и антикоагулянты, может привести к значительному клиническому эффекту и минимизации токсичности [132].

Наша защита от травм и сопровождающие стресс-реакции также зависят от времени суток. Недавно сообщалось о том, что элективные операции на сердце, проведенные во второй половине дня были связаны с улучшением результатов лечения пациентов, авторы, связывают этот факт с изменением колебательной экспрессии генов ядерных рецепторов Rev-Erbalpha [103]. Время суток, также является фактором, который был вовлечен в эффективность заживления ран у больных с ожогами. Если основное лечение и помощь оказывались в течение светового дня, то положительные результаты проявлялись на 60% быстрее, чем у тех пациентов, которые были оперированы в ночное время, что может быть объяснено временным паттерном активности фибробластов [89].

Таким образом, резюмируя данные проведенного литературного обзора, становится ясно, что возможность влияния на циркадные ритмы человека (вернее, подражание им) характеризует потенциальные возможности для персонализации интенсивной терапии. Актуальным является разработка методик седации в ОИТ, оптимизация времени проведения медицинских манипуляций.

Седативная терапия у критических больных или «спокойный, сознательный и сотрудничающий» пациент в реанимации – как стратегия фармакологической регуляции циркадного ритма

Контроль боли, возбуждения и предупреждение развития делирия – это ключевые моменты в лечении пациента в отделении реанимации [95]. В настоящее время в комплексе проведения интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, наряду с поддержанием важнейших витальных функций организма, важное место занимает адекватная седация [21]. По определению Всемирной Федерации анестезиологов (1999) – седация – это комплекс медикаментозных и не медикаментозных средств, предназначенный обеспечить физический и психический комфорт пациента и облегчить технику ухода в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Цели проведения седации в отделениях реанимации и ИТ [46]:

- Улучшить комфорт и безопасность пациента, и его окружения;
- Обеспечить реализацию диагностических и лечебных действий в оптимальных комфортных и безопасных для пациента условиях;
- Улучшить состояние пациента и устранить последствия, связанные с определенной патологией.

На фоне адекватной анальгезии, седативные препараты, обычно вводимые путем непрерывной внутривенной инфузии, обеспечивают комфорт и позволяют проводить процедуры, являясь бесценным средством во время пребывания в реанимации. Однако они имеют ряд побочных эффектов [147, 200]. Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности [198]. В последнее время, например, выявлено, что введение седативных средств у тяжело больных пациентов ухудшает качество сна и само по себе ведет к развитию делирия, что связывают с нарушениями циркадного ритма [120, 188]. Делирий относится к наиболее часто встречающимся осложнениям у пациентов ОРИТ [146], и, как известно, связан с ухудшением исходов интенсивной терапии [21, 95, 225], более высокой смертностью [209], более длительным пребыванием на ИВЛ [102] и длительным временем пребывания в ОРИТ и стационаре [101].

Бензодиазепины являются «величайшими преступниками» для этой группы нарушений [162]. Такой вывод связан с тем, что бензодиазепины вызывают фазовый сдвиг «циркадных часов», в зависимости от времени суток, в которое их вводят [163], и, таким образом, эффект нарушения циркадного ритма может быть сведен к минимуму, например, путем введения препарата в «правильное время» дня по отношению к циркадной фазе пациента.

Практически каждому пациенту, который нуждается в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, показана управляемая седативная терапия, поскольку для отделения ОРИТ в целом характерно негативное воздействие окружающей среды на пациентов [21, 46, 195]. Специально проведенные исследования показали, что психо-эмоциональные реакции больных в ОРИТ могут оказать существенное влияние не только на скорость выздоровления, но и на конечный исход заболевания [83]. Выраженность психо-эмоциональных реакций у критических больных колеблется от чувства легкой тревоги до настоящих психозов и делирия, частота которых варьирует от 7% до 57% [46, 153].

Адекватная седация должна уменьшать выраженность стрессорных реакций и дискомфорта, обеспечивать защиту пациента во время инвазивных диагностических и лечебных мероприятий и, в конечном итоге – улучшать прогноз заболевания [42].

Недостаточная седация увеличивает риск самопроизвольной экстубации, удаления катетеров, дренажей и подвергают непосредственной опасности пациента и персонал отделения вследствие агрессивного поведения больного [95]. С другой стороны, чрезмерная седация создает риск депрессии дыхания, гипотонии, брадикардии, угнетения моторики ЖКТ, тромбозов глубоких вен, вследствие иммобилизации пациента, а также затрудняет оценку неврологического статуса пациентов [139].

Различают несколько уровней глубины седации [157]:

- Минимальная седация (анксиолизис) – состояние, при котором пациент бодрствует, сотрудничает с врачом, хотя интеллектуальные функции и координация могут быть затруднены;
- Умеренная седация – медикаментозная депрессия сознания, при которой пациенты реагируют на словесную или легкую тактильную стимуляцию, могут сотрудничать с медперсоналом. Спонтанное дыхание адекватно, гемодинамика не страдает;
- Глубокая седация – медикаментозная депрессия сознания в виде сна, при которой пациенты не могут быть легко пробуждены, но реагируют на повторную или болезненную стимуляцию. Возможны нарушения проходимости дыхательных путей из-за западения языка. Гемодинамика при этом не страдает.

Для более точной количественной оценки уровня седации были разработаны различные шкалы, из которых наиболее часто используются в отделениях реанимации и интенсивной терапии – шкала оценки степени седации Ramsay и Ричмондская шкала возбуждения-седации (RASS), шкала седации-возбуждения (SAS) [46, 147, 235]. Однако, все же упомянутые шкалы несут элемент определенной субъективности.

В последние годы субъективные методы оценки седации все менее удовлетворяют специалистов по интенсивной терапии, в связи с чем, разрабатываются объективные методы оценки седативной терапии.

Одним из таких методов объективной оценки глубины угнетения сознания является методика BIS-спектрального анализа [24, 32, 167]. BIS- индекс, рассчитываемый монитором по специальной программе, является по сути дела экспертной оценкой фиксируемой ЭЭГ и является эмпирически полученным показателем на основе обработки энцефалограммы (альфа- и бета-волны) как в спектральном, так и в биспектральном режимах на основании оценки сложного алгоритма и сравнения полученных результатов с хранящейся в мониторе базе [25]. Метод был предложен американской фирмой Aspect Medical Systems в начале 90-х годов прошлого столетия [213] и быстро приобрел популярность. BIS – индекс в числовом виде от 0 до 100 линейно отражает степень седации центральной нервной системы независимо от того, каким образом она индуцирована – естественным сном или медикаментозно, и во втором случае отражает функциональное состояние центральной нервной системы, но не концентрацию препарата в крови [37].

Наши исследования показали, что уровню 3 седации по шкале Ramsay соответствуют показатели BIS-монитора на уровне 50-55, а уровню 4 седации – показатели BIS-монитора на уровне 45-50 [40, 44].

Большая группа исследователей считает, что биспектральный индекс является лучшей объективной информацией о степени седации пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии [208, 212], в том числе и при проведении искусственной вентиляции легких [149]. Мониторинг биспектрального индекса позволяет определить периоды ишемии мозга, количественно определить уровень седации и прогнозировать исход у больных с острым повреждением головного мозга [128, 130]. Отчетливая корреляционная зависимость между глубиной седации по биспектральному анализу отмечена при использовании в послеоперационном пе-

риоде в отделениях интенсивной терапии в качестве седативных средств тиопентала натрия, пропофола, диазепама, мидазолама [30, 43, 44, 212], а также десфлурана [109]. Повышение информативности BIS-индекса у критических больных в отделениях интенсивной терапии возрастает при дополнительном использовании слуховых вызванных потенциалов [75]. В интенсивной терапии значения BIS-анализа выше 70 говорит о недостаточной седации. Оптимальным уровнем показаний BIS-мониторинга считается 50 [40, 41, 44]. BIS-мониторинг позволяет с одинаковой чувствительностью и специфичностью дифференцировать глубокую и легкую седацию [10, 40, 44, 81, 98, 108, 159], а также коррелирует с глубиной мозговой комы [27, 40, 44], с клинической картиной, ЭЭГ и данными компьютерной томографии [9, 10, 98, 111]. BIS-мониторинг считается технологией, облегчающей проведение седации и уход за пациентами в отделении интенсивной терапии [70, 82], позволяет снизить количество седативных препаратов [37] тем более, что применение более 3-х суточной миоплегии и седации при проведении ИВЛ относится к факторам риска у критических больных [15]. BIS-мониторинг рекомендуется использовать в качестве дополнения к субъективной оценке седации у взрослых пациентов в ОРИТ согласно клиническим рекомендациям ФАР [200].

С целью седации больных в отделениях реанимации используются следующие группы препаратов [13, 21, 46]:

- бензодиазепины (диазепам, мидазолам, лоразепам);
- пропофол;
- агонисты альфа2-адренорецепторов (дексмедетомидин);
- ингаляционные анестетики (севофлуран, десфлуран).

При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы перчисленных гипнотиков, используемых для седации больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами [160, 169]. Например, в работе А.М. Овечкина [42] рекомендуемые дозы мидазолама в случае постоянной инфузии с целью седации пациентов колеблются от 0,04 до 0,200 мкг/кг/час, дозы пропофола – от 5 до 80 мкг/кг/мин. Для достижения седации в пределах 2-3 уровня по шкале Ramsy скорость инфузии пропофола может колебаться от 0,40 до 1,02 мг/кг/час [234]. С чем может быть связано данное обстоятельство?

В недавно проведенном исследовании, выполненном с позиций хронофизиологии [43], было показано, что при выполнении экстренных оперативных вмешательств в ночное время суток требуется гораздо меньше гипнотических препаратов (кетамин, пропофол), чем при аналогичных операциях, выполняемых в дневное время суток. Кетамин и пентобарбитал снижают уровень мелатонина у крыс в послеоперационном периоде [151]. Мы обратили также внимание, что некоторые эндогенные амины могут обладать снотворным эффектом. В частности, это относится к мелатонину. На этот счет имеются лишь отдельные исследования. Например, мелатонин угнетает снотворный эффект фенобарбитала в экспериментах на крысах и мышах [38]. В исследовании В.М. Женило с соавт. [1] показано, что мелатонин (препарат «Мелаксен») в дозе 3 мг может использоваться в качестве средства для премедикации, так как он обладает отчетливым седативным и анксиолитическим эффектом. Также имеются данные о возможности использования мелатонина в качестве гипнотика в периоперационном периоде [122].

По данным Dessap А.М. и соавт., 2015, выявлено, что развитие делирия у пациентов в реанимации связано со снижением пиковой амплитуды метаболита мелатонина (6-сульфатоксимелатонин) в моче [106]. Циркадные нарушения и нарушения сна нередко предшествуют делирию, что свидетельствует о возможной причинно-след-

ственной связи [116]. Наиболее часто десинхронизация ритмической секреции мелатонина выявляется у пациентов на ИВЛ, при проведении плановой седации [74].

Гормон мелатонин, по-видимому, имеет значение, как для внешней, так и для внутренней синхронизации. Его секреция из шишковидной железы ингибируется ярким светом, следовательно, уровни циркулирующего мелатонина являются очень низкими в течение дня [76]. Нами показано, что концентрация мелатонина в ночное время у здоровых лиц возрастает в 3-4 раза по сравнению с дневным временем. Ранее считалось, что мелатонин регулирует цикл сна и бодрствования, но его секреция увеличивается при снижении освещения, поэтому, более точно, мелатонин может считаться «гормоном темноты».

Секреция мелатонина извращается у пациентов с сепсисом при проведении им седативной терапии [142], а эндотоксиновый шок приводит к десинхронозу биологических часов организма [185]. При сепсисе снижается секреция мелатонина, определяемая по уровню экскреции с мочой 6-сульфатмелатонина (6-СМ). Уровень экскреции 6-СМ отрицательно коррелировал со шкалой SOFA и имел положительную корреляцию с уровнем прокальцитонина, на основании чего авторы сделали вывод, что определение мелатонина может быть маркером тяжести течения сепсиса [88].

Показано, что снижение секреции мелатонина могут быть причиной расстройств сна, послеоперационного делирия и послеоперационных когнитивных дисфункций [45].

По данным Walker С.К. и Gales M.A., 2017 [233] – одна из самых известных функций мелатонина – это предотвращение делирия у пациентов в критическом состоянии [196]. Учитывая, что последние рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что мелатонин может предотвратить делирий [105, 173, 221], профилактическое применение агонистов мелатонина может сократить продолжительность пребывания в реанимации и улучшить исходы у тяжелобольных пациентов.

Международные рекомендации 2013 и 2015 гг. [95, 126] предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки препаратов для седации в ОИТ [112, 114] и постоянного поддержания поверхностного уровня седации [186, 211]. Предложено несколько стратегий, чтобы избежать более глубокого, чем необходимо уровня седации [207], стремясь к целям ведения пациентов в ОРИТ, постулируемых Vincent J.L., 2005 – 2016 гг.: «Спокойный, Сознательный и Сотрудничающий» [97, 99, 237].

Однако большая часть персонала реанимационных отделений по-прежнему склонны считать это невозможным [220] из-за опасности самостоятельного удаления инвазивных устройств [122], боязни увеличения стресса/дискомфорта у пациентов, и увеличения рабочей нагрузки на медицинский персонал. Несмотря на широкое использование проверенных оценочных систем для оценки седации (например, RASS) [226], значительная доля пациентов в ОРИТ, находится под действием «глубокой» седации [115].

При непрерывной внутривенной инфузии можно прогнозировать продолжительность действия препарата с помощью фармакокинетических расчетов. Этот подход, безопасен для пациентов с коротким пребыванием в ОИТ, и может быть бесполезен или опасен у пациентов на ИВЛ более 3 дней, в связи с кумуляцией эффекта и чрезмерной седацией [110].

Ежедневное пробуждение для оценки, например, неврологических дефицитов, функции внешнего дыхания и т.д., также может приводить к нефизиологическим неврологическим колебаниям, что становится причиной делирия [129], сформированием послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) [141].

В отделении реанимации анальгетики [202] и седативные препараты [80] редко вводят энтерально из-за медленного наступления эффекта и непредсказуемой фармакокинетики, даже тогда, когда кишечное всасывание адекватно [193].

Мелатонин, также известный как N-ацетил-5-метокситриптамиин, является мощным эндогенным антиоксидантом. Действует как прямой безкислородный радикал и косвенный антиоксидант, таким образом, уменьшая вредное влияние и токсичность окислительного стресса [131, 172, 201, 241]. Мелатонин в виде фармакологического агента, обладающего антиоксидантным, противовоспалительным, анальгезирующим и иммуномодулирующим свойствами, как правило, применяется с целью физиологической индукции сна [78, 84, 179]. В последнее время все больше доказательств того, что мелатонин может быть использован даже у педиатрических пациентов с респираторным дистресс-синдромом, бронхолегочной дисплазией и эпилепсией, окислительным стрессом при сепсисе и асфиксии [87, 132, 187]. Мелатонин, также известен как нейропротектор, применяемый при нейродегенеративных нарушениях в неонатальном периоде [205, 231].

С точки зрения профилактики и лечения ПОКР, интересно исследование Yon J. и соавт., 2006, о том, что мелатонин снижает тяжесть и выраженность анестезия-индуцированной апоптотической нейродегенерации [239]. Мелатонин уменьшает поражение мозга, индуцированное системным воздействием липополисахарида [171]. Другие исследования также доказали благотворное влияние мелатонина на рост плода в ответ на любые ишемически-реперфузионные нарушения в плаценте во время беременности [174, 176], а также предотвращение нарушений в закладке «нейрональной трубки» у матерей с сахарным диабетом [178]. С учетом различных pleiotropic нейротропных свойств мелатонина, а именно: антиапоптотического, противовоспалительного, мощного антиоксиданта, предполагается, что лечение мелатонином предотвращает активацию астроглиоза и воспалительных медиаторов, таких как ФНО- α и ЦОГ-2 [140, 222]. Мелатонин, играет важную роль в митохондриальном гомеостазе и подавляет апоптоз и нейродегенерацию [177].

С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается, препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией [175]. В организме человека мелатонин вырабатывается шишковидной железой (эпифизом), начиная с 21.00 до 23.00 ч, достигая максимума между 01.00 и 03.00 ч, достигая своего минимума между 07.00 и 09.00 ч (практически зеркальное отражение выделения кортизола). Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна [144]. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов [137].

Другой эндогенный гормон – серотонин – является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта [57], что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии. Однако, систематизированных данных по данному вопросу мы не обнаружили.

Перечисленные отдельные литературные источники побудили нас обратить внимание на возможную роль мелатонина и серотонина в возможном синергическом или антагонистическом действии гипнотических препаратов, используемых для седации у больных, находящихся в критическом состоянии. Убедительные данные об отношении гормонов эпифиза к регуляции биоритмологических процессов в организме получено и в последние годы.

Серотонин и мелатонин – гормоны эпифиза, обеспечивающие биологический ритм организма

Эпифиз (пинеальная или шишковидная железа) продуцирует гормоны серотонин и мелатонин.

Серотонин – продукт окисления аминокислоты триптофана [8, 66]. Серотонин оказывает стимулирующее влияние на органы с гладкой мускулатурой, в результате повышается артериальное давление, усиливается перистальтика кишечника, уменьшается выделение мочи за счет спазма почечных артериол. Серотонин обладает иммунофизиологическими эффектами, выступая в качестве нейромедиатора к вовлечению макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в широкий спектр эндокринных взаимодействий [55].

Снижение уровня серотонина в сыворотке крови наблюдается у пациентов с выраженными клиническими проявлениями тревожно-депрессивных расстройств [61], при хронических воспалительных заболеваниях [14]. Снижение серотонина и дофамина повышает проницаемость сосудистой стенки, и это, вероятно, способствует механизму развития нейрогенного воспаления [4]. Повышение секреции серотонина приводит к развитию так называемого серотонинового синдрома (резкое повышение нейромышечного тонуса), в лечении которого помогает введение пропофола с рокуронием [199]. Серотонин вызывает возбуждение высших отделов центральной нервной системы [62].

Уровень серотонина в крови отмечается высоким в 4.00 и в 8.00 утра, низким – в 16.00 и в 20.00 вечера. Наибольшая концентрация серотонина приходится на 8.00 утра, наименьшая – на 16.00 вечера [189].

Мелатонин – образуется из серотонина при участии фермента гилпрокиндол-О-метилтрансферазы [66].

Мелатонин относится к многофункциональным гормоном. Его физиологические эффекты изучены в большей степени, чем серотонина. Повышение концентрации мелатонина в крови и цереброспинальной жидкости с наступлением темноты снижает у человека температуру тела, уменьшает эмоциональную напряженность, индуцирует сон, а также незначительно угнетает функцию половых желез, что отражается в задержке пролиферации опухолевых клеток молочной и предстательной желез [33, 68]. Снижение секреции мелатонина в ночное время нарушает структуру сна у пациентов с психосоматической инсомнией [61]. Мелатонин способен связывать свободные радикалы (гидроксил, свободный кислород, пероксинитрит) и стимулировать активность антиоксидантной системы (ферменты супероксид дисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), ингибирует процессы перекисного окисления липидов (снижается содержание диеновых конъюгатов, кетодиенов и триенов), то есть обладает выраженным антиоксидантным действием [12, 18, 19]. За счет наличия антиоксидазной активности мелатонин обладает кардиопротективными свойствами, что показано как в экспериментах на животных [52], так и в исследованиях на людях с сердечной патологией [3]. Введение мелатонина предотвращает реперфузионное повреждение почек, способствует более быстрому заживлению язв двенадцатиперстной кишки в комплексной терапии [58]. Мелатонин обеспечивает защиту клеток мозга, по меньшей мере, двумя способами: путем разложения пероксида водорода до воды и за счет утилизации свободных гидроксильных радикалов [33].

Доказанные биологические эффекты мелатонина многообразны, видно из нижеприведенного перечня:

- снотворный [1, 38, 156];
- гипотермический [33];
- антиоксидантный [2, 7, 16, 17, 19, 28, 54, 59, 100];

- противоопухолевый [68, 154];
- адаптогенный [57];
- протившоковый [18];
- иммуномодулирующий и иммунорегулирующий [34, 68, 125, 135, 154, 165];
- синхронизационный [6, 8, 11, 22, 36, 53, 57, 60].
- кардиопротективный [3].

Высокий уровень мелатонина в крови (мелатонин определялся радиоиммунным методом) регистрируется в 20.00, 24.00, и в 4.00, а низкий – в 8.00, 12.00 и в 16.00. Пик концентрации мелатонина приходится на 4.00, а самый низкий уровень – в 16.00 [189]. Представляет практический интерес, что колебания концентрации мелатонина в слюне в течение суток коррелируют с изменениями в крови [42, 150, 153].

Поскольку днем в шишковидной железе, в крови и цереброспинальной жидкости преобладает серотонин, а ночью преимущественно – мелатонин, было высказано мнение, что эпифиз является «биологическими часами» организма [57] и определяет хронобиологический ритм центральной нервной системы, нейроэндокринной системы, а, следовательно, и практически всех параметров гомеостаза функций внутренних органов и систем.

В экспериментальных исследованиях установлено, что мелатонин регулирует суточный ритм почек [35], в том числе и нарушенных вследствие иммобилизационного стресса [67] или термического раздражения у крыс [32]. У женщин старшего репродуктивного возраста секреция мелатонина резко снижается [20].

Также получено, что синтез мелатонина в эпифизе нарушается при инверсии цикла «день-ночь», что может приводить к возникновению аффективных расстройств [59]. Также показано, что при светодиодном свете зрачок расширен больше, чем при аналогичном освещении солнечным светом – ганглиозные клетки сетчатки получают более высокую дозу синего цвета, что обуславливает подавление синтеза мелатонина и способствует снижению иммунитета у хирургов при длительном светодиодном освещении операционного поля [14]. Однако дневная доза мелатонина в крови и спинномозговой жидкости должна сохраняться на определенном индивидуальном уровне, что необходимо для стимуляции иммунной и антиоксидантной систем человека в дневное время [26]. Мелатонин может быть использован как протектор при нарушении хроноритмов организма [63], а также для повышения эффективности противоэпилептической терапии, когда имеет место нарушение синтеза мелатонина [23].

Роль серотонина и мелатонина в анестезиологии и реаниматологии

О возможности непосредственного использования мелатонина в анестезиологии в литературе имеются лишь отдельные сообщения. Авторы указывают о возможности использования мелатонина (препарат «Мелаксен») в качестве средства премедикации, особенно в хирургии «одного дня», так как он обладает достаточным седативным и анксиолитическим эффектом [1]. Мелатонин в качестве средства для премедикации с успехом использовали и у детей, что отражено в систематизированном обзоре [119]. Не исключено, что сочетание повышенной секреции мелатонина в ночное время способствует тому, что при проведении анестезиологического пособия в ночные часы требуется меньше пропофола, кетамина [43]. Селективные рецепторы мелатонина MT2 являются лигандами для модулирования нейропатической боли путем снижения активности антиноцицептивной системы [210]. Возможно, в том числе и этот механизм лежит в основе формирования послеоперационной боли преимущественно в ночные часы [65], хотя недавно появилось исследование, в котором авторы использо-

вали мелатонин для лечения хронических болей в спине [31]. Отдельные авторы мелатонин использовали в качестве анксиолитического и анальгетического компонента у больных в периоперационном периоде [123].

В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии [180], в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии [71, 85, 118, 145].

Основным вопросом, удерживающим от повсеместного внедрения мелатонина, в качестве базового средства седации является то, что чем дольше время начала действия через гастроэнтеральный путь введения, тем более трудным является контроль уровня седации. Однако, в то же время, этот путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями и меньшим количеством побочных кардиореспираторных эффектов. Одним из немаловажных моментов является то, что энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные [80], с меньшей вероятностью достижения уровня «глубокой седации», не теряя в эффективности [99].

В исследовании, проведенном Mistraretti и соавт., 2019 [124] было доказано, что гастроэнтеральный протокол введения седативных препаратов может позволять достичь и поддерживать поверхностную и одновременно эффективную седацию, по сравнению с более распространенной внутривенной непрерывной инфузией. Основным результатом стало достижение целевого уровня седации у пациентов в ОРИТ, нуждающихся в постоянной седации более 72 ч. Протокол энтерального ведения седации у пациентов в критическом состоянии не был связан с каким-либо улучшением скорости достижения желаемого уровня седации. Некоторые преимущества, такие как поверхностная седация или более низкие затраты, могут отражать культурное изменение в отношении к процедуре седации в целом. Использование этого пути для «мягкого успокоения пациента» оказалось возможным и безопасным: когда есть нацеленность на сознание у пациента в критическом состоянии, этот необычный подход – основан на препаратах с более слабым и длительным эффектом – и имеет некоторые преимущества.

В работе Nishikimi и соавт., 2018 [118], было показано, что назначение мелатонина 8 мг/сут, в 20.00 каждый день перорально или через назогастральный зонд в течение первых 48 часов госпитализации, приводит к тенденции по сокращению длительности пребывания в ОРИТ, а также статистически значимому снижению частоты и продолжительности делирия.

Таким образом, понятно, что роль серотонина и мелатонина в реаниматологии и интенсивной терапии ассоциируется с циркадным ритмом биологических часов организма. И если, как видно из проведенного литературного обзора, проблема с применением экзогенного мелатонина понемногу, близка к разрешению, то проблема учета и регуляции серотонинового обмена практически не изучена.

Исследователи выделили клинический синдром серотониновой недостаточности, при котором страдает сократимость гладкой мускулатуры кишечника, легких, периферических сосудов, что, в конечном итоге, ведет к развитию тканевой гипоксии [49]. Отдельные авторы относят серотонин к стресс-лимитирующей системе организма наряду с бета-эндорфином [27].

Соответственно, назначение экзогенного серотонина улучшает моторику кишечника в послеоперационном периоде, улучшает периферический кровоток и уменьшает тканевую гипоксию у больных с диабетической и возрастной ангиопатией, улучшается оксигенирующая функция легких у больных, находящихся на ИВЛ [50]. Имеется

сообщение, что применение серотонина-адипината эффективно нормализует оксигенирующую функцию легких у больных с вторичным СОПЛ/ОРДС на фоне адекватной респираторной поддержки [51].

Описывается также и серотониновый синдром, который может развиваться после использования во время операции мидозалама и севофлурана. Синдром проявляется тремором, судорогами, увеличением частоты сердечных сокращений. Проявления серотонинового синдрома купируются инфузией пропофола [199].

Таким образом, в целом, можно констатировать, что роль мелатонина в регуляции различных функций организма довольно хорошо изучена за последние 50 лет. Но значение мелатонина в качестве компонента структуры сна и одновременного взаимодействия с гипнотиками при проведении седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, изучено не полностью, хотя такая связь, исходя из проведенного обзора, существует. Возможное противопоставление мелатонина и, например, гипнотиков, на наш взгляд в ОРИТ, пока несвоевременно. В то время как коррекция дозы применяемых препаратов в соответствии с циркадными ритмами, комбинирование с препаратами мелатонина, для снижения общей дозировки, является актуальным и не изученным. В этом плане также не изучена роль серотонина, который является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта, что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии.

РАЗДЕЛ IV

ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Эпидемиологические аспекты послеоперационной боли

Словарь Даля в 1863 году определил боль как «самое чувство, телесное страдание». С.И. Ожегов в 1949 году (спустя почти 100 лет) не продвинулся ни на шаг: «боль – это ощущение страдания». Советский Энциклопедический словарь в 1979 году дает следующее определение: «Боль – это психофизиологическая реакция организма, возникающая при сильном раздражении чувствительных нервных окончаний, заложенных в органах и тканях. Один из наиболее ранних симптомов некоторых заболеваний» [34].

Боль является эволюционно выработанным процессом, возникающим при действии на организм повреждающих факторов или в результате ослабления активности противоболевой системы организма [151]. Возникновение чувства боли позволяет организму уйти от опасности и, в конечном итоге – выжить.

Боль-это ощущение, которое служит указателем возникновения очага неблагополучия в организме и является самым частым поводом для обращения пациента к врачу. Боль, вызванная внешним повреждением (механическим, температурным) или ишемией, относится к ноцицептивному типу. Помимо ноцицептивной боли выделяют ее нейропатический тип, который представляет собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся наличием боли в отсутствие повреждения, определяемого клиническими, лабораторными или инструментальными методами исследования и способного активировать центральные воспринимающие элементы нервной системы, которые могут длиться месяцами [33, 135].

Поскольку хирургическое вмешательство является мощным повреждающим фактором, то, как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах закономерно возникновение чувства боли у пациентов. И если в интраоперационном периоде используются различные методы обезболивания, то в послеоперационном периоде анальгетическая терапия далеко не всегда эффективна.

Каждый оперированный пациент имеет право на полноценное обезболивание. Право на «облегчение боли, связанной с заболеванием или медицинским вмешательством» отражено в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан. Нормализация положения с послеоперационным обезболиванием в нашей стране – одна из приоритетных задач профессионального сообщества анестезиологов-реаниматологов [52].

Послеоперационная боль продолжает оставаться актуальной проблемой и в XXI веке – как в нашей стране, так и за рубежом. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов [8, 13, 14, 30]. Аудиторская комиссия Великобритании в свое время установила стандарт качества лечения послеоперационной боли: количество пациентов с болями высокой интенсивности к 1997 году должен был снизиться до 20%, а к 2002 – до 5%. Однако указанные сроки прошли, а воз, как говорится, и ныне там. Анализ качества обезболивания, проведенный среди 20000 пациентов хирургического профиля в той же Великобритании, выявил, что боли средней интенсивности в послеоперационном периоде испытывали 29,7% пациентов, высокой интенсивности – 10,9% [18].

Несмотря на обширную государственную программу по борьбе с болью, проводимую во Франции уже более 15 лет, от выраженного послеоперационного болевого синдрома страдает каждый четвертый пациент [78].

Ежегодно во всем мире проводится более 300 млн. хирургических процедур и значительная часть пациентов все еще сообщает о наличии сильной боли в течение первых 24-48 часов [109]. Приводятся результаты исследований, что более 80% хирургических пациентов испытывают острую хирургическую боль [85, 86], а около 75% расценивают боль как умеренную, сильную или крайне сильную [108]. Кроме того, от 9,7 до 13,9% пациентов страдают от хронической послеоперационной боли, определяемой как боль, которая сохраняется дольше, чем нормальный период заживления, то есть от 2 до 3 месяцев [150, 157].

Хроническая послеоперационная боль может представлять серьезную проблему у 2,2% пациентов. И, в зависимости от типа операции, от 6 до 64% пациентов имеют признаки невропатической боли [99, 105]. Хроническая послеоперационная боль формируется за счет двух факторов: 1. Неадекватное как интра-, так и послеоперационное обезболивание, что составляет от 10 до 70%; 2. Хронические функциональные нарушения и психосоциальный дистресс, что составляет 5%. Данные факторы установлены на основании обследования в США 80 млн. оперированных пациентов [147, 154, 157]. По определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) невропатической является боль, возникающая вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы [150]. Слабое облегчение послеоперационной боли является основным фактором риска развития стойкой боли после операции [84, 98, 105, 124]. Неадекватное обезболивание отрицательно влияет на качество жизни пациентов, функции органов и систем и функциональное восстановление, увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и хронической послеоперационной боли [85]. Обследование, проведенной в 27 госпиталях Франции, показало, что из 593 пациентов с применением двойного невропатического опросника (DN4), наличие невропатической боли имело место от 5,6 до 12,9% пациентов, у которых острая послеоперационная боль была в первые два дня после операции. Через 2 месяца у 39% боль по-прежнему сохранялась, а у 33% из них был уже невропатический компонент боли. В Англии и Израиле до 25% больных, страдающих хроническим болевым синдромом, связывают его с ранее перенесенной операцией и недостаточным купированием боли в послеоперационном периоде [103]. В Канаде в 1999-2000 годах зарегистрировано более 72 000 случаев хронических послеоперационных болевых синдромов, что составляет около 60% от числа выполненных операций [153]. Данные, приведенные, по Германии показали, что при обследовании 6349 пациентов после выполнения им хирургических вмешательств интенсивная боль в ближайшем послеоперационном периоде была примерно у 50-60% пациентов [93, 109].

Согласно отчетам служб здравоохранения и ведущих специалистов по проблеме боли в США, выраженными послеоперационными болями страдает от 30 до 50% оперированных больных. И если учесть, что в США ежегодно проводится около 26 млн. оперативных вмешательств, можно примерно рассчитать, что от послеоперационной боли страдает от 8 до 113 млн. пациентов [89]. В 2011 году в Америке картина наличия послеоперационной боли у пациентов оставалась также не радостной, составляя около 50% [107]. Свыше 40% молодого возраста (от 15 до 35 лет) испытывают интенсивные боли после хирургических вмешательств на органах груди и живота, крупных костях и суставах [16]. Больные старше 70 лет в меньшей степени страдают от послеоперационной боли, что обуславливает снижение их потребности в анальгетической терапии [51].

Если расположить имеющиеся систематизированные результаты о распространенности острого болевого синдрома в послеоперационном периоде в хронологическом порядке за последние 40 лет, то результаты показывают, что существенной положительной динамики за эти десятилетия не произошло (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Динамика распространенности острого послеоперационного болевого синдрома по данным литературы

Год	Страна	% больных сострой послеоперационной болью	Автор
1977	США	33-75	Pflug A.E., Bonica J.J.
1986	США	35-65	Rai P.P.
1990	США	35-75	Lutz L.J., Lamer T.J.
1998	США	30-50	Ferrante M., Vader Boncouer T.
1999-2000	Канада	60	Vandenkerkerkho F E., Goldstein D.
2000	Германия	Около 50% - 60%	Brodner et al., Brennan F. et al.
2003	США	Около 80	Apfelbaum J.L. et al.
2005	Великобритания	Около 30%	Цит. По Городец К.С., 2006
2011	США	Около 50	Institute of Medicine
2014	США	75	Gan T.J. et al.
2017	-	Глобальная эпидемия послеоперационной боли	Steyaert A., Lavandhomme P., Hurley R.

Статистика на уровне нашей страны отсутствует, а, следовательно, и проблемы как таковой как бы ни существует. Данные небольшого по объему исследования, выполненного в Москве в 1998-1999 гг., свидетельствуют о том, что из 1550 пациентов 3-х столичных клиник, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства различного типа, 60% выразили удовлетворение качеством послеоперационного обезболивания. Однако многие больные, «удовлетворенные» качеством обезболивания, отмечали, что средняя интенсивность боли в 1-2-е сутки достигала 6-7 баллов. Объяснение данного парадокса, возможно, заключается в том, что наши пациенты всем своим предыдущим «медицинским» опытом, общением с соседями по палате, медицинским персоналом подготовлены к неизбежности страдания от острой боли в послеоперационном периоде» [51].

Особенно сложно достичь адекватной аналгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% из этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% этих пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, из них 66% постоянно нуждаются в обезболивании [92, 133, 141]. Но, доказано, что продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль или увеличивает потребление анальгетиков в послеоперационном периоде, так как развивается толерантность и сенсибилизация ноцицептивных нейронов [83]. Развивающаяся стойкая хроническая боль, особенно с компонентом нейропати-

ческой, является серьезной медико-социальной проблемой, требующей длительного комплексного лечения, ивещущей к ограничению двигательной, психической активности, а нередко и к инвалидизации пациента [79, 117, 149].

Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит как проблема острой послеоперационной боли, так и проблема хронической послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение как острой, так и хронической послеоперационной боли [146]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [119]. Поэтому важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в раннем послеоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [88, 146]. Следует учитывать, что на фармакотерапию послеоперационной боли влияют и генетические особенности индивида, что проявляется вариабельностью чувствительности к лекарственному веществу у членов одной семьи [25].

Максимальный страх перед операцией испытывают пациенты в возрасте от 40 до 50 лет. Пожилые люди меньше волнуются перед операцией, но послеоперационный болевой синдром у них купируется более медленнее. Женщины в 2,7 раза чаще, чем мужчины, испытывают страх перед оперативным вмешательством, но послеоперационный болевой синдром у них выражен менее интенсивно [80].

Таким образом, подводя итоги приведенных литературных данных по эпидемиологии острой послеоперационной боли, следует констатировать, что проблема эта весьма актуальная и, как отмечается, в наши дни она приобрела статус глобальной эпидемии. Необходимо полноценное обезболивание в ранний послеоперационный период, иначе в дальнейшем может сформироваться синдром хронической послеоперационной боли с компонентом невропатической, что существенно ограничивает функциональную жизнедеятельность человека, а в ряде случаев ведет к стойкой инвалидизации.

Нейромедиаторные механизмы ноцицептивной и антиноцицептивной систем

Накопленные в настоящее время клинико-экспериментальные данные об этиологии боли позволили группе экспертов Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP) дать следующие определение боли: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или же описанием такого повреждения» [49].

Болевые ощущения проводятся через трехнейронные пути, которые передают ноцицептивный стимул от периферии в кору головного мозга. Тела *первых нейронов* находятся в спинномозговых узлах, расположенных в межпозвоночных отверстиях. Аксон *второго нейрона*, тело которого лежит в заднем роге, направляется на противоположную сторону спинного мозга через переднюю белую спайку и входит в боковой канатик, где включается в состав спиноталамического пути. Вторым нейрон заканчивается синапсом на клетках таламуса. Здесь лежит тело *третьего нейрона*, отросток которого проходит через внутреннюю капсулу и в составе лучистого венца достигает постцентральной извилины коры головного мозга [75, 136].

Формирование и передача боли в своей основе несут сложные нейрохимические процессы.

При травме происходит первичная гиперальгезия, которая опосредуется аллогенами, высвобождающихся из поврежденных тканей. Так, *гистамин* выделяется из тучных клеток, базофилов и тромбоцитов, *серотонин* – из тучных клеток и тромбоцитов, *брадикинин* высвобождается из тканей в результате активации XII фактора свертывающей системы крови [156]. *Калий* также выделяется из поврежденных тканей. При повреждении тканей *фосфолипаза A₂* воздействует на фосфолипиды клеточных мембран, что приводит к образованию *арахидоновой кислоты*. *Циклооксигеназа* катализирует ее превращение в эндопероксиды, которые в дальнейшем трансформируются в *простаглицлин* и *простагландин E₂* [102]. *Липоксигеназа* превращает арахидоновую кислоту в гидроперекисные соединения, из которых образуются *лейкотриены* [158].

При повреждении также развивается нейрогенное воспаление, называемое также вторичное гиперальгезией, вторичная гиперальгезия проявляется триадой: гиперемия возле места повреждения, локальный отек тканей, сенсибилизация к ноцицептивным стимулам. Вторичная гиперальгезия обусловлена высвобождением субстанции P и пептида, ассоциированного с геном кальцитонина [49].

На уровне спинного мозга отмечается центральная синтезация, нейромедиаторами которой являются: *субстанция P*, *пептид*, ассоциированный с геном кальцитонина, *вазоинтестинальный пептид*, *холецистокинин*, *ангиотензин*, *аланин*, возбуждающие аминокислоты – *L-глутамат* и *L-аспартат*. Указанные нейромедиаторы, взаимодействуя с рецепторами, изменяют возбудимость мембраны нейрона, что включает активацию внутриклеточных вторых посредников, фосфорилирование белков, высвобождение *ионное кальция* из внутриклеточных депо [49]. Активируя NMDA-рецепторный механизм, глутамат и аспарагинат играют важную роль в механизме сенсибилизации. Активация NMDA-рецепторов увеличивает концентрацию внутриклеточного *кальция* и активизирует фосфолипазу, которая катализирует превращение фосфатидилхолина в арахидоновую кислоту, из которой образуются простагландины. Активация NMDA-рецепторов также индуцирует синтазу оксида азота, что способствует образованию этого соединения. Простагландины и *оксид азота* облегчают высвобождение возбуждающих аминокислот в спинном мозге [49]. Таким образом, в формировании боли задействовано множество молекулярных механизмов, имеющих каждый свой рецептор [155].

Если бы существовали только механизмы формирования боли, то все живые существа погибли бы при малейшем воздействии повреждающих факторов внешней или внутренней среды. В процессе эволюции была сформирована антиноцицептивная система, которая уменьшает активность боли вплоть до ее блокады [16]. Центральными структурами антиноцицептивной системы человека являются центральное серое вещество, окружающее водопровод мозга, ретикулярная формация, ядро шва, ядра таламуса и гипоталамуса, хвостатое ядро, структуры внутренней капсулы, лимбической системы, коры [31, 24, 101, 106, 120, 122].

Ослабление или подавление боли осуществляется при помощи так называемых тормозных медиаторов, к которым относятся *глицин* и *гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)*. Они играют важную роль в сегментарном ингибировании болевых ощущений на уровне спинного мозга [49]. Возможно, что ГАМК индуцирует секрецию мет-энкефалина, который, в свою очередь, воздействует на опиатные рецепторы, вызывая повышение порога болевой чувствительности [123].

Аденозин также модулирует ноцицептивную активность в задних рогах спинного мозга. Причем, антиноцицептивное действие аденозина проявляется через A₁-рецепторы, а ноцицептивное, наоборот – через A₂-рецепторы [49]. Также супраспинальное ингибирование болевых импульсов объясняется антиноцицептивным действием через альфа₂-адренорецепторы, серотониновые рецепторы, а также через мю-, дель-

та- и каппа-опиатные рецепторы. Опиатные рецепторы расположены на окончаниях С-волокон в заднем роге спинного мозга, в нисходящих модулирующих трактах, идущих от головного к спинному мозгу, и в участках головного мозга, передающих болевые импульсы [121]. Агонистами опиатных рецепторов являются нейропептиды, к которым относятся эндорфины и энкефалины, а именно – *бета-эндорфин*, *лей-энкефалин* и *мет-энкефалин*, о которых подробно будет изложено в следующей главе.

Отдельные работы говорят, что гормон задней доли гипофиза окситоцин также может быть отнесен к биологически активным веществам нейропептидной природы, как компонент антиноцицептивной системы [111].

Ноцицептивная система, то есть система, формирующая чувство боли в ответ на повреждающий фактор, гораздо более мощная по своей нейрохимической активности. Антиноцицептивная система, ослабляющая или устраняющая чувство боли, гораздо менее активна и представлена на сегодняшний день меньшим набором нейрохимических посредников, что представлено в табл. 4.2.

Таблица 4.2.

Нейрохимические посредники ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма

Нейрохимические посредники ноцицептивной системы	Нейрохимические посредники антиноцицептивной системы
<p><i>Гистамин, Серотонин, Брадикинин, Фосфолипаза А₂, Арахидоновая кислота, Циклооксигеназа, Простаглицин, Простагландин Е₂, Липооксигеназа, Лейкотриены, Субстанция Р, Пептид, активированный С геном кальцитонина, Вазоинтестинальный пептид, Холецистокинин, Ангиотензин, Аланин, L-глутамат, L-аспарагинат, Ионы Са²⁺, Оксид азота, Аденозин</i></p>	<p><i>Аденозин, Бета-эндорфин, Лей-энкефалин, Мет-энкефалин, Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), Ионы Mg²⁺, Глицин, Окситоцин</i></p>

Меньшая активность антиноцицептивной системы при действии на организм повреждающих, как экзогенных, так и эндогенных факторов, обуславливает необходимость экзогенными факторами различной природы (физические, фитотерапевтические, химические) ослаблять мощностноцицептивной системы или, наоборот, усиливать мощностноцицептивной системы.

Нейропептиды – лиганды опиатных рецепторов

С 1975 года, когда были открыты энкефалины, в мировой литературе появилось огромное количество работ, посвященных изучению системы эндогенных опиоидных пептидов. К лигандам опиатных рецепторов относятся: энкефалины (лей-энкефалин, мет-энкефалин), эндорфины и экзорфины [73]. В первую очередь по аналогии

с морфином были выявлены их анальгетические эффекты, то есть влияние на одну из важнейших физиологических систем защиты организма – систему формирования боли. Опиатные рецепторы локализованы преимущественно на цитоплазматической мембране соответствующих клеток-мишеней, то есть рецепция опиатов относится к мембранному типу [73]. Опиатный рецептор представляет собой комплекс с молекулярной массой $1,5 \times 10^5$ дальтон; этот комплекс состоит из белка и кислых липидов и в интактной мембране соединен с аденилатциклазой [144]. В мозгу существуют два типа рецепторов – для энкефалинов и для морфина. Морфин связывается с мю-рецептором, бета-эндорфин, лей-энкефалин и мет-энкефалин – как с мю-, так и с дельта-рецептором [27, 129]. Мю-опиатные рецепторы преобладают в зонах мозга, обеспечивающих восприятие боли и сенсорную интеграцию (дорсомедиальный таламус и околопроводное серое вещество), в то время как лимбические структуры (миндалины, обонятельная луковица) богаты дельта-рецепторами [152]. Налоксон характеризуется как чистый антагонист для обоих видов рецепторов [73]. В 1975 году из экстрактов мозговой ткани свиньи были выделены пептиды, которые были названы энкефалинами, и имеющими в своей структуре всего пять аминокислотных остатков и различающиеся только С-терминальной кислотой – метионином или лейцином [118].

Открытие энкефалинов стимулировало поиски дополнительных лигандов опиатных рецепторов и в 1976 году из гипофиза был выделен пептид, имеющий 36 аминокислотных остатков и названный эндорфин, от словосочетания – эндогенный морфин [112].

С этого времени начинается своеобразный «бум» как за рубежом, так и в СССР в изучении роли нейропептидов в регуляции различных функций организма, их роли в патогенезе ряда заболеваний.

В исследованиях многочисленных авторов было показано, что энкефалины и эндорфины принимают участие в регуляции функциональной активности практически всех эндокринных желез как в физиологических условиях [73], так и при ряде патологических состояний – шок, инфаркт миокарда [9, 22, 46], ограничивая избыточную активность желез внутренней секреции [61].

Одним из направлений исследований по изучению нейропептидов являлось изучение их возможного применения в качестве анальгетиков. В 1977 году в Швейцарии был синтезирован аналог энкефалина, получивший производственное обозначение FK 33824 (фирма «Sandos»). По анальгетической активности в эксперименте препарат не уступал морфину как при пероральном, так и при парентеральном введении [142]. Однако, дальше экспериментальных исследований данный энкефалин не получил своего развития.

На сегодняшний день единственным синтетическим аналогом лей-энкефалина, который нашел широкое распространение в клинической практике, является препарат «Даларгин», в котором С-терминальной аминокислотой является Д-аланин. Препарат был синтезирован во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР [73]. Показания для применения Даларгина – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит. В 90-х годах прошлого столетия интенсивно проводились исследования по возможному использованию даларгина в анестезиологической практике исходя из концепции участия нейропептидов в механизмах антиноцицептивной защиты. В ряде исследований было показано, что даларгин может служить дополнительным средством антиноцицептивной защиты при проведении хирургических операций, способствующим уменьшению расхода фентанила [4, 37, 42, 44, 54, 64, 68, 81]. Внутривенное введение даларгина позволяет повысить продолжительность анальгетического эффекта спинальной анестезии и избежать назначения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде [82]. Но, при использовании даларгина в сочетании с ингаляционной анестезией и эпидуральной анальгезией отмечается уг-

нетение системы кровообращения: снижение УИ, СИ, увеличение ОПСС [47]. Использование даларгина способствует гемодинамической стабильности и повышает эффективность анестезиологической защиты пациента от хирургического воздействия при обширных абдоминальных операциях [48]. Ионифорез энкефалинов в область задних рогов спинного мозга дает сильный тормозящий эффект [55]. Показано, что у людей с большим содержанием нейропептидов в спинномозговой жидкости снижается чувствительность к интенсивному болевому импульсу и, наоборот, при сниженном содержании нейропептидов в спинномозговой жидкости отмечается повышенная чувствительность к болевым импульсам [55]. Даларгин потенцирует и пролонгирует анальгетический эффект фентанила во время общей анестезии [43, 60].

Нейропептиды, гормоны и стресс

Многочисленные исследования, проведенные в 90-х годах 20 века, позволили установить роль энкефалинов в механизмах реализации стресс-реакции, а именно – доказать, что нейропептиды являются антистрессовым компонентом [45, 56, 65, 66].

Было получено, что содержание бета-эндорфина, лей- и мет-энкефалина возрастает у больных с острым инфарктом миокарда [29, 145], у больных после выполнения различных хирургических вмешательств [28, 61], у пациентов с острой геморрагией различного генеза [62], у людей после острого переохлаждения [62], у кроликов после огнестрельного ранения груди [148]. Правда, при этом фиксировались однократные дневные изменения нейропептидов в течение первых трех суток патологического состояния. При стрессогенных этапах анестезии и различных оперативных вмешательствах возрастало содержание в крови бета-эндорфина и мет-энкефалина [2, 17, 39, 100, 138].

Увеличение нейропептидов при различных видах стрессорной реакции идет параллельно активации нейрогормональной реакции на стресс, т.е. сопровождается увеличением продукции АКТГ, кортикостероидов [2, 61, 100, 128, 138, 148].

Отдельные исследователи пытались позиционировать уровень концентрации бета-эндорфина в крови в качестве критерия адекватности общей анестезии [19].

К гормональным механизмам антиноцицептивного компонента болевой реакции на стресс можно отнести глюкокортикоиды, прогестерон, и тестостерон. Еще Ганс Селье в своих классических исследованиях по стрессу указывал, что глюкокортикоиды и прогестерон обладают анальгетическими и гипнотическими свойствами. Введение больших доз этих гормонов вызывало у крыс глубокий сон и Ганс Селье назвал это состояние как истинный гормональный наркоз [58, 59]. Позже аналогичное состояние под влиянием больших доз глюкокортикоидов описали и другие исследователи [10]. Показано, что кортизол снижает порог болевой активности [96]. Глюкокортикоиды используются в схемах мультимодальной анальгезии в качестве адьюванта, усиливающего действие НПВС [127]. Косвенное подтверждение положения об анальгетических свойствах прогестерона мы находим в работе, в которой показано, что у женщин постменопаузального возраста, когда снижается уровень прогестерона, при проведении анестезиологического пособия требуется на 30-40% больше фентанила для получения адекватного обезболивания [38]. Наоборот, при повышенном уровне тестостерона снижается порог анальгетической активности [96]. В 70-х годах прошлого столетия был синтезирован и использовался в анестезиологической практике стероидный препарат для анестезии «Виадрил» [Бунатян А.А., 1977].

Подведем некоторые итоги вышеприведенных литературных данных.

Проблема послеоперационной боли весьма актуальная и, как отмечается, в наши дни

она приобрела статус глобальной эпидемии. Необходимо полноценное обезболивание в ранний послеоперационный период, иначе в дальнейшем может сформироваться синдром хронической послеоперационной боли с компонентом нейропатической, что существенно ограничивает функциональную жизнедеятельность человека, а в ряде случаев ведет к стойкой инвалидизации. Известно, что в организме существует как ноцицептивная система, так и ноцицептивная система. Последняя представлена в том числе нейропептидами (лей-энкефалин, мет-энкефалин, бета-эндорфин) и глюкокортикоидами. Подавить чувство боли можно путем ослабления активности ноцицептивной системы, что делается повседневно, а также путем повышением активности антиноцицептивной системы. При наличии сильных болей органического происхождения система эндорфинов и энкефалинов обладает слабой активностью и не может подавить активность ноцицептивной системы [76]. Следовательно, активность нейропептидной системы теоретически можно увеличить для достижения анальгетического эффекта опиоидных препаратов. Последний путь изучается и пока не нашел широкого распространения.

Новым подходом, на наш взгляд, будет и хронофизиологический подход к лечению послеоперационной боли.

Хронофизиологические аспекты боли

Хронофизиологический подход должен рассматриваться как универсальный, применимый ко всем уровням организации живого. Все ритмические проявления в организме взаимно связаны, образуя общую структуру [36]. Хронобиология и хронофизиология – это наука, объективно количественно описывающая и исследующая механизмы временной структуры, включая ритмические проявления жизни [116]. Основной биологический ритм с 24-часовым периодом имеет генетическую основу [115, 116].

Циркадному или околосоуточному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности [21]. Это касается, прежде всего, желез внутренней секреции [35]. Для всех стероидов обнаружены выраженные циркадные ритмы с максимумом между 6 и 10 утра и минимумом между 8 вечера и 2 часа ночи [35, 126].

Единичные работы касаются биоритмологических изменений нейропептидов – энкефалинов и эндорфинов. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс обнаруживался выраженный суточный ритм с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00 [128, 132]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили.

Циркадному ритму подвержено действие ряда препаратов, используемых в анестезиологии.

Так, когда рокуроний (0,6 мг/кг) вводили на основе расчета массы тела, средняя продолжительность действия составляла 50 мин в период времени с 08:00 до 11:00 и 29 мин в период времени с 14:00 до 17:00. Если эти циркадианные вариации будут полностью определены, можно будет прогнозировать продолжительность действия миорелаксанта [95].

Также в ночное время суток для достижения должной глубины анестезии и анальгезии пациентам при выполнении экстренных оперативных вмешательств требуется больше гипнотиков и анальгетиков в составе ТВА [1].

Хронофизиология описывает биологические ритмы в качестве волновых процессов. Это касается частоты сердечных сокращений, секреции гормонов и т.д. Боль не присуща живым существам в виде постоянной компоненты. Однако, можно думать, что хроническая боль может иметь ритмы, в том числе и суточные.

Описано, что у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определялся между 8:00 утра и 20:00 вечера [110]. Данный аспект, по-видимому, представляет клинический интерес для планирования рациональной упреждающей анальгетической терапии послеоперационной боли. Основной упор сегодня делают именно на использование упреждающей антигиперальгезии [53].

Не исключено, что не купированная острая посттравматическая боль тоже может иметь волнообразный характер, связанный с активностью как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем, а также быть подвержена суточным изменениям по своей интенсивности. В этом плане интересен отрывок из романа Константина Симонова «Живые и мертвые»: «Вторые сутки бойцы на самодельных носилках, сделанных из стволов молоденьких берез и плащпалаток, несли раненого генерала Серпилина. Периодические волны нестерпимой боли накатывали на тело генерала и он не мог скрыть стенания. «Маленькая докторша», как любовно прозвали ее бойцы, давно опустошила свою медицинскую сумку и ничем не могла помочь раненым. Особенно мучительны были боли у Серпилина ночью, когда обессилившие бойцы клали носилки на землю и забывались тяжким сном. Серпилин от нестерпимых болей жевал край шинели, чтобы не кричать и дать хоть немного отдохнуть бойцам». В этом отрывке из художественного произведения мы видим, что не купированная боль носит волнообразный характер и усиливается в ночное время. Научных исследований на эту тему касательно хронофизиологии острой боли мы не встретили.

Способы оценки интенсивности боли

Количественная оценка интенсивности боли помогает врачу назначить лечение и отслеживать его эффективность. Количественная оценка боли может быть затруднена, потому что боль представляет собой субъективное ощущение, которое зависит от психологических, культурных и других факторов. Поэтому беспрерывно идет попытка разработок более или менее объективных методик оценки выраженности боли.

Субъективные методы оценки выраженности боли.

Цифровая шкала – разделение боли на легкую, умеренную и тяжелую. «0» означает отсутствие боли, а «10» – наиболее сильную боль, какую можно себе представить. Характеризуется прерывистостью и не может быть признана удовлетворительной [49].

Описательная шкала оценки боли. Содержит градации: нет боли, слабая боль, умеренная боль, сильная боль, очень сильная боль, нестерпимая боль.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Широко применяется в клинической практике с 80-х годов прошлого века и представляет собой линию длиной в 10 см, концы которой соответствуют крайним степеням интенсивности боли – от «нет боли» до «нестерпимая боль». Больному предлагается оценить боль и сделать отметку, соответствующую интенсивности болевого синдрома в настоящий момент. Расстояние измеряют в сантиметрах. Преимущества шкалы ВАШ – простота измерения, быстрая оценка результата. Недостатки – произвольное нанесение больным отметок на шкалу и несоответствие устной оценке боли, а также трудность обучения тяжелобольных и пациентов преклонного возраста. ВАШ удобна для индивидуального мониторинга боли [16].

По нашему мнению, шкала ВАШ предполагает волнообразность течения болевого синдрома, если точками отмечать интенсивность боли от 1 до 6-7 см и вниз вновь до 1 см, когда больного обезболивают.

Словесная рейтинговая шкала (СРШ). Представляет собой список слов, из которых пациент выбирает слово, наиболее точно характеризующее его боль. Комбина-

ция выбранных слов указывает на природу боли – послеоперационная, онкологическая, ревматическая и т.д. Для описательной характеристики боли, оценки ее силы используют различные анкеты и опросники. Наиболее употребимы в клинической практике опросник МакГилла и Дартмутская болевая анкета, позволяющая оценивать интенсивность боли в течение суток [16].

Объективные методы оценки выраженности боли.

Электромиография и исследование нервно-мышечной проводимости. Эти два метода, дополняя друг друга, применяются для подтверждения диагноза синдромов ущемления, корешковых синдромов, травмы нерва и полинейропатий. Также эти два метода позволяют дифференцировать неврологические заболевания от мышечных, а также определить уровень поражения нервной системы – спинной мозг, корешки спинномозговых нервов, нервные сплетения и периферические нервы [49].

Способ оценки интенсивности послеоперационных болей при помощи манометра. Метод основан на том, что на плечо пациента накладывается манжетка от тонометра. Больному предлагается соотнести интенсивность боли, создаваемой манжетой тонометра при нагнетании от 100 до 400 мм рт. ст., с ощущениями в послеоперационной ране. Получают выраженность боли в послеоперационной ране в объективных показателях – мм рт. ст. [15].

Метод реовазографии нижних конечностей. По величине амплитуды реограммы позволяет оценить выраженность болевого синдрома ишемического или поясничного корешкового происхождения [16].

Метод измерения кожной проводимости. Измеряют параметры кожной проводимости, зависящие от интенсивности боли, а именно – количество пиков кожной проводимости в секунду, что коррелирует с уровнем норадреналина. На основе данного метода Х. Сторм разработал прибор – детектор болевого стресса MedStorm производства Med-Storm Innovation, Норвегия.

Определение индекса анальгени-ноцицепции. Метод основан на анализе изменения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, оцениваемой по интервалу RR электрокардиограммы со специальной программой математической обработки. Технология реализована в приборе ANI-Monitor (MetroDolaris, Франция). Данные выводятся на экран прибора в числовом выражении от 0 до 100 (0 – максимальный уровень испытываемой боли, 100 – отсутствие боли).

Монитор анальгезии NOL (MEDA SENSE). Метод основан на измерении и интегральной оценке нескольких параметров: температуры, гальванической кожной реакции, акселерометрии, фотоплетизмографии, которые изменяются под влиянием активности симпатической нервной системы. Все параметры снимаются с одного пальчикового датчика и выводятся на монитор в виде цифровых результатов: от 0 до 25 – хорошее обезболивание, выше 25 – наличие боли, требующее введение анальгетиков.

Измерение объема вдыхаемого воздуха, определяемое путем проведения инспираторной спирометрии с использованием нагрузочного спирометра.

Пациенту до операции предлагается через мундштук нагрузочного спирометра Coach 2 сделать однократный максимальный вдох. Полученный объем вдыхаемого воздуха в мл принимается за 100%. В послеоперационном периоде пациенту вновь предлагают через мундштук нагрузочного спирометра произвести однократный максимальный вдох. При уменьшении объема вдыхаемого в мл воздуха на 30% от дооперационного уровня прогнозируется возможность наступления болевого синдрома через 25-30 минут, а при снижении значений максимального вдоха менее 60% - через 15-20 минут, что является основанием для проведения упреждающего обезболивания (Патент РФ №2685490. Авторы: Г.В. Цориев, В.Д. Слепушкин, С.М. Калоева «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций»).

Лабораторные методы оценки выраженности боли.

В нейроэндокринных реакциях на болевой стресс участвуют системы:

- Симпатико-адреналовая система

- Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС)
- Нейропептидная система

В качестве маркера активности симпато-адреналовой системы в ответ на боль определяют экскрецию норадреналина с мочой [Волчков В.А. с соавт.,2006]. Чем выше интенсивность боли, тем больше экскреция норадреналина с мочой.

Маркерами активности ГГНС являются пролактин, кортизол крови [94], уровень содержания которых коррелирует с выраженностью болевого синдрома.

Маркерами активности нейропептидной системы в ответ на болевой стресс служат лей-энкефалин, мет-энкефалин, бета-эндорфин, субстанция Р, определяемые в крови [2, 50, 61, 100, 128, 138, 148]. Содержание указанных нейропептидов в крови прямо коррелирует с интенсивностью болевого стресса.

РАЗДЕЛ V

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ МОДЕЛЬ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

Наиболее часто используемой моделью в исследованиях на лабораторных животных является модель ЧМТ. Как показывает опыт, данная модель имеет ограничения: предусматривает острое стрессовое воздействие, приводит к внутричерепной гематоме, которая оценивает влияние дополнительного объема мозга и травматический отек головного мозга крысы. Поэтому данную модель использовали только для оценки острого стрессового повреждения [5, 6].

На полученных моделях острой и хронической ВЧГ оценивали влияние комбинаций препаратов для общей анестезии (стандартные и многокомпонентные), оценивали различное влияние препаратов на неврологические расстройства и летальность у крыс при острой и хронической ВЧГ (разные патофизиологические модели), выявляли наиболее безопасные комбинации компонентов общей анестезии, с точки зрения неврологических расстройств и летальности, для каждой патофизиологической модели [1, 2].

Эксперимент на 100 белых беспородных крысах самцах, возрастом 3-4,5 месяца и весом 300 ± 20 грамм, которые содержались на стандартном рационе со свободным доступом к еде и питью, проведен в условиях вивария ДонНМУ им. М.Горького [3].

Эксперимент предусматривал моделирование ВЧГ опухолевой этиологии и моделирование тяжелой ЧМТ.

Всего было выполнено 10 экспериментальных серий, было использовано 100 экспериментальных животных. Сроки исследования: на 3-и сутки; через 7 суток; через 14 суток; на 21-е сутки.

Для моделирования ВЧГ применяли следующую методику [4]: животным проводилась ваголитическая премедикация посредством Sol. Atropinisulfas 0,1% 0,5 мг/кг массы тела и Sol. Ketamini 5% из расчета 0,5 мг/кг, препараты вводили исключительно в хвостовую вену. Животное фиксировали. Оценка глубины наркоза осуществлялась путем наблюдения за исчезновением рефлексов (рефлекс переворачивания, pedalного рефлекса) достигался желаемый уровень седации. О наступлении хирургической стадии наркоза свидетельствовало выпадение пальпебрального и лингвального рефлексов.

Животное фиксировалось в стереотаксис (рис. 5.1), обривали шерсть на коже головы. Подкожно вводился Sol. Novokaini 0,5% 1-1,5 мл и проводился продольный разрез в проекции сагиттального шва от лобной до затылочной кости, проводилось удаление надкостницы справа. Далее согласно координатам стереотаксического атласа (рис. 5.2), выполнялось трепанационное отверстие Br-4,3; S-1,0 (рис. 5.3), через которое микроинъектором интрацеребровентрикулярно в 4-й желудочек вводился стерильный, двухкомпонентный антиаллергенный и апирогенный гель (C-Silicones, «Zhermask clinical», Италия) в объеме 0,025 мл. Инъектор располагался под углом 12° во избежание травматизации сосудов анатомически располагающихся в этой зоне, его дистальный конец вводился на глубину 4,5 мм в IV желудочек (рис. 5.4). В трепанационное отверстие устанавливали и фиксировали стеклянный микроэлектрод производства (Microinjection Pipettes, «Clark electromedical instruments», Великобритания) для измерения внутричерепного ликворного давления (рис. 5.5). Операционная рана послойно ушивалась, с целью профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде животному вводился антибиотик из группы цефалоспоринов

(цефепим) аппликационно. Мониторинг во время операции включал в себя: контроль дыхания, ЧСС, электрокардиографию, термометрию, контроль диуреза. Ежедневно у животных оценивался уровень ликворного столба в канюле.

Для моделирования ЧМТ был выбран стандартный метод, при котором ЧМТ осуществлялась за счет свободного падения груза на фиксированную голову животного (рис. 5.6). Преимуществом метода является, во-первых, простота и легкое воспроизведения травмы, а во-вторых, возможность изменения степени тяжести травмы за счет изменения силы удара. Последнее зависит от высоты и массы падающего груза. Модель является широко известной и осуществляется во многих лабораториях. Для проведения эксперимента использовали стандартное устройство, представляющее собой вертикально установленную в штативе металлическую направляющую трубку с внутренним диаметром 1 см и высотой 65 см (рис. 5.6). Трубка была направляющей для груза, который свободно перемещался внутри ее. Последний представлял собой округлый металлически стержень массой 67 грамм. К нижнему краю груза была приклеена прокладка из резины толщиной 3 мм и площадью 0,5 см². Подставка на всем протяжении обклеена прокладкой из твердой резины. Моделирование осуществлялось следующим способом. Под вышеописанным наркозом для осуществления моделирования синдрома ВЧГ животное располагалось под трубкой таким образом, чтобы голова находилась четко под отверстием и фиксировалась экспериментатором. В этот момент груз осуществлял свободное падение с последующим ударом по черепу животного. Таким образом, четко стандартизировалась сила и место удара. Последнее осуществлялось за счет того, что голова животного располагалась так, чтобы удар пришелся точно вдоль сагитальной линии вперед на 5 мм от интрааурикулярной линии.

В различных экспериментальных сериях использовали по 10 опытных животных, которым моделировали ВЧГ и ЧМТ. Через 5 часов после операции каждому животному внутривенно, последовательно вводились препараты анестезии в следующих дозировках (табл. 5.1).

Так как существуют известные трудности в экстраполяции полученных данных с экспериментальных животных на человека, в своей работе старались, как можно более приблизиться в подборе клинически адекватных дозировок различных используемых анестетиков. Для решения этого вопроса применяли следующую методику: вводили анестетики исключительно в хвостовую вену животного с титрованием анестезирующего вещества до достижения отсутствия реакции на выраженную болевую стимуляцию (отсутствие двигательного ответа со всех 4-х конечностей или отсутствие повышения уровня артериального давления и ЧСС более чем на 10% от базового уровня), таким образом, были выявлены дозировки используемых анестетиков для различных схем анестезии.

Таблица 5.1

Комбинации препаратов для общей анестезии
в зависимости от группы исследования

Лекарственные препараты	Доза, мг/кг
Анестезия I	
Тиопентал натрия	Me=7,5 (6,8 – 8,0)
Фентанил	Me=0,0001 (0,00004 – 0,0007)
Анестезия II	

Пропофол	Me=4 (1,8 – 6,7)
Кетамин	Me=0,5 (0,27 – 0,92)
Фентанил	Me=0,0001 (0,00004 – 0,0007)
Анестезия III	
Натрия оксибутират	Me=62,5 (39,8 – 100,3)
Пропофол	Me=4 (1,8 – 6,7)
Кетамин	Me=0,5 (0,27– 0,92)
Клофелин	Me=0,001 (0,0004 – 0,007)
Анестезия IV	
Сибазон	Me=0,5 (0,15 – 0,87)
Кетамин	Me=0,5 (0,27 – 0,92)
Фентанил	Me=0,0001 (0,00004 – 0,0007)

Препараты вводились ежедневно после оценки неврологического статуса, до выведения животного из эксперимента, на 21-е сутки, для выявления наиболее безопасных комбинаций препаратов на разных стадиях течения ВЧГ.

Для объективной оценки тяжести животных после моделирования синдрома ВЧГ опухолевой природы и тяжелой ЧМТ была избрана шкала неврологического дефицита Евтушенко-Зяблицева. Через 3 часа после выхода из разных видов анестезии по шкале в баллах оценивались следующие показатели: уровень сознания животного; состояние рефлекторной сферы, в том числе ширина и реакция зрачков на свет, роговичный рефлекс, слух, мышечный тонус туловища и реакция на свет и боль; дыхание; движение и некоторые поведенческие реакции.

Эти исследования проводились параллельно наблюдению за динамикой летальности у животных во всех сериях на 3, 7, 14, 21-е сутки.

Животных всех серий после операции помещали в привычные для них условия в отдельные заранее подготовленные стандартные клетки при свободном доступе к пище и питью. Всех животных после истечения времени наблюдения в течение 3-х часов выводили из эксперимента путем декапитации. Придерживаясь всех требований и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, использованных для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986).

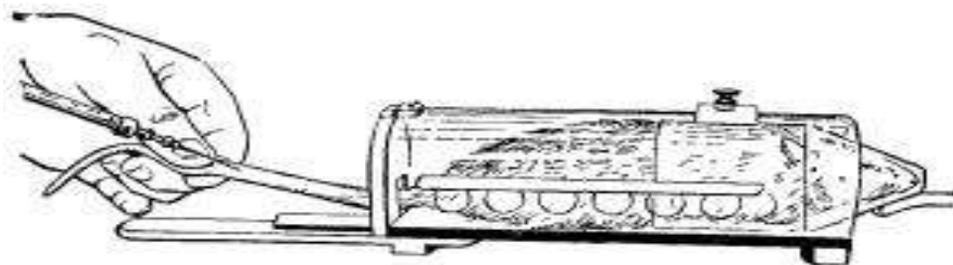


Рис. 5.1. Камера для фиксации лабораторных животных

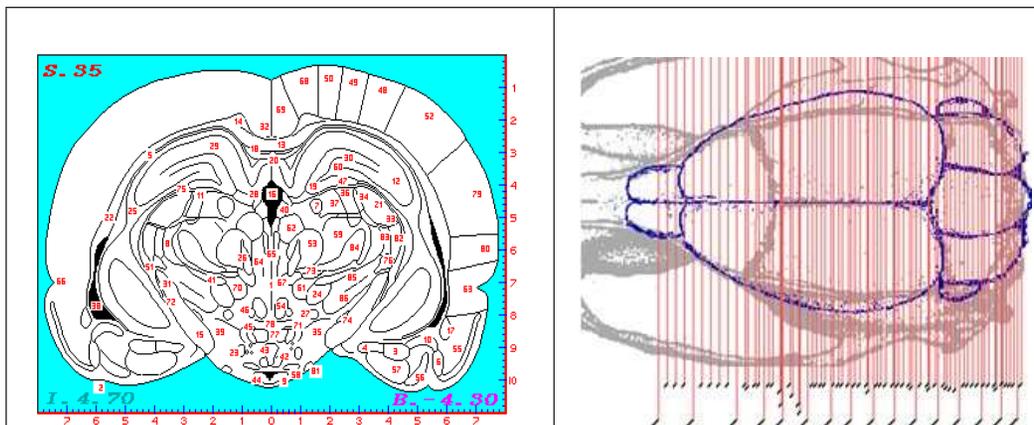


Рис. 5.2. Координаты интрацеребровентрикулярного введения геля (Zhermack clinical)



Рис. 5.3. Наложение трепанационного отверстия (а – согласно координат; б – трепанационное отверстие)

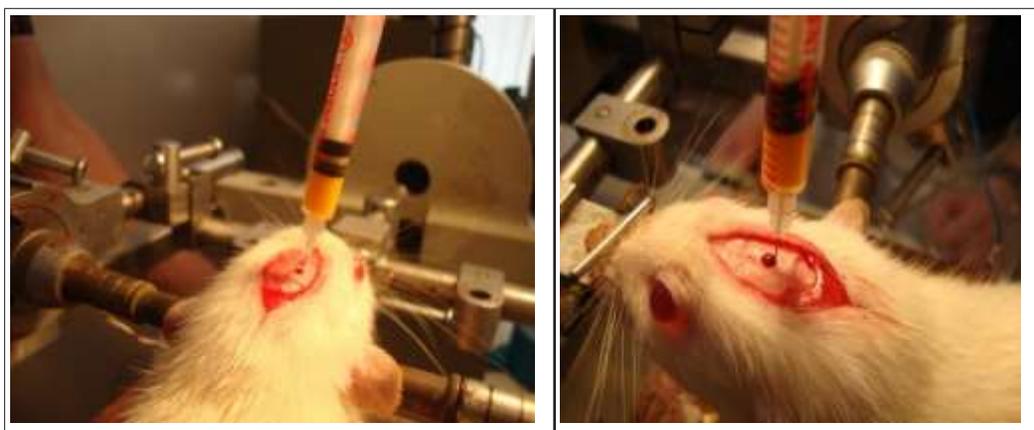


Рис. 5.4. Момент введение иглы микроинъектора в IV желудочек головного мозга крысы – а; увеличение ликворного объема за счет введения дополнительного объема – б



Рис.5.5. Установка стеклянного микроэлектрода для дальнейшего контроля ВЧД у крысы

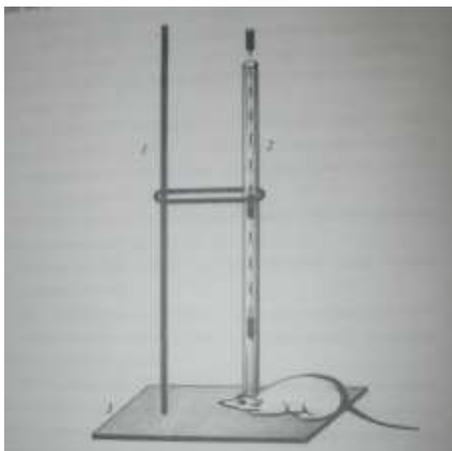


Рис. 5.6. Устройство для нанесения стандартной травмы свободно падающим грузом (1 – штатив; 2 – металлическая трубка; 3 – подставка)

Для оценки влияния стандартных схем тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) и многокомпонентных вариантов анестезии на неврологические осложнения и летальность у крыс с хронической ВЧГ (нетравматической) и острой ВЧГ (модель ТЧМТ) была разработана экспериментальная модель ВЧГ с локальной окклюзией IV желудочка иммунологически инертным объемом (хроническая, окклюзионная ВЧГ).

Исследование неврологического дефицита и летальности у крыс с внутричерепной гипертензией без травмы. Животные всех серий после моделирования ВЧГ проявляли различные поведенческие, двигательные и рефлекторные расстройства. Непосредственно после операции у 38% (19) животных наблюдались судороги, отмечалось снижение ректальной температуры до 34,7-36,4°C, снижение частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений. Сознание довольно длительное время (1-3 часа) оставалось затемненным или переходило в ступор. У части животных формировалось некоторое возбуждение. Такие расстройства оценивались нами как 5 или 10 баллов.

Оценивая неврологический дефицит перед выводом животных из эксперимента, выявлялась следующая неврологическая картина (табл. 5.2). Все эти признаки сочетались с другими нарушениями и предшествовали гибели животных. Двигательные реакции проявляли максимальный разброс.

Таблица 5.2

Оценка в баллах неврологического дефицита у лабораторных животных с синдромом ВЧГ на 21-е сутки по 100-бальной шкале (Toddetal., 1981 в модификации Шалкина Л.А., 1987; Евтушенко О.Я., 1989; Зяблицева С.Н., 2006)

Показатели	Контроль (с синдромом ВЧГ, без анестезии)	Анестезия 1	Анестезия 2	Анестезия 3	Анестезия 4
Уровень сознания	6,7±1,9	12,5±4,1	9,7±2,6	2,7±0,33	8,5±1,7
Ширина зрачка	0,7±0,1	1,8±0,4	0,8±0,25	0,63±0,12	0,7±0,23
Реакция на свет	0	3,8±0,4	2,25±1,03	0	2±0,86
Роговичный рефлекс	0	2,6±0,5	0	0	0
Слух (реакция на громкий хлопок, стук)	1,6±0,2	2,7±0,3	2±0,3	0	0
Мышечный тонус туловища	2,4±0,2	5,1±1,3	0	0	1,8±0,4
Мышечный тонус конечностей а) передние	2,1±0,1	3,8±0,4	0	0	1,7±0,27
б) задние	1,2±0,1	2,8±0,4	1,6±0,4	1,1±0,3	0,4±0,08
Реакция на боль	3,6±1,05	1,6±0,47	0,87±0,03	0	0,75±0,05
Дыхание	0	3,6±1,8	0	0	0
Движение	6,1±3,3	13,8±2,4	8,5±3,9	6,5±1,2	7±2,1
Реакция на появление экспериментатора	1,2±0,3	3±1,8	0	0	0
Способно пить и принимать пищу	0,6±0,02	1,5±0,9	0	0	0
Уход за собой	1,5±0,3	3,3±1,1	1,6±0,4	1,1±0,3	1,6±0,4
Итого (сумма баллов)	27,7±5,2	61,9±7,9	25,3±5,8	11,5±1,7	24,4±3,6

Таким образом, было выявлено, что синдром хронической внутричерепной гипертензии вызывал выраженный неврологический дефицит на уровне 27,7±5,2 баллов, который в значительной степени варьировал от применения комбинаций препаратов для общей анестезии. Так, стандартная ТВВА (тиопентал натрия, фентанил) приводила к нарастанию степени неврологического дефицита к 21-м суткам исследования

до $61,9 \pm 7,9$ баллов у выживших крыс, комбинированная анестезия (натрия оксибутират, пропофол, кетамин и клофелин) приводила к достоверному снижению неврологического дефицита до $11,5 \pm 1,7$ баллов, то есть обладала чертами нейропротекции. У крыс, с вариантами многокомпонентной анестезии (пропофол, кетамин, фентанил) и (сибазон, кетамин, фентанил) показатели неврологического дефицита достоверно не отличались от данных контроля, что также говорило о преимуществах многокомпонентной анестезии, по сравнению с тотальной внутривенной анестезией.

На основании анализа летальности (табл. 5.3) было выявлено, что выжившие крысы составили 60% (30) от общего числа. Летальность отмечалась начиная с 7-х суток эксперимента и составляла до 10% животных в группе контроля и группе со стандартной ТВВА (анестезия 1). В группах с комбинированной анестезией летальность отмечалась с 14-х суток эксперимента и составила 20% для анестезии 2 (пропофол, кетамин, фентанил), 10% для анестезии 3 (натрия оксибутират, пропофол, кетамин, клофелин) и 10% для анестезии 4 (сибазон, кетамин, фентанил). К 21-м суткам летальность отмечалась 40% для группы с анестезией 1, 30% для анестезии 2 и 4, и 20% для анестезии 3.

Исходя из полученных результатов проведенного эксперимента, было выявлено, что:

1) у крыс, с вариантами многокомпонентной анестезии (пропофол, кетамин, фентанил) и (сибазон, кетамин, фентанил) показатели неврологического дефицита достоверно не отличались от данных контроля, что говорило о преимуществах многокомпонентной анестезии, по сравнению с тотальной внутривенной анестезией, в то время как показатели летальности не выявили достоверных преимуществ данного вида анестезии;

Таблица 5.3

Структура летальности экспериментальных животных с нетравматической ВЧГ

Серия	Название серии	Сроки исследования, сутки	Летальность, в %
Серия 1 n=10	Контроль с синдромом ВЧГ	3	
		7	10,0
		14	
		21	
Серия 2 n=10	Модель ВЧГ анестезия I	3	
		7	10,0
		14	20,0
		21	40,0
Серия 3 n=10	Модель ВЧГ анестезия II	3	
		7	
		14	20,0
		21	30,0
Серия 4 n=10	Модель ВЧГ анестезия III	3	
		7	
		14	10,0
		21	20,0
Серия 5 n=10	Модель ВЧГ анестезия IV	3	
		7	
		14	10,0
		21	30,0
Всего n=50			40,0

2) многокомпонентные варианты анестезии (2-4) позволяли отсрочить развитие летальных осложнений у крыс с нетравматической ВЧГ, но не влияли на конечный показатель летальности, причиной которой являлся синдром повышенного ВЧД;

3) комбинированная анестезия (натрия оксибутират, пропофол, кетамин и клофелин) приводила к достоверному снижению неврологического дефицита, то есть обладала чертами нейропротекции и недостоверно влияла на летальность к 21-м суткам эксперимента;

4) наиболее высокий балл неврологического дефицита и летальности выявлено для группы крыс со стандартной ТВВА (тиопентал, фентанил), что говорило о предпочтении многокомпонентных вариантов анестезии;

5) в условиях экспериментальной внутричерепной гипертензии без травмы, комбинация препаратов для общей анестезии достоверно влияет на неврологические осложнения, но не на летальность.

Оценка летальности и неврологических нарушений у лабораторных животных с внутричерепной гипертензией травматического генеза. С учетом того, что группа животных с моделью ЧМТ являлась частью экспериментальной работы по оценке первичной и вторичной нейропротекции (которая не являлась частью представленной работы), то условия эксперимента несколько отличались от группы животных с нетравматической ВЧГ.

Для введения животных в эксперимент, исследуемые варианты анестезии проводили крысам перед нанесением травмы. Оценивали неврологические нарушения и летальность в течение 24-48 после травмы, в связи с тем, что выжившие животные включались в эксперимент по нейропротекции при ЧМТ.

Таким образом, в данной части эксперимента, в большей мере, оценивались эффекты различных видов комбинации препаратов для общей анестезии на переносимость острой травмы, стресса, острого повышения внутричерепного объема.

Как видно из табл. 5.4 и 5.4, в первые 24-48 часов после травмы наибольшая летальность (40%) отмечалась в группе крыс с типом анестезии 1 (тиопентал натрия, фентанил), наименьшая в группах с анестезиями типа 2-4 (многокомпонентными) – 10%. При этом, при оценке неврологического статуса травмированных животных, не было выявлено достоверных отличий в оценке по баллам, как в группе умерших (90,3±8,5 баллов), так и в группе выживших (48,7±6,6 баллов).

Таблица 5.4

Оценка неврологического дефицита в баллах у лабораторных животных с ЧМТ по 100-бальной шкале (Toddetal., 1981 в модификации Шалякина Л.А., 1987; Евтушенко О.Я., 1989; Зяблицева С.Н., 2006)

Исходы	Средние значения	Анестезия 1	Анестезия 2	Анестезия 3	Анестезия 4
Умершие	90,3±8,5	91,0±7,8	89,0±9,1	83,0±8,3	85,0±7,5
Выжившие	48,7±6,6	50,0±5,7	44,0±6,2	43,0±4,0	44,0±3,8

Таблица 5.5

Структура летальности экспериментальных животных с ЧМТ

Название серии	Летальность, в %
Модель ЧМТ анестезия I, n=10	40,0

Модель ЧМТ анестезия II, n=10	10,0
Модель ЧМТ анестезия III, n=10	10,0
Модель ЧМТ анестезия IV, n=10	10,0
Всего, n=50	16,0

Дальнейшее исследование неврологического дефицита и летальности не проводилось так, как в более поздних периодах начиналось введение нейропротективных препаратов. Стоит отметить, что летальность в более поздние сроки была связана непосредственно с введением препаратов для нейропротекции (животные умирали через 3-4 часа после внутрибрюшинного введения нейропротективных препаратов).

Таким образом, по итогам данной части эксперимента можно сказать о том, что:

- 1) нарастающая неврологическая симптоматика при острой ВЧГ является предиктором гибели лабораторных животных;
- 2) возможно влияние препаратами для общей анестезии на летальность лабораторных животных при развитии острой ВЧГ;
- 3) многокомпонентная анестезия обладает преимуществами перед стандартным вариантом анестезии у лабораторных животных с экспериментальной острой ВЧГ, достоверно снижая летальность в остром периоде травмы.

РАЗДЕЛ VI

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОМ И КОГНИТИВНОМ СТАТУСЕ С ПОЗИЦИИ НАРУШЕНИЯ АКТИВНОСТИ СТРЕСС-СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Исследование в 2003-2009 годах проводилось в Донецком областном клиническом территориальном объединении: в клинике нейрохирургии (руководитель клиники – д.мед.н., проф. Кардаш А.М.), отделении нейрореанимации (заведующий отделением – д.мед.н., проф. Городник Г.А.), отделении анестезиологии (заведующий отделением – к.мед.н., доц. Смирнова Н.Н.), а также в 2009-2015 годах в «Клинической Рудничной больнице» г. Макеевка: в отделении анестезиологии и интенсивной терапии (заведующий отделением – к.мед.н., доц. Колесников А.Н.), нейрохирургии (заведующий отделением – Жихарев Д.В.) [33 34].

Обследовано 658 взрослых пациентов и 464 детей, которые были прооперированы по поводу острого или хронического поражения ЦНС и 40 детей различных возрастных групп (без патологии ЦНС) для получения данных группы сравнения (табл. 6.1, 6.2).

Группа без ВЧГ была интересна, как группа «типичного ответа» на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора. В данную группу вошли также пациенты, у которых проводилось ПХО осколочных ранений после минно-взрывной травмы, касательных пулевых ранений, репозиции лицевого скелета.

При оценке клинического материала интерес представлял вид синдрома внутричерепной гипертензии, вид оперативного и объем оперативного вмешательства, гистологическая характеристика послеоперационного материала [1, 11, 17, 35, 41-45, 55].

Также, для максимальной объективности проводимого исследования, учитывались операционные бригады нейрохирургов.

Таблица 6.1

Нозологические формы поражения ЦНС с синдромом ВЧГ в исследуемых группах

Характеристика подгрупп		I	II	III	IV	V
		Без ВЧГ (бВЧГ)	С синдромом ВЧГ			
			Хроническая ВЧГ			Острая ВЧГ
			Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС)	Субтенториальные опухоли (СубТНО)	Супратенториальные опухоли (СупраТНО)	ТЧМТ
Группы исследования (взрослые, n=658)						
Количество пациентов		78	55	135	168	222
Возраст, лет (M±m)		52,2±3,5	47,4±3,8	50,6±8,4	37,8±5,2	42,1±7,9
Пол (в %)	мужской	62,4	40,3	42,7	32,3	52,4
	женский	37,6	59,7	57,3	67,7	48,6

Группы исследования (дети, n=464)						
Количество пациентов		87	165	59	56	97
Возраст, лет (M±m)		12,9±2,3	10,5±1,6	13,9±4,4	12,9±2,3	14,8±4,4
Пол (в %)	мужской	44,4	66,1	42,3	37,8	59,4
	женский	55,6	33,9	57,7	62,2	60,6

Таблица 6.2

Разделение пациентов по подгруппам (компоненты анестезии) в группах исследования

Характеристика подгрупп	Группы исследования (взрослые, n=658)										
	Без ВЧГ (n=78)		ГГС (n=55)		СубТНО (n=135)		СупраТНО (n=168)		ТЧМТ (n=222)		
	I		II		III		IV		V		
Тип анестезии*	I.1	I.2	II.1	II.2	III.1	III.2	IV.1	IV.2	V.1	V.2	
Количество пациентов	31	47	31	24	70	65	80	88	113	109	
Возраст, лет (M±m)	52,2±3,3	51,7±2,6	47,4±3,8	46,3±4,1	44,5±8,4	50,6±8,4	37,8±5,2	39,3±6,9	40,1±6,4	42,1±7,9	
Пол (в %)	мужской	52,4	32,7	62,4	49,1	40,3	55,9	64,8	42,7	57,4	32,3
	женский	48,6	67,3	37,6	50,9	59,7	45,1	35,2	57,3	62,6	67,7
Характеристика подгрупп	Группы исследования (дети, n=464)										
	Количество пациентов	24	63	31	125	13	46	19	47	41	56
	Возраст, лет (M±m)	12,1±4,3	11,7±3,7	10,8±1,2	11,3±1,9	13,8±2,4	14,6±1,9	10,8±3,2	9,3±3,9	14,8±2,4	14,1±1,98
Пол (в %)	мужской	44,4	49,7	52,4	66,1	42,3	44,9	37,8	42,6	59,4	62,3
	женский	55,6	50,3	47,6	33,9	57,7	55,1	62,2	57,4	60,6	57,7

Примечание. * – (1 – стандартная анестезия, 2 – модифицированная).

Так, в группе детей с гидроцефалией, субтенториальными и супратенториальными новообразованиями бригада нейрохирургов не изменялась (группа в ДОКТМО в составе: проф. Кардаш А.М., зав. НХО №2 доц. Гюлямерьянц В.А., врач Гайдаренко О.А.). Также касается и бригады нейрохирургов, оказывающих помощь взрослым с субтенториальными новообразованиями и гидроцефалией (группа в ДОКТМО проф. Кардаш А.М., доц. Кардаш К.А., врач Листратенко А.И.).

В группе пациентов взрослых с супратенториальными новообразованиями и гидроцефалией, в исследовании взяты пациенты прооперированные как в ДОКТМО, так и в «Клинической Рудничной больнице» (заведующий отделением – Жихарев Д.В., врач Воронин О.Ю., врач Кумуржи А.Г.). Анестезиологическая бригада также была

стабильная: у пациентов со стандартной анестезией врач Лебедева Г.И. (ДОКТМО), доц. Колесников А.Н. (ДОКТМО/КРБ), врач Себаи Слим (ДОКТМО); с модифицированной анестезией – доц. Колесников А.Н. (ДОКТМО/КРБ), врач Мустафин Т.А. (ДОКТМО/КРБ). Естественно, в группе с тяжелой черепно-мозговой травмой бригады нейрохирургов и анестезиологов, как в ДОКТМО, так и в «КРБ» были различные.

Данные по виду патологии, проводимого хирургического вмешательства и гистологического ответа новообразований приведены в табл. 6,3 и 6.4.

Особенности анестезиологического обеспечения [3, 8, 13, 20, 21, 27, 28, 31, 36, 46, 48, 50]. Группа стандартной анестезии (СА). Премедикация осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), 0,5% сибазон (0,015 мг/кг), фентанил 0,005% (1-1,5 мкг/кг), промедол 1%,2% (0,005 мг/кг), пантопризол/фамотидин. Интраоперационный мониторинг (хирургические мониторы Mindray) включал в себя неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее АД с интервалом 3-5 минут), ЭКГ мониторинг в 3-х отведениях, определение ЧСС, SpO₂ (97-99%), плетизмография, МАК, рСО₂ (в выдыхаемой смеси, 32-38%), BIS-мониторинг (целевой показатель 40-45).

Вводная анестезия проводилась тиопенталом натрия 1% из расчета 5 мг/кг или пропофолом 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанилом 0,005% – 5-7 мкг/кг (до достижения показаний BIS 45-40).

Таблица 6.3

Вид патологии и проводимого хирургического вмешательства

Локализация патологического очага	Частота, встречаемости патологии в группах (в %)		Вид оперативного вмешательства
	дети	взрослые	
Субтенториальные опухоли	54,0	62,5	Удаление опухоли
Опухоли мозжечка	22,3	33,1	Удаление опухоли
Опухоли ствола	5,6	8,4	Удаление опухоли
4-го желудочка	4,2	2,2	Удаление опухоли
Инкурабельные (глубокое залегание, большие размеры)	25,4	31,2	Паллиативные операции
Супратенториальные опухоли	56,0	48,5	Удаление опухоли
Полушарные	14,4	38,2	Удаление опухоли
Подкорковые	3,3	14,7	Удаление опухоли
3-го желудочка	2,1	1,8	Удаление опухоли
Шишковидной железы	1,2	-	Удаление опухоли
Боковых желудочков	2,0	4,2	Удаление опухоли
Мосто-мозжечкового угла	12,0	21,0	Удаление опухоли
Другие	17,0	22,0	Удаление опухоли
Инкурабельные	25,0	37,0	Паллиативные операции

ЧМТ	58,9	68,2	
Внутричерепные гематомы	18,2	49,5	Удаление гематом
Вдавленные переломы	26,4	77,4	Удаление костных отломков
Гидроцефалия	32,5	37,4	Шунтирование
Посттравматическая	18,0	62,4	Шунтирование
Постинсультная	-	8,9	Шунтирование
Врожденная	33,2	6,1	Шунтирование
Без ВЧГ			
Пластика костных дефектов, ПХО осколочных ранений после минно-взрывной травмы, пластические «спинальные операции»	100,0	100,0	Пластика костных дефектов, ПХО раны, установка стабилизирующих конструкций позвоночника

Всем пациентам проводилась преоксигенация в течение 5-7 минут при FiO_2 100%, интубация трахеи обеспечивалась применением пипекурония бромид (0,07-0,08 мг/кг) либо атракурия безилата (0,5-0,6 мг/кг), с последующим введением 0,3-0,6 мг/кг/час, проводили искусственную вентиляцию легких (наркозно-дыхательный аппарат Leon) в режиме нормовентиляции (5-7 мл/кг). У взрослых пациентов и детей старше 15 лет перед интубацией проводили орошение слизистой ротоглотки 20% раствора лидокаина, интубационную трубку обрабатывали гелем с лидокаином. После интубации в обязательном порядке устанавливали назо/орогастральный зонд, уретральный катетер. Стандартным венозным доступом считалась пункция и катетеризация минимум 2-х периферических вен, исключением были пострадавшие с ТЧМТ, у которых в 20% случаев была произведена пункция и катетеризация центральной вены (подключичная, стандартным доступом).

Таблица 6.4

Гистология опухолей головного мозга

Гистологическая дифференцировка опухолей	Частота, встречаемости патологии в исследуемых группах (в %)	
	Дети	Взрослые
Субтенториальные опухоли	47,9	51,1
Доброкачественные	42,5	53,6
Злокачественные	38,8	64,2
Супратенториальные опухоли	44,9	56,8
Доброкачественные	29,4	42,5
Злокачественные	22,6	18,9
Глиомы	11,2	18,4
Астроцитомы	13,5	17,2
Глиобластомы	0,78	1,2

Олигодендроглиомы	3,3	4,7
Менингеомы	5,9	6,6
Менингиобластомы	31,3	33,6
Эпиндеомы	4,1	7,7
Краниофарингеомы	8,1	5,0
Липомы	2,0	4,0
Дермоидные кисты	1,2	0,5
Другие	9,8	7,7

Базис анестезия. Стандартная (СА) ТВА у пациентов включала в себя: тиопентал натрия 1% (0,5 мг/кг/ч) или пропофол 1% (1,5-2,5 мг/кг/ч) в сочетании с фентанилом (5-7 мкг/кг/ч). Препараты вводились инфузатом, при необходимости скорость введения изменялась. Основной целью, являлись показатели BIS 40-45. ИВЛ проводилась в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%).

Группа модифицированные варианты анестезии (МА). Премедикация в исследуемых группах была изменена, по сравнению с группой сравнения. Так, в премедикации, фентанил был заменен промедолом, как более стабильным препаратом, с точки зрения развития гемодинамических колебаний и аллергических реакций. Из стандарта премедикации были исключены бензодиазепины, которые включались в комплекс вводной анестезии только у пациентов с нормальной или сниженной активностью стресс-активирующего звена стресс-системы. С учетом выявленного нормального или повышенного уровня кортизола у пациентов исследуемых групп, для рутинного применения в премедикации и комплексе периоперационной ИТ, был исключен дексаметазон (исключением могла быть группа пациентов с СубТНО, у которых диагностирован предоперационный дефицит кортизола). Для профилактики кислотно-аспирационного синдрома использовался фамотидин в дозе 20 мг у взрослых и 10 мг у детей, внутривенно, не менее, чем за 2 часа до операции. Обязательной, строгой рекомендацией, являлось проведение антибиотикопрофилактики, не менее, чем за 30 минут до операции (либо, по показаниям, антибиотикотерапии).

Премедикация осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), промедол (Trimeperedine) 1%, 2% (0,3-0,5 мкг/кг), фамотидин (10-20 мг). Интраоперационный мониторинг (хирургические мониторы Mindray, UTAS) включал в себя неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее АД с интервалом 3-5 минут), ЭКГ мониторинг в 3-х отведениях, определение ЧСС, SpO₂ (97-99%), плетизмография, MAC, рСО₂ (в выдыхаемой смеси, 32-38%), BIS мониторинг (целевой показатель 40-45).

В зависимости от полученных исходных данных о состоянии стресс-системы у пациентов исследуемых групп изменяли компоненты анестезиологического обеспечения (модифицированная анестезия, МА) исходя и того, что:

- опиоидные анальгетики обладают иммунодепрессивным действием, с сочетанным угнетением как стресс-активирующей, так и стресс-лимитирующей систем, повышением уровня ФНО;

- барбитураты (пропофол, тиопентал) – Т-иммуносупрессивным действием, с повышением В-лимфоцитов и провоспалительным действием, в виде повышения уровня ИЛ1, стимуляция стресс-лимитирующего звена, угнетение стресс-активирующего;

- ингаляционные анестетики (севофлуран) – повышением уровня ИЛ6 в нейроткани, с развитием наркоз-индуцированного воспаления, стимуляция стресс-лимитирующего звена, угнетение стресс-активирующего;

- кетамин – при коррекции дозы, иммуномодуляция (Т-система), противовоспалительное действие в виде достоверного снижения уровня ФНО и ИЛ6, стимуляция стресс-активирующего звена стресс-системы, блокада NMDA-рецепторов, стимуляция опиоидной системы (в обход ГАМК);

- агонисты α 2-адренорецепторов (клонидин, дексметомедин) – высвобождение ацетилхолина (стимуляция ГАМК), НА-стимуляция, то есть стимуляция стресс-лимитирующего звена, умеренная стимуляция стресс-активирующего звена;

- бензодиазепины (в том числе натрия оксибутират) – стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы, повышение уровня ИЛ1, при повышенной активности стресс-активирующего звена – иммунодепрессия [40, 47, 51, 52, 54].

Рекомендована редукция дозы используемых препаратов: кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, пропофол 1% – 1-1,5 мг/кг/час, севофлуран 0,5-2 об% (MAC 0,4-0,5), клонидин 0,01% – 1-2 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг/час. Комбинации препаратов для каждой группы исследования формировались исходя из полученных данных исходного стрессового ответа. По результатам проведенного исследования, ингаляционную анестезию с использованием севофлурана проводили в группе СупратНО.

Шкалы, использованные в исследовании и описание групп. Сбор анамнеза и жалоб пациентов, включал в себя оценку по шкалам ASA, SOFA, GCS, учитывая необходимость оценки неврологических дефицитов использовалась унифицированная для взрослых и детей модифицированная шкала Рэнкин (MRS – The Modified Rankin Scale), для диагностики степени когнитивных нарушений шкала «Краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental Score Examination)».

Интерпретация результатов MMSE: результат теста получается путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. За относительную норму принимали оценку по MMSE более 26 баллов. Оценка 21-25 баллов – принимали за умеренные когнитивные нарушения, а менее 20 – за тяжелые когнитивные нарушения.

Модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS), позволяет объективизировать динамику неврологических симптомов и функциональных нарушений. Уникальность данной шкалы состоит в возможности использования ее как у взрослых, так и у детей, а также в возможности оценивать неврологические дефициты не только после инсульта, а и после любой церебральной недостаточности.

Для описания основных функциональных систем использовали шкалу SOFA, как наиболее адаптированную к возможностям клинических лабораторий тех учреждений, где проводилось исследование.

Шкала комы Глазго (ШКГ, The Glasgow Coma Scale, GCS) – шкала для оценки степени нарушения сознания и комы детей старше 4-х лет и взрослых. Шкала ком Глазго использовалась в исследовании не только в составе оценки SOFA, а и как основная для нейрохирургической группы пациентов.

Система оценки ASA была первоначально введена как простое описание физического состояния пациента. Несмотря на кажущуюся простоту, она остается одной из немногих систем описаний пациента, которая коррелирует с риском анестезии и операции.

Оценка жалоб пациентов, интра- и послеоперационных осложнений, летальности. Изучение комплекса жалоб предоперационного периода было важным для описательной (предоперационной) части исследования, особенно для детского контингента пациентов (табл. 6.5).

Комплекс интраоперационных осложнений, кроме стандартно описываемых в протоколах, был дополнен вновь выявленными осложнениями вегетативного дисбаланса (кровоточивость, эпизоды гипертермии/дрожания) (табл. 6.6) [2, 9, 10, 14,32, 37, 59].

Термин «гипертермия» – объединяет в себе симптомы, найденные в англоязычной литературе, «unspecified fever» – дрожь, лихорадка, гипертермия неуточненного генеза, с которой связывают вегетативную нестабильность. Unspecified fever нужно дифференцировать с неадекватной (непредсказуемой) реакцией на препараты, «кровоточивость» – «angioistaxis», который отличают от термина «bleeding» – кровотечение, подразумевая пер-диапедезное кровотечение, связанное больше с патологией сосудов (капилляров) и не имеющее четкое лабораторное подтверждение (также связанное с вегетативной дестабилизацией регуляции тонуса капилляров).

Таблица 6.5

Жалобы пациентов в предоперационном периоде и осложнения интраоперационного и послеоперационного периодов, не оцениваемые по шкалам

Жалобы в предоперационном периоде	Осложнения интраоперационного периода	Осложнения послеоперационного периода
Головная боль	Гемодинамическая нестабильность	Послеоперационная летальность
Нарушение аппетита	Кровоточивость «angioistaxis»	Летальность отсроченная
Раздражительность	Гипертермия, дрожь, лихорадка неясного генеза «unspecified fever»	Повторная госпитализация в ОИТ
Аллергия	Интраоперационные колебания BIS от 30 до 60 (при базовом 40-45)	Гемодинамическая нестабильность
Гипертермия (эпизоды)		Гнойно-септические осложнения

На этом фоне, важен учет колебаний биспектрального индекса, основанного на получении и анализе ЭЭГ сигналов головного мозга (BIS-индекса), как метода достоверного оценивающего глубину анестезии и являющимся достоверным фактором как снижения интра- и послеоперационной летальности, так и прогнозирующим ее [4, 5, 6].

К послеоперационной летальности относят все случаи смерти, наступившие в ближайшие дни после операции. Сроки эти ограничивают разным отрезком времени, вплоть до недели, месяца и пр. Изучая послеоперационную летальность, мы анализировали все случаи смерти в стационаре вне зависимости от срока после операции (как правило, до 14 дней после операции). К термину «отсроченная послеоперационная летальность» относились летальные случаи, возникшие после выписки пациента из стационара для проведения специфической (ХТ, ЛТ), восстановительной терапии и/или прогрессирования основного заболевания (как правило, учитывались данные до 3-х месяцев после операции) [443].

Оценка церебральной гемодинамики [19, 29, 30, 57, 58]. Изучение параметров церебральной гемодинамики проводили, как в предоперационном, так и в интра- и послеоперационном периодах [7, 12, 18, 22, 49]. В предоперационном периоде измерение ВЧД прямым методом не проводилось в группе ТЧМТ, в группе с супра- и суб-

тенториальными новообразованиями – только в случае отсутствия риска для жизни пациента (вклинения). В большинстве же случаев, за исходные принимали данные, полученные при интраоперационной вентрикулостомии (при наличии показаний). Послеоперационное измерение ВЧД проводилось в отделении нейрореанимации (ДОК-ТМО) и ИТ (КРБ) до момента перевода в нейрохирургическое отделение. Интраоперационно отмечали колебания ВЧД на разных этапах операции.

Измерение ВЧД у детей в предоперационном периоде производилось путем люмбальной или вентрикулярной пункцией. Для измерения ВЧД применялись следующие инструменты: стеклянная градуированная трубка диаметром 2 мм и длиной 50-60 см или водный манометр Cloude.

Нормальные показатели ВЧД, полученные в процессе проведения исследования:

- взрослые – 70-200 мм вод. ст. (7-20 см вод. ст.); 0,686-1,96 кПа; 5-15 мм рт. ст.;
- дети – 45-100 мм вод. ст. (4,5-10 см вод. ст.); 0,441-0,81 кПа;
- новорожденные – 30-60 мм вод. ст. (3-6 см вод. ст.); 0,294-0,588 кПа;
- дети до 1 года: 5,8-8 мм рт. ст.;
- дети 2-5 лет: 5,8-10,9 мм рт. ст.;
- дети 6-15 лет: 13-15 мм рт. ст.

«Золотым стандартом» в определении величины ВЧД до настоящего времени остается вентрикулостомия с постановкой интравентрикулярного катетера (наружный вентрикулярный дренаж).

Исходное измерение ВЧД имеет определенные технические погрешности. Так, принято для измерения ВЧД либо прямым методом, либо косвенным – измерение давления должно проводиться в течение 3-х дней, что зачастую невозможно, особенно у детей, в связи с состоянием волнения, крика или плача, и может существенно повлиять на показатели в сторону их завышения.

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) рассчитывали по формуле: $ЦПД = САД - ВЧД$, где САД – среднее артериальное давление; ВЧД – внутричерепное давление.

Таблица 6.6

Расчетные показатели ЦПД у разных возрастных групп [3]

Возраст	Значение ЦПД
Новорожденный	от 25 мм рт. ст.
2-5 лет	45-65 мм рт. ст.
6-12 лет	55-75 мм рт. ст.
Взрослые	не менее 70 мм рт. ст.

Лабораторные методы исследования. Все иммунологические и иммуно-биохимические исследования проводились с 2004 по 2014 гг. под руководством д.мед.наук, профессора, зав. кафедрой клинической иммунологии ДонНМУ Прилуцкого А.С. в лабораториях ЦНИЛ ДонНМУ, лаборатории кафедры клинической иммунологии и аллергологии ДонНМУ, каф. микробиологии ДонНМУ, иммуно-биохимической лаборатории ДДЦ ДОКТМО. Забор клинического материала для исследования проводился доц. Колесниковым А.Н. по согласованию с родственниками больных, самого пациента, лечащего врача и администрации лечебного учреждения.

При проведении данного исследования забор крови пациентов проводился в два этапа:

1. На этапе подготовки пациента к оперативному вмешательству – при постановке венозного катетера;

2. На 5-7 сутки после оперативного вмешательства, учитывая особенности биомеханизмов работы иммунной системы с выработкой максимального иммунного ответа, на который требуется не менее 5 суток;

Забор крови, для иммунологических анализов, характеризующих работу стресс-системы (кортизол, кортикотропный рилизинг фактор, β -эндорфин) проводился в утренние часы (6.00-7.00), согласно циркадного ритма.

Изучение показателей иммунной системы и цитокинового баланса является актуальным [309], для более углубленной оценки, полученных результатов использовали 2 показателя: 1) оценка показателя в % (на 100 клеток) и, более индивидуализированный; 2) г/л (на объективный лейкоцитоз пациента).

Объем исследования включал в себя:

- состояние клеточного иммунитета оценивали определением популяционного и субпопуляционного сообщения Т-клеток (CD3, CD4, CD8), NK-клеток (CD16) с помощью соответствующей тест-системы МКА (моноклональные антитела) (производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург);

- состояние В-системы иммунитета – выявлением количественного сообщения В-клеток (CD22) с использованием МКА, определением количества суммарных иммуноглобулинов классов М, G (по Mancini et al.), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови;

- учитывая плейотропность влияния цитокинов, их активность учитывали как для оценки работы иммунной системы, так и для оценки активности стресс-системы. Определяли концентрации интерлейкинов в сыворотке крови выполнено на тест – системах ELISA – IL-4, IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-2 (производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, методом твердофазного ИФА);

- о состоянии фагоцитоза судили по фагоцитарной активностью нейтрофилов (фагоцитарный показатель или процент фагоцитоза); процент фагоцитирующих клеток, по интенсивности фагоцитоза (фагоцитарный индекс или фагоцитарное число); среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофилом, и по возможности переваривать нейтрофилов (показатель завершеного фагоцитоза); соотношение числа погибших микробных клеток к живым в мазке. Названные показатели определяли методом Е.А. Коста, М.И. Стенка с использованием *Stafilococcus aureus*, штамм 209. Активность нейтрофилов исследовали в тесте восстановления нитросинеготетразол свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест) по методу В.С. Нагоева, М.Г. Шубича.

- исследование уровня С-реактивного белка (С-реактивный протеин, СРБ, CRP). Использовали тест системы Bio Systems S.A. Costa Brava, 30.08030 Barcelona (Spain) для ИФА диагностики.

Изучение показателей, характеризующих работу стресс-системы включало в себя:

Стресс-активирующая (СА) часть стресс-системы:

- уровень кортизола изучали иммуноферментным методом (набор реактивов фирмы «АлкорБио» (Россия, Санкт-Петербург)), в лаборатории кафедры микробиологии ДонНМУ им. М.Горького. Уровень кортизола отражал реакцию периферического (надпочечникового) уровня стресс-активирующего звена стресс-системы;

- кортикотропного рилизинг-фактора (КТРФ, КРГ) (кортикотропный гормон (КРГ) или кортиколиберин), который отражал активность центрального (гипоталамического)

уровня активности стресс-активирующего звена стресс-системы. Исследование методами МКА и ИФА проводили в соответствии стандартного протокола анализа, который прилагается к набору реагентов (набор IBL ACTH ELISA);

- гистамина для определения симпатико-парасимпатического равновесия в работе стресс-активирующей системы (парасимпатическое звено) (прибор для определения – Spectro fluorometer, JASCO, FP-770, Япония), биохимическим методом в лаборатории ДДЦ ДОКТМО;

- ФНО, ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ 6 в сыворотке крови (производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, методом твердофазного ИФА).

Стресс-лимитирующая (СЛ) часть стресс-системы:

- уровень β -эндорфина – как показатель активности антиноцицептивной системы, а именно ее опиоидного звена, исследование методами МКА и ИФА проводили в соответствии со стандартным протоколом анализа, который идет в наборе реагентов. Определение уровней β -эндорфина проводили методом ИФА коммерческими наборами Bachem Peninsula Laboratories, Inc.

- серотонин – как медиатора нисходящих тормозных пучков и антиноцицептивной системы, отражая баланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (прибор для определения – Spectrofluorometer, JASCO, FP-770, Япония), биохимическим методом в лаборатории ДДЦ ДОКТМО;

- ИЛ4 в сыворотке крови (производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, методом твердофазного ИФА).

Исследования, оценивающие степень нейродегенерации и нейрорепаляции (нейроспецифические белки).

Белок S-100 (глиальный) набор предназначен для количественного определения опухолевого маркера белка S-100B (S-100A1B + S-100BB) в образцах сыворотки иммуноферментным методом, оценивая степень нейродегенерации. Данный метод – Fujirebio S100 EIA, основывается на применении двух различных видов моноклональных антител: биотинилированных анти-S-100B, моноклональных антител S-23 и моноклональных анти-S-100B антител MAб S-53, конъюгированных с пероксидазой хрена, специфически распознающих разные эпитопы молекулы S-100B.

Цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глия) (CNTF), как фактора нейрорегенерации. Набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit предназначен для количественного определения человеческого цилиарного (глиального) нейротрофического фактора (CNTF) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 8-2000 пг/мл. Аналитическая чувствительность: 8 пг/мл.

Комплексная оценка нарушений в неврологическом и когнитивном статусе (предоперационный период)

Пациенты без синдрома ВЧГ. Для первоначальной оценки степени тяжести пациентов, согласно поставленным исследованием задачам, необходим анализ жалоб при поступлении, и выявление значимости для диагностики этих жалоб. Группа без ВЧГ была интересна, как группа «типичного ответа» на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора. Так, даже в группе без ВЧГ, жалобы пациентов на головную боль (15,4 \pm 4,1% взрослых и 10,3 \pm 3,3% детей) выявлялась в среднем у 10% пациентов.

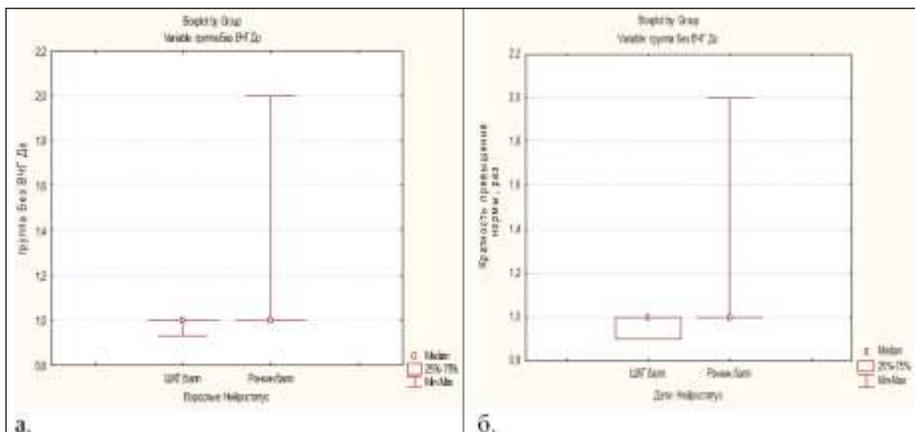


Рис. 6.1. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

При оценке состояния пациентов (см. рис. 6.1) по шкале Рэнкина, оценку соответствующую $1,15 \pm 0,36$ балла имело $84,6 \pm 2,1\%$ взрослых и $85,1 \pm 2,8\%$ детей, эти данные соответствовали оценке по ШКГ (13-14баллам) у $84,6 \pm 4,1\%$ взрослых и $89,7 \pm 3,3\%$ детей. При этом умеренные отклонения (11-12 баллов ШКГ) имелись у $15,4 \pm 1,4\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,3\%$ детей. Возможно, это были как раз пациенты с жалобами на головную боль и раздражительность, и, возможно, это были особенности реакции ЦНС на стресс, связанный с травмой, нахождением в больнице и др. При обследовании по шкале MMSE не было выявлено отклонений в группе взрослых, тогда как у $2,5\%$ детей была диагностирована когнитивная дисфункция средней степени (21-25 баллов).

Учитывая этиологические и клинические особенности (отсутствие показаний) исследование ВЧД и ПДМ в этой группе не проводилось. Колебания САД соответствовали возрастным колебаниям. Уже в этой группе были выявлены интересные данные (см. рис. 6.2) по изменению уровня CNTF (как маркера стимуляции роста нейроглии, т. е. нейропротекции).

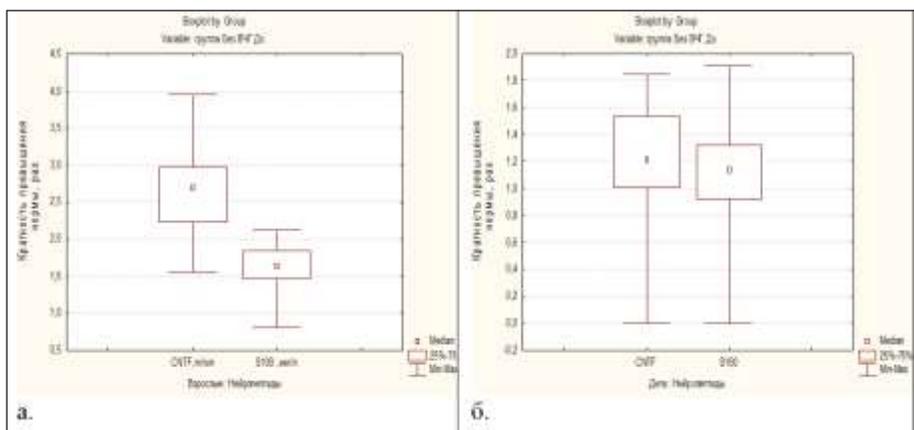


Рис. 6.2. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Так, у $94,9 \pm 3,1\%$ взрослых, уровень CNTF был в пределах нормы, тогда как у детей, норму имели только $56,3 \pm 5,5\%$ пациентов, а у $42,3 \pm 6,5\%$ отмечалось повышение данного показателя до 3 раз от нормы. При оценке белка S-100 (как маркера повреждения нейронов), было выявлено, что у взрослых $67,5 \pm 0,2\%$ пациентов имели превышение до 1-2 норм ($0,125-0,14$ мкг/л), а $32,5 \pm 6,8\%$ имели значения в пределах нормы ($0,194-0,039$ мкг/л). В группе детей отмечалась та же тенденция: превышение у $74,3 \pm 5,2\%$ ($0,12-0,138$ мкг/л); норма у $32,0 \pm 3,3\%$ ($0,2-0,09$ мкг/л).

Таким образом, превышение показателя белка S-100, в среднем у 70% как взрослых, так и детей, является закономерной реакцией на стресс (травма, боль, госпитализация), и отмечена защитная нейропротекторная реакция в виде повышения уровня CNTF (у детей).

Пациенты с гидроцефалией. Невзирая на различные патологические процессы, приведшие к формированию гидроцефалии у детей (врожденные пороки развития, последствия ВЖК, инфекционные поражения, впервые выявленные новообразования ЦНС), и у взрослых (последствия ОНМК, травматических повреждений, продолженный опухолевый рост, послеоперационные осложнения и врожденные дефекты ЦНС) комплекс жалоб был достаточно предсказуем (характерная «атака Брунса»). Головная боль, как основная жалоба был выявлен у $80,0 \pm 5,4\%$ взрослых и $87,4 \pm 2,7\%$ детей. При этом, когнитивные нарушения средней степени (MMSE 21-25 баллов) выявлялись у $60 \pm 3,6\%$ взрослых и $43 \pm 5,5\%$ детей, тогда как выраженная когнитивная дисфункция (MMSE ≤ 20 баллов) лишь у $10 \pm 3,1\%$ взрослых и $57 \pm 3,6\%$ детей.

Оценка степени неврологического дефицита (см. рис. 6.3), по шкале Рэнкина достоверно не отличалась и составляла 2,0 балла ($2,16 \pm 1,0$ взрослые и $1,97 \pm 0,86$ дети). При этом, 1 балл имели $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $35,9 \pm 3,8\%$ детей; 2 балла – $32,7 \pm 6,3\%$ взрослых и $41,0 \pm 3,9\%$ детей; 3 балла – $25,5 \pm 5,9\%$ взрослых и $17,9 \pm 3,2\%$ детей. Обратило на себя внимание, что 4 балла имели до $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $5,1 \pm 1,8\%$ детей. Полученная разность в оценке соответствовала разности оценки по ШКГ. Так, 10-11 баллов по ШКГ $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $17,9 \pm 3,1\%$ детей.

Оценка уровня ВЧГ показала, что и взрослые и дети имели повышенный уровень ВЧД ($41,4 \pm 5,5$ мм рт. ст. взрослые и $40,2 \pm 11,4$ мм рт. ст. дети). Однако, как и вообще в оценке медицинских данных, так и в проводимом исследовании в частности, наибольший интерес вызывали данные по структуре изменений внутри группы. Так, $47,3 \pm 6,62\%$ взрослых имели повышенное ВЧД до 2,3-3,0 норм ($41,0-47,2$ мм рт. ст.), у детей же ВЧД в $62,8 \pm 5,4\%$ случаев было повышено до 2,1-2,5 норм ($41,0-42,2$ мм рт. ст.). В отличие от взрослых, у $8,3 \pm 1,6\%$ детей было диагностировано значительное повышение ВЧД до 3,1-4,0 норм (до $51,6$ мм рт. ст.).

При оценке уровня САД были получены данные характеризующие истинную тяжесть пациентов. Средние значения в этой группе составляли $107,0 \pm 15,0$ мм рт. ст., Me= $107,0$ мм рт. ст. ($92,0-122,0$ мм рт. ст.) для взрослых (при норме от $110,0$ до $130,0$ мм рт. ст.) и $55,7 \pm 18,2$ мм рт. ст., Me= $55,0$ мм рт. ст. ($32,8-78,6$ мм рт. ст.) у детей (при норме $69,2-105,6$ мм рт. ст.). Таким образом, было отмечено исходное снижение показателей центральной гемодинамики в группе детей. Так, в группе взрослых, САД, компенсаторно, было увеличено до 1,2-1,5 норм только у $9,1 \pm 3,2\%$ пациентов, тогда как нормальные показатели отмечались у $43,64 \pm 7,6\%$, а снижение до 0,7-0,8 норм у $41,8 \pm 2,8\%$. У $46,2 \pm 5,5\%$ детей имело место снижение САД до 0,3-0,5 норм и только у $10,3 \pm 3,3\%$ отмечалось повышение до 1,2-1,5 норм, а у $6,4 \pm 2,7\%$ до 1,6-2,0 норм.

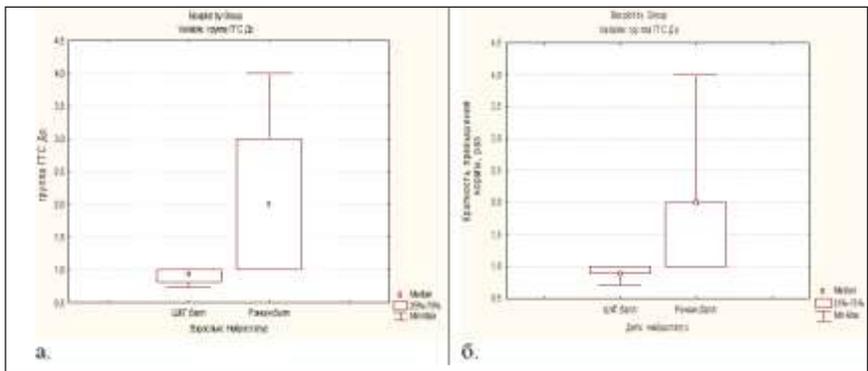


Рис. 6.3. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе ГС (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Таким образом, учитывая повышение уровня ВЧД, нормальными (компенсаторно обоснованными) показателями САД для такой ситуации можно признать показатели только у 9,1% взрослых и 16,7% детей.

Полученные данные имели отражение в цифрах ЦПД. Средние данные составляли $65,6 \pm 9,1$ мм рт. ст., $Me=65,0$ (56,5-74,8) у взрослых и $45,71 \pm 5,26$ мм рт. ст., $Me=41,0$ (40,5-50,9) у детей. Согласно полученным данным спектра внутри группы, у $49,1 \pm 4,2\%$ взрослых и $52,6 \pm 2,6\%$ детей отмечалось снижение ЦПД до $0,7-0,8$ норм. У $41,8 \pm 2,1\%$ взрослых и $43,6 \pm 3,6\%$ детей отмечалось снижение до $0,3-0,5$ нормы.

При оценке уровня нейроспецифических белков (см. рис. 6.4), было выявлено повышение уровня белка S100 до $1,0-2,0$ норм у $77,4 \pm 5,6\%$ взрослых и $77,4 \pm 5,6\%$ детей. Степень поражения характеризовали средние значения, которые составили $0,193 \pm 0,08$ мкг/л, $Me=0,115$ (0,107-0,136) у взрослых и $0,222 \pm 0,01$ мкг/л, $Me=0,117$ (0,106-0,138) у детей (нормальными считали показатели ниже 0,105 мкг/мл). Среднее значение CNTF, было повышено как у взрослых – $20,87 \pm 9,57$ пг/мл, $Me=13,53$ (11,71-16,07), так и у детей – $17,65 \pm 6,31$ пг/мл, $Me=12,02$ (9,5-13,41) у детей (норма $4,0-7,0$ пг/мл). «Нейрорегенеративный ответ» в виде повышения уровня CNTF диагностирован у $64,5 \pm 7,5\%$ взрослых и у $48,9 \pm 1,9\%$ детей.

Пациенты с субтенториальными новообразованиями. В данной группе пациентов, невзирая на схожесть основного патологического процесса, была выявлена разница в комплексе основных жалоб. У $72 \pm 2,9\%$ взрослых и $94 \pm 2,9\%$ детей выявлялась когнитивная дисфункция средней степени (MMSE 21-25 баллов).

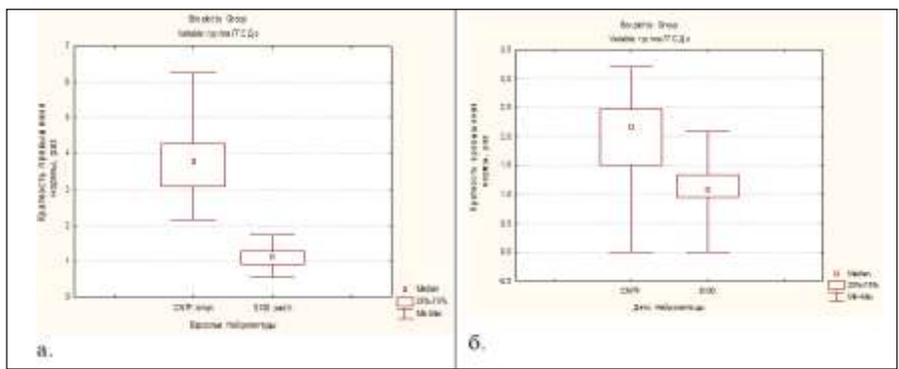


Рис. 6.4. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе ГС (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Тяжелые когнитивные нарушения были присущи $10,0 \pm 1,25\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей. А вот жалобы на головную боль были характерны для $80,0 \pm 3,4\%$ взрослых и только для $11,9 \pm 4,2\%$ детей.

При оценке степени неврологических дефицитов (см. рис. 6.5) в группе субтенториальных новообразований, было выявлено, что как взрослые пациенты, так и дети характеризовались более высокой тяжестью по сравнению с группой ГГС, по шкале Рэнкина, средние значения для взрослых $3,26 \pm 0,53$, $Me=3,0$ (3,0-4,0), для детей $2,90 \pm 0,71$, $Me=3,0$ (2,0-3,0). Оценка распределения изменений в возрастных группах показала, что 4 балла было выявлено у $30,4 \pm 4,0\%$ взрослых и у $20,3 \pm 5,2\%$ детей; 3 балла у $65,2 \pm 4,1\%$ взрослых и у $49,2 \pm 6,5\%$ детей; а 2 балла у $4,4 \pm 1,8\%$ взрослых и у $30,5 \pm 6,0\%$ детей.

Средние значения по ШКГ отличались, в сравнении между собой $12,76 \pm 1,21$, $Me=13,0$ (12-14,0) у взрослых и $13,25 \pm 1,36$, $Me=14,0$ (13,0-15,0) у детей. При оценке распределения по ШКГ было выявлено, что 10-11 баллов (сопор) имели $41,5 \pm 4,2\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей; 11-12 баллов $58,5 \pm 4,2\%$ взрослых и $69,5 \pm 6,0\%$ детей; и только $10,2 \pm 2,9\%$ детей имело 13-14 баллов.

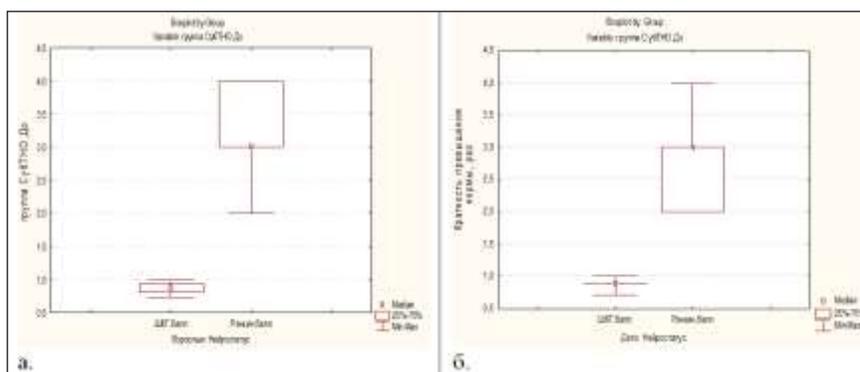


Рис. 6.5. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Важность определения внутригруппового распределения по степени тяжести доказывает именно эта группа пациентов. Так, клинически, дети с оценкой 4 балла по шкале Рэнкина и 10-11 баллов по ШКГ, невзирая на их немногочисленность (20%), были крайне сложны для анестезиолога, по сравнению даже с аналогичной группой взрослых (до 40%).

Выявленная закономерность подтверждалась при оценке мозговой гемодинамики. Показатель ВЧД у взрослых был достоверно выше, чем у детей, средние значения составляли $50,6 \pm 12,1$, $Me=50,0$ (38,6-62,7) у взрослых и $44,9 \pm 8,7$, $Me=44,0$ (36,1-53,4) у детей. Внутригрупповое распределение изменения ВЧД характеризовалось большим разбросом показателей ВЧД. По степени выраженности ВЧГ, превышение до 3,1-4,0 норм было выявлено у $4,4 \pm 0,7\%$ взрослых и $5,3 \pm 0,7\%$ детей, превышение до 2,6-3,0 норм – у $8,9 \pm 1,4\%$ взрослых и $18,6 \pm 3,6\%$ детей; превышение до 2,1-2,5 норм – у $52,6 \pm 2,2\%$ взрослых и $64,4 \pm 4,2\%$ детей; до 1,0-2,0 норм у $28,9 \pm 3,5\%$ взрослых и $10,1 \pm 1,5\%$ детей. Таким образом, у 83% детей и 61,5% взрослых имелись высокие и крайне высокие показатели ВЧД.

Исходную тяжесть пациентов данной группы также характеризовали средние показатели САД, имеющие тенденцию к гиподинамическому типу кровообращения. У

взрослых САД составлял $103,8 \pm 13,2$, $Me=100$ (90,6-117), у детей $71,25 \pm 7,5$, $Me=70,0$ (63,7-78,8). Оценка внутригруппового распределения изменения САД показала, что снижение САД до 0,3-0,5 норм было отмечено у $62,2 \pm 9,5\%$ взрослых и $33,9 \pm 4,6\%$ детей, снижение до 0,7-0,8 норм было выявлено у $25,9 \pm 3,7\%$ взрослых и $45,7 \pm 7,5\%$ детей. Повышение же до 1,2-1,5 норм у $5,9 \pm 0,7\%$ взрослых и $3,4 \pm 1,9\%$ детей.

Полученные данные, ожидаемо, отразились на показателях ЦПД. Средние значения для взрослых составили $53,7 \pm 9,2$, $Me=54,0$ (52-54,5) и $46,36 \pm 6,7$, $Me=40,0$ (40,1-53,1) у детей, которые достоверно отличались от показателей нормы и между собой. Оценка внутригруппового изменения ЦПД показала отсутствие статистической разницы между динамикой изменений в возрастных группах. Так, снижение ЦПД до 0,3-0,5 норм выявлено у $50,4 \pm 8,5\%$ взрослых и $54,2 \pm 5,7\%$ детей. Субнормальные (до 0,7-0,8 норм) у $45,9 \pm 3,3\%$ взрослых и $40,7 \pm 7,9\%$ детей.

Нарушение мозговой гемодинамики и наличие основной патологии (новообразования ЗЧЯ) у пациентов данной группы обуславливало (см. рис. 6.6) повышение значения белка S-100. Средние значения составляли $0,239 \pm 0,13$, $Me=0,179$ (0,171-0,19) у взрослых и $0,251 \pm 0,093$, $Me=0,16$ (0,12-0,2) у детей, что достоверно превышало показатели нормы. Степень превышения нормальных показателей белка S100 в этой группе была наиболее выражена превышением до 2 норм у $92,5 \pm 3,8\%$ взрослых и $88,8 \pm 6,8\%$ детей.

При оценке степени нейрорегенерации по уровню значения CNTF выявлено, что средние значения были достоверно повышены в обеих подгруппах и составляли $17,64 \pm 7,92$, $Me=11,63$ (9,37-12,26) у взрослых и $12,9 \pm 0,71$, $Me=11,35$ (8,46-12,18) у детей. Превышение до 4-7 норм выявлено у $22,5 \pm 7,8\%$ взрослых и $38,2 \pm 5,2\%$ детей, повышение до 1-3 норм у $76,5 \pm 8,2\%$ взрослых и $48,9 \pm 1,9\%$ детей.

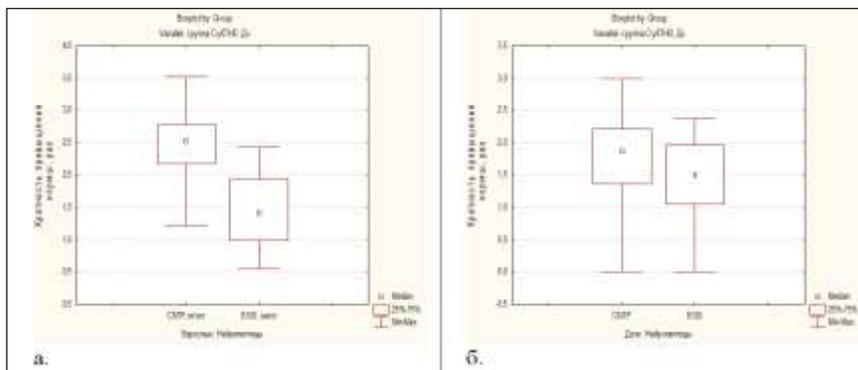


Рис. 6.6. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Таким образом, высокий уровень ВЧГ, стремление к гиподинамии показателей центральной гемодинамики и нарушенное ЦПД диктовало необходимость соблюдать «хрупкое равновесие» относительно баланса нейрорегенеративных и нейродегенеративных процессов ЦНС.

Пациенты с супратенториальными новообразованиями. Комплекс жалоб у пациентов с супратенториальными новообразованиями не имел принципиальных особенностей и отражал имеющуюся внутричерепную гипертензию. Так, жалобы на головную боль выявлялась у $90,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $98,5 \pm 1,5\%$ детей, когнитивная дисфункция средней степени (MMSE 21-25 баллов) диагностированы у $77 \pm 5,5\%$ взрослых и $89 \pm 2,5\%$ детей.

Оценка неврологического дефицита (см. рис. 6.7) по шкале Рэнкин характеризовала данную группу как тяжелую. Средние показатели не отличались от группы СубТНО и составляли $2,7 \pm 0,46$ балла, $Me=3,0$ (2,0-3,0) у взрослых и $2,86 \pm 0,58$ балла, $Me=3,0$ (3,0-3,0) у детей. Однако распределение по степени тяжести среди пациентов исследуемых групп показало, что только $10,6 \pm 3,8\%$ детей имели 4 балла по шкале Рэнкин, 3 балла имели $69,5 \pm 3,5\%$ взрослых и $65,2 \pm 5,9\%$ детей; 2 балла $50,4 \pm 3,5\%$ взрослых и $24,2 \pm 5,3\%$ детей.

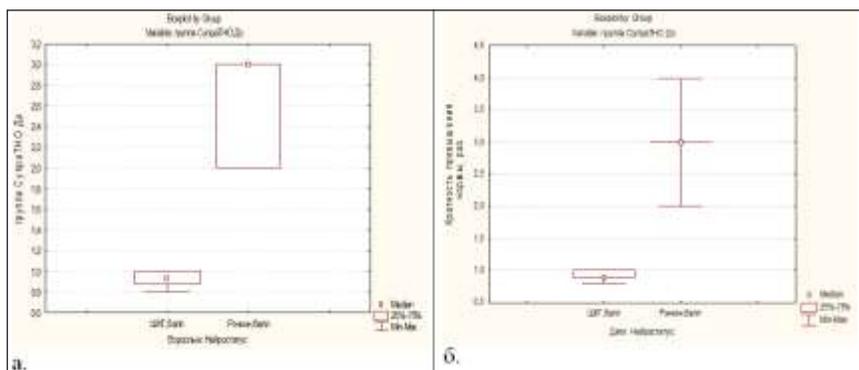


Рис. 6.7. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе СупратНО (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Средние данные по ШКГ указывали на то, что у взрослых эта оценка составила $14,05 \pm 0,92$ балла, $Me=14,0$ (13,0-15,0), у детей – $14,21 \pm 0,81$ балла, $Me=14,0$ (14,0-15,0). Внутригрупповое распределение составило: 13-14 баллов ШКГ у $39,9 \pm 3,8\%$ взрослых и $40,9 \pm 6,1\%$ детей; 11-12 баллов у $55,4 \pm 9,8\%$ взрослых и $54,5 \pm 6,1\%$ детей и в зависимости от объема новообразования до $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $4,5 \pm 2,4$ детей имели расстройства сознания на уровне сопора (10-11 баллов ШКГ).

Средние значения уровня ВЧГ составили $28,3 \pm 6,6$ мм рт. ст., $Me=28,0$ у взрослых и $35,6 \pm 7,1$ мм рт. ст., $Me=35$ (28,5-42,7) у детей. Степень тяжести ВЧГ, также достоверно отличалась от групп ГГС и СубТНО. Так повышение ВЧД до 2,6-3,0 норм, было диагностировано только у $3,5 \pm 1,2\%$ взрослых и $7,5 \pm 1,2\%$ детей, повышение ВЧД до 1,6-2,0 норм у $61,3 \pm 6,4\%$ взрослых и $69,7 \pm 5,8\%$ детей, и повышение до 1,2-1,5 норм у $29,2 \pm 2,1\%$ взрослых и $18,2 \pm 2,1\%$ детей.

Средние значения САД имели тенденцию к гипердинамии (по-видимому, компенсаторной) и достоверно превышали показатели у предыдущих групп исследования, и составили: взрослые – $113,4 \pm 18,7$ мм рт. ст., $Me=110,0$ (94,7-132) мм рт. ст.; дети – $78,35 \pm 5,38$ мм рт. ст., $Me=78$ (73-83,7) мм рт. ст. Тем не менее, при оценке группового распределения, было выявлено, что $3,6 \pm 2,2\%$ взрослых и $7,6 \pm 3,4\%$ детей имели тенденцию к снижению САД до 0,3-0,5 норм, а $19,05 \pm 9,3\%$ взрослых и $30,3 \pm 6,5\%$ детей снижение до 0,7-0,8 норм, что было тождественно изменениям в группе ГГС. Компенсаторное повышение САД до 1,2-1,5 норм отмечено у $11,9 \pm 3,4\%$ взрослых и только у $4,5 \pm 1,2\%$ детей. Основную же массу ($64,3 \pm 4,4\%$ взрослых и $57,6 \pm 8,6\%$ детей) составили нормальные показатели САД.

Отсутствие выраженного (острого, декомпенсированного) гидроцефального синдрома, объясняло нормальные значения ЦПД. Средние значения составили: взрослые $85,3 \pm 5,1$ мм рт. ст., $Me=85,0$ (73-85) мм рт. ст.; дети $52,3 \pm 5,2$ мм рт. ст., $Me=36,0$ (50,5-57,7). Нормальные значения ЦПД были выявлены у $51,8 \pm 11,9\%$ взрослых и

42,4±9,7 % детей. Субнормальные (снижение до 0,7-0,8 норм) у 43,5±12,2% взрослых и 51,5±5,9% детей.

Имеющееся новообразование ЦНС в данной группе проявлялось повышенным уровнем средних значений белка S-100 до 0,266±0,043 мкг/мл, Me=0,148 (0,129-0,145) у взрослых и до 0,225±0,04 мкг/мл, Me=0,135 (0,092-0,165) у детей. Степень нейродегенеративных процессов, вследствие супратенториального новообразования, была высокой как у детей, так и взрослых. Превышение уровня белка S-100 до 1-2 норм было диагностировано у 76,3±5,2% взрослых и 92,5±3,8% детей.

При этом, средние значения уровня CNTF в этой группе были достоверно выше, чем во всех группах сравнения и составили 27,09±11,5 пг/мл, Me=17,76 (14,55-20,7) у взрослых и 26,24±5,06 пг/мл, Me=14,56 (12,04-15,84) у детей. При этом, повышение уровня CNTF до 4-7 норм было выявлено у 67,4±7,2% взрослых пациентов и 74,3±5,2% детей, повышение до 1-3 норм – у 32,6±8,7% взрослых и у 16,9±7,7% детей.

По-видимому, если степень нейродегенерации зависит от активности (распространенности) опухолевого процесса, то нейрорегенерация – от степени выраженности ВЧГ и сохраненности ауторегуляции мозгового кровотока.

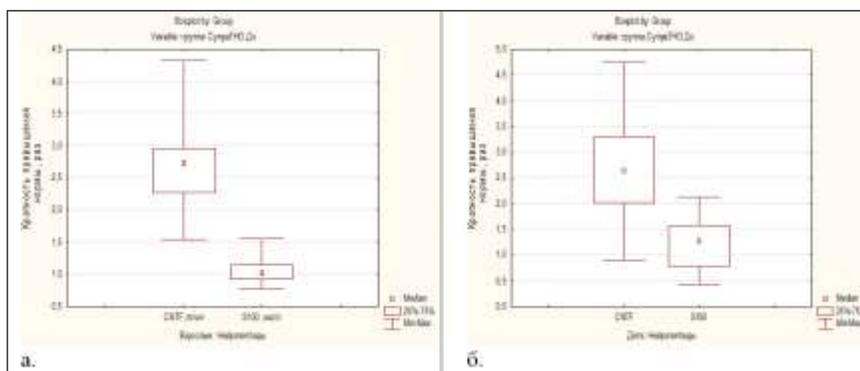


Рис. 6.8. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе СупратНО (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Для пациентов данной группы являлось приоритетным сохранение ауторегуляции мозгового кровообращения и поддержание стабильных показателей центральной гемодинамики для сохранения положительной тенденции к прогрессированию нейрорепаративных процессов. Группой риска по «срыву» компенсации являлись до 30% детей с нестабильными показателями гемодинамики.

Пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой. Группа пациентов с ТЧМТ, как «модель острой ВЧГ», характеризовалась исходным тяжелым неврологическим дефицитом. Исходная оценка комплекса жалоб у пациентов данной группы не имела клинического смысла, так как жалобы на головную боль или раздражительность зависели от степени травмы. Хотя по средним значениям, головная боль была диагностирована у 81,1±2,6% взрослых и только у 61,9±4,9% детей. Учитывая особенность тяжелой травмы тяжелые когнитивные нарушения (MMSE ≤ 20 баллов) диагностированы у 70±4,5% взрослых и 80±4,5% детей.

Пациенты с ТЧМТ (см. рис. 6.9) имели достаточно высокий средний балл по шкале Рэнкин: 2,32±1,11 балла, Me=2,0 (1,0-3,0) у взрослых и 3,67±0,66 балла, Me=4,0 (3,0-4,0) у детей. При этом, степень неврологических дефицитов у детей была достоверно выше: 5 баллов имели до 10,3±3,1% детей; 4 балла 46,4±5,1% детей и 18,0±2,6% взрос-

лых; 3 балла $43,3 \pm 5,0\%$ детей и $27,9 \pm 3,0\%$ взрослых. В то время как 1 и 2 балла имели $32,4 \pm 3,1\%$ и $21,6 \pm 2,8\%$ соответственно только взрослые.

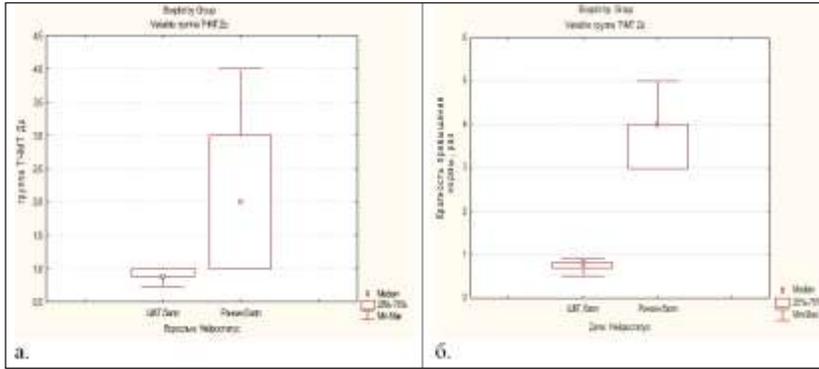


Рис. 6.9. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Тяжесть состояния пациентов данной группы также иллюстрировали средние значения по ШКГ: для взрослых $13,5 \pm 1,29$ балла, $Me=13,0$ (13,0-15,0), для детей ($11,26 \pm 1,36$) балла, $Me=12,0$ (11,0-12,0). Однако истинная тяжесть пациентов лучше иллюстрировалась при оценке внутригруппового распределения. Так, до $10,3 \pm 3,1\%$ детей находилось в коме (менее 9 баллов ШКГ), $79,4 \pm 4,1\%$ детей и $22,1 \pm 2,8\%$ взрослых в сопоре (10-11 баллов по ШКГ) и только $10,3 \pm 3,1\%$ детей находилось в сознании (11-12 баллов) против $45,5 \pm 3,3\%$ взрослых; $32,4 \pm 3,1\%$ взрослых имели ясное сознание (13-14 баллов ШКГ).

Средние значения ВЧГ были достоверно выше, по сравнению с группами ГГС и СупратНЮ. Средние значения составляли: взрослые $45,5 \pm 18,2$ мм рт. ст., $Me=45,0$ (27,3-63,8) и дети $48,5 \pm 6,8$ мм рт. ст., $Me=46,0$ (41,7-50,3) мм рт. ст. Превышение ВЧД от нормальных показателей достоверно отличалось от всех групп исследования и составило: превышение до 3,1-4,0 норм выявлено у $19,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $18,5 \pm 3,4\%$ детей, до 2,6-3,0 норм – у $30,2 \pm 6,8\%$ взрослых и $37,1 \pm 6,2\%$ детей, до 2,1-2,5 – у $44,6 \pm 5,6\%$ взрослых и $22,7 \pm 3,3\%$ детей.

Раннее и глубокое нарушение уровня сознания, являлось особенностью детского контингента и всегда коррелировало со степенью ВЧГ, характеризуя более высокую степень тяжести пациентов данной группы.

Оценивая гемодинамические нарушения при ЧМТ, следует сказать, о том, что тяжесть нарушений в ЦНС в данной группе усугублялась декомпенсацией показателей центральной гемодинамики, со снижением САД, что было достоверно выражено в группе взрослых. Средние значения САД в группе ТЧМТ составляли: взрослые $75,0 \pm 25,0$ мм рт. ст., $Me=73,0$ (50,0-100,0) мм рт. ст. (что достоверно отличалось от всех групп исследования и показателей нормы); у детей $79,5 \pm 23,5$ мм рт. ст., $Me=79,0$ (56,0-103,0) мм рт. ст. Обращало на себя внимание стремление показателей к нормо- или гипердинамии в группе детей, невзирая на клиническую тяжесть данной подгруппы. Разницу в разнонаправленных реакциях САД более информативно иллюстрировали данные оценки степени тяжести изменений в подгруппах. Так, снижение САД до 0,3-0,5 норм в группе взрослых пациентов имело $56,3 \pm 6,3\%$, а в группе детей только $12,4 \pm 2,4\%$, снижение до 0,7-0,8 норм – $33,8 \pm 9,3\%$ взрослых и $23,7 \pm 7,8\%$ детей. Тогда как нормальные возрастные показатели имели $5,4 \pm 1,1\%$ взрослых и $56,7 \pm 6,7\%$ детей.

У $2,7 \pm 0,7\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,5\%$ детей выявлена тенденция к превышению САД до 1,2-1,5 норм, а у $1,8 \pm 0,7\%$ взрослых и $2,1 \pm 0,3\%$ детей – превышение до 1,6-2,0 норм.

Выявленные нарушения характеризовали данную группу, как самую тяжелую по степени нарушения ЦПД. Средние показатели составляли: взрослые: $30,5 \pm 8,2$ мм рт. ст., $Me=30,0$ (22,2-37,8); дети $41,0 \pm 6,7$ мм рт. ст., $Me=40,0$ (25,7-47,3). Так, снижение ЦПД до 0,3-0,5 норм у взрослых имели $57,2 \pm 9,3\%$, а у детей $27,8 \pm 7,8\%$ пациентов, субнормальное снижение до 0,7-0,8 норм – $37,8 \pm 7,8\%$ взрослых и $70,1 \pm 10,3\%$ детей.

Таким образом, взрослые пациенты, объективно были тяжелее, чем дети. Нарушение сознания у детей можно отнести к особенностям защитной реакции. При этом, у взрослых, при отсутствии адекватной терапии ВЧГ, ухудшение состояния могло происходить в течение 8-12 часов с ухудшением неврологической оценки до 6-8 баллов по ШКГ.

Данные исследования нейроспецифических белков (см. рис. 6.10) демонстрировали разницу реакции у детей и взрослых на острую гидроцефалию (травму). Средние значения белка S-100 составляли: взрослые $0,269 \pm 0,114$ мкг/мл, $Me=0,19$ (0,174-0,219); дети $0,213 \pm 0,105$ мкг/л, $Me=0,148$ (0,14-0,16). При этом 99% как взрослых, так и детей имели превышение до 2 норм показателей белка S100, как показателя нейродегенерации (объема разрушения нейроткани).

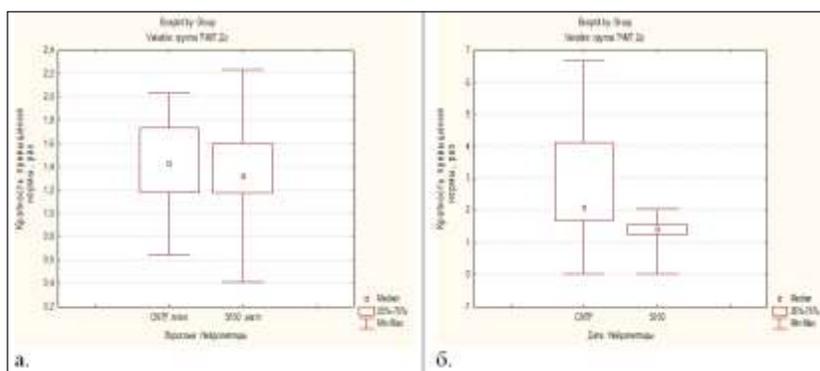


Рис. 6.10. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей).

В данной группе наиболее интересными оказались данные по изменению нейрорегенеративных маркеров – CNTF. Средние показатели CNTF составили: взрослые $23,58 \pm 3,87$ пг/мл, $Me=10,26$ (8,8-13,5); дети $36,79 \pm 6,24$ пг/мл, $Me=11,57$ (9,62-13,91.). Изменение данного показателя в подгруппе детей достоверно было выше по сравнению со всеми группами исследования. Так, повышение уровня CNTF до 4-7 норм отмечено у $32,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $48,7 \pm 4,1\%$ детей, повышение до 1-3 норм у $32,5 \pm 68\%$ взрослых и $40,5 \pm 4,6\%$ детей. У $48,7 \pm 4,1\%$ взрослых был в пределах нормы, в то время как у детей, нормальные показатели диагностированы только у $8,5 \pm 4,1\%$.

Таким образом, можно констатировать, что реакция на острую травму (острую гидроцефалию) у детей прогностически благоприятная, в виде повышения потенциала нейрорегенерации с повышением уровня CNTF у $89,2\%$ детей против $64,5\%$ взрослых.

Таким образом, ТЧМТ протекает тяжелее у взрослых, что требует принципиально ранней коррекции ВЧГ и САД. Необходимо учитывать, что способность к нейрорегенерации у взрослых снижена, по сравнению с детьми.

Витальный статус

Пациенты без синдрома ВЧГ. Витальный статус пациентов в группе без ВЧГ интересен как «группы сравнения» по изменениям со стороны органов и систем в ответ на «чистый стресс» – болевой, эмоциональный, хирургический.

По виду операций в эту группу вошли пациенты с пластикой костного дефекта черепа, ПХО раневых поверхностей (в том числе после минно-взрывных, осколочных и касательных пулевых ранений) и, пластикой периферических сосудисто-нервных пучков, грыжами и травмами поясничного – грудного отдела позвоночника (взрослые), пластические операции лицевого черепа (репозиция костей носа, «шинирование» челюсти) и др. Т. е. группа достаточно разнородная, объединенная только отсутствием синдрома ВЧГ.

При оценке исходного витального статуса пациентов интерес привлекли симптомы, которые видимы, как правило, всем, но не всегда ясно, о чем они говорят. Речь идет о жалобах. Были выбраны для систематизации основные жалобы пациентов (или их родственников) при поступлении.

Так, тошнота (периодическая) у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $23,0 \pm 4,5\%$ детей, была связана, как правило, с психо-эмоциональным состоянием пациентов при подготовке к предстоящему оперативному вмешательству. Возможно, может быть проявлением парасимпатикотонии, особенно у детского контингента пациентов. С этим же может быть связан массив жалоб в виде: кишечные расстройства $5,7 \pm 2,5\%$ детей, нарушение аппетита у $15,4 \pm 4,1\%$ взрослых и раздражительность (плаксивость неадекватность): у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $9,2 \pm 3,1\%$ детей. Аллергические реакции в анамнезе отмечались у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых. Гипертермия (фебрильная, субфебрильная температура без наличия четкого инфекционно-аллергического компонента) не были диагностированы у пациентов данной группы. Склонность к частым простудным и гнойно-септическим заболеваниям: у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей. Как среднестатистическое значение для популяции. Анемия (без выявленной этиологической патологии) выявлялась у $4,6 \pm 2,2\%$ детей (как правило, алиментарная железodefицитная). Другая соматическая патология (группа здоровья Д (III)) у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей.

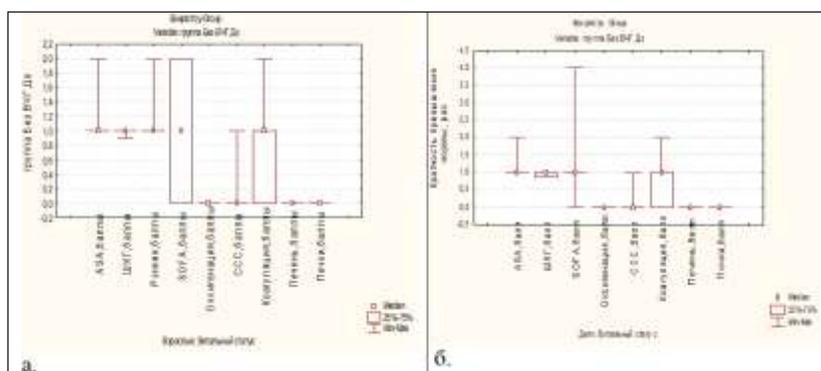


Рис. 6.11. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

Оценка по основным шкалам представлена на рис. 6.11. Один из основных показателей (шкал) для анестезиолога это шкала ASA. Средний балл по ASA у взрослых данной группы составил $2,05 \pm 0,22$, Me=2,0 (1,0-3,0); у детей $2,5 \pm 0,31$, Me=2,0 (1,0-3,0).

Однако, при оценке исходных поражений по органам и системам (шкала SOFA, см. рис. 6.11), было выявлено, что оценку от 0 до 6 баллов (повреждение той или иной степени до 2-х систем) имело 28,2±5,1% взрослых и 19,5±4,3% детей; 7-8 баллов (повреждение 2-х систем): 46,2±5,6% взрослых и 64,4±5,1% детей, при этом до 25,6±4,4% взрослых и 11,5±3,4% детей имело оценку 9-10 баллов (поражено до 3-х систем). Как правило, это были пациенты, которые поступали с минно-взрывной травмой, осколочными ранениями, либо ранее перенесли ЧМТ, и готовились на «пластику костного дефекта». Средние значения для данного контингента пациентов не отражали истинного поражения органов и систем, и составляли 4,97±0,74, Me=4,0 (1,0-10,0) у взрослых и 5,06±0,85, Me=4,0 (1,0-9,0) у детей.

Для анестезиолога представляет интерес нарушения по органам и системам, с точки зрения прогнозирования возможных интра- и постоперационных осложнений. При оценке доли каждого сегмента исследования в характеристике тяжести пациентов было выявлено, что основными были нарушения коагуляции: до 2 баллов у 56,4±5,6% взрослых и 64,4±3,8% детей и до 3-х баллов имели до 10,3±3,3% как взрослых, так и детей. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой были компенсированы на уровне 1 балла у 94,9±2,5% взрослых и 89,7±9,3% детей. Тем не менее, у 5,1±2,5% взрослых и 10,3±3,3% детей были диагностированы нарушения до 2 баллов. Показатель функции печени и почек находился в пределах нарушения до 1 балла у 98,9±1,2% детей и взрослых.

Таким образом, у пациентов группы без ВЧГ основными были нарушения коагуляции, требовавшие внимания анестезиолога, особенно в сочетании с умеренными (компенсированными) нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, функции печени и почек, что в сумме давало высокий балл (9-10 баллов) по SOFA у 25,6±4,4% взрослых и 11,5±3,4% детей.

Пациенты группы ГГС. Пациенты с гидроцефалией имели разную степень проявлений нарушений в витальном статусе, что связано с возрастными особенностями, причиной гидроцефалии и длительностью течения заболевания.

Комплекс жалоб был интересен и различался, в зависимости от возраста пациентов, так, тошнота, как патогномичный признак «атак Брунса» был характерен для 70,9±6,1% взрослых и 71,7±3,7% детей. Нарушение аппетита не выявлялось у взрослых, и было характерным для детей (85,5±2,9%); раздражительность (плаксивость, неадекватность) также была характерна для детского контингента (30,3±4,0%). Интересным фактором диагностики оказалась жалоба на периодическую гипертермию (дрожание) неинфекционного генеза, которая была диагностирована у 69,1±6,2% взрослых и 81,6±3,2% детей – как проявление вегетативной дисфункции; склонность к простудным заболеваниям у пациентов с гидроцефалией выявлялась у 38,2±6,6% взрослых и 24,2±3,8% детей; анемия, как новый диагностический показатель, выявлялась у 45,5±6,7% взрослых и 12,6±2,9% детей. Кишечные расстройства диагностировались у 10,9±4,2% взрослых и 6,3±2,2% детей. Слабая диагностическая ценность, но эти пациенты были переведены в нейрохирургическую клинику из инфекционных стационаров. Повышенный аллергический фон отмечался у 6,6±2,2% детей. Сопутствующая соматическая патология (группа здоровья Д (III)) была выявлена у 40,0±6,6% взрослых и 30,3±4,0% детей. То есть, это пациенты, длительно лечившиеся у терапевтов (педиатров) без четкой верификации диагнозов, у которых только после манифестации «мозговой» симптоматики был выявлен диагноз гидроцефалия или даже новообразование головного мозга.

Средний класс по ASA составил (рис. 6.12) 3,2±0,52, Me=3,0 (2,0-4,0) у взрослых и 3,5±0,44, Me=3,0 (2,0-4,0) у детей. То есть, контингент достаточно тяжелый с анестезиологической точки зрения. Интересно распределение по степени тяжести, так у

взрослых и детей по шкале ASA большинство пациентов относилось ко 3-му классу: взрослые 69,1±6,2%, дети 79,51±3,2%; 25,5±5,9% взрослых и 15,4±2,9% детей имели 2-ой класс. Однако у детей было выявлено, что 5,1±1,8% пациентов имели 4 класс по ASA.

Оценка полиорганной недостаточности по шкале SOFA (рис. 6.12) демонстрировала истинную сложность и неоднородность группы, средние значения составляли: взрослые 12,82±1,99, Me=12,0 (12,0 – 14,0) и дети 12,26±1,59, Me=12,0 (11,0-13,0). 9-10 баллов по SOFA (поражение до 3-х систем) имело 30,9±6,2% взрослых и 30,8±3,7% детей; 16 баллов (до 4-5 пораженных систем): 9,1±3,9% взрослых и 5,1±1,8% детей; 13-14 баллов 10,9±4,2% взрослые и 7,7±2,1% детей; 11-12 баллов (3-4 системы) 16,4±5,0% взрослых и 20,5±3,2% детей. Легкие нарушения 1-2 систем (до 8 баллов) имели 21,8% взрослые и 30,8% детей. То есть, до 60% взрослых и детей имели разной степени выраженности полиорганные нарушения, что является новым в диагностическом и прогностическом подходе для пациентов группы ГГС.

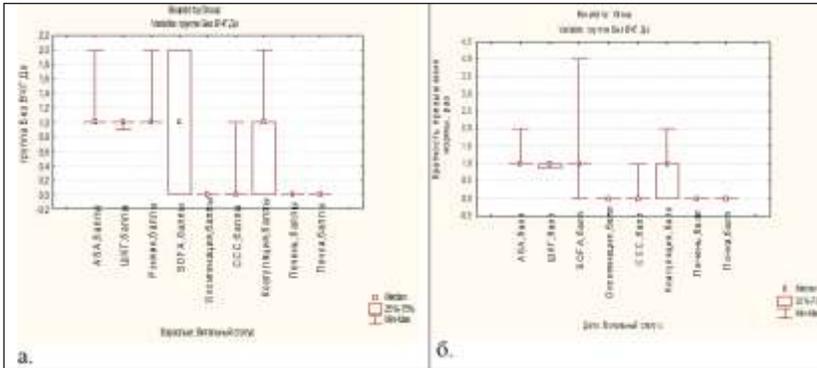


Рис. 6.12. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети).

Оценивая долю систем, определивших степень тяжести пациентов, было выявлено, что нарушение работы CCC до 26 SOFA выявлено у 30,9±6,2% взрослых и 20,5±3,2% детей. Нарушение в системе коагуляции (3 балла SOFA) отмечалось у 14,5±4,8 % взрослых и 15,4±2,9% детей; 2 балла отмечено у 65,5±6,4% взрослых и 64,1±3,8% детей – основной процент нарушений. Характерным для пациентов с гидроцефалией были также отклонения показателей печени до 2 баллов (SOFA) у 27,3±6,0% взрослых и 15,4±2,9% детей. Показатель почек так же имел субкомпенсированные показатели до 2 баллов SOFA у 25,5±5,9% взрослых и 12,8±2,7% детей.

С учетом того, что шкала ком Глазго также имеет доленое участие в формировании степени тяжести SOFA (10-11 баллов по ШКГ 30,9±6,2% взрослых и 17,9±3,1% детей), пациенты данной группы могут быть оценены как тяжелые с высоким риском летальности, развитием печеночно-почечной недостаточности и интра/послеоперационного коагулопатического кровотечения.

Группа СубТНО. Оценка жалоб показала некоторые особенности пациентов с субтенториальными новообразованиями головного мозга. Жалобы на периодическую «тошноту», были более выражены у взрослых (69,6±4,0%), чем у детей (25,4±5,7%). Жалобы на «кишечные расстройства» были не информативны и выявлялись у 9,6±2,5% взрослых и 5,1±2,9% детей. Новым, выявленным впервые для взрослых, характерным признаком было «нарушение аппетита», которое выявлялось у 95,6±1,8% взрослых и только 1,6±1,6% детей. Жалоба на «раздражительность», также, была бо-

лее характерна для взрослых, и выявлялась у $60,7 \pm 4,2\%$ и только у $10,2 \pm 3,9\%$ детей. Аллергические реакции выявлены у $5,1 \pm 2,9\%$ детей.

Гипертермические реакции (дрожание) являлись характерной жалобой, связанной с вегетативной дисфункцией для $69,6 \pm 4,0\%$ взрослых и нехарактерным для детей ($1,6 \pm 1,6\%$). При этом, склонность к инфекционным заболеваниям (ГСО) выявлена у $39,3 \pm 4,2\%$ взрослых (средней силы признак) и $22,0 \pm 5,4\%$ детей. Анемия неясного генеза оказалась достаточно сильным альтернирующим признаком для взрослых ($45,2 \pm 4,3\%$), тогда как у детей была диагностирована у $5,1 \pm 2,9\%$. Также, как показатель тотального срыва адаптации, у взрослых достаточно часто выявлялась сопутствующая соматическая патология (группа здоровья Д (III)) ($40,0 \pm 4,2\%$), тогда как у детей, только у $5,1 \pm 2,9\%$.

Таким образом, жалобы на тошноту, нарушение аппетита, раздражительность, гипертермию, анемию и сочетанную соматическую патологию, являлись характерными для взрослых с субтенториальными новообразованиями, как проявление вегетативного дисбаланса (кроме анемии).

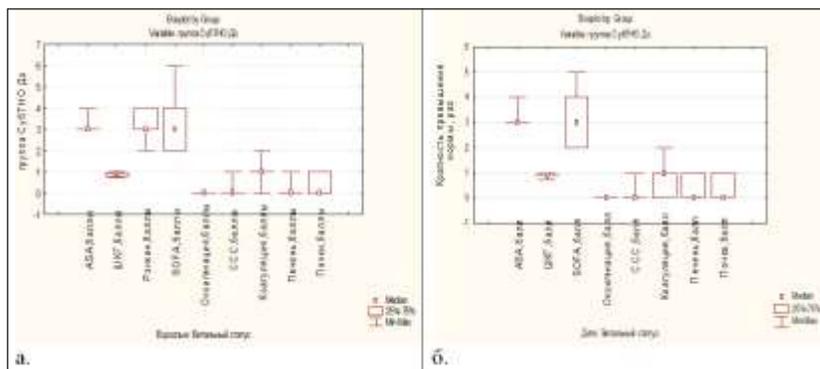


Рис. 6.13. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

Учитывая тяжелый патологический процесс, пациенты данной группы имели самый высокий средний балл по шкале ASA (см. рис. 6.13) $4,1 \pm 0,3$, $Me=3,0$ у взрослых и $4,2 \pm 0,41$, $Me=4,0$ у детей. Оценка по шкале ASA в основном составила 3 балла: $89,6 \pm 2,6\%$ взрослых и $79,7 \pm 5,2\%$ детей, при этом 4 балла выявлялась у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,3\%$ детей.

Оценка полиорганных поражений по сумме баллов SOFA (см. рис. 6.13) продемонстрировала истинную тяжесть (непредсказуемость) пациентов данной группы. Средний балл составил $13,07 \pm 1,18$, $Me=13,0$ ($12,0-14,0$) у взрослых и $13,05 \pm 0,94$, $Me=13,0$ ($12,0-14,0$) у детей, и был самым высоким среди всех исследуемых групп. При этом оценку 9-10 баллов имели $45,2 \pm 4,3\%$ взрослых и $30,5 \pm 6,0\%$ детей; оценку 11-12 баллов – $18,5 \pm 3,3\%$ взрослых и $44,1 \pm 6,5\%$ детей; 13-14 баллов – $25,9 \pm 3,8\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей; 15 баллов – $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,2\%$ детей; и с оценкой 16 баллов (тяжелое поражение 4-5 систем) имело $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых.

Таким образом, абсолютное число пациентов данной группы имело поражение разной степени тяжести от 3-х до 5-и систем. Показатели ССС имели средней степени нарушения до 2 баллов SOFA у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей. Обращали на себя внимание, как и в группе пациентов с гидроцефалией нарушения в показателях коагуляции, так 3 балла SOFA имело $15,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей; основная масса пациентов имела 2 балла: $69,4 \pm 4,0\%$ взрослых и $54,2 \pm 6,5\%$ детей. Пока-

затель функции печени был умеренно нарушен до 2 баллов у 24,4±3,7% взрослых и 44,1±6,5% детей, что является патогномичным, средней достоверности симптомом для детей. Также интересными оказались данные по нарушениям функции почек, так 2 балла SOFA имело 29,6±3,9% взрослых и 45,8±6,51% детей, что также является новым выявленным характерным признаком. Средние значения по ШКГ отличались, в сравнении между собой (12,76±1,21, Me=13,0 (12,0-14,0) у взрослых и 13,25±1,36, Me=14,0 (13,0-15,0) у детей). При оценке распределения по ШКГ было выявлено, что 10-11 баллов (сопор) имели 41,5±4,2% взрослых и 20,3±5,2% детей; 11-12 баллов 58,5±4,2% взрослых и 69,5±6,0 детей; и только 10,2±2,9% детей имело 13-14 баллов.

Таким образом, у взрослых и детей данной группы ведущими в определении полиорганности поражения было поражение ЦНС, нарушения коагуляции и печеночно-почечная недостаточность. Особенностью можно считать сочетанность поражения систем (до 4-5 систем) у пациентов.

Группа СупратНО. Жалобы пациентов, с супратенториальными новообразованиями ЦНС не отличались специфичностью и характеризовали симптомы ВЧГ. Жалобы на «тошноту» отмечалась достоверно часто, у взрослых (70,8±3,5%) и у детей (81,8±4,7%); «кишечные расстройства» отмечались только у 4,5±2,6% детей; «нарушение аппетита» отмечалось у 94,6±1,7% взрослых и 89,4±3,8% детей; «раздражительность», как нестойкий признак, у 33,3±3,7% взрослых и 21,2±5,0% детей; «аллергические реакции» были нехарактерными; «гипертермия (дрожание)» был стойким новым признаком, выявленным у 69,6±3,5% взрослых и 78,8±5,0% детей. Данный признак может быть патогномичным не столько для вида патологии, а скорее, для длительной ВЧГ с формированием вегетативной дестабилизации, центрального генеза. Анемия, также может быть отнесена к признакам ВЧГ и диагностировалась у 30,4±3,5% взрослых и 36,4±5,9% детей; сопутствующая соматическая патология (группа здоровья Д (III)), выявлена у 29,8±3,5% взрослых и 47,0±6,1% детей.

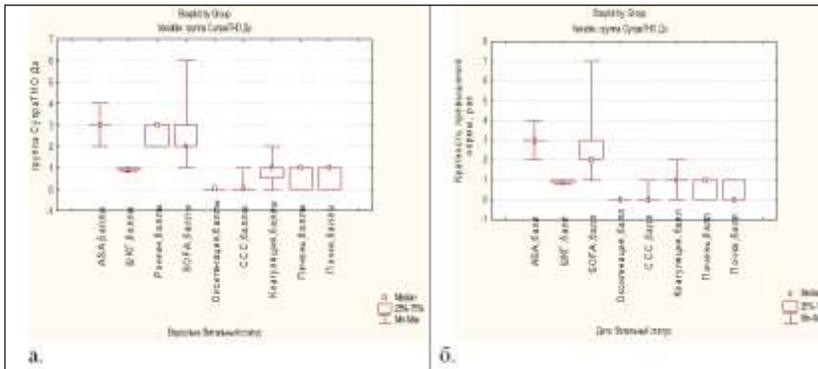


Рис. 6.14. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе СупратНО (а – взрослые, б – дети).

Так, по ASA (см. рис. 6.14) средний балл составлял 3,05±0,5, Me=3,0 у взрослых и 3,03±0,39, Me=3,0 у детей. При оценке распределения по степени тяжести внутри групп было выявлено, что основная масса пациентов относилась к 3-му классу: 75,0±3,3% у взрослых и 84,8±4,7% у детей; 4 класс был выставлен у 14,9±2,78% взрослых и 9,1±3,5% детей.

Тем не менее, при оценке полиорганности поражения (см. рис. 6.14) выявлено, что средние значения SOFA были: 12,75±1,25, Me=12,0 у взрослых и 12,64±1,45, Me=12,0 у детей. Основная масса пациентов имела оценку 9-10 баллов 49,4±3,9% взрослых и

42,4±6,1% детей; 11-12 баллов: 30,4±3,5% взрослых и 28,8±5,6% детей; 13-14 баллов SOFA было выявлено у 4,8±1,6% взрослых и 4,5±2,6% детей; тяжелые полиорганные нарушения (16 баллов) только у 4,5±2,6% взрослых и 4,5±2,6% детей, также у 4,5±2,6% детей была выявлена оценка 17 баллов SOFA.

Как и в предыдущих группах не было выявлено нарушения оксигенации. Нарушение в работе ССС до 2 баллов выявлено у 14,9±2,7% взрослых и 9,1±3,5% детей. Нарушение коагуляции было выявлено до 3 баллов SOFA у 10,1±2,3% взрослых и 19,7±4,9% детей; основу составили пациенты с 2 баллами – 64,9±3,7% взрослые и 68,2±5,7% детей. Таким образом, вероятность коагулопатического кровотечения выявлена у 20% детей и 10% взрослых, что могло потребовать заместительной терапии. Умеренные нарушения функции печени (2 балла SOFA) выявлены у 55,4±3,8% взрослых и 51,5±6,2% детей, что может считаться патогномичным. Особенностью данной группы можно считать выявление нарушения «функции почек» до 2 баллов у 54,8±3,8% взрослых и 31,8±5,7% детей. Показатель ЦНС, характеризовал стабильность пациентов в данной группе, так 11-12 баллов ШКГ имело 55,4±5,8% взрослых и 54,5±6,1% детей. И до 5% как взрослых, так и детей имели расстройства сознания на уровне сопора.

Таким образом, пациенты данной группы характеризовались относительной стабильностью показателей, что характеризовало пациентов как «средней степени тяжести».

Группа ТЧМТ. Пациенты с ТЧМТ, группа особая, которая характеризуется отягощающими патофизиологическими моментами. Во-первых, это группа с острой гидроцефалией (суб-, эпидуральными гематомами, субарахноидальными кровоизлияниями, ушибом головного мозга различной степени тяжести, отеком головного мозга), когда не хватает времени для включения компенсаторных механизмов; во-вторых, имеет место болевой травматический шок, стимулирующий течение заболевания и, в-третьих, возможна истинная анемия, связанная с кровопотерей. Исходя из этого, не все сравниваемые данные с предыдущими группами, невзирая на выявленные достоверности, могут быть использованы для достоверной клинической интерпретации, а скорее для описания изменений в группе.

Жалобы в данной группе были специфические для степени тяжести и характера травмы, и не имели диагностического значения. Так «головная боль» присутствовала у 81,1±2,6% взрослых и 61,9±4,9% детей; «тошнота» у 68,9±3,1% взрослых и у 92,8±2,6% детей; «анемия» (в данном случае острая кровопотеря) характерна для 45,5±3,3% взрослых и 25,8±4,4% детей.

Учитывая наличие травмы и ургентность ситуации, по шкале ASA (см. рис. 6.15) это были самые тяжелые пациенты: средняя оценка класса ASA составляла 4,3±1,19, Me=4,0 у взрослых и 3,93±0,53, Me=4,0 у детей. При этом, 72,2±4,6% детей и 22,2±2,8% взрослых имели оценку 4 класса, и 5 класс 10,3±3,1% детей и 37,8±3,3% взрослых.

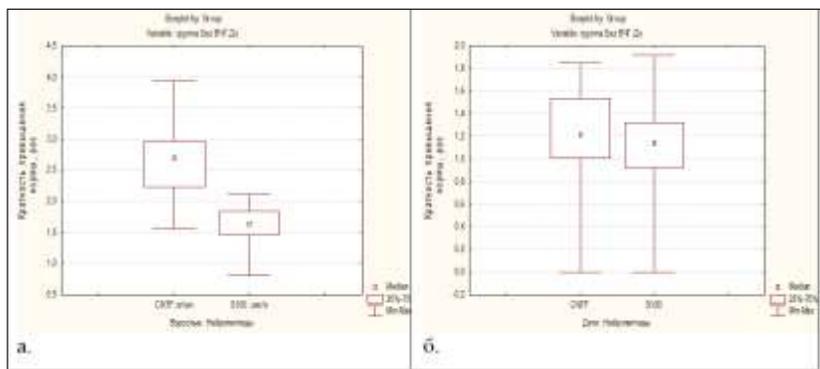


Рис. 6.15. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети).

Поражение органов и систем имели особенности, характерные для острой травмы (см. рис. 6.15). Так, средний балл SOFA составлял $12,64 \pm 3,26$, $Me=15,0$ (11,0-18,0) у взрослых и $13,45 \pm 2,37$, $Me=15,0$ (18,0-20,0) у детей. При оценке распределения степени тяжести пациентов внутри группы была выявлена неоднородность массива, и констатирована более выраженная тяжесть детского контингента пациентов. Так, 20 баллов SOFA было диагностировано у $4,5 \pm 1,4\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей; 19 баллов: $13,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей; 16 баллов: $10,8 \pm 2,1\%$ взрослых и $12,4 \pm 3,3\%$ детей; 15 баллов: $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $10,5 \pm 3,1\%$ детей; при этом до $21,6 \pm 2,8\%$ взрослых и $0,0\%$ детей имели оценку 7-8 баллов, а $10,8 \pm 2,1\%$ взрослых – вообще от 0 до 6 баллов.

При отсутствии адекватной терапии (хирургического лечения) в течение 6-12 часов состояние пациентов прогрессивно ухудшалось с прогрессированием сердечно-сосудистой, дыхательной и неврологической недостаточности.

Особенностью группы было нарушение оксигенации до 4 баллов у $15,5 \pm 3,7\%$ детей (ИБЛ), до 3 баллов у $67,0 \pm 4,8\%$ детей и $22,1 \pm 2,8\%$ взрослых, что диктовало необходимость искусственной и/или вспомогательной вентиляции легких. Исходные данные были получены при оценке работы ССС. До $10,3 \pm 3,1\%$ детей требовали интенсивной инотропной (адреналин более $0,1$ мкг/кг/мин; допамин более 15 мкг/кг/мин) и вolemической поддержки (коллоиды (20% альбумин)), Эр. масса, СЗП, кристаллоиды = 1 : 1 : 1) (4 балла SOFA); 3 балла SOFA – инотропной поддержки (адреналин $0,1$ мкг/кг/мин; допамин 5-15 мкг/кг/мин): $56,7 \pm 5,0\%$ детей и $26,1 \pm 2,9\%$ взрослых; 2 балла – средней степени нарушения, были выявлены у $30,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей. «Обманывающей особенностью» были нормальные показатели ССС у $43,2 \pm 3,3\%$ взрослых. Как показала клиническая практика, отсутствие превентивной стратегии малообъемной реанимации (инфузионной, противошоковой, обезболивающей) приводило к резкому падению (до 4 баллов SOFA) этих показателей в течение 3-6 часов. Показатель был резко сниженным до 3 баллов SOFA $29,7 \pm 3,1\%$ взрослых и $61,9 \pm 4,9\%$ детей; 2 балла: $39,5 \pm 3,3\%$ взрослых и $38,1 \pm 4,9\%$ детей.

Данная особенность диктовало директивную необходимость специфической терапии в пред- и интраоперационном периоде (запас препаратов крови, октаплекс, ново-севен, хирургические технологии).

Нарушение функции печени не были характерной чертой данной группы. Повышение показателей до 3 баллов ($15,5 \pm 3,7\%$) и 2 баллов ($72,2 \pm 4,6\%$) было выявлено только у детей. У взрослых ухудшение показателей до 2 баллов выявлено у $47,3 \pm 3,4\%$ пациентов. Нарушение функции почек до 2 баллов SOFA выявлено у $84,5 \pm 3,7\%$ детей и $47,7 \pm 3,4\%$ взрослых, обращающим на себя внимание было ухудшение до 3 баллов SOFA у $10,3 \pm 3,1\%$ детей, что может вызвать необходимость в диализной терапии.

Тяжесть состояния пациентов данной группы также иллюстрировали средние значения по ШКГ: для взрослых $13,5 \pm 1,29$ балла, $Me=13,0$ (13,0-15,0), для детей $11,26 \pm 1,36$ балла, $Me=12,0$ (11,0-12,0). Однако истинная тяжесть пациентов лучше иллюстрировалась при оценке внутригруппового распределения. Так, до $10,3 \pm 3,1\%$ детей находилось в коме (менее 9 баллов ШКГ), $79,4 \pm 4,1\%$ детей и $22,1 \pm 2,8\%$ взрослых в сопоре (10-11 баллов по ШКГ) и только $10,3 \pm 3,1\%$ детей находилось в сознании (11-12 баллов) против $45,5 \pm 3,3\%$ взрослых; $32,4 \pm 3,1\%$ взрослых имели ясное сознание (13-14 баллов ШКГ).

Таким образом, группа является самой тяжелой по выявлению нарушений витального статуса, а детский контингент пациентов достоверно тяжелее по степени выявления полиорганных нарушений в виде сердечно-сосудистой недостаточности, дыхательных расстройств, нарушения коагуляции, функции печени и почек.

T-система.

Группа без синдрома ВЧГ. Оценку показателей иммунной системы, как системы «первой линии защиты», проводили учетом как процентного (%) содержания клеток (микроскопия, расчет на 100 клеток), так и по количественному (г/л, абсолютному) содержанию (на объективный лейкоцитоз пациента, т. е. более индивидуальный).

При оценке показателей общего количества Т-лимфоцитов (см. рис. 6.16) было выявлено, что средние значения процентного содержания CD3 (%) были на уровне $59,23 \pm 12,1$, Me=64,0 (52,0-67,0) у взрослых и $59,28 \pm 11,97$, Me=64,0 (52,0-67,0) у детей, и достоверно не отличались как между собой, так и от средних показателей нормы. При оценке распределения данных в группе по отклонению от нормы, было выявлено нормальные показатели у $89,7 \pm 3,4\%$ взрослых и $48,3 \pm 5,4\%$ детей; как нормальную реакцию на стресс, можно оценить превышение на 1,1-1,5 норм у $47,1 \pm 5,4\%$ детей. При количественном анализе средние значения Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.16 в этой группе составили $0,98 \pm 0,4$, Me=0,9 (0,71-1,56) у взрослых и $0,94 \pm 0,36$, Me=0,89 (0,63-1,23) у детей. При оценке распределения, в абсолютном количестве у $98,8 \pm 1,2\%$ взрослых и $98,9 \pm 1,1\%$ детей имели значение нормы.

Средние значения CD4 (Т-хелперы), в процентном соотношении составили: $26,65 \pm 6,05$, Me=26,0 (21,0-30,0) у взрослых и $26,46 \pm 5,89$, Me=26,0 (21,0-30,0) у детей, что достоверно отличалось от показателей нормы в сторону уменьшения, как у взрослых, так и у детей. Среди исследованной популяции, в пределах нормы распределение диагностировалось у $53,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $54,0 \pm 5,3\%$ детей. Интересной реакцией можно считать снижение на 0,6-0,8 норм этого показателя у $41,0 \pm 5,6\%$ взрослых и $46,0 \pm 5,3\%$ детей, возможно, характерной для острого стресса. Средние значения абсолютного содержания Т-хелперов (г/л) (см. рис. 6.16) достоверно не отличались между собой, и отличались в отношении нормы, и составили: $0,41 \pm 0,42$, Me=0,37 (0,25-2,2) для взрослых и $0,35 \pm 0,16$, Me=0,32 (0,25-0,38) у детей. Учитывая индивидуальный характер оценки абсолютного количества, интересные данные были получены при рассмотрении спектра распределения изменения Т-хелперов в группах. Так, в пределах нормы показатели были у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $39,1 \pm 5,2\%$ детей. Для взрослых, оказалось характерным повышение до 2,0 -7,5 норм у $15,4 \pm 4,1\%$ пациентов; от 2,0 до 3,0 норм – у $10,3 \pm 3,4\%$, тогда как у детей, отмечалась тенденция к снижению данного показателя до 0,1-0,4 нормы у $13,8 \pm 3,7\%$, у взрослых такая динамика выявлена у $15,4 \pm 4,1\%$; снижение до 0,5-0,8 норм выявлено у $24,4 \pm 4,9\%$ взрослых и $47,1 \pm 5,4\%$ детей.

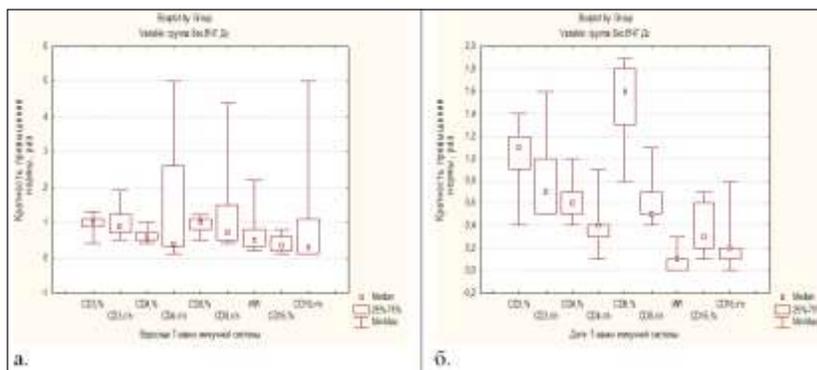


Рис. 6.16. Кратность превышения основных показателей Т- звена иммунной системы у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

Средние значения CD4 (Т-хелперы) в процентном соотношении составили: $26,65 \pm 6,05$, $Me=26,0$ (21,0-30,0) у взрослых и $26,46 \pm 5,89$, $Me=26,0$ (21,0-30,0) у детей, что достоверно отличалось от показателей нормы в сторону уменьшения, как у взрослых, так и у детей. Среди исследованной популяции, в пределах нормы распределение диагностировалось у $53,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $54,0 \pm 5,3\%$ детей. Интересной реакцией можно считать снижение на 0,6-0,8 норм этого показателя у $41,0 \pm 5,6\%$ взрослых и $46,0 \pm 5,3\%$ детей, возможно, характерной для острого стресса. Средние значения абсолютного содержания Т-хелперов (г/л) (см. рис. 6.16) достоверно не отличались между собой, и отличались в отношении нормы, и составили: $0,41 \pm 0,42$, $Me=0,37$ (0,25-2,2) для взрослых и $0,35 \pm 0,16$, $Me=0,32$ (0,25-0,38) у детей. Учитывая индивидуальный характер оценки абсолютного количества, интересные данные были получены при рассмотрении спектра распределения изменения Т-хелперов в группах. Так, в пределах нормы показатели были у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $39,1 \pm 5,2\%$ детей. Для взрослых, оказалось характерным повышение до 2,0 -7,5 норм у $15,4 \pm 4,1\%$ пациентов; от 2,0 до 3,0 норм – у $10,3 \pm 3,4\%$, тогда как у детей, отмечалась тенденция к снижению данного показателя до 0,1-0,4 нормы у $13,8 \pm 3,7\%$, у взрослых такая динамика выявлена у $15,4 \pm 4,1\%$; снижение до 0,5-0,8 норм выявлено у $24,4 \pm 4,9\%$ взрослых и $47,1 \pm 5,4\%$ детей.

Средние показатели CD8 (Т-супрессоров) (см. рис. 6.16) в процентном соотношении составили: $31,0 \pm 7,51$, $Me=33,0$ (27,0-37,0) у взрослых и $30,99 \pm 7,51$, $Me=33,0$ (27,0-37,0) у детей (достоверно увеличены по сравнению с нормой). При этом, нормальные показатели выявлены у $79,5 \pm 4,6\%$ взрослых и только $23,3 \pm 4,7\%$ детей; тогда как, основная масса детей имела повышение до 1,2-1,4 норм ($49,9 \pm 5,4\%$) и до 1,5-1,7 норм ($25,3 \pm 4,7\%$). У взрослых же отмечено обратное распределение в виде снижения данного показателя до 0,1-0,5 норм у $15,4 \pm 4,1\%$ и до 0,6-0,8 нормы у $5,1 \pm 2,5\%$ пациентов. Средние значения абсолютного содержания Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 6.16, составляли: $0,39 \pm 0,27$, $Me=0,39$ (0,29-0,61) взрослые и $0,36 \pm 0,12$, $Me=0,32$ (0,27-0,44) дети, и достоверно отличались в сторону уменьшения по сравнению с показателями нормы. Хотя, при оценке распределения показателей внутри группы, было выявлено, что в пределах нормы абсолютное количество Т-супрессоров было у $79,5 \pm 4,6\%$ взрослых и $90,8 \pm 3,1\%$ детей; снижение до 0,6-0,7 норм было диагностировано у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $9,2 \pm 3,1\%$ детей, а превышение показателя до 2,0-3,0 норм у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых.

Средние значения иммуннорегуляторного индекса (Тх/Тс) (см. рис. 6.16), составляли: $1,1 \pm 0,74$, $Me=0,85$ (0,55-1,25) у взрослых и $0,98 \pm 0,71$, $Me=0,85$ (0,55-1,07) у детей и отличались от показателей нормы в сторону уменьшения (преобладание иммуносупрессии). Распределение внутри групп отражало физиологические варианты и в пределах нормы было у $51,3 \pm 5,7\%$ взрослых и у $46,0 \pm 5,3\%$ детей; у детей диагностировано снижение (до 0,2-0,4 норм) этого показателя у $44,8 \pm 5,3\%$ по сравнению с $15,4 \pm 4,1\%$ у взрослых; $28,2 \pm 5,1\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей имели снижение данного коэффициента до 0,5-0,6 норм; и $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей, повышение до 1,4-1,6 норм.

То есть, особенностью нормальной реакции у детей можно считать ограничение иммунного ответа, как «стресс-лимитирующий» ответ на стресс. С возрастом данная реакция меняет свое направление в сторону «стресс-активирующей». При этом прослеживается тенденция к снижению абсолютного клеточного состава лейкоцитов у детей и повышение у взрослых.

Важный показатель клеточного (противоопухолевого) иммунитета – CD16 (NK) (см. рис. 6.16), который, по большому счету, относится к системе врожденного иммунитета, средние значения процентного содержания CD16 составляли: $5,17 \pm 2,73$, $Me=4,5$

(3,0-8,0) у взрослых и $5,07 \pm 2,74$, $Me=4,0$ (3,0-8,0) у детей, и достоверно отличались в сторону уменьшения, как у взрослых, так и у детей. Распределение в пределах нормы диагностировано у $60,3 \pm 5,5\%$ взрослых и $58,6 \pm 5,3\%$ детей, снижение до 0,3-0,6 норм выявлено у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $35,6 \pm 5,1\%$ детей; до 0,2 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $5,7 \pm 2,5\%$ детей. Средние значения абсолютного количества НК (г/л) (см. рис. 6.16) также показало снижение данного показателя относительно значений нормы, и составили: $0,2 \pm 0,08$, $Me=0,09$ (0,04-0,7) у взрослых и $0,1 \pm 0,1$, $Me=0,09$ (0,04-0,11) у детей. Оценка распределения внутри групп показала индивидуальные колебания данного показателя. Так, снижение до 0,5 норм, выявлено у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $37,9 \pm 5,2\%$ детей, при этом повышение данного показателя до 1,1-1,5 норм у $44,9 \pm 5,6\%$ взрослых и $62,1 \pm 5,2\%$ детей, повышение до 2,0-3,5 норм у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и до 3,6 – 6,5 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых, без наличия таких данных у детей.

Таким образом, можно констатировать, что стрессовая ситуация может вызывать разнонаправленные реакции в зависимости от возраста. Так у детей можно констатировать тенденцию к ограничению противоопухолевого ответа, по сравнению со взрослыми. Нормальной реакцией можно считать тенденцию к увеличению процентного содержания Т-лимфоцитов, без увеличения абсолютного количества; снижение процентного содержания Т-хелперов, с тенденцией к повышению абсолютного количества у взрослых и снижения у детей; повышение процентного содержания Т-супрессоров у детей и снижение у взрослых, со снижением абсолютного содержания (больше у детей); что характеризуется снижением иммунорегуляторного индекса в сторону иммуносупрессии, более выражено у детей. Такую реакцию можно оценивать как стресс-лимитирующую.

Группа ГГС. Средние значения общего содержания Т-лимфоцитов CD3 (%) составили (рис. 6.17): у взрослых $61,05 \pm 7,56$, $Me=59,0$ (55,0-68,0) и у детей – $61,15 \pm 7,69$, $Me=59,0$ (55,0-68,0) и отличались в сторону повышения от нормы в группе детей.

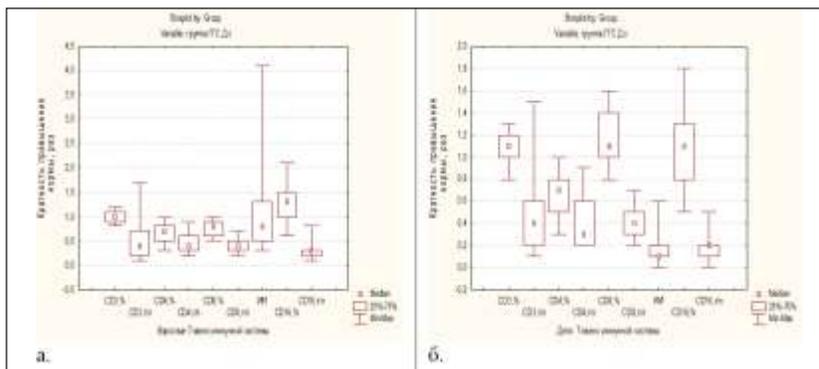


Рис. 6.17. Кратность превышения основных показателей Т-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети).

При этом, превышение данного показателя до 1,5 норм выявлено $41,0 \pm 3,9\%$ детей и только у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых. Нормальное процентное содержание CD3 имели $98,2 \pm 1,1\%$ взрослых и $59,0 \pm 3,9\%$ дети. Это можно расценить, как нормальную реакцию Т-системы у взрослых и детей, имеющих разную направленность. В абсолютных значениях средние показатели Т-общих лейкоцитов (г/л) составили: $0,61 \pm 0,47$, $Me=0,44$ (0,22-0,7) у взрослых и $0,6 \pm 0,46$, $Me=0,44$ (0,2-0,71), что достоверно отличалось от показателей нормы в сторону уменьшения. Оценка распределения изменений в группах показала, что снижение до 0,3 норм диагностировано у $5,5 \pm 3,1\%$ взрослых

и $41,0 \pm 3,9\%$ детей; снижение до $0,4-0,6$ норму $34,5 \pm 6,4\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей; норма была выявлена у $60,0 \pm 6,6\%$ взрослых и $48,7 \pm 4,0\%$ детей.

Средние значения количества Т-хелперов (CD4, %) составили: взрослые $26,82 \pm 6,19$, $Me=27,0$ (22,0-37,0) и дети – $26,79 \pm 6,07$, $Me=27,0$ (22,0-32,0) и отличались в сторону уменьшения от показателей нормы, у $65,5 \pm 6,5\%$ взрослых и $64,1 \pm 3,8\%$ детей имели показатели в пределах нормы; снижение показателей не отличалась от возраста пациентов – $23,6 \pm 5,7\%$ взрослых и $25,6 \pm 3,5\%$ детей имели снижение до $0,6-0,8$ норм; $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей – до $0,1-0,5$ норм. То есть, тенденция к снижению эффекторного ответа Т-системы, которое имело сходное течение, как у взрослых, так и у детей (вариант типового течения процесса). Средние значение абсолютного содержания Т-хелперов (г/л) (см. рис. 6.17) составляли $0,36 \pm 0,19$, $Me=0,30$ (0,22-0,52) у взрослых и $0,36 \pm 0,18$, $Me=0,30$ (0,22-0,5) у детей, и достоверно отличались от показателей нормы. По абсолютному содержанию Т-хелперов (г/л) норма выявлена только у $47,3 \pm 6,7\%$ взрослых и $46,2 \pm 4,0\%$ детей; $40,0 \pm 4,2\%$ взрослых и $46,2 \pm 4,0\%$ детей имели снижение до $0,6$ норм, а $12,7 \pm 5,0$ взрослых и $12,7 \pm 2,7\%$ детей – значительное снижение до $0,1-0,4$ норм.

Средние значения CD8 (Т супрессоры, %) (см. рис. 6.17) составляли: взрослые $27,71 \pm 5,06$, $Me=26,0$ (20,0-29,0) и дети $24,59 \pm 5,0$, $Me=24,0$ (10,0-29,0) и, достоверно отличались как от нормы, так и от группы «без ВЧГ» в сторону уменьшения. При оценке распределения показателей было выявлено, что у $50,9 \pm 6,7\%$ взрослых и $69,2 \pm 3,7\%$ детей показатель был в пределах нормы; особенностью можно считать снижение процентного содержания Т-супрессоров у взрослых – до $0,1-0,5$ норм у $20,0 \pm 5,4\%$, и до $0,6-0,8$ норм у $29,1 \pm 6,1\%$ взрослых; с увеличением этого показателя у детей до $1,2-1,4$ норм у $30,8-3,7\%$, то есть, у взрослых отмечалось компенсаторное снижение Т-супрессоров, вслед за Т-хелперами, тогда как у детей, повышение данного показателя демонстрировало особенность реакции в направлении иммуносупрессии – стресс-лимитирующему ответу. По абсолютному содержанию Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 6.17) средний показатель составлял: у взрослых $0,25 \pm 0,09$, $Me=0,24$ (0,2-0,31) и у детей $0,25 \pm 0,08$, $Me=0,24$ (0,2-0,3), что также достоверно ниже показателей нормы и «группы без ВЧГ». При оценке распределения выявлена тенденция к снижению, как у взрослых, так и у детей, так норма выявлена у $56,4 \pm 6,7\%$ взрослых и $56,4 \pm 4,0\%$ детей; снижение до $0,4-0,5$ норм у $21,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей; до $0,6-0,7$ норм у $21,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $23,1 \pm 3,4\%$ детей.

Средние значения иммунорегуляторного индекса (см. рис.6.17) (Тх/Тс, ИИ) составили: $1,9 \pm 1,76$, $Me=1,33$ (0,73-2,0) у взрослых и $1,87 \pm 1,21$, $Me=1,33$ (0,74-2,0). Выявленные тенденции позволяли констатировать, что иммунорегуляторный индекс (ИИ) имел тенденцию к повышению у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей (до 3 норм); в пределах нормы ИИ был у $78,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $50,6 \pm 4,0\%$ детей; но, у $28,2 \pm 3,6\%$ детей отмечалось снижение ИИ до $0,5-0,6$ норм, а у $5,1 \pm 1,8\%$ до $0,2-0,4$ норм. Что характеризовало нормальную реакцию у взрослых (с чертами активации – гиперстресса) и снижение у детей (иммунодепрессия – стресс-лимитация).

Средние значения процентного содержания CD16 (NK, %) (см. рис. 6.17) составляли $15,6 \pm 4,93$, $Me=16,0$ (12,0-19,0) у взрослых и $15,49 \pm 4,81$, $Me=16,0$ (12,0-19,0) и были в пределах нормы у $96,4 \pm 2,5\%$ взрослых и $97,4 \pm 1,0\%$ детей; при этом у $3,6 \pm 2,5\%$ взрослых и $2,6 \pm 1,4\%$ детей отмечено превышение CD16 до $1,5$ норм. Средние значения NK (г/л) (см. рис. 6.17) составляли: взрослые $0,037 \pm 0,019$, $Me=0,08$ (0,05-0,1) и дети $0,05 \pm 0,022$, $Me=0,08$ (0,04-0,11). В абсолютном содержании NK (г/л) у $70,9 \pm 6,1\%$ взрослых была выявлена норма. У детей же, в $70,5 \pm 3,7\%$ случаев было выявлено превышение данного показателя до $1,1-1,5$ норм; снижение до $0,5$ норм отмечено у $29,1 \pm 6,1\%$ взрослых и $31,4 \pm 3,74\%$ детей.

Таким образом, для пациентов с гидроцефалией характерным является стимуляция иммунного ответа с повышением процентного соотношения Т-лимфоцитов, с наметившимся дефицитом в абсолютном количестве (тенденция к истощению) как общих Т-лимфоцитов, так и подклассов (Т-хелперы и Т-супрессоры). У взрослых отмечается компенсаторное снижение Т-супрессоров, вслед за Т-хелперами, тогда как у детей, повышение уровня Т-супрессоров демонстрирует направление к иммуносупрессии.

Группа СубТНО. Средние значения CD3 (Т-общих лимфоцитов) (рис. 6.18) в процентном соотношении составлял: взрослые $61,37 \pm 6,58$, $Me=61,0$ (55,0-68,0) и дети $61,37 \pm 6,65$, $Me=59,0$ (55,0-68,0), и достоверно не отличались от показателей нормы. Показатель Т-общих лимфоцитов в пределах нормы находился у $99,3 \pm 0,7\%$ взрослых и $59,3 \pm 6,4\%$ детей; особенностью данной группы следует считать повышение до 1,5 норм процентного содержания Т лимфоцитов у $40,7 \pm 6,4\%$ у детей.

Средние значения абсолютного содержания (г/л) Т-общих лимфоцитов составляли: взрослые $0,42 \pm 0,30$, $Me=0,25$ (0,22-0,62) и дети $0,41 \pm 0,3$, $Me=0,25$ (0,22-0,62), что достоверно отличается в сторону снижения от показателей нормы и показателей группы «без ВЧГ». При оценке распределения показателей внутри групп, также отмечено снижение Т-общих лимфоцитов до 0,0-0,3 нормы у $50,8 \pm 6,5\%$ детей и $9,6 \pm 2,5\%$ взрослых; снижение до 0,4-0,6 норм у $40,7 \pm 4,2\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей; при этом норма выявлена лишь у $49,6 \pm 4,3\%$ взрослых и $33,9 \pm 6,2\%$ детей. То есть, снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов можно считать характерной тенденцией для пациентов с субтенториальными новообразованиями ЦНС.

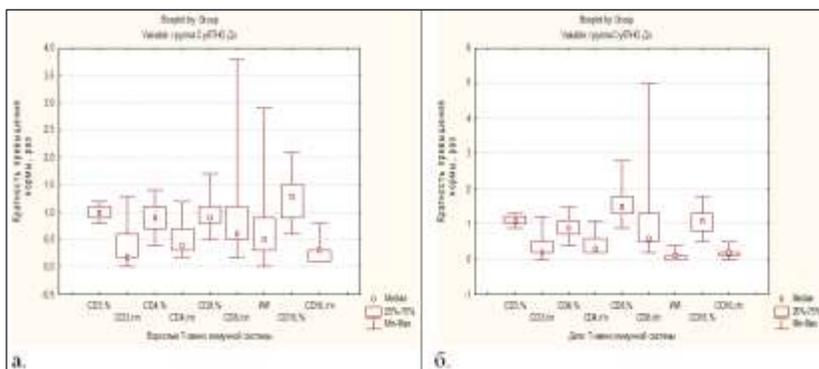


Рис. 6.18. Кратность превышения основных показателей Т- звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

Средние величины процентного содержания CD4 (Т-хелперы), было: у взрослых $37,89 \pm 10,6$, $Me=38,0$ (28,0-44,0); у детей $38,08 \pm 10,68$, $Me=38,0$ (28,0-44,0), и достоверно не отличалось от показателей нормы, с увеличением, по сравнению с группой «без ВЧГ» и остальными исследуемыми подгруппами, было достоверно повышено. При оценке распределения выявлено, что значения CD4 в процентном соотношении находились в пределах нормы у $84,4 \pm 3,1$ взрослых и $74,6 \pm 5,7\%$ детей; при этом, у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей имелось превышение данного показателя до 1,5 норм, снижение до 0,6-0,8 норм у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей, снижение до 0,1-0,5 норм у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $5,4 \pm 1,7\%$ детей. Оценка абсолютного содержания Т хелперов (г/л) (см. рис. 6.18) демонстрировала тенденцию к снижению общего количества, средние значения составляли: взрослые $0,39 \pm 0,23$, $Me=0,3$ (0,22-0,58) и дети $0,39 \pm 0,2$, $Me=0,3$ (0,2-0,6). Распределение в пределах нормы содержания Т-хелперов выявлено у $45,9 \pm 4,3\%$ взрослых и $40,7 \pm 6,4\%$ детей; снижение до 0,5-0,8

норм отмечалось у $40,0 \pm 4,2\%$ взрослых и $45,8 \pm 6,5\%$ детей; снижение до 0,1-0,4 норм у $14,1 \pm 3,0\%$ взрослых и $13,6 \pm 4,5\%$ детей.

Средние значения процентного содержания CD8 (Т-супрессоры) (см. рис.6.18) составляли: взрослые $32,36 \pm 10,08$, $Me=29,0$ (26,0-37,0) и дети $32,9 \pm 9,88$, $Me=32,0$ (28,0-38,0) и были снижены относительно нормальных показателей у взрослых, и достоверно повышены, относительно показателей нормы у детей. Распределение показателей внутри группы выявило, что показатель процентного содержания CD8 находился в пределах нормы у $63,7 \pm 4,1\%$ взрослых и $28,8 \pm 5,9\%$ детей; снижение до 0,1-0,5 норм имели $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых; снижение до 0,6-0,8 норм – $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых. Тогда как $15,3 \pm 4,7\%$ детей имели превышение до 2,4 норм; $15,3 \pm 4,7\%$ детей и $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых превышение до 1,5-1,7 норм; $40,7 \pm 6,4\%$ детей и $10,4 \pm 2,4\%$ взрослых имели превышение на 1,2-1,4 норм. Средний показатель абсолютного количества Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 6.18) составлял: у взрослых $0,65 \pm 0,052$, $Me=0,36$ (0,31-0,65) и у детей $0,63 \pm 0,05$, $Me=0,36$ (0,31-0,75), и достоверно не отличался от показателей нормы, но достоверно превышал относительно группы «без ВЧГ» и остальных подгрупп сравнения, как у взрослых, так и у детей. Оценка распределения показала, что в пределах нормы находилось $84,4 \pm 3,1\%$ взрослых и $84,7 \pm 4,7\%$ детей; снижение до 0,1-0,5 норм выявлено у 10% взрослых и 10% детей; и до 5% как взрослых, так и детей имели абсолютное повышение содержания CD8 до 2,0-3,0 норм.

Средние значения иммунорегуляторного индекса (ИИ, Тх/Тс) (см. рис. 6.18) в данной группе были: у взрослых $1,13 \pm 1,09$, $Me=0,76$ (0,5-1,4) и у детей $1,12 \pm 1,09$, $Me=0,76$ (0,5-1,4). Соответственно, ИИ в пределах нормы находился у $55,6 \pm 4,3\%$ взрослых и $35,6 \pm 6,2\%$ детей; до 0,01-0,1 норм ИИ был снижен у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и у $15,3 \pm 4,7\%$ детей; до 0,2-0,4 норм у $15,3 \pm 3,3\%$ взрослых и у $18,5 \pm 3,3\%$ детей; и до 0,5-0,6 норм – у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых и у $20,3 \pm 5,3\%$ детей; повышение до 1,2-1,3 норм выявлено у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и у $5,1 \pm 2,9\%$ детей.

Таким образом, у пациентов с субтенториальными новообразованиями ЦНС было выявлено снижение иммунорегуляторного индекса, что говорило о выраженной иммуносупрессии и «дистрессе» с истощением абсолютного количества лейкоцитов, как суммарных, так и по подклассам, с превалированием Т-супрессорных механизмов. Выявленные данные, можно считать особенностью течения патологического процесса в данной группе.

У пациентов группы СубТНО не было выявлено нарушения процентного содержания CD16 (NK) (см. рис. 6.18). Средние значения составляли $15,44 \pm 5,07$, $Me=16,0$ (11,13-10,0) у взрослых и $15,58 \pm 4,91$, $Me=16,0$ (12,0-19,0) у детей, в пределах нормы этот показатель выявлен у $95,6 \pm 1,8\%$ взрослых и $96,6 \pm 2,4\%$ детей. Абсолютное значение содержания NK (г/л) (см. рис. 6.18) демонстрировало снижение данного показателя до 0,01-0,5 норму $69,5 \pm 6,0\%$ детей и $30,4 \pm 4,0\%$ взрослых; у $69,9 \pm 4,0\%$ взрослых и $30,5 \pm 6,0\%$ детей было выявлено повышение до 1,1-1,5 норм. Таким образом, можно констатировать, что у 70% детей и 30% взрослых выявлено снижение (истощение) противоопухолевой защиты.

Таким образом, для пациентов с субтенториальными новообразованиями является характерным развитие вторичного иммунодефицита, как у детей, так и у взрослых, с выраженной иммуносупрессией и «дистрессом» с истощением абсолютного количества лейкоцитов, как суммарных, так и по подклассам, с превалированием Т-супрессорных механизмов. Причем у детского контингента достоверно снижение абсолютного количества NK-клеток, что характеризовало степень тяжести у детского контингента пациентов.

Группа СупраТНО. Средний показатель CD3 (%) (рис. 6.19) составлял: взрослые $60,25 \pm 11,8$, $Me=64,0$ (56,0-67,6); дети $60,05 \pm 12,04$, $Me=64,0$ (56,0-66,0) и достоверно не отличался от возрастных показателей и между собой.

Распределение изменений показателей внутри групп, выявило, что у $89,9 \pm 2,3\%$ взрослых пациентов показатель находился в пределах нормы, тогда как у детей, в пределах нормы данный показатель находился только у $42,4 \pm 6,1\%$. Увеличение процентного содержания CD3 до 1,5 норм отмечено у $5,4 \pm 1,7\%$ взрослых и у $51,5 \pm 6,2\%$ детей, что достоверно отличалось от других групп исследования.

Средние значения абсолютного содержания Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.19) составили: $0,94 \pm 0,38$, $Me=0,84$ (0,62-1,25) у взрослых и $0,93 \pm 0,36$, $Me=0,84$ (0,62-1,22) у детей, что не отличалось от показателей возрастной нормы и показателей группы «без ВЧГ», но достоверно отличалось в сторону повышения от показателей групп «ГГС» и «СубТНО». Не было выявлено особенностей во внутригрупповом распределении абсолютного содержания Т-общих лимфоцитов (г/л), как у взрослых так и у детей – показатели находились в пределах нормы у $99,4 \pm 0,6\%$ взрослых и $93,9 \pm 2,9\%$ детей.

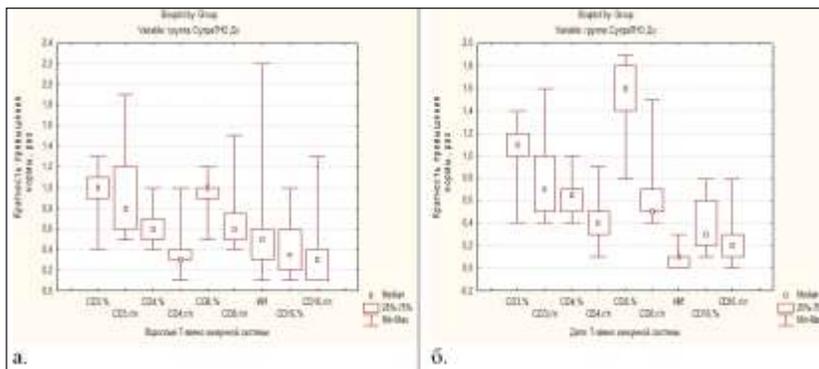


Рис. 6.19. Кратность превышения основных показателей Т-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

У пациентов группы СупраТНО, было выявлено снижение процентного соотношения Т-хелперов (CD4), по сравнению с возрастной нормой и группой СубТНО. Средние значения составили: $26,79 \pm 5,75$, $Me=26,0$ (22,0-30,0) у взрослых и $27,14 \pm 6,03$, $Me=26,5$ (22,0-30,0) у детей. В пределах нормы показатели Т-хелперов (CD4), были выявлены у $58,3 \pm 3,8\%$ взрослых и $54,5 \pm 6,1\%$ детей. Снижение до 0,6-0,8 норм у $36,3 \pm 3,7\%$ взрослых и $45,5 \pm 6,1\%$ детей, до 0,1-0,5 норм у $5,4 \pm 1,7\%$ взрослых и $1,5 \pm 1,4\%$ детей. Средние абсолютные значения Т-хелперов (г/л) (см. рис. 6.19), составляли: взрослые $0,34 \pm 0,16$, $Me=0,29$ (0,25-0,38) и дети $0,36 \pm 0,17$, $Me=0,33$ (0,27-0,43), что было достоверно ниже относительно показателей возрастной нормы и группы «без ВЧГ». Так, при оценке внутригруппового распределения, норма была выявлена у $49,4 \pm 3,9\%$ взрослых и $45,5 \pm 6\%$ детей. Снижение до 0,5-0,8 от нормы у $35,1 \pm 3,7\%$ взрослых и $40,9 \pm 6,1\%$ детей, выраженное снижение до 0,1-0,4 норм у $15,5 \pm 2,8\%$ взрослых и $13,6 \pm 4,2\%$ детей.

Средние значения Т-супрессоров – CD8 (%) (см. рис. 6.19) составляли: взрослые $32,2 \pm 6,12$, $Me=33,0$ (29,0-35,0) и дети $32,59 \pm 6,01$, $Me=33,0$ (29,0-37,4), при этом, у детей данный показатель достоверно отличался от возрастной нормы в сторону повышения.

Процентное распределение содержания CD8 (%) выявило различие между детьми и взрослыми. Так, у $89,3 \pm 2,4\%$ взрослых показатели находились в пределах нормы, у детей же, выявлено повышение процентного содержания CD8 до 1,2-1,4 нормы у $57,6 \pm 6,1\%$; до 1,5-1,7 нормы у $27,3 \pm 5,5\%$ детей. У взрослых у $10,8\%$ выявлена тенденция к снижению CD8 до 0,5 норм.

Тенденция к повышению процентного соотношения Т-супрессоров у детей, является важной особенностью реакции Т-звена на патологический процесс, и характере

ризует тенденцию к иммуносупрессии у детского контингента пациентов. Возможно, данная реакция является нормальной защитной и вопрос о необходимости иммуностимуляции требует изучения.

Средние значения абсолютного количества Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 6.19), составили: у взрослых $0,39 \pm 0,16$, $Me=0,33$ (0,29-0,45), и у детей $0,39 \pm 0,17$, $Me=0,32$ (0,29-0,44), что достоверно отличалось в сторону уменьшения от показателей возрастной нормы и группы «субтенториальные новообразования», не отличалось от показателей группы «без ВЧГ», достоверно превышало показатели в группе «гидроцефалия». Хотя оценка распределения внутри групп показала, что у $99,4 \pm 0,6\%$ взрослых и $93,9 \pm 2,9\%$ детей, данный показатель достоверно не отличался от возрастных колебаний.

Средние значения иммунорегуляторного индекса (ИИ, T_x/T_c) (см. рис. 6.19) составили: $0,89 \pm 0,73$, $Me=0,75$ (0,45-1,03) у взрослых и $0,95 \pm 0,81$, $Me=0,75$ (0,45-1,03) у детей и демонстрировали тенденцию к иммуносупрессии, что может быть характерным для всех новообразований. При этом, в пределах нормы показатели выявлены у $45,8 \pm 3,8\%$ взрослых и $42,4 \pm 6,1\%$ детей, снижение до 0,5-0,6 норм отмечалась у $29,8 \pm 3,5\%$ взрослых и у $4,5 \pm 2,6\%$ детей; снижение до 0,2-0,4 норм – у $14,9 \pm 2,7\%$ взрослых и $40,9 \pm 6,1\%$ детей; снижение до 0,01-0,1 норм – у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей. Невзирая на общую тенденцию, у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей была выявлена иммуностимуляция, характеризовавшаяся повышением ИИ до 1,4-1,6 норм.

Средние значения CD16 (NK) в процентном содержании (см. рис. 6.19) составляли: взрослые $5,23 \pm 2,92$, $Me=4,5$ (0,3-0,8) и дети $5,48 \pm 2,94$, $Me=5,0$ (3,0-8,0). В отличие от группы «субтенториальных новообразований» и «гидроцефалия», в группе супратенториальных выявлено достоверное снижение процентного содержания CD16 (NK), как относительно возрастной нормы, так и относительно перечисленных групп. Нормальные показатели выявлены у $59,5 \pm 3,8\%$ взрослых и $63,6 \pm 5,9\%$ детей, снижение до 0,3-0,6 норм выявлено у $35,1 \pm 3,7\%$ взрослых и $31,8 \pm 5,7\%$ детей; снижение до 0-0,02 норм – у $5,4 \pm 1,7\%$ взрослых и $4,5 \pm 2,6\%$ детей.

По абсолютному содержанию NK (г/л) (см. рис. 6.19), средние значения были: взрослые $0,12 \pm 0,1$, $Me=0,09$ (0,04-0,13) и дети $0,13 \pm 0,11$, $Me=0,11$ (0,05-0,17), что достоверно отличалось в сторону увеличения от группы возрастной нормы. У $63,7 \pm 3,7\%$ взрослых этот показатель был в пределах нормы; тенденцию к снижению до 0,01-0,5 у нормы у $36,3 \pm 3,7\%$ взрослых и $28,8 \pm 5,6\%$ детей. Особенностью данной группы следует считать выявленное повышение содержания натуральных киллеров (г/л) до 1,5 норм у $71,2 \pm 5,6\%$ детей.

Таким образом, для пациентов с супратенториальными новообразованиями особенностью являлось увеличение процентного и абсолютного содержания CD3 у детей по сравнению с группами ГГС и СубТНО, снижение процентного содержания Т-хелперов (CD4), по сравнению с возрастной нормой и группой СупраТНО, повышением средних значений Т-супрессоров – CD8 (%) у детей. Средние значения иммунорегуляторного индекса (ИИ, T_x/T_c) демонстрировали стремление к иммуносупрессии, что может быть характерным для всех новообразований. Особенностью данной группы следует считать выявленное повышение содержания натуральных киллеров (г/л) у детей.

Группа ТЧМТ. Пациенты с черепно-мозговой травмой, как особая группа, характеризующая острую стрессовую реакцию, имела свои особенности в реакции Т-системы. Средний показатель CD3 (Т-общие, %) (рис. 6.20) достоверно не отличался от группы сравнения и составлял: взрослые $59,88 \pm 11,97$, $Me=64,0$ (52,0-67,0) и дети $60,39 \pm 11,81$, $Me=64,0$ (55,0-67,0). При оценке внутригруппового распределения из-

менения количества процентного содержания CD3 (Т-общие,%) выявлено, что у $89,2 \pm 2,1\%$ взрослых и $58,8 \pm 5,0\%$ детей диагностированы показатели нормы; снижение до 0,1-0,5 норм выявлено у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых и у $5,2 \pm 2,2\%$ детей; повышение до 1,1-1,5 норм диагностировано у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых и у $36,1 \pm 4,9\%$ детей, что повторяет тенденцию в предыдущих группах исследования.

Средние значения абсолютного количества Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.20) составляло: $1,08 \pm 0,52$, $Me=0,98$ (0,65-1,28) у взрослых и $1,07 \pm 0,52$, $Me=0,98$ (0,65-1,28) детей и было в пределах возрастной нормы у $94,6 \pm 1,5\%$ взрослых и $94,8 \pm 2,2\%$ детей.

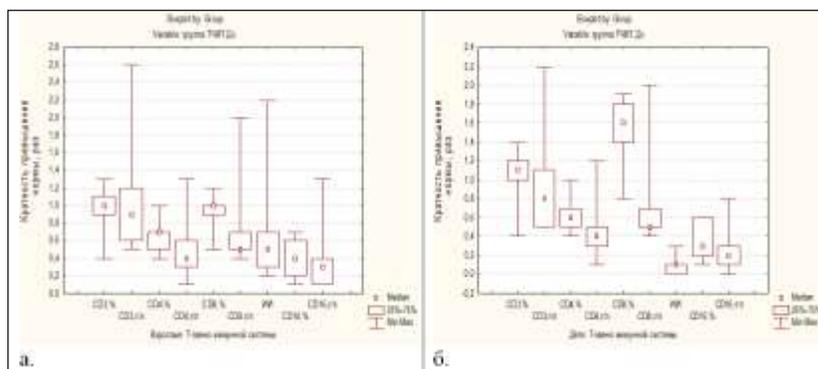


Рис. 6.20. Кратность превышения основных показателей Т-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети).

В процентном содержании CD4 (Т-хелперы) снижение на 0,6-0,8 нормы имели $40,1 \pm 3,3\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей. В пределах нормы показатели находились у $55,9 \pm 3,3\%$ взрослых и $53,6 \pm 5,1\%$ детей. Средние значения составляли: у взрослых $26,88 \pm 6,03$, $Me=27,0$ (21,0-30,0) и у детей $26,55 \pm 6,03$, $Me=26,6$ (21,0-30,0). В абсолютном количестве Т-хелперы (г/л) имели тенденцию к снижению как у взрослых, так и у детей. Средние значения Т-хелперов (г/л) (см. рис. 6.20), составляли взрослые $0,39 \pm 0,24$, $Me=0,32$ (0,27-0,48) и дети $0,39 \pm 0,24$, $Me=0,32$ (0,25-0,51). Снижение до 0,1-0,4 нормы отмечалось у $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей, снижение до 0,5-0,8 нормы у $28,8 \pm 3,7\%$ взрослых и $43,3 \pm 5,0\%$ детей. При этом нормальные показатели выявлены у $55,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $41,2 \pm 5,0\%$ детей.

Средние значения CD8 (Т-супрессоры,%) (см. рис. 6.20) в процентном соотношении составляли: $31,81 \pm 6,54$, $Me=33,0$ (30,0-35,0) у взрослых и $31,64 \pm 6,89$, $Me=33,0$ (29,0-37,0) у детей. У $86,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $20,6 \pm 4,1\%$ детей выявлены показатели в пределах вариации возрастной нормы, снижение до 0,1-0,5 норм выявлено у $9,5 \pm 2,0\%$ взрослых, снижение до 0,6-0,8 норм – у $4,1 \pm 1,3\%$ взрослых. У значительной части детей выявили тенденцию к росту процентного содержания CD8 – увеличение на 1,2-1,4 норм отмечалось у $53,6 \pm 5,1\%$ детей; на 1,5-1,7 нормы у $25,8 \pm 4,4\%$ детей, что являлось характерным для всех групп исследования, кроме группы ГГС. Абсолютное содержание Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 6.20) составляло: взрослые $0,40 \pm 0,22$, $Me=0,32$ (0,27-0,44) и дети $0,40 \pm 0,21$, $Me=0,2$ (0,3-0,45), и было в пределах нормы у $89,2 \pm 2,1\%$ взрослые у $89,7 \pm 3,1\%$ детей.

Иммунорегуляторный индекс характеризовал тенденцию к иммуносупрессии, как у взрослых, так и у детей. Средние значения ИИ (см. рис. 6.20) составили: взрослые $0,98 \pm 0,74$, $Me=0,85$ (0,52-1,01) и дети $0,97 \pm 0,73$, $Me=0,85$ (0,5-1,08). Так нормальные показатели ИИ были выявлены у $50,9 \pm 3,4\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей. Иммуносупрессия была более выражена у детей, так снижение ИИ до 0,2-0,4 нормы выявлено

у $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $43,3 \pm 5,0\%$ детей; снижение до 0,5-0,6 норм – у $27,5 \pm 3,0\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей.

Средние значения CD 16 (NK) (см. рис. 6.20) в процентном соотношении составляли: взрослые $5,08 \pm 2,46$, $Me=5,0$ (3,0-8,0) и дети $5,09 \pm 2,50$, $Me=5,0$ (3,0-8,0). Нормальные показатели выявлены у $62,2 \pm 3,3\%$ взрослых и $61,9 \pm 4,9\%$ детей, снижение до 0,3-0,6 норм выявлено у $33,8 \pm 3,2\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей. Средние значения NK (г/л) составляли: взрослые $0,12 \pm 0,11$, $Me=0,09$ (0,04-0,13) и дети $0,12 \pm 0,1$, $Me=0,09$ (0,04-0,13). Абсолютное содержание NK (г/л) (см. рис. 6.20) было нормальным у $67,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $67,0 \pm 4,8\%$ детей. У $32,4 \pm 3,1\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей было выявлено разное снижение данного показателя до 0,01-0,5 норм.

Таким образом, пациенты с ТЧМТ по реакции Т-системы сходны с пациентами группы без ВЧГ. Выявленные сходства для детей и взрослых характеризовали типовой ответ Т-системы (норму патологии) на различный патологический процесс.

В-звено иммунной системы (предоперационные данные).

Группа пациентов БВЧГ. Одной из выявленных региональных особенностей, можно считать недостаточность В-звена иммунной системы.

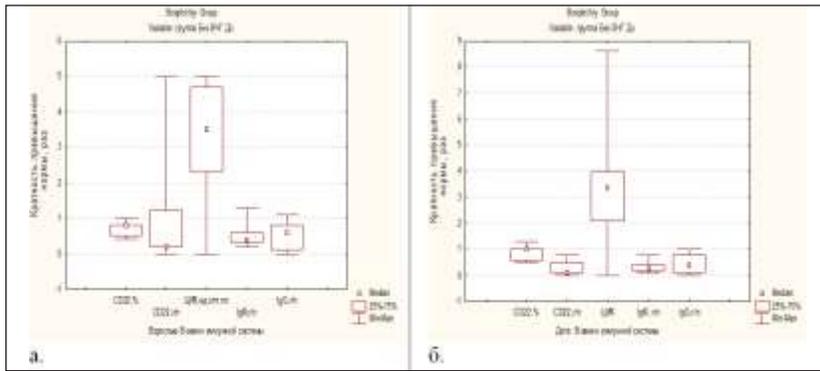


Рис. 6.21. Кратность превышения основных показателей В- звена иммунной системы у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

Так средние значения показатели CD22 (В-общие, %) (см. рис. 6.21) составляли: взрослые $14,72 \pm 4,17$, $Me=17,0$ (12,0-18,0) и дети $14,83 \pm 4,18$, $Me=17,0$ (11,0-18,0). Не смотря на то, что средние значения достоверно отличались в сторону снижения, по сравнению с показателями возрастной нормы, при оценке внутригруппового распределения показателей было выявлено, что у $75,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $74,7 \pm 4,7\%$ детей показатель CD22 (%) находились в пределах нормы. Умеренное снижение процентного соотношения до 0,6-0,7 нормы выявлено у $14,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $25,3 \pm 4,7\%$ детей; и до 0,4-0,5 норму $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $1,1 \pm 1,1\%$ детей. Средние значения содержания В-лимфоцитов (г/л) составляли: $0,085 \pm 0,08$, $Me=0,03$ (0,02-0,24) у взрослых и $0,09 \pm 0,08$, $Me=0,03$ (0,02-0,14) у детей. При этом, абсолютное содержание В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.21) было снижено до 0,01-0,5 норм у $56,4 \pm 5,6\%$ взрослых и $62,1 \pm 5,2\%$ детей. Нормальные показатели выявлены у $23,1 \pm 4,8\%$ взрослых и $37,9 \pm 5,2\%$ детей. Только у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых выявлено повышение В-лимфоцитов на 1,5-2,0 нормы.

Средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 6.21) у взрослых составляли $198,6 \pm 124,07$, $Me=194,0$ (124,0-258,0) и дети $195,66 \pm 119,18$, $Me=188$ (114,0-220,0). Показатель ЦИК не являлся специфическим показателем. В пределах нормы этот пока-

затель был у $19,2 \pm 4,5\%$ взрослых и $25,3 \pm 4,7\%$ детей; повышенным до 1,5-3,0 норм у $46,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $56,3 \pm 5,3\%$ детей; повышен до 3,1-6,0 норм у $29,5 \pm 5,2\%$ взрослых и $18,4 \pm 4,2\%$ у детей.

IgM (г/л) (см. рис. 6.21), как показатель «острой реакции» В-системы интересен, как реактивный компонент реакции иммунной системы. Среднее значение IgM составляло: $0,57 \pm 0,33$, Me=0,49 (0,34-0,63) у взрослых и $0,56 \pm 0,31$, Me=0,47 (0,33-0,63) у детей. Показатели в пределах возрастной нормы были выявлены у $85,9 \pm 3,9\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей. Было характерно снижение до 0,01-0,2 норм у $40,2 \pm 5,3\%$ детей, 0,3-0,4 норм у $41,4 \pm 5,3\%$ детей и $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и 0,5-0,7 норм у $13,8 \pm 3,7\%$ детей и $9,0 \pm 3,2\%$ взрослых. Данные изменения можно считать характерными (новыми) для стрессового ответа у детей.

Средние значения IgG (см. рис. 6.21) у взрослых составляли $5,43 \pm 3,82$, Me=6,2 (1,42-8,80) и дети $5,12 \pm 3,78$, Me=6,2 (1,42-8,76). При этом, нормальные показатели были выявлены только у $28,2 \pm 5,1\%$ взрослых и $51,7 \pm 5,4\%$ детей. Остальные пациенты имели снижение IgG разной степени выраженности. До 0,01-0,1 норм $15,4 \pm 4,1\%$ взрослых и $16,1 \pm 3,9\%$ детей; 0,2-0,3 норм $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $17,2 \pm 4,0\%$ детей; 0,4-0,6 норм $17,9 \pm 4,3\%$ взрослых и $14,9 \pm 3,8\%$ детей.

Группа пациентов с ГГС. Пациенты с гидроцефалией имели показатели, характерные только для данной патологии. Диагностика именно таких особенностей и являлась основной целью проводимого исследования (см. рис. 6.22).

Так средние значения В-лимфоцитов (CD22, %) составляли $35,76 \pm 5,91$, Me=38,0 (29,0-41,0) у взрослых у $35,36 \pm 5,97$, Me=38,0 (29,0-41,0) у детей, что достоверно отличалось от показателей возрастной нормы и всех исследуемых групп в сторону повышения, как у взрослых, так и у детей, т. е. типовой патологический процесс. $65,6 \pm 3,5\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,7\%$ детей имели нормальные показатели В-лимфоцитов при оценке внутригруппового распределения.

Для пациентов этой группы, особенно детей, было характерным повышение процентного содержания В-лимфоцитов (CD22, %). Так, превышение до 2,2 норм отмечалось у $25,6 \pm 3,5\%$ детей; до 1,6-2,0 норм у $41,0 \pm 3,9\%$ детей; до 1,4-1,5 норм у $23,1 \pm 3,4\%$ детей и $27,3 \pm 6,0\%$ взрослых.

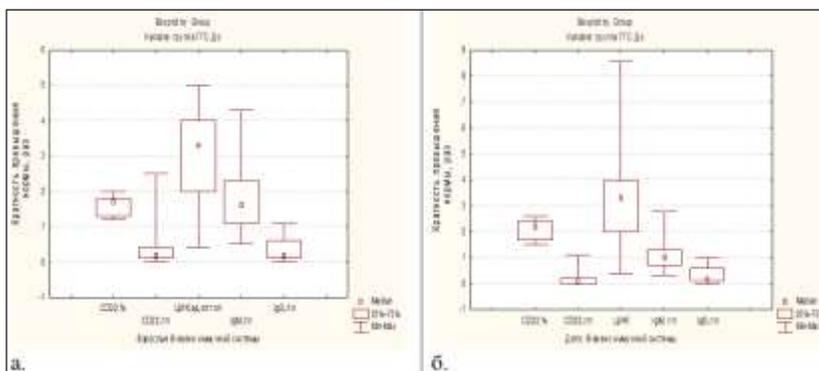


Рис. 6.22. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети).

Абсолютное содержание напротив было снижено, средние значения В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.22) у взрослых составляли $0,07 \pm 0,01$, Me=0,02 (0,01-0,06) и дети $0,07 \pm 0,1$, Me=0,02 (0,01-0,06). При этом, в пределах нормы В-лимфоциты выявлены

лишь у 21,8±5,6% взрослых и 20,5±3,2% детей. Снижение до 0,01-0,5 норм диагностировано у 72,7±6,0% взрослых и 79,5±3,2% детей.

Показатель ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 6.22), как показатель общей интоксикации, имел тенденцию к повышению в данной группе. Средние значения составляли: 173,3±96,1, Me=180,0 (109,0-222,0) у взрослых и 172,1±93,3, Me=188,0 (114,0-220,0) у детей. У основной массы пациентов (60,0±6,6% взрослых и 56,4±4,0 детей) выявлено превышение на 1,5-3,0 норм; до 20,0±5,4% взрослых и 5,1±1,8% детей имели превышение данного показателя до 3,1-6,0 норм; и, только 14,5±4,8% взрослых и 28,5±3,9 детей имели нормальные показатели.

Состояние реакции иммуноглобулинов, было особенно интересно для пациентов, характеризующихся как группа «хронического стрессового ответа – дистресса» и имеющих гиперэргическую реакцию Т-системы.

Средние значения IgM (г/л) (см. рис. 6.22) составляли: взрослые 2,08±1,15, Me=1,8 (1,25-2,5) и дети 2,02±1,13, Me=1,75 (1,2-2,24), что достоверно отличалось в сторону превышения от всех исследуемых групп (кроме группы СубТНО). Так в пределах нормы находились показатели у 80,0±5,4% взрослых и 53,8±4,0% детей. Характерным являлось то, что у 20,0±5,4% взрослых и 15,4±2,9% детей отмечалось повышение данного показателя на 1,5-2,0 норм. У детей была выявлена противоположная направленность реакции: снижение уровня IgM до 0,3-0,4 норм у 10,3±2,4%; до 0,5-0,7 норм – у 20,3±5,2% пациентов. Таким образом, полученные данные у детей коррелировали с изменениями, выявленными в Т-системе у детского контингента пациентов, характеризующих стимуляцию иммунного ответа с повышением процентного соотношения В-лимфоцитов и IgM, с наметившимся дефицитом в абсолютном количестве (тенденция к истощению) в группе детей.

Средние значения IgG (г/л) (см. рис. 6.22) составляли: у взрослых 3,63±3,59, Me=2,25 (0,69-6,5) у детей 3,56±3,53, Me=2,25 (0,69-6,5). Так, только у 36,4±6,5% взрослых и 35,9±3,8% детей уровень IgG (г/л) был в пределах нормы, снижение до 0,0-0,1 норм выявлено у 27,3±6,0% взрослых и 10,3±2,4% детей, снижение до 0,2-0,3 норм – у 20,0±5,4% взрослых и 33,3±3,8% детей, снижение до 0,4-0,6 норм – у 16,4±5,0% взрослых и 20,5±3,2% детей.

Таким образом, показатели в группе пациентов ГГС демонстрировали наличие инфекционного процесса (как хронического, так и острого), на фоне выраженного аутоиммунного процесса (высокие ЦИК). Полученные данные согласовывались с данными Т-системы, и могут быть характерными для описания данной патологической «модели». Полученные данные необходимы для прогнозирования интра- и послеоперационных гнойно-септических осложнений, и, возможно, требуют более расширенной предоперационной подготовки.

Группа СубТНО. Анализ показателей процентного содержания CD22 показал четкую тенденцию к снижению процентного содержания В-общих лимфоцитов, как у взрослых, так и у детей, что может быть диагностическим (прогностическим), патогномичным признаком (см. рис. 6.23)

Средние значения CD22 (%) составляли: у взрослых 11,48±2,54, Me=12,0 (9,0-14,0) и дети 11,81±2,94, Me=12,0 (9,0-14,0) и достоверно отличались в сторону снижения как от возрастной нормы, так и от всех групп исследования. Так, снижение до 0,4-0,5 норм выявлено у 14,1±3,0% взрослых и 5,1±2,9% детей, до 0,6-0,7 норм у 31,1±4,0% взрослых и 35,6±6,2% детей, в пределах нормы этот показатель был у 54,8±4,3% взрослых и 59,3±6,4% детей.

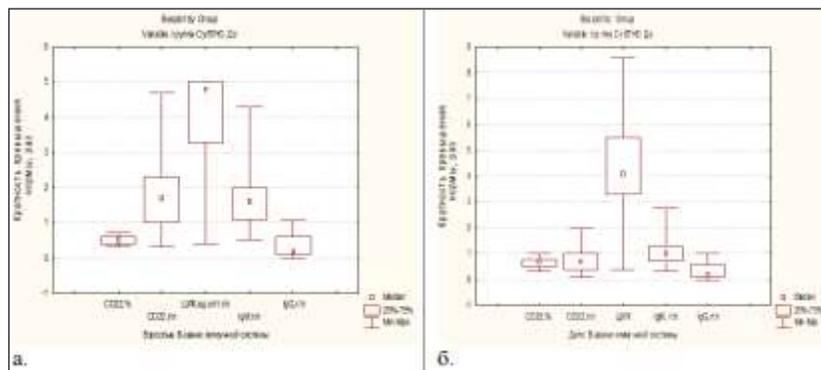


Рис. 6.23. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

В отличие от предыдущей группы, значения абсолютного содержания В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.23) имело тенденцию к повышению (вероятно связанную со снижением абсолютного количества Т-лимфоцитов). Средние значения составляли: взрослые $0,22 \pm 0,12$, $Me=0,22$ (0,13-0,29) и дети $0,22 \pm 0,12$, $Me=0,22$ (0,13-0,29), у 20,8±5,2% взрослых и 6,7±4,5% детей выявлено повышение до 2,0-5,0 норм, у 74,8±3,7% взрослых и 86,4±5,2% детей этот показатель был в пределах нормы.

Таким образом, можно говорить о том, что В-лимфоцитоз, со снижением процентного содержания В-лимфоцитов, может являться патогномичным признаком для пациентов этой группы, так как имеет достоверные отличия от других групп пациентов.

Показатель ЦИК (см. рис. 6.23), так же имел тенденцию к увеличению, средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) составлял $247,1 \pm 108,6$, $Me=265,0$ (180,0-302,0) у взрослых и $246,2 \pm 108,3$, $Me=223,0$ (180,0-302,0) у детей, что было достоверно выше показателей возрастной нормы и достоверно отличалось от показателей во всех исследуемых групп, как у взрослых, так и у детей. Только у 5,2±1,9% взрослых и 10,2±3,9% детей ЦИК находились в пределах нормы, у 10,4±2,0% взрослых пациентов выявлено превышение данного показателя до 6,0-8,0 норм, у 49,0±4,3% взрослых и 39,0±4,2% детей до 3,1-6,0 норм, у 34,8±4,1% взрослых и 50,8±6,5% детей до 1,5-3,0 норм. Что характеризовало выраженный эндотоксикоз у пациентов данной группы.

Средние значения IgM (г/л) (см. рис. 6.23) составляли: $2,04 \pm 1,13$, $Me=1,75$ (1,20-2,24) у взрослых и $2,03 \pm 1,13$, $Me=1,75$ (1,20-2,24) у детей и были достоверно выше показателей всех исследуемых групп (кроме ГГС). У 80,0±3,4% взрослых и 54,2±6,5% детей показатели находились в пределах нормы.

Показатели IgG (г/л) (см. рис. 6.23) имели тенденцию к снижению, аналогичную с пациентами группы ГГС и, возможно, характеризовали особенности ответа на данный вид стрессовой реакции. Средние значения составляли: взрослые $3,55 \pm 3,56$, $Me=2,25$ (0,69-6,5) и дети $3,53 \pm 3,54$, $Me=2,25$ (0,69-6,5). Так, в пределах нормы показатели находились у 36,3±4,1% взрослых и 35,0±6,2% детей. Снижение до 0,0-0,1 норм выявлено у 29,6±3,9% взрослых и 10,2±3,2% детей, снижение до 0,2-0,3 норм у 20±3,4% взрослых и 33,9±6,2% детей, до 0,4-0,6 норм – у 14,3±3,0% взрослых и 20,3±5,2% детей.

Таким образом, полученные данные характеризовали состояние В-звена иммунитета у пациентов группы СубТНО, как состояние В-иммунодефицита со снижением

процентного содержания В-лимфоцитов, на фоне выраженного эндотоксикоза с повышением уровня IgM и снижением уровня IgG (микробная нагрузка), что согласовалось с данными изменений в Т-системе и являлось характерным для развития вторичного иммунодефицита, как у детей, так и у взрослых, с выраженной иммуносупрессией и «дистрессом» с истощением абсолютного количества лейкоцитов, как суммарных, так и по подклассам, с превалированием Т-супрессорных механизмов.

Группа СупраТНО. Группа супратенториальных новообразований может характеризоваться, как наиболее стабильная по показателям В-системы (рис. 6.24).

Так содержание CD22 (В-лимфоциты, %) в пределах нормы было выявлено у $79,8 \pm 3,1\%$ взрослых и $81,8 \pm 4,7\%$ детей. Средние значения CD22 (%) достоверно не отличались от группы без ВЧГ, и составляли: взрослые $14,86 \pm 3,87$, Me=17,0 (12,0-18,0) и дети $14,77 \pm 3,83$, Me=16,0 (12,0-18,0).

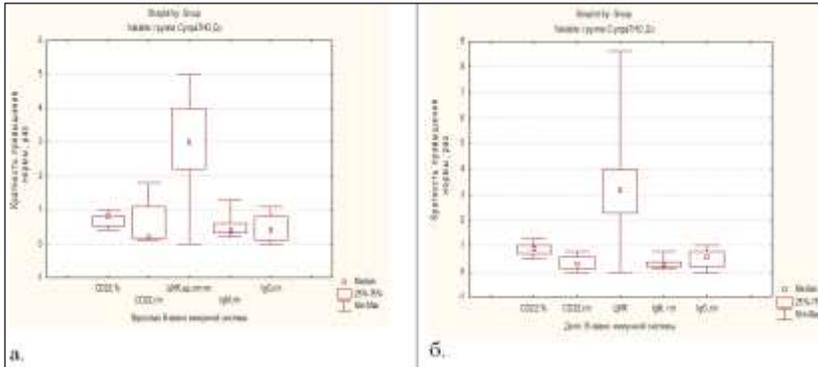


Рис. 6.24. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

Средние значения В-лимфоцитов (г/л) составляли: $0,09 \pm 0,08$, Me=0,03 (0,02-0,14) у взрослых и $0,1 \pm 0,08$, Me=0,10 (0,02-0,17). Абсолютное количество В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.24) оставалось нормальным у $44,0 \pm 3,0\%$ взрослых и $47,0 \pm 6,1\%$ детей. В $56,0 \pm 3,8\%$ случаев у взрослых и $53,0 \pm 6,1\%$ детей выявлено снижение до 0,01-0,5 нормы, тенденция, характерная для всех групп исследования, кроме субтенториальных новообразований, для которых характерен В-лимфоцитоз.

Средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 6.24) составляли: взрослые $178,5 \pm 107,7$, Me=165 (119,0-218,0) и дети $183,9 \pm 116,7$, Me=176,5 (124,0-218,0).

Средние значения IgM (г/л) (см. рис. 6.24) составляли: взрослые $0,56 \pm 0,34$, Me=0,47 (0,35-0,63), дети $0,59 \pm 0,44$, Me=0,49 (0,34-0,63). Показатель IgM (г/л) демонстрировал стабильные значения у $84,5 \pm 2,8\%$ взрослых. У детского же контингента выявлены тенденции к снижению данного показателя у 90%, причем у $36,4 \pm 5,9\%$ детей выявлен значительный дефицит IgM до 0,01-0,2 нормы. Выявленные тенденции являются характерными и для группы детей без ВЧГ и ТЧМТ (см. ниже). Для групп детей с ГГС и СубТНО характерна тенденция к повышению данного показателя.

IgG (г/л) (см. рис. 6.24) находился в пределах нормы у $54,3 \pm 3,8\%$ взрослых и $62,1 \pm 6,0\%$ детей. У остальных пациентов выявлено умеренное снижение данного показателя, тождественное для групп без ВЧГ и ЧМТ, но выше чем для групп с ГГС и СубТНО.

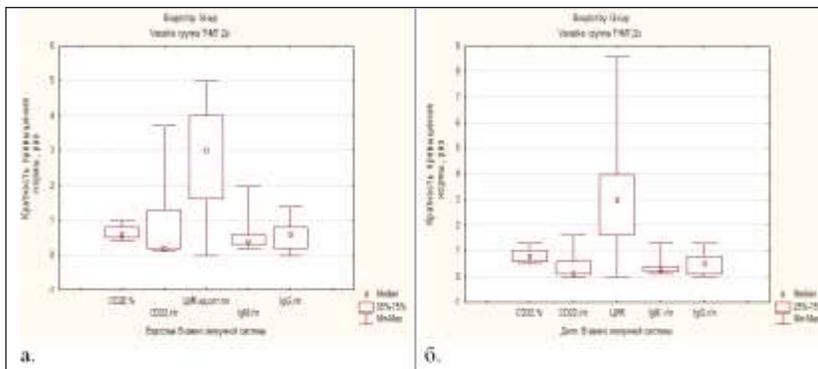


Рис. 6.25. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети).

Группа тяжелой ЧМТ. Показатели CD22 (В-лимфоциты, %) у пациентов с ТЧМТ (см. рис. 6.25) находились в пределах возрастной нормы у 75,7±2,9% взрослых и 74,2±4,4% детей. Средние значения составляли: взрослые 14,32±4,08, Me=14,0 (12,0-18,0), дети 14,37±4,19, Me=14,0 (11,0-18,0). По абсолютному содержанию В-лимфоцитов (г/л) отмечалась В-лимфоцитопения 53,2±3,3% взрослых и 58,8±5,0% детей. Средние значения В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 6.25) составляли: взрослые 0,11±0,12, Me=0,03 (0,02-0,17), дети 0,11±0,12, Me=0,03 (0,02-0,017).

Средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 6.25) составляли: взрослые 185,8±128,8, Me=165,0 (88,0-218,0), дети 184,9±126,8, Me=165,0 (88,0-218,0). Показатель ЦИК (ед. опт. пл.) был умеренно повышен, до 1,5-3,0 норм у 44,1±3,3% взрослых и 53,6±5,1% детей. И достоверно не отличался от остальных групп, кроме группы СубТНО.

Средний показатель IgM (г/л) (см. рис. 6.25), составлял: взрослые 0,65±0,49, Me=0,49 (0,34-0,63) и дети 0,65±0,48, Me=0,49 (0,34-0,63). Показатель отличался стабильностью в группе взрослые (86,0±2,3% в пределах нормы и 10,3±3,1% детей), у 80% детей отмечалось выраженное снижение этого показателя до 0,2-0,5 норм.

Средние значения IgG (г/л) (см. рис. 6.25) составляли: взрослые 5,88±4,11, Me=6,2 (2,4-8,8) и дети 5,63±4,18, Me=6,2 (1,42-8,80). IgG (г/л), демонстрировал относительно стабильные показатели – у 59,5±3,3% взрослых и 56,7±5,0% детей, находился в пределах возрастной нормы. В остальных случаях был снижен, тождественно предыдущим группам.

Моноцитарно-макрофагальная система (предоперационные показатели).

Группа без ВЧГ. Показатели моноцитарно-макрофагальной системы (ММС), как наиболее древнего и «первичного» звена иммунной системы, относящихся к показателям врожденного иммунитета, интересны с точки зрения «глубины» нарушения иммунной системы. Маркером повышения активности макрофагов являлся повышенный уровень ФНО и ИЛ-4. Именно повышенный уровень работы ММС отвечает за синтез IL1, отвечающего собственно за «запуск» стрессового ответа организма.

Так, фагоцитоз (%) (см. рис. 6.26) в пределах нормы выявлен у 74,4±4,9% взрослых пациентов и 66,7±5,1% детей. Увеличение данного показателя до 1,2-1,5 норм выявлено у 20,7±4,3% детей, что являлось нормальной реакцией на стресс. В тоже время, 15,4±4,1% взрослых и 9,2±3,1% детей имели тенденцию к снижению данного показателя до 0,71-0,8 норм, а 10,3±3,4% взрослых и 4,6±2,2% детей снижение до 0,4-0,7 норм. Таким образом, можно говорить о том, что у взрослых до 25% пациентов отвечают снижением фагоцитоза на стресс, тогда как у детей 20% отвечают увеличением. Данная закономерность может быть характерной чертой типового ответа, т. е. нормой патологии.

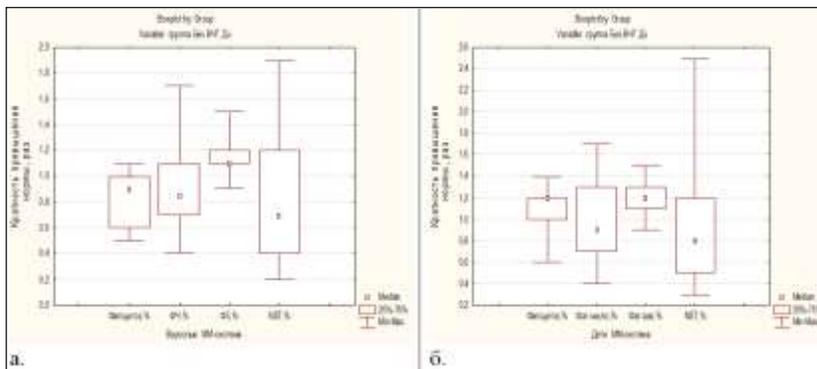


Рис. 6.26. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

Фагоцитарное число (%) (см. рис. 6.26) было в пределах нормы у $76,9 \pm 4,8\%$ взрослых и $95,4 \pm 2,2\%$ детей. До $15,4 \pm 4,1\%$ взрослых имели снижение этого показателя. Средние величины фагоцитарного числа (%) составляли: взрослые $6,37 \pm 2,55$, $Me=5,8$ (4,8-7,4) и дети $6,43 \pm 2,52$, $Me=6,2$ (4,9-8,0).

Завершенность фагоцитоза (см. рис. 6.26) не страдала у $98,8 \pm 1,2\%$ взрослых и $98,8 \pm 1,1\%$ детей. Средние значения составили: $0,68 \pm 0,08$, $Me=0,68$ (0,65-0,72) взрослые и $0,69 \pm 0,08$, $Me=0,68$ (0,65-0,77) дети.

NST-тест (%) (см. рис. 6.26) показал снижение данного показателя у 48% взрослых и 35% детей, что может быть особенностью реакции на стресс (типовой). Средние значения NST-теста составляли: $7,96 \pm 4,9$, $Me=6,0$ (4,6-9,0) у детей.

Группа ГГС. У пациентов с гидроцефалией (см. рис. 6.27), как проявление иммунной дисфункции (иммунодефицита), выявлено снижение процента фагоцитоза у 54,6% взрослых и 30,% детей. Норма выявлена у 45,5±6,7% взрослых и 66,7±3,8% детей. Средние значения составили: взрослые $50,67 \pm 14,9$, $Me=48,0$ (40,0-65,0) и дети $49,8 \pm 14,3$, $Me=48,0$ (40,0-59,0).

Фагоцитарное число (см. рис. 6.27) оставалось в пределах возрастной нормы у $85,5 \pm 4,8\%$ взрослых и $89,7 \pm 2,4$ детей. Средние значения составляли: взрослые $5,64 \pm 2,13$, $Me=6,12$ (4,2-7,0) и дети $5,51 \pm 2,14$, $Me=5,2$ (4,1-6,9).

Завершенность фагоцитоза (%) (см. рис. 6.27), так же не отличалась от нормы, как и во всех исследуемых группах. Средние значения составляли: $0,64 \pm 0,07$, $Me=0,65$ (0,61-0,68) и дети $0,64 \pm 0,06$, $Me=0,65$ (0,61-0,68).

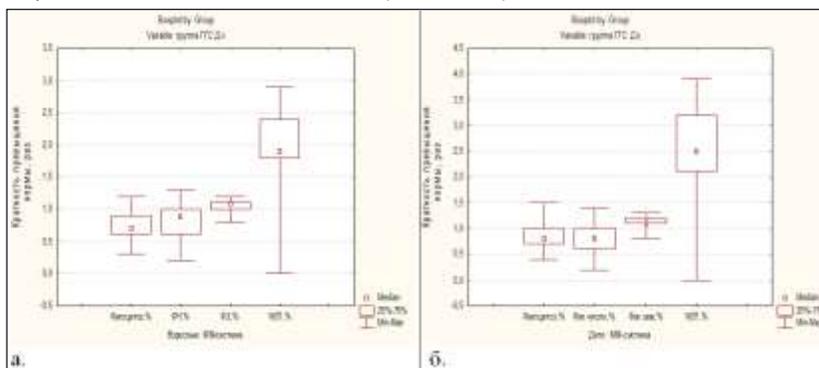


Рис. 6.27. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети).

NST-тест (см. рис. 6.27) демонстрировал увеличение, как у взрослых, так и у детей. Так, превышение от 1,3 до 2,5 норм было выявлено у 81% взрослых и 79% детей, средние значения составляли $20,02 \pm 6,2$, $Me=19,0$ (18,0-24,0) у взрослых и $19,87 \pm 6,69$, $Me=19,0$ (16,0-24,0) у детей. Данное увеличение может быть связано с наличием микробной/аутоиммунной нагрузки, косвенные признаки которой мы получали при оценке показателей В-системы у пациентов данной группы.

Группа СубТНО. Большинство пациентов с субтенториальными новообразованиями характеризовались стабильностью фагоцитоза (%) (см. рис. 6.28). Так $64,4 \pm 4,1\%$ взрослых и $66,1 \pm 6,2\%$ детей имели нормальные показатели. Однако была выявлена разнонаправленная реакция у 30% взрослых (снижение 0,4-0,7 норм) и 23% детей (повышение до 1,2-1,5 норм). Данная особенность может быть характерной для возрастного ответа на новообразование и ВЧГ. Средние значения составляли: взрослые $61,87 \pm 16,09$, $Me=59,0$ (48,0-77,0); дети $61,58 \pm 15,58$, $Me=59,0$ (48,0-70,0).

Как и в предыдущих группах, не было выявлено нарушений в завершенности фагоцитоза и фагоцитарном числе, все значения находились в пределах нормы, а средние значения не отличались как от нормы, так и между группами (см. рис. 6.28).

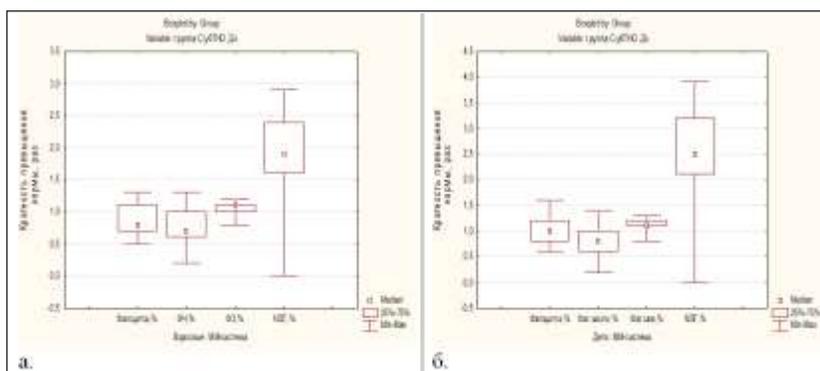


Рис. 6.28. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

Средние значения NST-тест (см. рис. 6.28) составляли: взрослые $19,56 \pm 6,68$, $Me=19,0$ (16,0-24,0) и дети $19,66 \pm 6,69$, $Me=19,0$ (16,0-24,0), и достоверно отличались от группы без ВЧГ, СупратНО и ТЧМТ.

Как и у пациентов группы ГГС, NST-тест в группе СубТНО демонстрировал синхронное увеличение до 2,5 норм у 80% как взрослых, так и детей. И может быть признан патогномичным для данной патологии, характеризующим альтернативную активацию защитных систем организма на фоне выраженной иммунодепрессии (дистресс) с чертами аутоиммунной, опухолевой и микробной интоксикации.

Группа СупратНО. Для пациентов с супратенториальными новообразованиями (см. рис.6.29) не были характерны нарушения процента фагоцитоза у $75,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $66,7 \pm 5,8\%$ детей. Однако у 23% взрослых и 16% детей имело место снижение фагоцитоза до 0,4-0,7 норм; а $15,2 \pm 4,4\%$ детей демонстрировали превышение показателей до 1,5 норм. Необходимо отметить, что процент детей с повышением фагоцитоза стабильно высокий во всех группах, кроме ГГС. Средние значения составляли $60,3 \pm 12,8$, $Me=65,0$ (55,0-69,0) у взрослых и $58,0 \pm 13,3$, $Me=60,0$ (44,0-68,0) у детей.

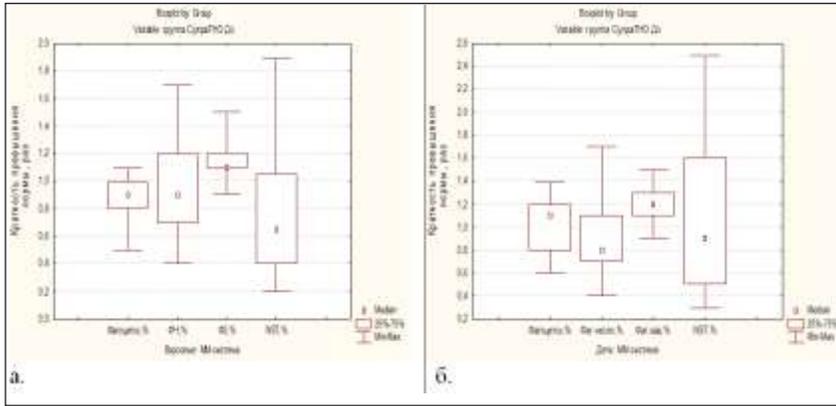


Рис. 6.29. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

Фагоцитарное число и завершенность фагоцитоза (см. рис. 6.29) находились в пределах нормы. Что указывало на «устойчивость» данного показателя к стрессовым воздействиям.

Показатель NST-теста (см. рис. 6.29), по своей динамике, не отличался от группы без ВЧГ, (нормальной типовой стрессовой реакции), достоверно отличался от групп ГГС и СубТНО. Так, у 50% взрослых и 30% детей выявлено умеренное снижение данного показателя до 0,4-0,5 норм, а у 14,9±2,7% взрослых и 16,7±4,6% детей, повышение до 2,5 норм. Средние значения достоверно отличались от групп ГГС и СубТНО, и составляли: $7,82 \pm 4,9$, $Me=6,5$ (4,0-10,5) у взрослых и $8,29 \pm 4,88$, $Me=7,0$ (4,0-12,0) у детей.

Группа тяжелая ЧМТ. Пациенты с ТЧМТ (см. рис. 6.30), интересовали как типовой ответ на острую стрессовую реакцию. Так процент фагоцитоза у $78,4 \pm 2,8$ взрослых и $56,7 \pm 5,0$ детей не отличался как от нормы, так и от группы сравнения. Тогда как у детей была отмечена особенность в реакции в виде увеличения процента фагоцитоза у $27,8 \pm 4,6\%$ до 1,5 норм. Данная особенность является патогномоничной для острой стрессовой реакции у детей. Средние значения составили: $62,0 \pm 3,77$, $Me=67,0$ (55,0-74,0) у взрослых и $62,2 \pm 13,48$, $Me=67,0$ (55,0-74,0) у детей.

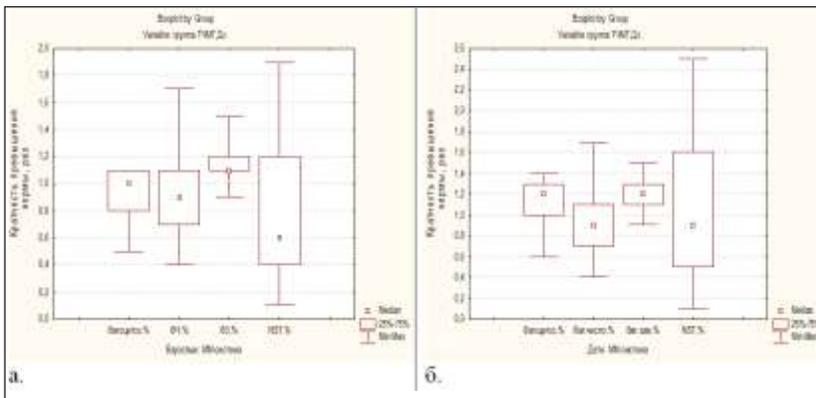


Рис. 6.30. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети).

Реакция NST-теста (см. рис. 6.30), соответствовала реакции в группах без ВЧГ и СупраТНО. В пределах нормы показатель был выявлен у $31,1 \pm 3,1\%$ взрослых и $41,2 \pm 5,0\%$ детей. У 47% взрослых и 37% было отмечено угнетение NST-теста до 0,2-0,4 норм. И у 15%, как взрослых, так и детей отмечено увеличение до 1,5-1,7 норм. Такая синхронная реакция указывает, на типичность реакции и может быть отнесена к реакции «норма-патология».

Таким образом, нарушение в функционировании ММС выявлено у пациентов групп ГГС и СубТНО, что характеризовало тяжесть и «глубину» иммунодефицита у этих пациентов. Снижение спонтанного НСТ-теста характерно для хронизации воспалительного процесса, вторичных и первичных иммунодефицитов, злокачественных новообразований, стрессов и т.д.

Цитокины плазмы крови (предоперационные данные).

Группа без ВЧГ. Усиление иммунных реакций в организме сопровождается накоплением в тканях и мозге провоспалительных цитокинов, которые нарушают обмен серотонина в мозге и вызывают ослабление серотонинергических механизмов мозга и накопление эксайтотоксического агониста NMDA-рецепторов хинолиновой кислоты. Именно эти события и определяют неблагоприятные условия выживания нейронов, сопровождающиеся морфологическими (уменьшение объема нейронов, ослабление ветвления дендритов, снижение количества дендритных шипиков) и функциональными (нарушения коммуникативных и пластических свойств глутаматергических синапсов) нарушениями. Поэтому, в аспекте особенностей проводимого исследования, изучение активности системы цитокинов является важным.

Уровень IL 1b (пг/мл) (см. рис. 6.31), как у детей, так и у взрослых находился в пределах возрастной нормы, средние значения составляли: $5,43 \pm 4,4$, Me=4,1 (2,9-6,2) у взрослых и $5,2 \pm 4,24$, Me=3,6 (2,7-4,7) у детей. В пределах возрастной нормы находилось у $74,4 \pm 4,9\%$ взрослых и $75,9 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 1,2-2,0 норм было выявлено у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,3\%$ детей, превышение до 2,1-4,0 норм у $21,8 \pm 4,7\%$ взрослых и $13,8 \pm 6,2\%$ детей. Повышение IL1b у 25% как взрослых, так и детей можно считать нормальной типовой реакцией на стрессовую ситуацию. Только IL1b может проникать через ГЭБ, напрямую стимулируя гипоталамус. Особого внимания заслуживает факт вовлечения провоспалительных цитокинов (IL 1b, TNF, IL2) в патогенез нейродегенерации, за счет нарушения последними обмена серотонина в мозге.

Уровень IL6 (см. рис. 6.31) наиболее интересен, как цитокина, активирующего стимуляцию стресс-активирующего звена стресс-системы (путем повышения уровня АКТГ и кортизола) и участия в стресс-индуцированном подавлении воспалительных реакций, путем подавления образования ФНО и IL1b, активирует T_H и T_C, усиливает продукцию острофазовых белков (СРБ), кортикотропина (КРГ). Средние значения IL6 (пг/мл) в этой группе находились в пределах нормы и составляли: $4,2 \pm 2,13$, Me=3,8 (2,2-6,0) у взрослых и $4,25 \pm 2,15$, Me=3,8 (2,2-6,0) у детей. При оценке распределения были выявлены особенности. Так в пределах возрастной нормы показатели находились у $75,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $55,2 \pm 5,3\%$ детей, у $17,2 \pm 4,0\%$ взрослых и $29,9 \pm 4,9\%$ детей отмечалось повышение до 1,6-3,0. Вызывало интерес снижение данного показателя до 0,8-0,9 норм у $10,3 \pm 3,3\%$ детей и до 0,5-0,7 норм у $4,6 \pm 2,2\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей.

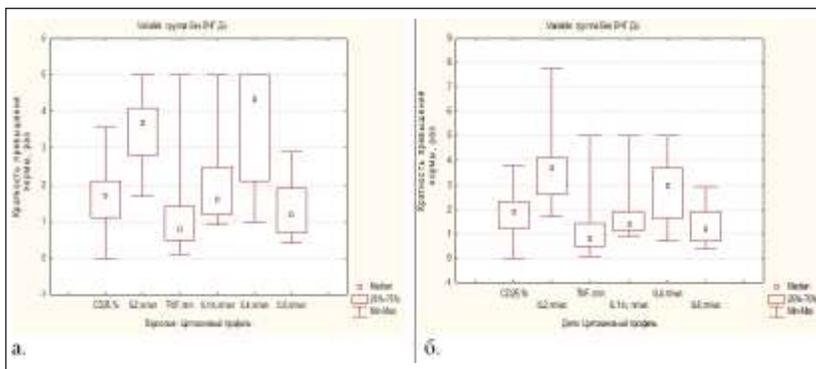


Рис. 6.31. Кратность превышения цитокинов плазмы крови взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

CD25 (%) (см. рис. 6.31), как рецептор (субъединица), характеризующая IL2-зависимый ответ Т-лимфоцитов. Средние значения составляли: взрослые $32,1 \pm 15,1$, $Me=32,0$ (21,0-39,0) и дети $33,2 \pm 14,9$, $Me=34,0$ (21,0-41,0). У $38,5 \pm 5,5\%$ взрослых и $36,8 \pm 5,2\%$ находился в пределах нормы. Как у детей, так и у взрослых, отмечалось превышение данного показателя до 1,4-2,0 норм у $38,5 \pm 5,5\%$ взрослых и $48,3 \pm 5,4\%$ детей. До 10% как взрослых, так и детей имели превышение до 3,0 норм. То есть в ответ на стресс (типовой) до 50% взрослых и 60% детей отвечают повышением CD25 с активацией Т-лимфоцитов.

IL2 (пг/мл) (см. рис. 6.31), один из цитокинов из «когорты» стресс-активирующих, по механизму действия усиливает пролиферацию всех звеньев Т- и В-системы, активирует НК (натуральные киллеры), макрофагальную систему, стимулирует продукцию ФНО, ИЛ-6, усиливает способность макрофагов к перекисному окислению (НСТ-тест), стимулирует выработку IgM и G, поддерживает клеточный иммунный ответ на разные антигены. ИЛ-2 продуцируется активированными Т-хелперами 1-го типа. Одним из интересных действий является нейродегенеративное – IL2 повышает активность триптофан- и серотонин-деградирующего фермента – индоламин-2,3-диоксигеназы. Повышение активности этого фермента способствует снижению уровня, как триптофана, так и серотонина в мозге и это сопровождается ослаблением серотониноэргических механизмов мозга.

Средние значения IL2 (пг/мл) составляли: $0,33 \pm 0,12$, $Me=0,33$ (0,25-0,37) и дети $0,32 \pm 0,13$, $Me=0,33$ (0,23-0,37), что достоверно превышало норму как у взрослых, так и у детей. Нормальные показатели были выявлены только у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых. У $46,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $5,7 \pm 2,5\%$ детей, уровень IL2 превышал до 4,1-6,5 норм, у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $49,4 \pm 5,4\%$ детей превышал до 2,6-4,0 норм, и у $33,3 \pm 5,3\%$ взрослых и $44,8 \pm 5,3\%$ детей отмечалось превышение до 2,5 норм.

Повышение уровня IL2 можно отнести к типовой реакции организма на стрессовую ситуацию, требующей активации систем иммунной защиты. Кратковременность данной реакции, возможно, является залогом отсутствия побочных реакций со стороны органов и систем, и центральной нервной системы, которой, вероятно, для острого стрессового ответа как раз и не нужно «успокоительного» серотонинового действия.

TNF (ФНО) (пг/л) (см. рис. 6.31) – является одним из трех «классических провоспалительных» цитокинов, стимулирующих стрессовый ответ (стресс-активирующее звено). Активирует эндотелиальные клетки, стимулирует деятельность гипоталамуса, гепатоцитов, один из основных медиаторов воспалительной реакции и эндотоксикоза, продуцируется моноцитами, В- и Т-лимфоцитами. Обладает большим количеством

разнообразных эффектов, которые зависят от концентрации. В низких концентрациях активирует систему макрофагов, усиливает синтез цитокинов продуцируемых Т-хелперами и стимулирует рост В-клеток. В больших концентрациях является медиатором. Способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, активации НК-клеток и макрофагов. Усиливает продукцию ИЛ-1, ИЛ-6. Средние показатели TNF α (ФНО α) (пг/л) составляли: $3,44 \pm 0,61$, Me=1,25 (0,74-2,22) у взрослых и $2,19 \pm 1,18$, Me=1,5 (0,74-2,22) у детей и достоверно не отличались от показателей возрастной нормы, хотя имели тенденцию к повышению. Наиболее интересным оказалась оценка внутригруппового распределения данного показателя, характеризующая всю разнородность ответа на стресс. Так, в пределах нормы, показатель TNF (ФНО) был диагностирован только у $30,8 \pm 5,2\%$ взрослых и $16,1 \pm 3,9\%$ детей. Превышение более 10 норм выявлено у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей, превышение до 2,1-3,7 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых, превышение до 1,6-1,7 норм у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $13,8 \pm 3,7\%$ детей; превышение до 1,1-1,5 норм у $9,2 \pm 3,1\%$ детей. При этом, снижение до 0,1-0,2 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей, снижение до 0,3-0,4 норм у $14,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $14,9 \pm 3,8\%$ детей, снижение до 0,5-0,7 норм у $19,2 \pm 4,5\%$ взрослых и $18,4 \pm 4,2\%$ детей, снижение до 0,8-0,9 норм у $10,3 \pm 3,45$ взрослых и $16,1 \pm 3,9\%$ детей. Таким образом, до 50% взрослых и детей имели снижение уровня ФНО, а до 20% – повышение, что является вариантом нормальной стрессовой реакции – «норма патологии».

IL4 (пг/мл) (см. рис. 6.31), «классический» противовоспалительный цитокин, который по своему механизму действия в нейроэндокринной системе относится к стресс-лимитирующим, за счет подавления продукции ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, интересен как цитокин, отвечающий за регуляцию соотношения Тх/Тс, регуляцию выработки НК и вторичную стимуляцию ИЛ1, усиливает пролиферацию и активность В-системы, ингибирует цитотоксическую активность Т-системы, макрофагальной системы и «кислородный взрыв» (НСТ-тест). Средние значения IL4 (пг/мл) составляли: $5,23 \pm 4,64$, Me=4,15 (1,99-6,60) у взрослых и $5,17 \pm 4,41$, Me=4,2 (2,2-5,2) и достоверно превышали показатели возрастной нормы, что может считаться вариантом нормального стрессового ответа, когда наряду со стресс-активирующими механизмами запускаются стресс-лимитирующие, уравнивающие и регулирующие реакцию по силе. У $25,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $31,0 \pm 5,0\%$ детей исследуемый показатель был в пределах нормы. Превышение более 10 норм было диагностировано у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей; превышение до 6,0-10,0 норм у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей; превышение до 3,1-5,0 норм у $24,4 \pm 4,9\%$ взрослых и $14,9 \pm 3,8\%$ детей; превышение до 1,5-3,0 норм у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $42,5 \pm 5,3\%$ детей; превышение до 1,3-1,4 норм у $5,7 \pm 2,5\%$ детей. Таким образом, превышение показателя IL4 (у 70% пациентов) может считаться прогностически благоприятным направлением стресс-лимитирующей реакции стресс-системы, направленной на регуляцию работы Т- и В-систем иммунитета, ММС. Уровень повышения, возможно, зависит от силы агрессивного воздействия, открытым остается вопрос о длительности благоприятного влияния выявленных изменений.

Таким образом, ответ системы цитокинов на стрессовое воздействие (классическое, эустресс) будет заключаться в нормальном уровне ИЛ1 (с возможным увеличением до 4,0 норм у 25% пациентов), нормальных средних значениях ИЛ 6 (с возможным увеличением до 3,0 норм у 20% пациентов), достоверным превышением средних значений ИЛ2 (до 6,5 норм), повышением CD25 с активацией Т-лимфоцитов, снижением уровня ФНО (у 50% взрослых и детей) с возможным повышением (у 20%), превышением показателя средних значений ИЛ4 (до 10,0 норм). То есть баланс стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев.

Группа ГГС. Средние значения ИЛ1b (пг/мл) (см. рис. 6.32) составляли $5,48 \pm 4,12$, Me=2,8 (2,0-5,0) у взрослых и $4,14 \pm 3,87$, Me=2,8 (2,0-4,5) у детей и достоверно не

отличались от показателей возрастной нормы. В пределах нормы показатели находились у $78,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $89,7 \pm 2,4\%$ детей. При этом превышение от 4,1 до 10 норм выявлено у $3,6 \pm 2,5\%$ взрослых, увеличение до 2,1-4,0 норм было выявлено у $9,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $5,1 \pm 1,8\%$ детей; превышение до 1,2-2,0 норм у $5,35 \pm 3,1\%$ взрослых и $5,1 \pm 1,8\%$ детей. То есть, стрессовый ответ был не выраженный, что характеризовало хроническую стрессовую реакцию (длительный дистресс).

Средние значения IL6 (пг/мл) (см. рис. 6.32) составляли: $3,77 \pm 2,60$, $Me=4,2$ (1,90-3,4) у взрослых и $4,56 \pm 2,4$, $Me=4,2$ (1,90-3,80) у детей, что достоверно превышало показатели возрастной нормы. В пределах нормы этот показатель находился лишь у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,25$ детей. Превышение более 10 норм было зафиксировано у $40 \pm 6,6\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей, превышение от 5,1 до 10,0 норм у $20 \pm 5,4\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей, до 3,1-5,0 норм у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $30,8 \pm 3,7\%$ детей, превышение на 1,6-3,0 нормы у $7,7 \pm 2,1\%$ детей. При этом у $5,1 \pm 1,8\%$ детей отмечалось снижение до 0,8-0,9 норм.

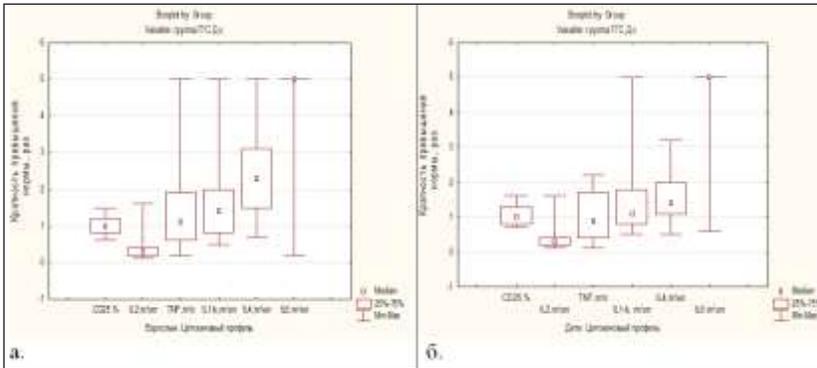


Рис. 6.32. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети).

Полученные показатели выраженного увеличения уровня IL6 говорили о гиперстрессовом (дистресс) состоянии, с максимальной стимуляцией как иммунной системы, так и стрессового ответа.

У пациентов с гидроцефалией отмечалось отсутствие реакции со CD25 (%) (см. рис. 6.32), как у взрослых, так и у детей. Средние значения составляли: взрослые $18,5 \pm 4,58$, $Me=18,0$ (14,0-22,0) и дети $18,1 \pm 4,5$, $Me=18,0$ (14,0-22,0), у $98,2 \pm 1,8\%$ взрослых и $99,4 \pm 0,6\%$ детей показатель находился в пределах нормы.

Состояние дистресса (истощения), характеризовал выраженный дефицит IL2 (пг/мл) – «критический иммунодефицит». Средние значения (см. рис. 6.32) составляли: $0,03 \pm 0,03$, $Me=0,09$ (0,02-0,03) у взрослых и $0,03 \pm 0,03$, $Me=0,03$ (0,02-0,03) у детей, что достоверно отличалось в сторону снижения от показателей как возрастной группы, так и всех исследуемых групп. В пределах нормы показатель был выявлен только у $20,0 \pm 5,4\%$ взрослых. Выраженное снижение до 0,01-0,4 норм отмечалось у $49,1 \pm 6,7\%$ взрослых и $48,7 \pm 4,0\%$ детей; снижение умеренное (0,5-0,9 норм) у $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $46,2 \pm 4,0$ детей. При этом, у $5,1 \pm 1,8\%$ детей было выявлено повышение до 1,0-2,5 норм. Учитывая основное пролиферативное действие IL2, полученные данные говорили о нарушении координации в работе Т-, В-лимфоцитов и ММС, то есть выраженном иммунодефиците.

Средние значения TNFα (ФНОα) (пг/л) (см. рис. 6.32) составляли: $1,94 \pm 0,77$, $Me=2,2$ (1,1-2,98) у взрослых и $1,57 \pm 1,06$, $Me=1,41$ (0,55-2,7) у детей, что достоверно не отличалось от показателей возрастной нормы. При этом, в пределах нормы находи-

лись лишь $32,7 \pm 6,3\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей. Превышение более 10 норм имели $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых; превышение на 1,8-2,0 норм $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей, превышение до 1,6-1,7 норм $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей, превышение до 1,1-1,5 норм $10,3 \pm 2,4\%$ детей. При этом, снижение до 0,8-0,9 норм выявлено у $9,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $7,7 \pm 2,1\%$ детей; снижение до 0,5-0,7 норм у $5,5 \pm 3,1\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей; снижение до 0,3-0,4 норм у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей; и до 0,1-0,2 норм у $10,3 \pm 2,4\%$ детей. Таким образом, 30% взрослых и 35% детей имело превышение уровня ФНО, а 30% взрослых и почти 45% детей снижение уровня ФНО. Полученные данные говорили о дезорганизации в работе иммунной системы.

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 6.32) составляли: взрослые $2,18 \pm 0,14$, Me=2,5 (1,4-3,0) и дети $2,17 \pm 0,89$, Me=1,9 (1,5-2,8) и были выше возрастной нормы, но достоверно ниже группы без ВЧГ. При этом в пределах нормы находились показатели у $38,2 \pm 6,6\%$ взрослых и $56,4 \pm 4,0\%$ детей, превышение до 1,5-3,0 норм выявлено у $43,6 \pm 6,7\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей, превышение до 1,3-1,4 норм у $20,5 \pm 3,2\%$ детей, и у $3,6 \pm 2,5\%$ взрослых и $2,6 \pm 1,3\%$ детей было выявлено снижение до 0,71-0,9 норм.

Таким образом, пациенты с гидроцефалией характеризовались как пациенты с дистрессом (истощением, анэргией) иммунной системы и дезорганизацией как стресс-активирующего, так и стресс-лимитирующего звена, проявляющимся достоверно не отличающимися от показателей возрастной нормы средними значениями IL1b, выраженным увеличением уровня IL6, отсутствием реакции CD25 (%), как у взрослых, так и у детей, выраженным дефицитом IL2 – «критическим иммунодефицитом», не отличающимися от показателей возрастной нормы значениями TNF (ФНО) и нормальными значениями IL4.

Группа СубТНО. Средние значения IL1b (пг/мл) в группе СубТНО (см. рис. 6.33) были достоверно (многократно) повышены, как относительно возрастной нормы, так и относительно всех групп исследования и составляли: $4,3 \pm 4,2$, Me=4,0 (2,6-5,0) у взрослых и $5,3 \pm 3,5$, Me=4,8 (2,89-6,20). В пределах возрастной нормы показатели находились у $22,2 \pm 3,6\%$ взрослых и $23,7 \pm 5,5\%$ детей, превышение до 4,1-10,0 норм выявлено у $15,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $25,4 \pm 5,7\%$ детей; превышение до 2,1-4,0 норм у $37,0 \pm 4,2\%$ взрослых и $40,7 \pm 6,4\%$ детей; превышение до 1,2-2,0 норм у $10,4 \pm 2,06\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,9\%$ детей. Выявленное повышение уровня IL1b являлось патогномичным для пациентов группы СубТНО и могло говорить о гиперэргической дистресс-реакции иммунной системы, и максимальной стимуляции стресс-активирующего звена стресс-системы.

Средние значения IL6 (пг/мл) также были максимально повышены, как относительно возрастной нормы, так и относительно всех групп исследования, кроме группы ГГС, и составляли $4,86 \pm 2,21$, Me=4,20 (1,9-3,8) у взрослых и $4,24 \pm 2,4$, Me=4,2 (1,9-3,8) у детей.

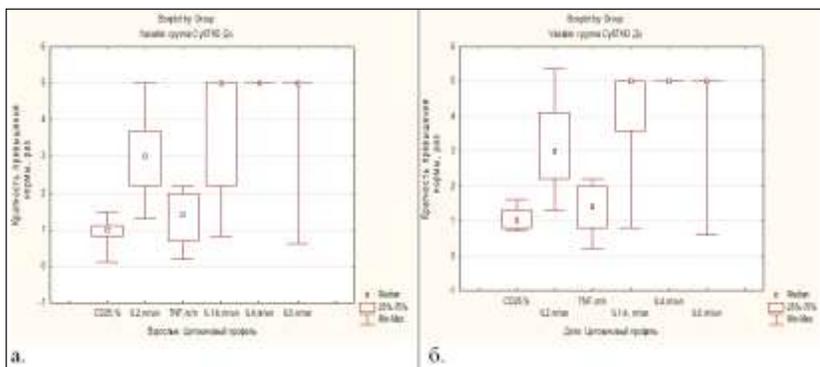


Рис. 6.33. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

В пределах нормы показатель IL6 находился у $15,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей. Превышение более 10 норм диагностировано у $44,4 \pm 4,3\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей, превышение до 5,1-10,0 норм у $25,2 \pm 3,7\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей, превышение до 3,1-5,0 норм у $14,8 \pm 3,1\%$ взрослых и $30,5 \pm 6,0\%$ детей, превышение до 1,6-3,0 норм у $8,5 \pm 3,6\%$ детей. Повышение уровня IL6 характеризовало гиперэргическую реакцию иммунной системы.

Какивгруппе ГГС, у пациентов с СубТНО, также не выявлено реакции со стороны CD25 (%) (см. рис. 6.33) – у $94,8 \pm 1,9\%$ взрослых и $98,4 \pm 1,6\%$ детей показатель был в пределах нормы. Средние значения составляли: $17,31 \pm 5,68$, Me=18,0 (14,0-20,0) у взрослых и $18,05 \pm 4,52$, Me=18,0 (14,0-22,0) у детей.

Средние значения IL2 (пг/мл) составляли: $0,27 \pm 0,1$, Me=0,27 (0,20-0,33) у взрослых и $0,27 \pm 0,1$, Me=0,27 (0,20-0,31) у детей. Основную массу составили пациенты с превышением до 1,0-2,5 норм – $40,7 \pm 4,2\%$ взрослых и $59,3 \pm 6,4\%$ детей. До 2,6-4,0 норм отмечено повышение у $30,5 \pm 6,0\%$ взрослых и $5,2 \pm 1,9\%$ детей, до 4,1-6,5 норм у $29,6 \pm 6,0\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей. Таким образом, уровень IL2 характеризовал гиперэргическую иммунную реакцию.

Средние значения TNF α (ФНО α) (пг/л) (см. рис. 6.33) составляли: $2,07 \pm 1,01$, Me=2,2 (1,12-3,10) у взрослых и $2,09 \pm 1,01$, Me=2,2 (1,21-3,1), что достоверно превышало показатели нормы и характеризовало выраженный эндотоксикоз с явлениями воспаления. При этом в пределах нормы показатели находились у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей. В основной массе, показатели превышали норму, особенно у взрослых пациентов, что интересно с точки зрения иллюстрации разнонаправленности процесса иммунной реакции, но не имело четкого диагностического значения. Так, превышение более 10 норм, было выявлено у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых, до 3,8-10 норм у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых, до 2,1-3,7 норм у $34,1 \pm 4,1\%$ взрослых, до 1,8-2,0 норм у $25,4 \pm 5,7\%$ детей, до 1,6-1,7 норм у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей, до 1,1-1,5 норм у $15,3 \pm 4,3\%$ детей. При этом, снижение до 0,3-0,4 норм выявлено у $10,3 \pm 3,9\%$ детей, снижение до 0,5-0,7 норм у $14,8 \pm 3,1\%$ взрослых и $13,6 \pm 4,5\%$ детей; снижение до 0,8-0,9 норм у $14,8 \pm 3,1\%$ взрослых и $13,6 \pm 4,5\%$ детей. Таким образом, характерным для субтенториальных новообразований являлось превышение уровня TNF α (ФНО α) у 65% взрослых и 55% детей (причем у взрослых степень превышения больше), и снижение уровня TNF (ФНО) у 30% как взрослых, так и детей (причем у детей степень снижения больше).

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 6.33) составляли: $3,78 \pm 2,09$, Me=1,5 (1,20-1,90) у взрослых и $3,59 \pm 2,08$, Me=1,5 (1,20-1,90) у детей и достоверно превышали показатели нормальные возрастные показатели. Высокая степень превышения показателей соответствовала высоким показателям IL1 и IL6. Характерной являлась однонаправленность реакции, как у взрослых, так и у детей, что могло говорить о типовой реакции, характерной для субтенториальных новообразований. Так превышение IL4 более чем на 10 норм выявлено у $45,2 \pm 4,3\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей, до 6,0-10,0 норм у $49,6 \pm 4,3\%$ взрослых и $69,5 \pm 6,0\%$ детей, и до 3,1-5,0 норм у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей.

Таким образом, изменения в системе цитокинов у пациентов с субтенториальными новообразованиями характеризовали дистресс иммунной системы (с чертами ограниченной гиперэргии) с активацией как стресс-активирующего, так и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы. Что проявлялось достоверным (многократным) повышением средних значений IL1b, максимальным повышением средних значений IL6, повышенным уровнем IL2, превышением уровня TNF (ФНО), повышенными показателями IL4.

Группа СупраТНО. Средние значения IL1b (пг/мл) (см. рис. 6.34) составляли: $5,29 \pm 4,31$, Me=3,6 (2,7-4,7) у взрослых и $5,69 \pm 4,59$, Me=4,25 (3,2-6,2) у детей, что до-

статистически не отличалось от показателей нормы и между собой. В пределах нормы данный показатель находился у 75,6±3,3% взрослых и 72,7±5,5% детей. Превышение до 2,1-4,0 норм выявлено у 14,9±2,7% взрослых и 16,7±4,6% детей, превышение до 1,2-2,0 норм у 9,5±2,3% взрослых и 10,6±3,8% детей. То есть, по показателям IL1b данная группа не отличалась от группы эустресса (без ВЧГ), с выявленным тождественным превышением показателя не более чем у 25% пациентов.

Средние значения IL6 (пг/мл) составляли: 4,3±2,16, Me=4,0 (2,2-6,0) у взрослых и 4,04±2,1, Me=3,8 у детей, что не отличалось как от показателей нормы, так и от показателей группы эустресса (без ВЧГ). В пределах нормы данный показатель находился у 74,4±3,4% взрослых и 59,1±6,1% детей. Превышение до 1,6-3,0 норм было выявлено у 20,8±3,1% взрослых и 24,2±5,3% детей, снижение до 0,8-0,9 норм у 10,6±3,8% детей, и снижение до 0,5-0,7 норм у 4,8±1,6% взрослых и 6,1±2,9% детей, что говорило о нормальной активности стресс-активирующей части стресс-системы (нормо/эустрессе).

Уровень CD25 (%) был достоверно выше показателей уровня нормы и составлял: 33,46±13,44, Me=34,0 (21,0-41,0) у взрослых и 31,91±13,77, Me=29,0 (20,0-39,0) у детей, что достоверно превышало показатели в группах с ГГС и СубТНО, и не отличался от группы без ВЧГ.

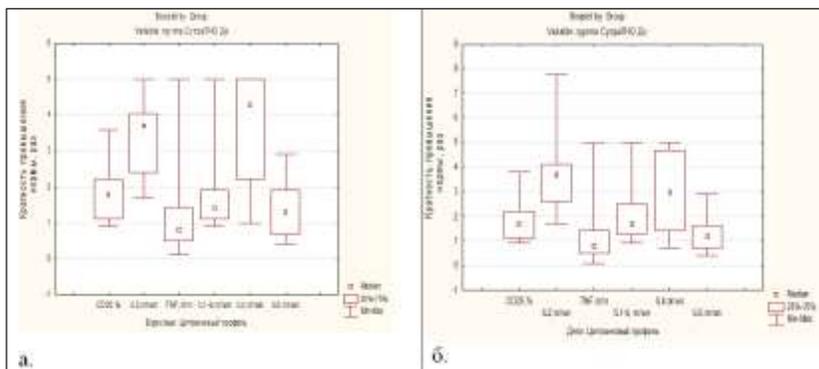


Рис. 6.34. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе СпратНО (а – взрослые, б – дети).

В пределах нормы показатель был у 48,8±3,9% взрослых и 51,5±6,2% детей, превышение до 3 норм выявлено у 4,5±2,6% детей, до 2,5-2,8 норм у 5,4±1,7% взрослых и 6,1±2,9% детей, до 2,1-2,4 норм у 4,8±1,6% взрослых, до 1,4-2,0 норм у 41,1±3,8% взрослых и 37,9±6,0% детей. Что характеризовало благоприятный иммуностимулирующий эффект в виде возможности стимуляции кооперации Т- и В-лимфоцитов.

Средние значения IL2 (пг/мл) (см. рис. 6.34) составляли: 0,31±0,12, Me=0,33 (0,22-0,36) у взрослых и 0,32±0,12, Me=0,33 (0,23-0,37) детей. В пределах нормы значения находились у 25,0±3,3% взрослых и 30,3±5,7% детей. Повышение до 1,5-3,0 норм выявлено у 35,7±3,7% взрослых и 36,4±5,9% детей, повышение до 5 норм выявлено у 25,0±3,3% взрослых и 16,7±4,6% детей, что характеризовало благоприятную иммуностимулирующую реакцию с усилением пролиферации всех звеньев Т- и В-системы, активацией NK (натуральные киллеры), макрофагальной системы и являлось типовой нормальной реакцией на стресс.

Средние показатели TNFα (ФНОα, пг/л) составляли: 3,29±2,28, Me=1,25 (0,74-2,22) у взрослых и 3,79±2,32, Me=1,25 (0,7-2,22) у детей, что соответствовало показателям группы без ВЧГ (эустресса). В пределах нормы показатель находился у 31,0±3,6% взрослых и 13,6±4,2% детей. Превышение более 10 норм выявлено у 4,8±1,6% взрослых и 6,1±2,9% детей, превышение до 2,1-3,7 норм у 4,8±1,6% взрослых, превыше-

ние до 1,8-2,0 норм у 10,1±2,3% взрослых и 16,7±4,6% детей, превышение до 1,1-1,5 норм у 9,1±3,5% детей. Снижение до 0,1-0,2 норм у 4,8±1,6% взрослых и 6,12,9% детей, снижение до 0,3-0,4 норм у 14,3±2,7% взрослых и 16,7±4,6% детей, снижение до 0,5-0,7 норм у 20,2±3,1% взрослых и 16,7±4,6% детей, снижение до 0,8-0,9 норм у 10,1±2,3% взрослых и 15,2±4,2% детей. Таким образом, у 20% взрослых и 30% детей отмечено повышение уровня TNF (ФНО), а у 50% как взрослых, так и детей отмечено снижение TNF (ФНО), что не отличалось от группы без ВЧГ.

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 6.34) составляли: 5,13±4,49, Me=4,1 (2,1-5,2) у взрослых и 5,55±4,94, Me=4,2 (1,99-6,6), что достоверно превышало показатели нормы, отличалось в сторону превышения от группы ГГС и в сторону снижения от группы СубТНО, и не отличалось от группы «без ВЧГ». В пределах нормы показатель был у 25,0±3,3% взрослых и 30,3±5,7% детей. Превышение более 10 норм выявлено у 4,8±1,6% взрослых и 6,1±2,9% детей, превышение до 6,0-10,0 норм у 9,5±2,3% взрослых и 6,1±2,9% детей, превышение до 3,1-5,0 норм у 25±3,3% взрослых и 16,7±4,6% детей, превышение до 1,5-3,0 норм у 35,7±3,7% взрослых и 36,4±5,9% детей, превышение до 1,3-1,4 норм у 4,5±2,6% детей. Таким образом, у пациентов данной группы диагностирована стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы у 75% взрослых и 70% детей.

Таким образом, у пациентов с супратенториальными новообразованиями, по балансу цитокинов состояние иммунной системы можно оценить как нормо-стресс (что, возможно, является недостатком в условиях имеющегося патологического процесса), состояние стресс-системы как превалирование стресс-лимитирующего звена стресс-системы. Что проявлялось значениями IL1b в пределах нормы, значениями IL6 в пределах нормы, CD25 (%) достоверно выше показателей уровня нормы, повышенными значениями IL2, показателями TNF (ФНО) с разнонаправленными изменениями, не отличающимися от группы без ВЧГ, повышенными средними значениями IL4.

Группа тяжелая ЧМТ. Средние значения IL1b (пг/мл) (см. рис. 6.35) составляли: 4,9±4,23, Me=3,6 (2,7-4,7) у взрослых и 4,87±4,16, Me=3,6 (2,7-4,7) у детей, что достоверно не отличалось от показателей нормы. В пределах нормы данный показатель находился у 83,3±2,5% взрослых и 84,5±3,7% детей. Превышение до 2,1-4,0 норм имели 10,8±2,1% взрослых и 10,3±3,1% детей, превышение до 1,2-2,0 норм 4,1±1,3% взрослых и 5,2±2,2% детей.

Отсутствие реакции IL1b на острую стрессовую реакцию, вероятно, связано с недостаточным временем для наработки высоких концентраций цитокина, поскольку данные субстанции достаточно инертны и им необходимо до 72 часов для запуска адекватной продукции. А с другой стороны, это может быть выявленной особенностью типового патологического процесса «острой травмы – острого стрессового процесса» в острейшем периоде.

Идентичную картину представляла реакция другого стрессового цитокина – IL6 (пг/мл) (см. рис. 6.35), средние значения которого составляли: 4,54±2,38, Me=4,0 (2,2-6,0) у взрослых и 4,48±2,38, Me=4,0 (2,2-7,0) у детей. При этом в пределах нормы показатели находились у 69,4±3,1% взрослых и 51,5±5,1% детей, превышение до 1,6-3,0 норм было выявлено у 25,2±2,9% взрослых и 33,0±4,8% детей, снижение до 0,5-0,7 норм у 5,4±1,5% взрослых и 5,2±2,2% детей, снижение до 0,8-0,9 норм у 10,3±3,1% детей. Таким образом, до 25% взрослых и 30% детей имели умеренное повышение уровня IL6, в то время как до 15% детей и 5% взрослых – умеренное снижение. Что, возможно, говорит об особенности острейшего периода острой стрессовой реакции.

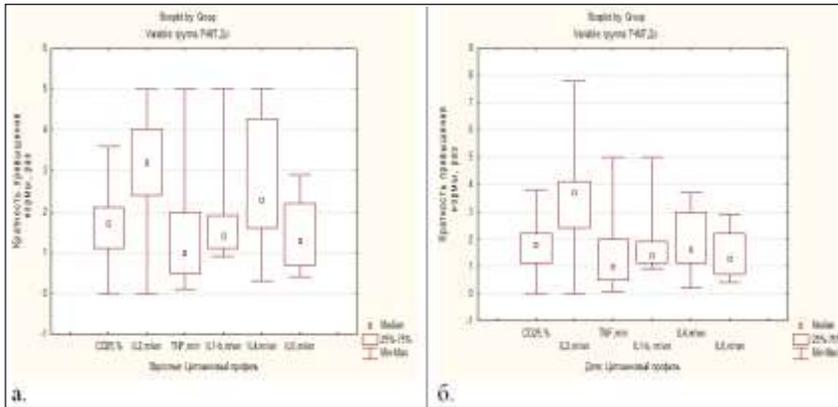


Рис. 6.35. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети).

Средние значения CD25 (%) (см. рис. 6.35) составляли: $30,05 \pm 16,14$, $Me=32,0$ (20,0-30,0) у взрослых и $30,9 \pm 16,5$, $Me=32,0$ (20,0-30,0) у детей. Была выявлена особенность в виде снижения показателя до 0,0-0,4 норм у 10,8 \pm 2,1% взрослых и 10,3 \pm 3,1% детей, норма выявлена у 43,2 \pm 3,3% взрослых и 36,1 \pm 4,9% детей, превышение показателей до 1,4-2,0 норм у 36,5 \pm 3,2% взрослых и 43,3 \pm 5,0% детей, превышение до 2,1-2,4 норм у 5,4 \pm 1,5% взрослых, превышение до 2,5-2,8 норм у 4,1 \pm 1,3% взрослых и 5,2 \pm 2,2% детей, и превышение до 3,0 норм у 5,2 \pm 2,2% детей. Таким образом, особенностью данной группы можно считать повышение уровня CD25 у 55% детей и 45% взрослых, что являлось выявленной особенностью течения патологического процесса.

Средние значения IL2 (пг/мл) составляли: $0,3 \pm 0,14$, $Me=0,33$ (0,23-0,37) у взрослых и $0,31 \pm 0,14$, $Me=0,33$ (0,22-0,37), что достоверно превышало показатели нормы и не отличалось от показателей нормального стрессового ответа (группа без ВЧГ). При этом 85% взрослых и 90% детей имели превышение данного показателя, а до 10% детей и 5% взрослых – снижение. Уровень IL2 (г/л) был значительно повышен (до 4,1-6,5 норм) у 40,1 \pm 3,3% взрослых и 5,2 \pm 2,2% детей; повышение до 2,6-4,0 норм было выявлено у 9,5 \pm 2,0% взрослых и 46,6 \pm 5,1% детей, до 1-2,5 норм у 30,2 \pm 3,1% взрослых и 38,1 \pm 4,9% детей. Снижение до 0,0-0,4 норм выявлено у 5,4 \pm 1,5% взрослых и 5,2 \pm 2,2% детей, снижение до 0,5-0,9 норм – у 5,2 \pm 2,2% детей.

Средние показатели TNF- α (ФНО- α) (пг/л) составляли: $2,68 \pm 0,98$, $Me=1,5$ (0,74-2,22) у взрослых и $2,61 \pm 0,94$, $Me=1,5$ (0,77-3,16) у детей. Что также не отличалось от показателей группы без ВЧГ – нормо-стресса. Так, в пределах нормы данный показатель был у 30,6 \pm 3,1% взрослых и 15,5 \pm 3,7% детей, превышение до 10 норм было выявлено у 16,2 \pm 2,5% взрослых и 15,5 \pm 3,7% детей, превышение до 2,0 норм у 10,4 \pm 3,0% взрослых и 10,3 \pm 3,1% детей, превышение до 1,1-1,5 норм у 10,3% детей. Снижение до 0,1-0,2 норм у 5,4 \pm 1,5% взрослых и 5,2 \pm 2,2% детей, снижение до 0,3-0,4 норм у 9,5 \pm 2,0% взрослых и 10,3 \pm 3,1% детей, снижение до 0,5-0,7 норм у 18,0 \pm 2,6% взрослых и 17,5 \pm 3,9% детей, снижение до 0,8-0,9 норм у 9,5 \pm 2,0% взрослых и 15,5 \pm 3,7% детей. Таким образом, у 25% взрослых и 35% детей отмечено повышение уровня TNF (ФНО), а у 45% как взрослых, так и детей отмечено снижение TNF (ФНО), что не отличалось от группы без ВЧГ, и, возможно, демонстрировало нормальный ответ иммунной/стрессовой систем организма.

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 6.35) составляли: $2,62 \pm 1,5$, $Me=2,2$ (1,5-4,1) у взрослых и $2,69 \pm 1,53$, $Me=2,2$ (1,5-4,2) у детей. Уровень IL4 (г/л) находился

в пределах нормы у $43,2 \pm 3,3\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей. Повышение до 1,5-3,0 норм выявлено у $37,8 \pm 3,3\%$ взрослых и $43,3 \pm 5,0$ детей, повышение до 3,1-5,0 норм у $13,5 \pm 2,6\%$ взрослых. Данная закономерность в распределении была характерна для всех групп, кроме группы СубТНО (как взрослых, так и детей). Таким образом, реакция стресс-лимитирующей системы, соответствует степени активации стресс-активирующей.

Таким образом, невзирая на острую стрессовую ситуацию, реакция системы цитокинов при острой черепно-мозговой травме в регуляции иммунного и стрессового ответа не отличалась от нормального стрессового ответа организма. Что проявлялось отсутствием реакции IL1b, умеренным повышением уровня IL6, повышением уровня CD25, повышением уровня IL2 разнонаправленными изменениями значений TNF (ФНО), что не отличалось от группы без ВЧГ, и, возможно, демонстрировало нормальный ответ иммунной/стрессовой систем организма, повышением уровня IL4.

Таким образом, возможно, острейший период травмы, и своевременная ликвидация патологических последствий травмы не будет приводить к значимым изменениям в стрессовом и иммунном ответе.

Оценка воспалительной реакции (предоперационный период).

Группа без синдрома ВЧГ. Уровень СРБ (мг/мл) в группе без ВЧГ (см. рис. 6.36) составлял: $2,24 \pm 0,12$, Me=1,1 (0,72-1,39) у взрослых и $1,74 \pm 0,37$, Me=0,87 (0,71-1,17) у детей. Показатель достоверно превышал данные референтной группы и демонстрировал острый ответ на стрессовую ситуацию с чертами воспалительной реакции. В пределах нормы данный показатель находился у $8,2 \pm 4,1\%$ взрослых и $46,7 \pm 4,1\%$ детей. Превышение показателя до 1,1-3,0 норм выявлено у $40,5 \pm 4,6\%$ взрослых и $32,5 \pm 6,8\%$ детей, превышение до 3,1-6,0 норм у $48,7 \pm 4,1\%$ взрослых и $22,0 \pm 3,3\%$ детей. Таким образом, превышение уровня СРБ является специфической реакцией для 90% взрослых и 50% детей, что является новым выявленным патофизиологическим моментом, связанным с возрастом.

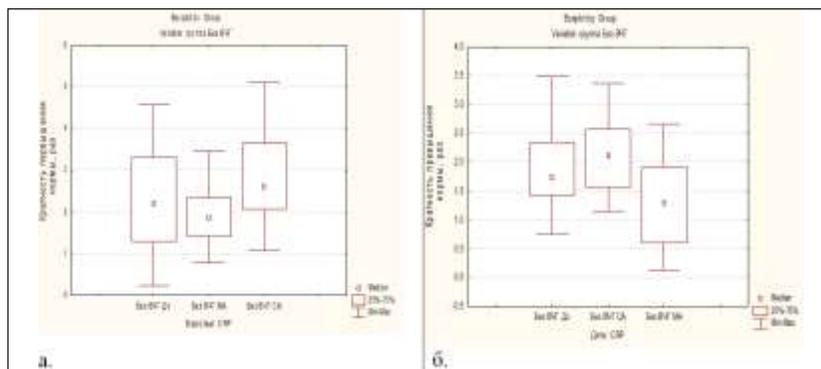


Рис. 6.36. Кратность превышения СРБ плазмы крови взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

Группа ГГС. У пациентов с ГГС (см. рис. 6.37) отмечались показатели СРБ, достоверно не превышающие данные группы нормы, и составляли: $1,47 \pm 0,2$, Me=0,8 (0,62-0,95) у взрослых и $1,59 \pm 0,45$, Me=0,87 (0,76-1,07) у детей, что характеризуют отсутствие воспаления (ответа).

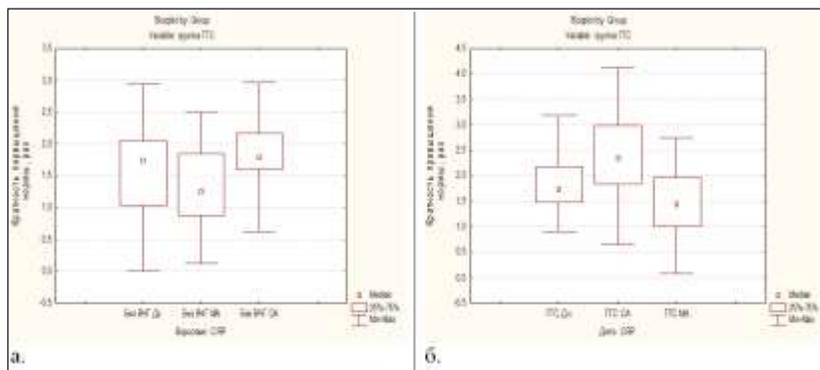


Рис. 6.37. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети). =

В пределах нормы показатели находились у $94,9 \pm 3,1\%$ взрослых и $56,3 \pm 5,5\%$ детей. Превышение до 1,1-3,0 норм выявлено у $42,3 \pm 6,5\%$ детей. Таким образом, не смотря на существующий патологический процесс, воспалительный ответ организма пациентов с ВЧГ отсутствует, при этом повышение СРБ у 40% детей может говорить о возможном наличии хронического инфекционного.

Группа СубТНО. У пациентов с субтенториальными новообразованиями (см. рис. 6.38) выявлены достоверно (многократно) повышенные показатели СРБ, которые составляли: $4,85 \pm 1,0$, $Me=2,74$ (2,48-2,5) у взрослых и $4,52 \pm 0,75$, $Me=2,41$ (1,92-3,4) у детей. В пределах нормы данный показатель не был выявлен. Превышение до 1,1-3,0 норм выявлено у $40,7 \pm 6,5\%$ взрослых и $32,6 \pm 8,7\%$ детей; превышение до 3,1-6,0 норм у $64,5 \pm 7,5\%$ взрослых и $67,4 \pm 7,2\%$ детей.

Полученные данные говорили о высокой степени воспаления (новообразования, стресса) у данной категории пациентов и являются новыми, впервые выявленными для данной категории пациентов.

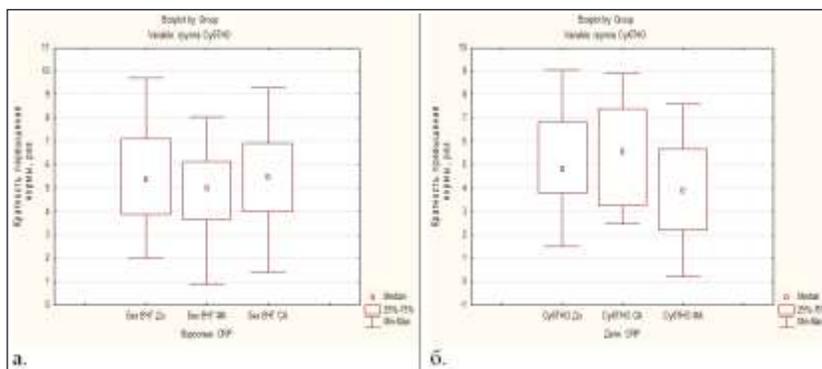


Рис. 6.38. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

Группа СупраТНО. Уровень СРБ у пациентов с супратенториальными новообразованиями (см. рис. 6.39) составлял: $3,43 \pm 0,06$, $Me=1,97$ (1,63-2,32) у взрослых и $3,61 \pm 0,58$, $Me=1,59$ (1,16-2,05) у детей, что достоверно превышало показатели нормы и группы без ВЧГ.

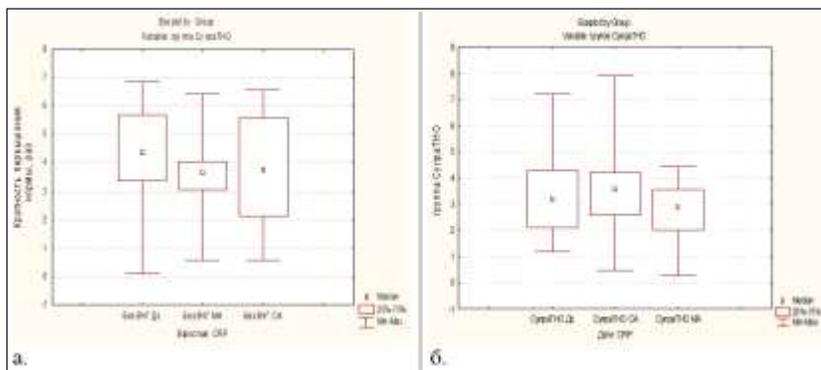


Рис. 6.39. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

В пределах нормы СРБ находился только у $12,9 \pm 3,5\%$ детей, превышение до 1,1-3,0 норм выявлено у $76,5 \pm 8,8\%$ взрослых и $40,7 \pm 6,5$ детей, значительное превышение до 3,1-6,0 норм у $22,5 \pm 7,8\%$ взрослых и $51,9 \pm 1,9\%$ детей.

Таким образом, у пациентов с супратенториальными новообразованиями выявленные высокие уровни СРБ могут говорить, более вероятно, о степени активности новообразования ЦНС, чем об истинном инфекционном, воспалительном процессе.

Группа ТЧМТ. Уровень СРБ у пациентов с ТЧМТ (см. рис. 6.40) составлял: $6,21 \pm 1,04$, $Me=3,41$ (2,92-3,91) у взрослых и $4,28 \pm 0,89$, $Me=2,67$ (0,2-3,23) у детей, и демонстрировал самый высокий уровень среди всех исследуемых групп (особенно у взрослых). В пределах нормы данный показатель находился у $12,9 \pm 3,5\%$ взрослых и $8,2 \pm 4,1\%$ детей. Превышение до 1,1-3,0 норм было выявлено у $16,9 \pm 7,7\%$ взрослых и $40,5 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 3,1-6,0 норм у $74,3 \pm 5,2\%$ взрослых и $48,7 \pm 4,15$ детей.

Высокий уровень СРБ (особенно у взрослых) иллюстрировал ответ на острую травму – гиперэргический ответ, с мощной активацией система комплемента, и являлся патогномичным для данной группы пациентов.

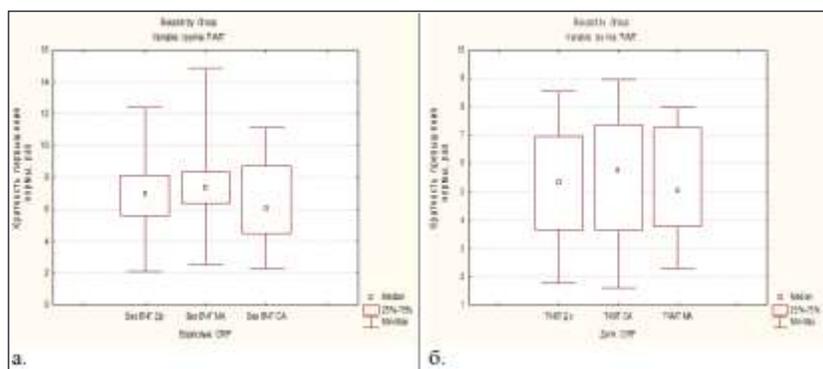


Рис. 6.40. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

Стресс-система Стресс-активирующее звено.

Группа без ВЧГ. Достаточно условно можно разделить нейропептиды, медиаторы и цитокины согласно их роли в стресс-реакциях. Так, к стресс-активирующей части стресс-системы будут относиться: гормоны гипоталамуса – кортикотропный гормон (кортикотропный рилизинг фактор, КРГ, КТРФ), гистамин; кортизол; IL1; IL2; IL6 и ФНО.

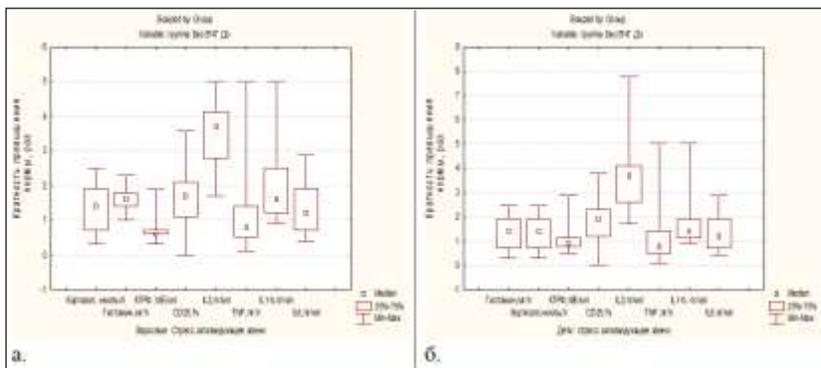


Рис. 6.41. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

Уровень кортизола (см. рис. 6.41), интересен как уровень результирующего воздействия стресс-активирующих механизмов с одной стороны (надпочечниковый уровень), и как наиболее важного гормона, влияющего на иммунные реакции, который ингибирует большинство аспектов иммунной реакции, включая пролиферацию лимфоцитов, производство иммуноглобулинов, цитокинов и воспалительных медиаторов и клеточную токсичность, включая производство воспалительных лейкотриенов. Средний уровень кортизола (нмоль/л) составлял: $510,0 \pm 260,5$, $Me=541,0$ (281,0-740,0) у взрослых и $505,99 \pm 258,0$, $Me=541,0$ (281,0-740,0) у детей. В пределах нормы уровень кортизола находился у $79,5 \pm 4,6\%$ взрослых и $90,8 \pm 3,1\%$ детей, превышение до 1,2-1,3 норм было выявлено у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей; превышение до 1,4-1,6 норм выявлено у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей. Таким образом, для нормальной стрессовой реакции уровень кортизола находится в пределах нормы, имея умеренное превышение у 20% взрослых и 10% детей.

Кортикотропный гормон (КРГ, КТРФ) (см. рис. 6.41) один из наиболее интересных стресс-активирующих гормонов (нейромедиаторов), отвечающих собственно за непосредственный запуск центрального звена стресс-системы (гипоталамический уровень), стимулируется IL6, после активации последнего IL1. Вызывает усиление пролиферации В-клеток; подавление активации макрофагов. Средние показатели КРГ (МЕ/мл) составляли: $21,64 \pm 11,0$, $Me=18,35$ (17,0-22,0) у взрослых и $21,37 \pm 10,6$, $Me=18,7$ (16,0-22,0) у детей. Что достоверно не отличалось от показателей нормы. Так, в пределах возрастной нормы уровень КРГ находился у $98,9 \pm 1,2\%$ как взрослых, так и детей.

Гистамин продуцируется в ряде органов и тканей, он является биологически активным веществом широкого спектра действия, широко распространенный в синапсах ЦНС парасимпатической нервной системы, поэтому, по нашему мнению, он может быть использован для оценки симпатико-парасимпатического равновесия в работе стресс-активирующего звена (как антагонист серотонина с точки зрения активации NMDA рецепторов и развития нейродегенерации). Средний уровень гистамина

(мг/л) (см. рис. 6.41) составлял: $1157,0 \pm 719,0$, $Me=1154,0$ (985,0-1280,0) у взрослых и $1175,3 \pm 205,7$, $Me=1170,0$ (1085,0-1290,0), что достоверно превышало нормальные показатели. При этом, в пределах нормы показатель гистамина находился у $25,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $23,0 \pm 4,5\%$ детей. Превышение до 1,2-1,4 норм у $56,4 \pm 5,5\%$ взрослых и $56,3 \pm 5,3\%$ детей; превышение до 1,5-1,8 норм у $17,9 \pm 4,3\%$ взрослых $20,7 \pm 4,3\%$ детей.

Таким образом, реакция стресс-активирующей части стресс-системы у пациентов без ВЧГ (вариант нормального стрессового ответа) будет выражаться в: нормальном уровне кортизола (надпочечниковый уровень), нормальном уровне КТРФ (гипоталамический уровень), повышенном уровне гистамина (парасимпатическая ирритация), нормальном уровне IL1, нормальном уровне IL 6, повышении уровня IL2, снижении уровня ФНО.

Группа ГГС. Средние показатели уровня кортизола (нмоль/л) (см. рис. 6.42) у группы ГГС были достоверно повышены по сравнению с нормальными показателями и показателями группы без ВЧГ, и составляли: $725,7 \pm 220,9$, $Me=652,0$ (556,0-939,0) у взрослых и $719,5 \pm 220,2$, $Me=648,0$ (544,0-939,0) у детей. В пределах нормы кортизол находился у $58,2 \pm 6,7\%$ взрослых и $64,1 \pm 3,8\%$ детей. Превышение до 1,2-1,2 норм было выявлено у $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей, превышение до 1,4-1,6 норм у $20,5 \pm 5,4\%$ взрослых и $25,6 \pm 3,5\%$ детей, превышение до 1,7-2,0 норм у $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых.

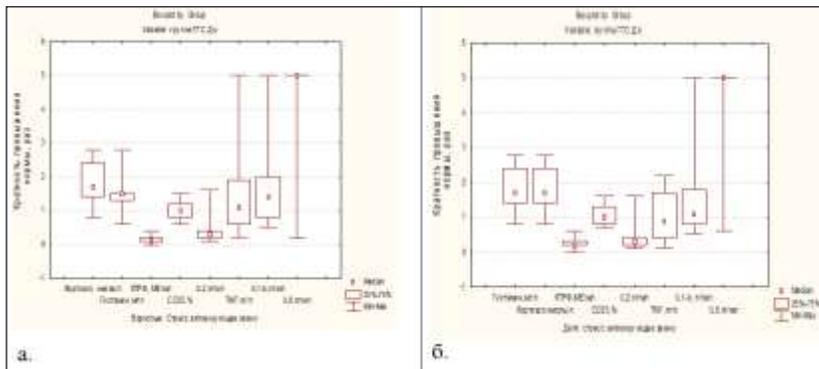


Рис. 6.42. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети).

Таким образом, для пациентов с гидроцефалией было характерным повышение уровня кортизола у 40% взрослых и 35% детей, что характеризовало стимуляцию стресс-активирующей части стресс-системы.

Уровень КРГ (КТРФ, МЕ/мл) (см. рис. 6.42) был достоверно ниже (критически низкие показатели) как по отношению к нормальным показателям, так и по сравнению со всеми группами исследования. Что говорило об угнетении гипоталамического пути стимуляции стрессового ответа. Это может быть связано как с прямым длительным «механическим давлением» повышенного ВЧД, так и с вторичным токсическим воздействием на центральные структуры стресс-системы. Средние показатели КРГ (МЕ/мл) составляли: $4,56 \pm 2,82$, $Me=3,95$ (3,2-5,5) у взрослых и $4,55 \pm 2,69$, $Me=3,95$ (3,2-5,5) у детей. В пределах нормы этот показатель находился у $14,5 \pm 4,8\%$ взрослых и $12,8 \pm 2,7\%$ детей. Резкое снижение до 0,1-0,2 норм (анергия) выявлена у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей; снижение до 0,3-0,5 норм у $36,4 \pm 6,5\%$ взрослых и $51,3 \pm 4,0\%$ детей; снижение до 0,6-0,8 норм у $32,7 \pm 6,3\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей. Таким образом, для пациентов с гидроцефалией было характерно резкое снижение

уровня КРГ у 85% как взрослых, так и детей, причем степень этого снижения была выражена более у детей.

Средние показатели гистамина (мг/л) (см. рис. 6.42) составляли: $1062,6 \pm 293,7$, $Me=1054,0$ (969,0-1111,0) у взрослых и $1059,2 \pm 285,6$, $Me=1024,0$ (969,0-1111,0) у детей, что хотя и превышало показатели нормы, но было достоверно ниже, чем показатели группы без ВЧГ. В пределах нормы гистамин находился у 49,1±6,7% взрослых и 51,3±4,0% детей. При этом значительное превышение до 1,9-2,3 норм выявлено у 5,5±3,1% взрослых и 5,1±1,8% детей, превышение до 1,5-1,8 норм у 5,5±3,1% взрослых и 5,1±1,8% детей, превышение до 1,2-1,4 норм у 34,5±6,4% взрослых и 38,5±3,9% детей, у 5,5±3,1% взрослых имело снижение до 0,5-0,8 норм. Таким образом, для пациентов с гидроцефалией была характерна общая тенденцией к повышению уровня гистамина, что характеризовало парасимпатические механизмы и антисеротониновое воздействие, что могло быть предиктором нейродегенеративных изменений.

Таким образом, хронический длительный стресс у пациентов группы ГГС характеризуется дистрессом и дезорганизацией стресс-активирующего звена стресс-системы, что проявляется: повышением уровня кортизола (надпочечниковый уровень), резким снижением уровня КРГ (гипоталамическая стимуляция, повышением уровня гистамина (со снижением, по сравнению с группой без ВЧГ), нормальными средними значениями IL1b, выраженным увеличением уровня IL6, выраженным дефицитом IL2, нормальными значениями TNF (ФНО).

Группа СубТНО. Уровень кортизола (нмоль/л) (см. рис. 6.43) у пациентов с СубТНО был достоверно (критически) снижен, как по сравнению с показателями нормы, так и по сравнению со всеми группами исследования, и составлял: $96,4 \pm 61,3$, $Me=88,0$ (59,0-101,0) у взрослых и $96,6 \pm 60,9$, $Me=90,0$ (59,0-101,0) у детей. В пределах нормы показатель находился у 34,8±4,1% взрослых и 20,3±5,2% детей. Выраженное снижение уровня кортизола до 0,1-0,2 норм было выявлено у 5,2±1,9% взрослых и 5,1±2,9% детей, снижение до 0,3-0,5 норм у 29,6±3,9% взрослых и 28,8±5,9% детей, снижение до 0,6-0,7 норм у 30,4±4,0% взрослых и 45,8±6,5% детей.

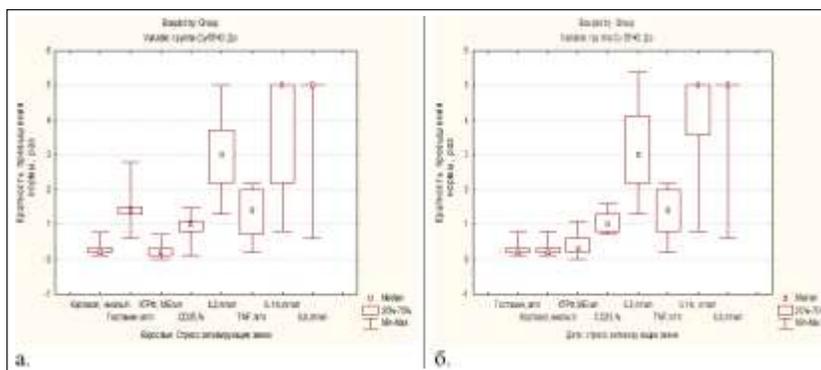


Рис. 6.43. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

Таким образом, для пациентов с субтенториальными новообразованиями характерно резкое снижение уровня кортизола у 65% взрослых и 80% детей, причем у детей данное снижение было выражено сильнее (особенность патологического процесса), что говорило о дефекте стресс-активирующего звена (надпочечниковый уровень) стресс-системы.

У пациентов с СубТНО уровень КРГ (КТРФ, МЕ/мл) был также достоверно снижен, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению со всеми группами исследования (кроме группы ГГС). Средние показатели КРГ (МЕ/мл) составляли: $8,4 \pm 5,04$, $Me=6,7$ (4,28-9,9) у взрослых и $8,47 \pm 5,11$, $Me=6,7$ (4,28-11) у детей. В пределах нормы этот показатель находился у $48,9 \pm 4,3\%$ взрослых и $49,2 \pm 6,5\%$ детей. Выраженное снижение до 0,1-0,2 норм было выявлено у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей, снижение до 0,3-0,5 норм у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых и $25,4 \pm 5,7\%$ детей, снижение до 0,6-0,8 норм у $35,6 \pm 4,1\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей. Таким образом, для пациентов с субтенториальными новообразованиями характерно снижение уровня КТРФ (КРГ) у 50% как взрослых, так и детей (у детей дефицит выражен сильнее), что говорит о дефекте стресс-активирующего звена (гипоталамический уровень) стресс-системы.

Уровень гистамина (см. рис. 6.43), также как и в группе ГГС демонстрировал тенденцию к повышению, и составлял: $1059,3 \pm 286,8$, $Me=1024,0$ (969,0-1111,0) у взрослых и $1059,3 \pm 285,9$, $Me=1024,0$ (969,0-1111,0) у детей. В пределах нормы этот показатель находился у $51,1 \pm 4,3\%$ взрослых и $50,8 \pm 6,5\%$ детей, снижение показателя до 0,5-0,8 норм выявлено у $5,1 \pm 1,9\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей, превышение до 1,9-2,3 норм у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей, превышение до 1,5-1,8 норм у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых, превышение до 1,2-1,4 норм у $33,3 \pm 4,1\%$ взрослых и $39,0 \pm 6,3\%$ детей. Что характеризовало нарушение симпатико-парасимпатического равновесия в сторону симпатикотонии.

Таким образом, хронический длительный стресс с эндотоксикозом у пациентов с СубТНО характеризовался дистресс-реакцией стресс-активирующего звена с отсутствием ответа нейроэндокринной системы, что проявлялось: резким снижением уровня кортизола (надпочечниковый уровень), снижением уровня КТРФ (КРГ) (гипоталамический уровень), общей тенденцией к повышению уровня гистамина (снижению, по сравнению с группой без ВЧГ), достоверным повышением средних значений IL1b, максимальным повышением средних значений IL6, повышенным уровнем IL2, превышением уровня TNF (ФНО), повышенными показателями IL4.

Группа СупраТНО. Среднее значение уровня кортизола (см. рис. 6.44) у пациентов с супратенториальными новообразованиями составляло: $506,9 \pm 258,1$, $Me=541,0$ (281,0-715,0) у взрослых и $512,3 \pm 262,2$, $Me=541,0$ (281,0-740,0) у детей, что достоверно превышало показатели нормы и не отличалось от показателей группы без ВЧГ. В пределах нормы показатель находился у $80,4 \pm 3,1\%$ взрослых и $87,9 \pm 4,0\%$ процента детей. Превышение до 1,4-1,6 норм выявлено у $9,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей; превышение до 1,2-1,3 норм у $10,1 \pm 2,3\%$ взрослых и $6,1 \pm 1,6\%$ детей.

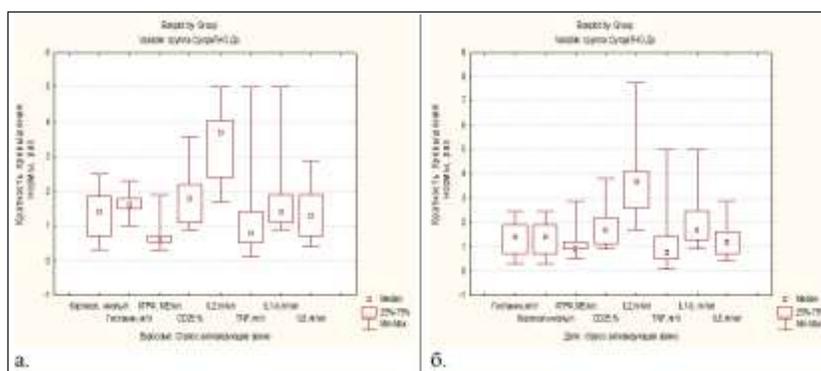


Рис. 6.44. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

Таким образом, для пациентов с супратенториальными новообразованиями характерным являлся повышенный уровень кортизола, не отличающийся от нормальной стрессовой реакции (группа без ВЧГ).

Средние значения уровня КТРФ (КРГ, МЕ/мл) (см. рис. 6.44) не отличались от показателей группы без ВЧГ и составляли: $21,47 \pm 10,72$, $Me=18,35$ (16,5-22,5) у взрослых и $22,41 \pm 11,53$, $Me=18,7$ (17,0-24,0) у детей. В пределах колебания нормы данный показатель находился у 99,4±0,6% взрослых и 98,5±1,4% детей.

Уровень гистамина (мг/л) (см. рис. 6.44) составлял: $1170,7 \pm 205,2$, $Me=1170,0$ (1085,0-1285,0) у взрослых и $1134,7 \pm 196,5$, $Me=1139,0$ (985,0-1280,0) у детей, что достоверно превышало показатели нормы и не отличалось от показателей группы без ВЧГ.

Таким образом, хронический длительный стресс без эндотоксикоза у пациентов с СупраТНО характеризовался нормальной реакцией стресс-активирующего звена (эустресс), что проявлялось: повышенным уровнем кортизола, нормальным уровнем КТРФ, повышенным уровнем гистамина, нормальными показателями IL1b, нормальными показателями IL6, повышенными значениями IL2, тенденцией к превышению средних показателей TNF (ФНО).

Группа с тяжелой ЧМТ. Данная группа интересна для описания острейшей фазы острого стрессового ответа. Уровень кортизола (см. рис. 6.45) был достоверно (множественно) повышен, как по сравнению с нормой, так и с показателями всех исследуемых групп, и составлял: $913,2 \pm 221,73$, $Me=947$ (778,0-1028,0) у взрослых и $910,7 \pm 229,6$, $Me=889,0$ (777,0-1028,0) у детей.

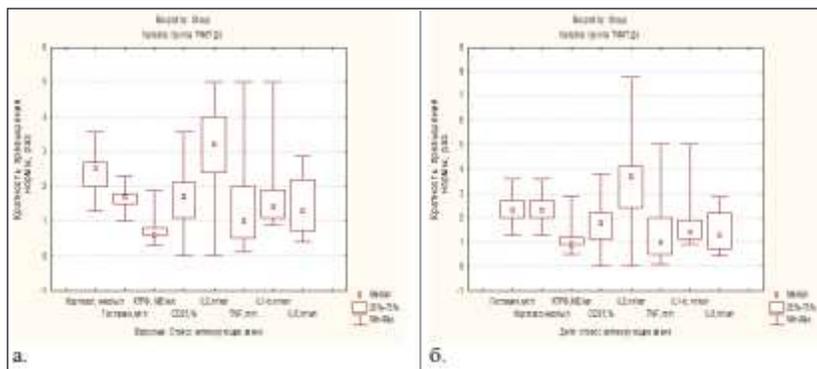


Рис. 6.45. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети).

В пределах нормы показатель находился у 18,9±2,6% взрослых и 41,2±5,0% детей. Превышение (максимальное) до 2,1-2,2 норм выявлено у 9,0±1,9% взрослых, превышение до 1,7-2,0 норм у 21,6±2,8% взрослых и 15,9±3,7% детей, превышение до 1,4-1,6 норм у 9,5±2,3% взрослых и 33,0±4,8% детей, превышение до 1,2-1,3 норм у 20,3±2,7% взрослых и 10,3±3,1% детей. Таким образом, особенностью пациентов с ТЧМТ был достоверно высокий (максимально) уровень кортизола (у 80% взрослых и 55% детей).

При этом уровень КТРФ (КРГ, МЕ/мл) (см. рис. 6.45) не отличался от показателей группы без ВЧГ и СупраТНО, что говорило о «работающих» механизмах центральной лимитации стресса, и составлял: $21,76 \pm 11,24$, $Me=18,0$ (17,0-24,0) у взрослых и $21,88 \pm 10,96$, $Me=18,7$ (17,0-24,0). При этом распределение в пределах нормы находилось у 99,6±0,4% взрослых и 99,0±1,0% детей.

Средний уровень гистамина (см. рис. 6.45), также был достоверно повышен, как относительно нормы, так и относительно всех остальных групп исследования, и составлял: $1226,2 \pm 228,21$, $Me=1247,0$ ($1100,0-1325,0$) у взрослых и $1220,3 \pm 216,9$, $Me=1247,0$ ($1100,0-1325,0$) у детей. В пределах нормы показатель гистамина находился у $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей. Превышение до 1,5-1,8 норм выявлено у $28,8 \pm 3,0\%$ взрослых и $27,8 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 1,2-1,4 норм у $55 \pm 3,3\%$ взрослых и $56,7 \pm 5,0\%$ детей. Достоверно повышенный уровень гистамина у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой является патогномичным (впервые выявленным) для данной группы и, возможно, говорит о превалировании симпатической регуляции над парасимпатической.

Таким образом, острая стрессовая реакция у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой характеризовалась гиперэргическим ответом стресс-активирующего звена стресс-системы, что проявлялось: высоким (максимально) уровнем кортизола, уровнем КТРФ достоверно ниже нормы, повышенным уровнем гистамина, нормальным уровнем IL1b, умеренным повышением уровня IL6, повышенными показателями IL2, повышением уровня TNF.

Стресс-лимитирующее звено.

Группа без ВЧГ. Стресс-лимитирующую часть в нашей работе оценивали по уровню опиоидных пептидов (β -эндорфин); серотонина; ИЛ-4. При этом серотонин и IL4, можно отнести к медиаторам (нейроиммуноэндокринным), а β -эндорфин – уже к эффекторной части. Стресс-лимитирующая система, как система «жесткого контроля» от разрушительного воздействия стресса защищена эволюционными механизмами, многие из которых еще не изучены (активируется в основном системой гамма-аминомасляной кислоты, опиоидными пептидами), но выявленные в ней изменения являются наиболее опасными для организма, и поэтому наиболее интересны, с точки зрения воздействия на них (в том числе и препаратами для общей анестезии). Пациенты группы без ВЧГ (рис. 6.46) интересны для описания типовой реакции стресс-лимитирующей системы на классическую стрессовую ситуацию.

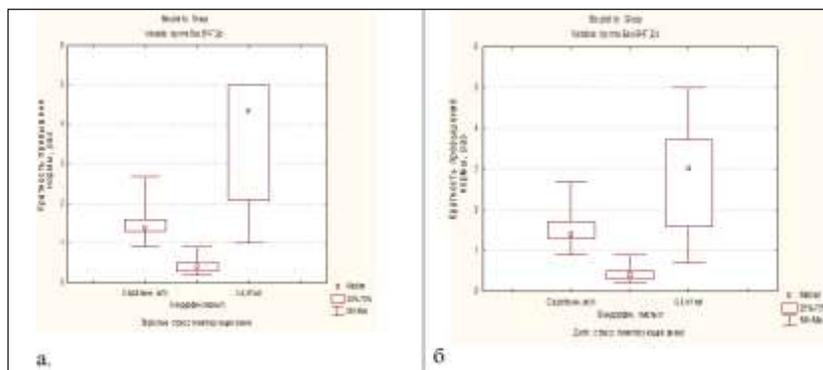


Рис. 6.46. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе без ВЧГ (а – взрослые, б – дети).

Средний уровень серотонина (мг/мл) (см. рис. 6.46), как мощного эндогенного антистрессового и нейропротекторного фактора (блокада глутаматного каскада, благодаря взаимодействию с NMDA-рецепторами) составлял: $1096,6 \pm 309,1$, $Me=999,0$ ($945,0-1187,0$) у взрослых и $1095,8 \pm 302,6$, $Me=999,0$ ($965,0-1200,0$), в пределах нормы был выявлен у $70,5 \pm 5,2\%$ взрослых и $99,4 \pm 0,6\%$ детей. Харак-

терно, что у взрослых отмечено превышение данного показателя (особенность, связанная с возрастом, течения типовой патофизиологической реакции). Так, до 1,4-1,8 норм серотонин был повышен у 14,1±3,8% взрослых; до 1,1-1,3 норм у 15,4±4,1% взрослых.

β-эндорфин (пмоль/л), опиоидный пептид, один из основных стресс-лимитирующих факторов. Средние значения β-эндорфина (пмоль/л) (см. рис. 6.46) составляли: 2,98±0,97, Me=3,0 (2,3-3,3) у взрослых и 2,94±0,94, Me=2,9 (2,2-3,2), что в целом, имело тенденцию к снижению относительно нормы. Уровень β-эндорфина находился в пределах нормы у 65,4±5,4% взрослых и 64,4±5,1% детей. Тем не менее, снижение до 0,5-0,6 норм выявлено 10,3±3,4% взрослых; умеренное снижение до 0,7-0,8 норму 24,4±4,9% взрослых и 25,3±4,7% детей.

Таким образом, выявленное у пациентов без ВЧГ умеренное снижение уровня β-эндорфина, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции, возможно, является вариантом нормального течения стрессового ответа, когда необходима стимуляция стресс-активирующего звена стресс-системы для адекватного физиологического ответа.

Как оценка медиаторного воздействия, у пациентов без ВЧГ было выявлено превышение показателя средних значений IL4 (до 10,0 норм).

Таким образом, ответ стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов без ВЧГ (стресс-норма) характеризовался: не достоверно повышенным уровнем серотонина у взрослых, умеренным снижением уровня β-эндорфина, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции (превалированием стресс-активирующих механизмов), превышением показателя средних значений IL4 (до 10,0 норм).

Группа ГГС. Средние значения уровня серотонина (мг/л) (см. рис. 6.47) у пациентов с ГГС составляли: взрослые 1231,6±287,9, Me=1228,0 (985,0-1475,0) и дети 1230,9±283,6, Me=1211,0 (985,0-1475,0), что достоверно превышало показатели как нормы, так и всех групп исследования. Уровень серотонина (мг/мл) в пределах нормы выявлен у 40,0±6,6% взрослых и у 99,4±0,6% детей. Так, у 40,0±6,6% взрослых повышение было умеренным до 1,1-1,3 нормы, а у 20,0±5,4% значительно повышенным до 1,4-1,8 нормы. Таким образом, выявленное повышение уровня серотонина (достоверно более выраженного у 60% взрослого контингента пациентов), может быть характерной чертой для стрессового ответа стресс-лимитирующего звена при течении патологического процесса – гипертензионно-гидроцефальный синдром.

Средние значения уровня β-эндорфина составляли: 2,88±1,17, Me=2,7 (2,2-3,7) у взрослых и 2,88±1,19, Me=2,7 (2,2-3,7) у детей, что достоверно отличалось в сторону снижения от нормальных показателей и не отличалось от показателей группы без ВЧГ. Однако при оценке группового распределения показателей было выявлено, что уровень β-эндорфина был в пределах нормы у 56,4±6,7% взрослых и 56,4±4,0% детей, снижен до 0,7-0,8 норму 29,1±6,1% взрослых и 28,2±3,6% детей; снижен до 0,5-0,6 норм у 5,5±3,1% взрослых; снижен до 0,3-0,4 норм у 9,1±3,9% взрослых и 15,4±2,9% детей. Полученные данные характеризовали выраженное снижение активности стресс-лимитирующей системы у 45% взрослых и детей, что достоверно отличалось от показателей группы без ВЧГ по степени снижения показателей.

Значения IL4 находились в пределах нормы. .

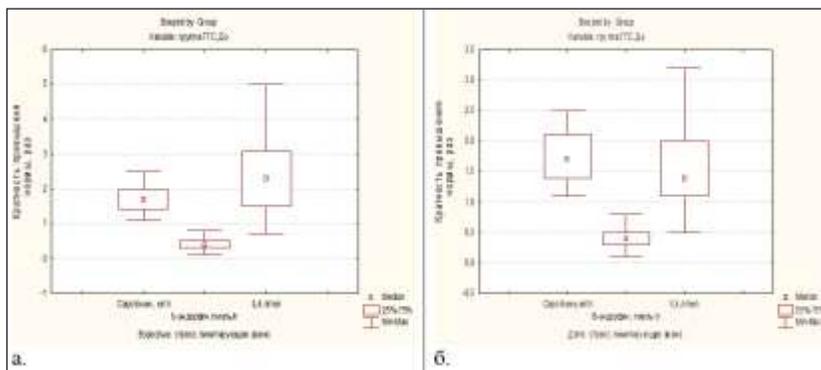


Рис. 6.47. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети).

Таким образом, у пациентов с гидроцефалией, стресс-лимитирующее звено стресс-системы характеризовалось как состояние дистресса (дисрегуляции), что характеризовалось: повышением уровня серотонина, достоверным снижением от нормальных показателей средних значений уровня β -эндорфина, нормальными средними значениями IL4.

Группа СубТНО. Средние значения уровня серотонина (мг/л) (см. рис. 6.48) составляли: $936,7 \pm 376,9$, $Me=922,0$ (634,0-1200,0), у взрослых $936,2 \pm 376,4$, $Me=922,0$ (634,0-1200,0), что хотя и имело тенденцию к повышению от нормы, но демонстрировало самые низкие данные, по сравнению со всеми группами исследования. Уровень серотонина в пределах нормы находился у $65,2 \pm 4,1\%$ взрослых и у $94,9 \pm 2,9\%$ детей. Превышение показателя до 1,4-1,8 норм выявлено у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых; превышение до 1,1-1,3 норм у $24,4 \pm 3,7\%$ взрослых.

Уровень β -эндорфина (см. рис. 6.48) не отличался от групп сравнения и был направлен в сторону снижения от нормальных показателей.

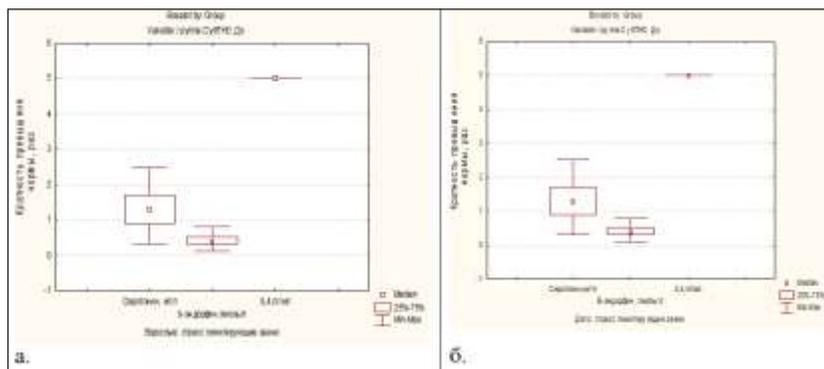


Рис. 6.48. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети).

Средние значения составляли: $2,88 \pm 1,16$, $Me=2,7$ (2,4-3,7) у взрослых и $2,87 \pm 1,19$, $Me=2,7$ (2,2-3,7) у детей. При оценке внутригруппового распределения было выявлено, что в пределах возрастной нормы данный показатель был у $56,3 \pm 4,3\%$ взрослых и $55,9 \pm 6,5\%$ детей. Снижение до 0,3-0,4 норм у $9,6 \pm 2,5\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей;

снижение до 0,5-0,6 норм у 4,4±1,8% взрослых; снижение до 0,7-0,8 норм у 29,6±3,9% взрослых и 24,2±5,3% детей. Таким образом, было также выявлено выраженное снижение активности стресс-лимитирующей системы у 45% взрослых и детей, которое достоверно не отличалось от группы гидроцефалия, и достоверно отличалось от всех исследуемых групп.

Достоверно (многократно) превышенные показатели IL4, говорили о активизации механизмов противовоспалительного, иммунокорригирующего и стресс-лимитирующего звеньев.

Таким образом, состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов с субтенториальными новообразованиями характеризовалось как дистресс (истощение), что проявлялось: самыми низкими данными, по сравнению со всеми группами исследования, уровня серотонина, сниженным уровнем β-эндорфина, превышенными показателями IL4.

Группа СупраТНО. Средний уровень серотонина (см. рис. 6.49) не отличался от предыдущих групп и не отличался от нормы и составлял: 1099,6±315,4, Me=999,0 (945,0-1217,0) у взрослых и 1084,9±311,6, Me=999,0 (945,0-1187,0) у детей. В пределах нормы данный показатель находился у 70,2±3,5% взрослых и 98,5±1,4% детей. Превышение до 1,4-1,8 норм отмечалось 14,9±2,7% взрослых; превышение до 1,1-1,3 норм у 14,9±2,7% взрослых. Таким образом, по среднему уровню серотонина реакция стресс-лимитирующей системы может быть оценена как норма-стрессовая, с преобладанием тенденции к лимитации у 30% взрослых (что является особенностью течения типового стрессового ответа у взрослых – благоприятная).

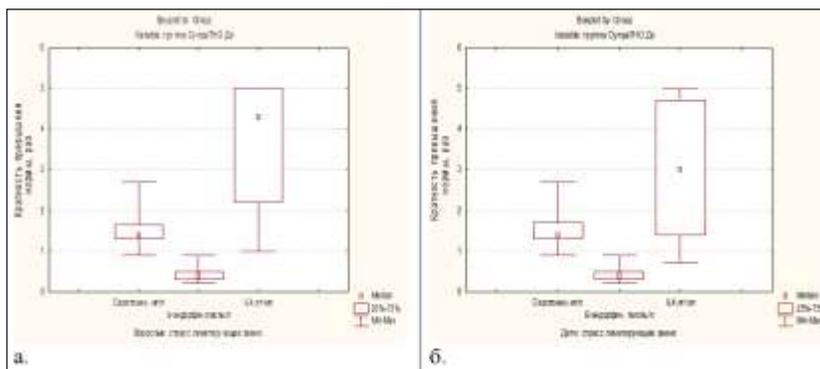


Рис. 6.49. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

Средние значения β-эндорфина (см. рис. 6.49) составляли: 2,95±0,96, Me=2,9 (2,2-3,7) у взрослых и 3,0±0,95, Me=3,1 (2,3-3,3), что находилось в границах нижнего предела нормы. Уровень β-эндорфина у 64,3±3,7% взрослых и 66,7±5,8% детей находился в пределах нормы. Снижение до 0,5-0,6 норм выявлено у 10,7±2,4% взрослых и 9,1±3,5% детей; снижение до 0,7-0,8 норм выявлено у 25,0±3,3% взрослых и 24,2±5,3% детей.

Таким образом, динамика изменения уровня β-эндорфина демонстрировала изменения, характерные для нормального стрессового ответа (типовой ответ), что проявлялось в умеренном сдерживании стресс-лимитирующего ответа для наработки адекватного стресс-активирующего.

Средние значения IL4 достоверно превышали показатели нормы – налицо повышенная противовоспалительная и антистрессовая активность (стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы) у 75% взрослых и 70% детей.

Таким образом, состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов с супратенториальными новообразованиями характеризовалось как нормо-стрессовая, что проявлялось: нормальным уровнем серотонина, нормальными (с тенденцией к снижению) значениями β -эндорфина, повышенными значениями IL4.

Группа ТЧМТ. Средние значения серотонина (см. рис. 6.50) составляли: $1099,6 \pm 315,35$, $Me=999,0$ (345,0-1187,0) у взрослых и $1087,0 \pm 301,9$, $Me=999,0$ (940,0-1180,0). Уровень серотонина находился в пределах нормы у 71,2 \pm 3,0% взрослых и 99,0 \pm 1,0% детей. Превышение до 1,4-1,8 норм выявлено у 15,3 \pm 2,4% взрослых; превышение до 1,1-1,3 норм у 13,5 \pm 2,3% взрослых.

Средние значения β -эндорфина (см. рис. 6.50) составляли: $3,0 \pm 0,98$, $Me=3,1$ (2,3-3,3) у взрослых и $2,96 \pm 0,98$, $Me=2,9$ (2,2-3,3).

Уровень β -эндорфина (ммоль/л), также достоверно не изменился в группах исследования – 66,2 \pm 3,2% взрослых и 63,9 \pm 4,9% детей имели нормальные показатели. Умеренное снижение до 0,5-0,6 норм выявлено у 11,6 \pm 4,2% взрослых и 10,3 \pm 3,1% детей; снижение до 0,7-0,8 норм у 22,7 \pm 5,0% взрослых и 25,8 \pm 4,4% детей.

Таким образом, β -эндорфин и серотонин демонстрировали стабильную независимость от вида патологии, что может являться нормальным ответом стресс-лимитирующей системы на стресс.

Достоверно (многократно) превышенные показатели IL4, показывали направление стрессовой реакции, и говорило о механизмах противовоспалительного, иммунокорректирующего стресс-лимитирующего действия.

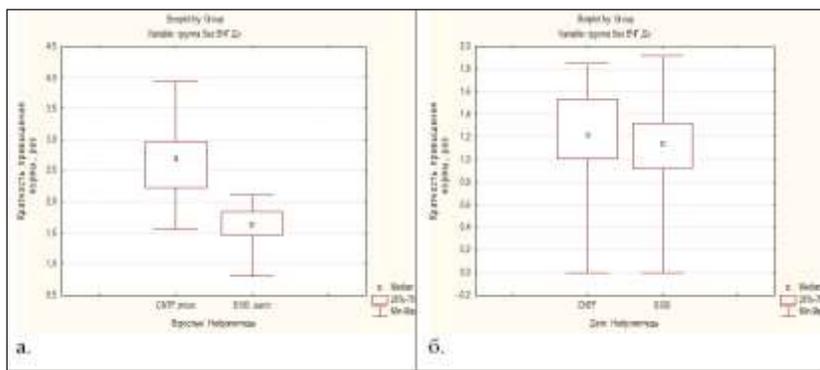


Рис. 6.50. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети).

Таким образом, состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой демонстрировало «надежность» стресс-системы, с точки зрения отсутствия достоверных сдвигов в показателях и характеризующихся как «нормо-стресс», что проявлялось: нормальными средними показателями уровня серотонина, сниженными до нижних границ нормы показателями β -эндорфина, достоверно (многократно) превышенными показателями IL4.

РАЗДЕЛ VII

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТАНДАРТНЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ МЕТОДИК АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВНЫЕ ВИТАЛЬНЫЕ И НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПАТОЛОГИИ, ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРАЦИИ

Основной задачей данного раздела исследования было определение звеньев патологического процесса, на которые существует возможность повлиять анестезиолого-реанимационными мероприятиями, учитывая имеющиеся возможности и технологии в данный период времени. Выявить перспективы дальнейшего изучения проблемы, с учетом данных, полученных при описании «клинических моделей». Выявить особенности, связанные с хирургической тактикой, типовыми патофизиологическими процессами, возрастом пациентов.

С учетом выявленных изменений в работе основных систем организма (шкала SOFA, GCS, MMSE, MRS), включая иммунную и стрессовую, были разработаны варианты МА, включающей дополнительные компоненты премедикации, вводной и базовой анестезии, «ключевые» моменты в периоперационной подготовке (на основе выявленных рисков). Модификации проведены на основании проведенного литературного поиска, проведенном эксперименте на лабораторных животных, оценке исходного статуса пациенты комплексной оценке положительных и отрицательных факторов, влияющих на осложнения, летальность и когнитивные нарушения в интра- и послеоперационном периодах [1, 3-6, 12-14].

Группа со стандартной анестезией (СА) была исходной в исследовании (2003-2006 гг.), именно тщательный анализ интра- и послеоперационных особенностей, осложняющих течение как анестезии, так и послеоперационного периода, собственно и был одной из основных целей исследования. Исследование проведено у 325 взрослых и 128 детей.

Пациенты группы с модифицированной анестезией (МА) включались в исследование по мере выявления закономерностей, поэтому набор группы проходил с 2006 по 2015 гг. в двух клинических учреждениях – ДОКТМО (г. Донецк) и Клиническая Рудничная больница («КРБ») (г. Макеевка). Исследование проведено у 333 взрослых и 336 детей.

Схема анестезии в группе стандартной анестезии (СА). Пациентам группы СА проводилась стандартная для нейрохирургии ТВВА. Премедикация в группах стандартной анестезии (СА) не отличалась и осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01 мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), 0,5% сибазон (0,015 мг/кг), фентанил 0,005% (1,0-1,5 мкг/кг) / промедол 1%, 2% (0,005 мг/кг), пантопразол/фамотидин. Интраоперационный мониторинг (хирургические мониторы Mindray) включал в себя неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее АД с интервалом 3-5 минут), ЭКГ мониторинг в 3-х отведениях, определение ЧСС, SpO₂ (97-99%), плетизмография, МАК, petCO₂ (в выдыхаемой смеси, 32-38%), BIS мониторинг (целевой показатель 40-45). Вводная анестезия проводилась пропофолом 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанилом 0,005% – 5,0-7,0 мкг/кг (до достижения показаний BIS 45-40). Всем пациентам проводилась преоксигенация в течение 5-7 минут при FiO₂ 100%, интубация трахеи обеспечивалась применением пипекурония бромидом (0,07-0,08 мг/кг) либо атракурия безилата (0,5-0,6 мг/кг), с последующим введением 0,3-0,6 мг/кг/час, проводили искусственную вентиляцию легких (наркозно-дыха-

тельный аппарат «Leon», HeinenLovenstaine) в режиме нормовентиляции (5,0-7,0 мл/кг). У взрослых пациентов и детей старше 15 лет перед интубацией проводили орошение слизистой ротоглотки 20% раствора лидокаина, интубационную трубку обрабатывали гелем с лидокаином. После интубации в обязательном порядке устанавливали назо/орогастральный зонд, уретральный катетер. Стандартным венозным доступом считалась пункция и катетеризация минимум 2-х периферических вен, исключением были пострадавшие с ТЧМТ, у которых в 20% случаев была произведена пункция и катетеризация центральной вены (подключичная, стандартным доступом).

Базис анестезия. Стандартная анестезия (СА) ТВВА у пациентов включала в себя: пропофол 1% (1,5-2,5 мг/кг/ч) в сочетании с фентанилом (5,0-7,0 мкг/кг/ч). Препараты вводились инфузوماем, при необходимости скорость введения изменялась. Основной целью, являлись показатели BIS 40-45. ИВЛ проводилась в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, petCO_2 38-42, FiO_2 40%).

Всем пациентам (кроме группы без ВЧГ) проводился контроль ВЧД с расчетом ЦПД перед началом операции, на этапах операции. По окончании операции пациенты переводились в отделение нейрореанимации/реанимации для динамического мониторинга и контроля церебральной гемодинамики.

Обоснование выбора компонентов для многокомпонентной модификации стандартной ТВВА.

На этапе эксперимента было доказано, что в условиях хронической внутричерепной гипертензии, различные схемы анестезии могут влиять на неврологический статус. В наибольшей степени, нейродегенеративными способностями, в условиях ВЧГ, обладают стандартные схемы анестезии (ТВВА на основе тиопентала и фентанила). Анестезией, с чертами нейропротекции, следует признать схему: натрия оксибутират, пропофол, кетамин, клофелин в комбинации с фентанилом, в группе которой, достоверно снижался неврологический дефицит и летальность к 21-м суткам исследования. Для модели острой внутричерепной гипертензии, не было выявлено принципиального отличия вида анестезии в острейшем периоде тяжелой ЧМТ на выраженность неврологического дефицита. В тоже время, оценивая летальность животных в зависимости от вида анестезии, было выявлено, что в серии животных с анестезией на основе тиопентала-натрия и фентанила выявлена наибольшая летальность, которая достигала 40%.

Резюмируя данные можно сказать, что:

- опиоидные анальгетики обладают иммунодепрессивным действием, с сочетанным угнетением как стресс-активирующей, так и стресс-лимитирующей систем, повышением уровня ФНО;

- барбитураты (пропофол, тиопентал) – Т-иммуносупрессивным действием, с повышением В-лимфоцитов и провоспалительным действием, в виде повышения уровня ИЛ1, стимуляция стресс-лимитирующего звена, угнетение стресс-активирующего;

- ингаляционные анестетики (Севофлуран) – повышением уровня ИЛ6 в нейроткани, с развитием наркоз-индуцированного воспаления, стимуляция стресс-лимитирующего звена, угнетение стресс-активирующего;

- кетамин – при коррекции дозы, иммуномодуляция (Т-система), противовоспалительное действие в виде достоверного снижения уровня ФНО и ИЛ6, стимуляция стресс-активирующего звена стресс-системы, блокада NMDA-рецепторов, стимуляция опиоидной системы (в обход ГАМК);

- агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов (клонидин, дексметомедин) – высвобождение ацетилхолина (стимуляция ГАМК), НА-стимуляция, то есть стимуляция стресс-лимитирующего звена, умеренная стимуляция стресс-активирующего звена;

- бензодиазепины и натрия оксibuтират – стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы, повышение уровня ИЛ1, при повышенной активности стресс-активирующего звена – иммунодепрессия.

При остром стрессовом повреждении повышение уровня глюкокортикоидов является защитным и при ликвидации стрессового фактора их уровень восстанавливается. Длительное же выделение и присутствие кортикостероидов (хронический стресс) вызывает стимуляцию апоптоза нейроцитов и нарушение нейрогенеза. Поэтому экзогенное введение глюкокортикостероидов может увеличить даун-регуляцию и еще больше усилить нейродегенерацию. Исходя из этого, применение глюкокортикостероидов рутинно, например, в анестезиологической практике, должно быть регламентировано степенью стрессового ответа организма.

Считается доказанным, что для достижения адекватной анестезии анестетикам необходимо активировать (или угнетать) одновременно несколько целей: ионные каналы ингибирующей ГАМК-А и глицина, возбуждающие NMDA и AMPA подтипы рецепторов глутамата, ионные каналы проведения Na, Ca и K, которые регулируют возбудимость нейронов и химическую передачу и плейотропная внутри-и внеклеточная сигнализация (иммунная, нейромедиаторная и др.), оценить в комплексе которую практически невозможно. Наличие такого количества целей увеличивает вероятность как положительных, так и отрицательных не-анестетических реакций. Если же принять во внимание, наличие какой-либо патологии ЦНС с вероятным «сбоем» в работе какой-либо из систем, то вероятность непредсказуемых реакций увеличивается на несколько порядков. Выявить которые является одной из задач исследования.

Таким образом, необходим подбор схем анестезии, исходя из исходных нарушений в иммунной и стресс-системах, с учетом той или иной модели повышенного внутричерепного давления [10, 11]. Как показывает клиническая практика, для анестезиолога в нейрохирургии основное значение имеет двухэтапность наркоза – до вскрытия твердой мозговой оболочки (ТМО) и после вскрытия. Основные интранаркозные «проблемы», влияющие на последующие периоды лечения, это вводная анестезия и базисная анестезия в условиях повышенного ВЧД с последующим изменением внутримозговой гемодинамики после вскрытия ТМО, когда внутричерепное давление сравнивается с атмосферным. Поэтому, по большому счету, основные коррекции в схеме анестезии касаются именно этих этапов, тогда как дальнейшие этапы больше относятся к качеству предоперационной подготовки, стабилизации вегетативного равновесия в головном мозге (за счет правильного выбранного баланса СА- и СП-звеньев анестезии) и послеоперационному выживанию пациентов.

Предлагаемые варианты коррекции не являются окончательными, а являются лишь возможными из существующих в арсенале анестезиолога. Основой являются выявленные нарушения и разработанные основные направления их коррекции, что является действенной моделью для совершенствования качества и адекватности анестезии у пациентов с внутричерепной гипертензией.

Схема многокомпонентной модификации ТВВА (МА). Премедикация в группах МА была изменена, по сравнению с группой СА. Так, в премедикации, фентанил был заменен промедолом. Из стандарта премедикации были исключены бензодиазепины, которые включались в комплекс вводной анестезии только у пациентов с нормальной или сниженной активностью стресс-активирующего звена стресс-системы. С учетом выявленного нормального или повышенного уровня кортизола у пациентов исследуемых групп, для рутинного применения в премедикации и комплексе периоперационной ИТ, был исключен дексаметазон (исключением может быть группа пациентов с СубТНО, у которых диагностирован предоперационный дефицит кортизола, однако в группах исследования глюкокортикоиды не использовались). Для профилактики кис-

лотно-аспирационного синдрома использовался фамотидин в дозе 20 мг у взрослых и 10 мг у детей, внутривенно, не менее, чем за 2 часа до операции. Обязательной, строгой рекомендацией, являлось проведение антибиотикопрофилактики, не менее, чем за 30 минут до операции (либо, по показаниям, антибиотикотерапии).

В унифицированном виде для подгрупп МА премедикация осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01 мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), промедол (Trimeperidine) 1%, 2% (0,3-0,5 мг/кг), фамотидин (10,0-20,0 мг). Интраоперационный мониторинг (хирургические мониторы Mindray, UTAS) включал в себя неинвазивное измерение АД (ситолическое, диастолическое, среднее АД с интервалом 3-5 минут), ЭКГ мониторинг в 3-х отведениях, определение ЧСС, SpO₂ (97-99%), плетизмография, MAC, petCO₂ (в выдыхаемой смеси, 32-38%), BIS мониторинг (целевой показатель 40-45).

Также как и в группе СА, всем пациентам (кроме группы без ВЧГ) проводился контроль ВЧД с расчетом ЦПД перед началом операции и на этапах операции. По окончании операции пациенты переводились в отделение нейрореанимации/реанимации для динамического мониторинга и контроля церебральной гемодинамики. Проводилось проспективное сравнение полученных результатов по времени пробуждения, времени пребывания на ИВЛ, времени до перевода в отделение, параметров системной и мозговой гемодинамики в группах исследования (СА и МА).

В зависимости от полученных исходных данных о состоянии стресс-системы, показателей системной и мозговой гемодинамики, у пациентов исследуемых групп изменяли компоненты анестезиологического обеспечения (модифицированная анестезия, МА):

Группа 1. Пациенты общехирургической группы (без ВЧГ), условно объединенные в группу «без внутричерепной гипертензии». Группа эустресса, с превалированием СЛ-реакции.

Группа 1.1. Взрослые пациенты. Учитывая нормальную активность СА-звена, в схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% – 1,5-2,5 мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 3,0-5,0 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05 мг/кг/час (с ограничением суммарной дозы до 125 мг). Целевой показатель BIS 40-45.

Группа 1.2. Детский контингент пациентов. Приоритетным является дополнительная активизация СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят оксибутират натрия 20% – 5,0-10,0 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% 1,5-2,5 мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 1,0-3,0 мкг/кг/час, оксибутират натрия – 5,0-10,0 мг/кг/час (при длительности операции более 1 часа). Целевой показатель BIS 40-45.

Группа 2. Пациенты группы с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС), характеризующие длительную внутричерепную гипертензию и, соответственно, длительный (хронический) стресс (дистресс-анергия).

Группа 2.1. Взрослые пациенты. Необходима активизация как СА-, так и СЛ-звена. Премедикация не отличается от унифицированной. В схеме вводной анестезии целесообразно использовать α2-адреномиметики (клонидин, дексметомедин). Как вари-

ант вводной анестезии внутривенно вводят клофелин 0,01% 1,0-2,0 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2,0-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг), через 10-15 минут, кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% до 1,0 мг/кг/час мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 1,0 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час (при длительности операции более 1 часа). Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовали местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы и зон проведения шунта.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периоперационная антибиотикотерапия – цефалоспорины 3 поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: у взрослых пациентов L-лизина эсцинат применялся в дозировке 0,3 мг/кг (в среднем по 10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно) в пред- и интраоперационном периоде, при плановой ИТ – по 5,0-10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно 2 раза в сутки).

Группа 2.2. Детский контингент пациентов. Учитывая тенденцию к исходной стимуляции СА-звена, необходимо избегать использования бензодиазепинов как в премедикации, так и в основном наркозе. Необходимо усиление активности СА-звена и стимуляция СЛ-звена. Премедикация не отличается от унифицированной. Как вариант вводной анестезии внутривенно вводят кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг, пропофол 1% – 1,0-2,0 мг/кг, фентанил 0,005% – 2,0-2,5 мкг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% до 1 мг/кг/час мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 1,0 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг). Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовали местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы и зон проведения шунта.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периоперационная антибиотикотерапия – ингибитор защищенные пенициллины (тикарциллина-клавулонат 75 мг/кг, пиперациллина-тазобактам 150 мг/кг). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления. Профилактика послеоперационных ишемических нарушений головного мозга – инфузионная терапия с поддержанием гипердинамического типа гемодинамики: разработана схема применения L-лизина эсцината в комплексе пред-, интра- и послеоперационной терапии. L-лизина эсцинат применяли за сутки до оперативного вмешательства в/в струйно или капельно 1-2 раза в сутки 0,15 мг/кг, интраоперационно после вводной анестезии до вскрытия твердой мозговой оболочки в дозировке 0,2 мг/кг и в послеоперационном периоде через 6-8 часов после окончания операции в дозе 0,15-0,2 мг/кг 2 раза в сутки.

Группа 3. Пациенты группы с субтенториальными новообразованиями ЦНС (СубТ-НО), характеризующие длительную внутричерепную гипертензию, и наличие токсического и топического влияния новообразования, соответственно, длительный (хронический) стресс с эндотоксикозом.

Группа 3.1. Взрослые пациенты. Необходимо усилить активацию СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). В схему вводной анестезии целесообразно использовать α₂-адреномиметики (клонидин, дексметомедин). Как вариант вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20% – 20 мг/кг, клофелин 0,01% 1,0-2,0 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2,0-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг), через 10-15 минут, кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рetCO₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия (модифицирован-

ная тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора») включала в себя: постоянное введение фентанил 0,005% – 1,0-1,5 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), натрия оксибутират 20,0-50,0 мг/кг/час, клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы. Ингаляционная анестезия не является «анестезией выбора», избегать использования барбитуратов (пропофол, тиопентал-натрия, особенно на этапах до вскрытия ТМО).

Необходимо использовать способ ранней регистрации патологических реакций ствола головного мозга и способ коррекции патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки путем выявления «эпизодов тахикардии/тахикардии» с колебаниями BIS (от 30 до 60) во время удаления новообразования ЗЧЯ, что достоверно предшествовало известному ранее осложнению – «брадикардии/брадикардии», изменять тактику оперативного вмешательства с последующим введением клофелина (0,5-1,5 мкг/кг), что давало возможность улучшить микроциркуляцию ишемизированных участков ствола головного мозга и повысить качество и скорость проведения импульса в нейронах головного мозга. Использовать методы коррекции постуральных реакций и профилактики ишемических нарушений в ВББ, путем использования протокола инфузионной терапии. Обязательной является рекомендация в проведении не антибиотикопрофилактики, а периоперационной антибиотикотерапии с использованием АБ широкого спектра действия (меропенемы). Использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: у взрослых пациентов L-лизина эсцинат применялся в дозировке 0,3 мг/кг (в среднем по 10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно) в пред- и интраоперационном периоде, при плановой ИТ – по 5,0-10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно 2 раза в сутки).

Группа 3.2. Детский контингент пациентов. Необходимо усилить активацию СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). В схеме вводной анестезии целесообразно использовать α 2-адреномиметики (клонидин, дексметомедин). Как вариант вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20% – 20,0 мг/кг, клофелин 0,01% – 1,0-2,0 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2,0-2,5 мкг/кг (до 5,0-8,0 мкг/кг), через 10-15 минут, кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия (модифицированная тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора») включала в себя: постоянное введение фентанил 0,005% – 1,0-1,5 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), натрия оксибутират 20,0-50,0 мг/кг/час, пропофол 1% – 1,0-1,5 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы. Ингаляционная анестезия не является «анестезией выбора». Отличием от взрослого контингента пациентов является использование в схеме базис анестезии пропофола вместо клофелина, в связи с отличающимся между группами балансом СА- и СЛ-звеньев.

Использовать способ ранней регистрации патологических реакций ствола головного мозга и способ коррекции патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки путем выявления «эпизодов тахикардии/тахикардии» с колебаниями BIS (от 30 до 60) во время удаления новообразования ЗЧЯ, что достоверно предшествовало известному ранее осложнению – «брадикардии/брадикардии», изменять тактику оперативного вмешательства с последующим введением клофелина (0,5-1,5 мкг/кг), что давало возможность улучшить микроциркуляцию ишемизированных участков ствола головного мозга и повысить качество и скорость проведения импульса в нейронах головного мозга. Использовать методы коррекции постуральных реакций и профилактики ишемических нарушений в ВББ, путем

использования протокола инфузионной терапии. Обязательной является рекомендация в проведении не антибиотикопрофилактики, а периоперационной антибиотикотерапии с использованием АБ широкого спектра действия (меропенемы). Использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: схема применения L-лизина эсцинат в комплексе пред-, интра- и послеоперационной терапии. L-лизина эсцинат применяли за сутки до оперативного вмешательства в/в струйно или капельно 1-2 раза в сутки 0,15 мг/кг, интраоперационно после вводной анестезии до вскрытия твердой мозговой оболочки в дозировке 0,2 мг/кг и в послеоперационном периоде через 6-8 часов после окончания операции в дозе 0,15-0,2 мг/кг 2 раза в сутки.

Группа 4. Пациенты группы с супратенториальными новообразованиями ЦНС (СупраТНО), характеризующие длительную внутричерепную гипертензию, и наличие токсического и топического влияния новообразования, соответственно, длительный (хронический) стресс без эндотоксикоза – по реакции – нормостресс.

Группа 4.1. Взрослые пациенты. Необходимо усилить активность СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 10,0-20,0 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5,0-8,0 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя («анестезия выбора» ингаляционная анестезия): севофлуран (Севоран) 0,5-3,0 об% (MAC 0,5-2,0), фентанил 0,005% – 3,0-5,0 мкг/кг/час, при удлинении времени операции более 60 минут – натрия оксибутират 10,0 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия: фентанил 0,005% – 1,0-1,5 мкг/кг/час, клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периоперационная антибиотикотерапия – цефалоспорины 3 поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: у взрослых пациентов L-лизина эсцинат применялся в дозировке 0,3 мг/кг (в среднем по 10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно) в пред- и интраоперационном периоде, при плановой ИТ – по 5,0-10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно 2 раза в сутки).

Группа 4.2. Детский контингент пациентов. Не отличался от взрослого, что говорит о том, что для данной патологии, при условии баланса СА- и СЛ-звеньев, возраст не имеет клинического значения для анестезиолога. Необходимо усилить активность СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 10,0-20,0 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя («анестезия выбора» ингаляционная анестезия): севофлуран (Севоран) 0,5-3,0 об% (MAC 0,5-2,0), фентанил 0,005% – 3,0-5,0 мкг/кг/час, при удлинении времени операции более 60 минут – натрия оксибутират 10,0 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия: фентанил 0,005% – 1,0-1,5 мкг/кг/час, клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периперационная антибиотикотерапия – цефалоспорины 3 поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: разработана схема применения L-лизина эсцинат в комплексе пред-, интра- и послеоперационной терапии. L-лизина эсцинат применяли за сутки до оперативного вмешательства в/в струйно или капельно 1-2 раза в сутки 0,15 мг/кг, интраоперационно после вводной анестезии до вскрытия твердой мозговой оболочки в дозировке 0,2 мг/кг и в послеоперационном периоде через 6-8 часов после окончания операции в дозе 0,15-0,2 мг/кг 2 раза в сутки.

Группа 5. Пациенты группы с тяжелой черепно-мозговой травмой, характеризующие острую внутричерепную гипертензию, по реакции – гипер-стресс.

Группа 5.1. Взрослые пациенты. Необходимо активизировать СА- и СЛ-звено.

В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% – 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20,0-50,0 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5,0-8,0 мкг/кг), кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя постоянное введение фентанил 0,005% – 3,0-5,0-7,0 мкг/кг/час, натрия оксибутират 20,0-50,0 мг/кг/час, пропофол 1% – 1,0-1,5 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Базисом было коррекция инфузионной терапии, коррекция антибактериальной терапии, раннее оперативное вмешательство, либо дренирование боковых желудочков головного мозга.

Группа 5.2. Детский контингент пациентов. С учетом наличия высокого процента пациентов с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, возможно, целесообразно рекомендовать ограничение для использования барбитуратов (тиопентал натрия, пропофол) «вариантом выбора» признать ТВВА. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% – 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20,0-50,0 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5,0-8,0 мкг/кг), кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5,0-7,0 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя (модифицированная тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора»): постоянное введение фентанил 0,005% – 3,0-5,0-7,0 мкг/кг/час, натрия оксибутират 20,0-50,0 мг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Как и в группе взрослых, базисом периперационной терапии было: применять разработанные стандарты для оказания помощи пациентам, начиная с этапа приемного отделения. Использовать методику «малообъемной реанимации»; противоотечную терапию с использованием маннитола (манит 1,0-2,0 г/кг); схему инфузионной терапии: кристаллоиды 25,0-30,0 мл/кг; эритроцитарная масса 10,0-15,0 мл/кг; свежемороженая плазма 15,0-20,0 мл/кг; коллоиды до 20,0 мл/кг (10-20% р-р альбумина в дозе до 10,0 мл/кг); антибактериальная профилактика. Для антибиотикопрофилактики/антибиотикотерапии использовались защищенные аминопенициллины (аугментин, амоксиклав). Учитывая нормальные показатели иммунной системы, пациенты данной группы достаточно редко нуждались в уси-

лении АБ терапии, и, как правило, это было связано с послеоперационными нагноительными процессами.

При оценке влияния как стандартных методов анестезии и интенсивной терапии, так и модифицированных, проводился анализ полученных данных с разделением влияния на интраоперационный и послеоперационный периоды.

Так, изменения в активности стресс-системы, под воздействием компонентов общей анестезии, в большей мере, имели влияние на интраоперационный период. Оценивались осложнения интраоперационного периода, характеризующие адекватность анестезии: колебания САД, вегетативные корреляты неадекватности (гипертермия, кровоточивость), эпизоды колебания биспектрального индекса (глубина анестезия, энцефалографическая активность).

Изменения в протоколах предоперационной и интраоперационной инфузионной терапии, в большей мере имели значения для оценки осложнений, связанных с интраоперационными нарушениями мозговой гемодинамики (САД, ВЧД, ЦПД). Однако необходимо сказать о том, что отдельно взятые изменения как в компонентах анестезиологического обеспечения, так и инфузионной терапии не имели выраженного влияния на осложнения, в то время как их совместное применение имело влияние на снижение рисков этих осложнений. Так как, баланс СА- и СЛ-звеньев стресс-системы приводил и к нормализации тонуса мозговых сосудов, в этих условиях, коррекция инфузионных режимов имело максимальный эффект.

Для оценки послеоперационных осложнений, имели значение: интраоперационная вегетативная стабильность, выявление и коррекция интраоперационных рисков нарушения мозговой гемодинамики (ЦПД, САД, ВЧД).

Время пробуждения после операции, длительность послеоперационной ИВЛ и длительность пребывания в ОИТ зависело от интраоперационного баланса СА- и СЛ-звеньев, стабильности показателей мозговой и центральной гемодинамики (ЦПД, ВЧД, САД).

Послеоперационные осложнения в виде повышения или снижения ВЧД, зависело от проведенной операции и хирургической ликвидации синдрома ВЧГ. В то время как послеоперационные нарушения мозговой гемодинамики (ЦПД), прежде всего риск ишемических нарушений (снижение ЦПД) зависело от баланса СА- и СЛ-звеньев стресс-системы, интраоперационных колебаний ЦПД и интра- и послеоперационной интенсивной терапии.

Послеоперационные гнойно-септические осложнения являлись следствием предоперационных изменений иммунной системы и интраоперационного воздействия операционного стресса и комбинаций препаратов для общей анестезии.

Интраоперационная коррекция вегетативного дисбаланса со стабилизацией глубины и адекватности анестезии, интраоперационная и послеоперационная стабильность церебральной гемодинамики имели влияние на изменение когнитивных и неврологических нарушений послеоперационного периода. При этом, степень неврологических дефицитов (MRS), в большей мере зависела от хирургического вмешательства, в то время как когнитивные нарушения (MMSE) и баланс нейроспецифических белков (S-100, CNTF), в большей мере от применяемых технологий анестезии и интенсивной терапии.

Все исследуемые показатели, но, в большей мере, показатели послеоперационных осложнений, оказывали свое влияние на повторную госпитализацию пациентов в ОИТ, раннюю и позднюю послеоперационную летальность.

Оценка состояния стресс-системы и риска интраоперационных осложнений. Стресс-система.

Группа пациентов общехирургического профиля. В группе взрослых пациентов общехирургического профиля (без ВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в показателях: уровень кортизола (рис. 7.1) составлял $1022,3 \pm 171,1$; $Me=998,0$ (685,0-1325,0) нмоль/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=80,4$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень гистамина (рис. 7.1) составил $690,1 \pm 196,4$; $Me=665,0$ (412,0-1085,0) мг/л, с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=57,7$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень КТРФ (рис. 7.1) составлял $62,15 \pm 19,83$; $Me=59,0$ (32,0-98,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=44,3$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL2 составлял $0,30 \pm 0,14$; $Me=0,25$ (0,09-0,70) пг/мл, с достоверным повышением от нормы ($p<0,001$), без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения (СА). Уровень TNF (рис. 7.1) составлял $8,13 \pm 3,95$; $Me=7,40$ (2,4-17,7) пг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=99,8$, $df=8$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL1-b (рис. 7.1) составил $2,70 \pm 1,01$; $Me=2,70$ (0,7-4,7) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=57,7$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

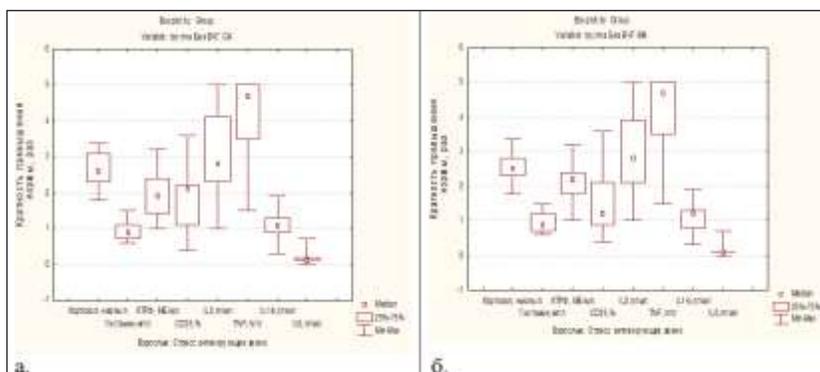


Рис. 7.1. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов общехирургического профиля (а – после операции стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Уровень IL6 (рис. 7.1) составил $0,47 \pm 0,47$; $Me=0,33$ (0,1-2,1) пг/мл с достоверным снижением ниже нормы ($\chi^2=112,8$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

В группе детей общехирургического профиля (без ВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рис. 7.2) составлял $988,6 \pm 166,5$; $Me=962,0$ (685,0-1325,0) нмоль/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=89,3$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Уровень гистамина (рис. 7.2) составил $708,3 \pm 190,4$; $Me=704,5$ (412,0-1085,0) мг/л, с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=76,8$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень КТРФ (рис. 7.2) составил $62,88 \pm 18,41$; $Me=68,0$ (32,0-98,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=51,7$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL2 составил $0,26 \pm 0,14$; $Me=0,24$ (0,09-0,70) пг/мл, с достоверным повышением от нормы и от предоперационных данных ($\chi^2=7,99$, $df=3$, $p=0,046$), без достоверной разницы с группой СА.

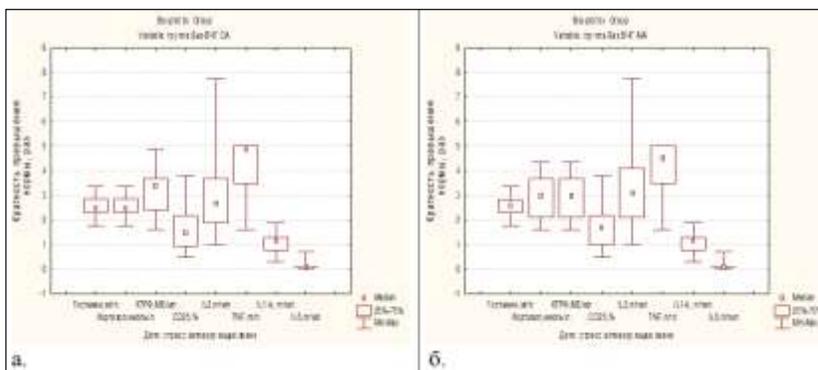


Рис. 7.2. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей общехирургического профиля (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Уровень TNF составлял $8,40 \pm 3,93$; Me=7,55 (2,40-17,70) пг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=134,0$, df=9, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL1-b (рис. 7.2) составил $2,64 \pm 1,15$; Me=2,80 (0,70-4,70) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=17,7$, df=2, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL6 (рис 7.2,) составил $0,40 \pm 0,40$; Me=0,28 (0,1-2,1) пг/мл с достоверным снижением ниже нормы ($\chi^2=138,4$, df=5, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, невзирая на различные числовые данные, отсутствие синдрома ВЧГ, характеризовало по направлению изменений реакцию стресс-активирующего звена стресс-системы как «типовую», без достоверных отличий в реакции по возрасту, между примененными видами анестезии и интенсивной терапии, которая проявлялась повышением уровня кортизола, повышением уровня КРГ, снижением уровня гистамина, снижением до нормы уровня IL1, снижением ниже нормы уровня IL6, высоким уровнем IL2, высоким уровнем ФНО. Что характеризовало реакцию как стресс-активирующую (гипер-стресс) – защитную.

В группе взрослых пациентов общехирургического профиля (без ВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рис. 5.3) (средние значения $709,8 \pm 290,7$; Me=747,0 (112,0-999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=27,7$, df=4, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

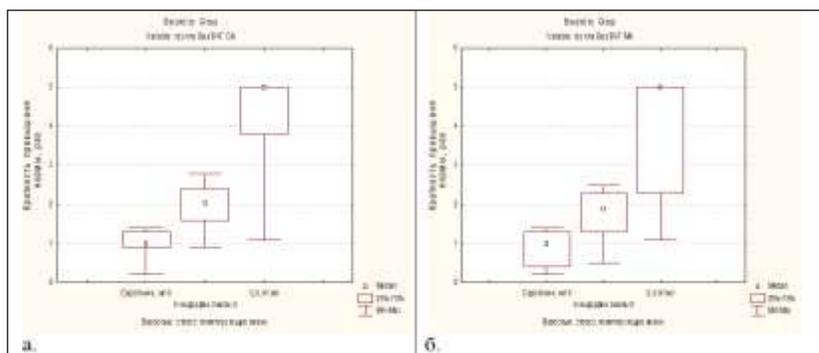


Рис. 7.3. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена у взрослых пациентов общехирургического профиля (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Уровень β -эндорфина (рис. 7.3) составил $14,39 \pm 3,90$; $Me=14,90$ (6,50-19,80) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=83,6$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL4 (рис. 7.3) составил $4,96 \pm 2,48$; $Me=5,20$ (1,049,80) пг/мл с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=18,4$, $df=4$, $p=0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

В группе детей общехирургического профиля (без ВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении уровня серотонина (рис 7.4) (средние значения $673,1 \pm 311,2$; $Me=741,0$ (112,0-999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=23,0$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Уровень β -эндорфина составил $12,38 \pm 4,04$; $Me=13,65$ (3,80-17,80) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=115,1$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL4 (рис. 7.4) составил $4,88 \pm 2,17$; $Me=5,20$ (1,04-9,80) пг/мл с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=11,4$, $df=5$, $p=0,044$), без достоверной разницы с группой СА.

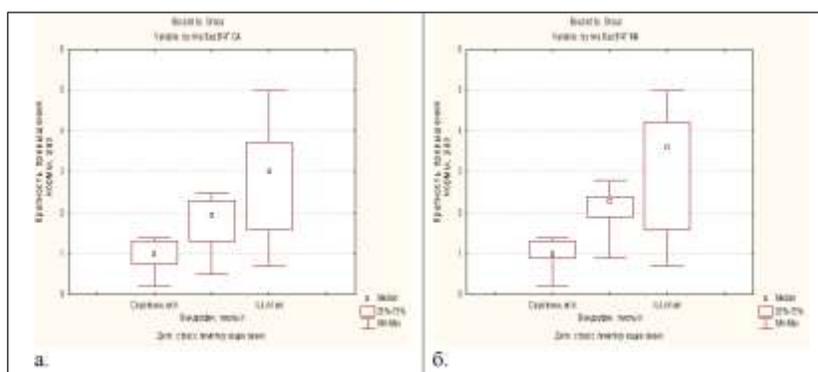


Рис. 7.4. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена у детей общехирургического профиля (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Таким образом, отсутствие синдрома ВЧГ, характеризовало реакцию стресс-лимитирующего звена стресс-системы как «типовую», без достоверных отличий в реакции между примененными видами анестезии и интенсивной терапии, что проявлялось снижением уровня серотонина (нарушение симпатико-парасимпатического взаимоотношения в сторону симпатикотонии), повышением уровня β -эндорфина, повышением уровня IL4. Что позволяло оценить реакцию, как стимуляцию СЛ-звена, тождественное стимуляции СА-звена, для нивелирования дестабилизирующего влияния СА-стимуляции.

Группа пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. В группе взрослых пациентов с ГГС в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рис. 7.5) составил $121,7 \pm 50,4$; $Me=116,0$ (58,0-240,0) нмоль/л, с достоверным снижением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=32,9$, $df=5$, $p<0,001$) и достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=21,5$, $df=5$, $p=0,001$).

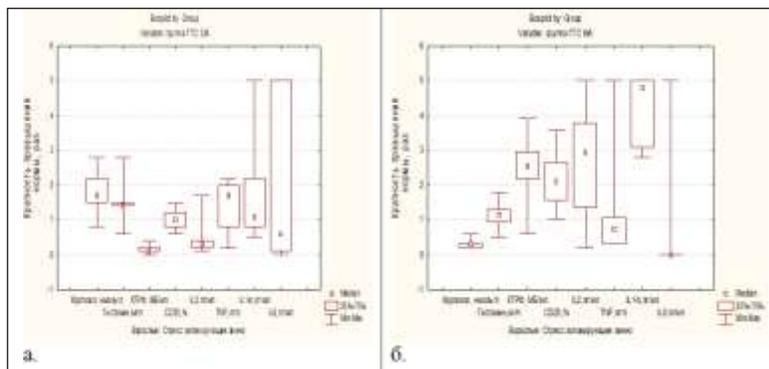


Рис. 7.5. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Уровень гистамина (рис. 7.5) составил $809,2 \pm 229,5$; $Me=817,0$ (366,0-1280,0) мг/л, с тенденцией к снижению до нормы, без достоверной разницы с группой СА. Уровень КТРФ составил $72,62 \pm 30,05$; $Me=77,5$ (18,7-118,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=64,5$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=47,4$, $df=6$, $p<0,001$). Уровень IL2 (рис. 7.5) составил $0,25 \pm 0,16$; $Me=0,27$ (0,02-0,70) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=48,7$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=30,4$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF (рис. 7.5) составил $15,96 \pm 50,28$; $Me=1,18$ (0,39-179,2) пг/л, без достоверного увеличения от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=19,9$, $df=7$, $p<0,001$).

Уровень IL1-b (рис. 7.5) составил $16,78 \pm 10,27$; $Me=11,95$ (6,90-41,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=46,9$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=45,5$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL6 составил $9,25 \pm 22,97$; $Me=0,04$ (0,001-77,5) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=60,6$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=17,2$, $df=6$, $p=0,009$). В группе детей с ГГС в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рис. 7.6) составил $712,2 \pm 223,4$; $Me=648,0$ (320,0-1100,0) нмоль/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=114,2$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

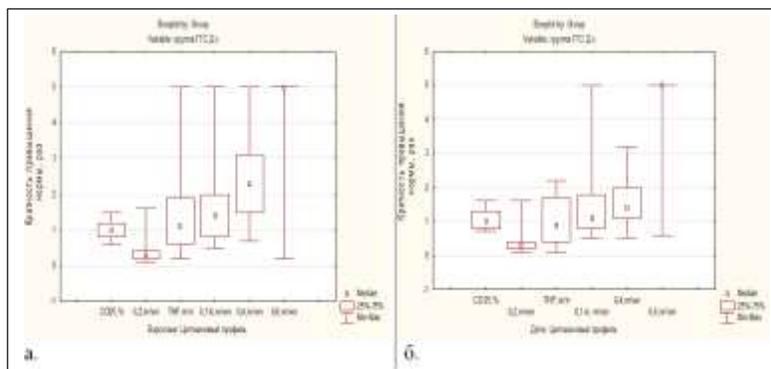


Рис. 7.6. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Уровень гистамина (рис. 7.6) составил $1057,7 \pm 241,4$; $Me=1024,0$ (447,0-1990,0) мг/л, с достоверным снижением до нормы, без достоверной разницы с группой СА. Уровень КТРФ (рис. 7.6) составил $4,48 \pm 2,47$; $Me=4,1$ (0,5-12,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=239,5$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=139,5$, $df=6$, $p<0,001$). Уровень IL2 составил $0,03 \pm 0,03$; $Me=0,03$ (0,01-0,14) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=205,0$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=81,1$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF (рис. 7.6) составил $2,35 \pm 1,01$; $Me=2,8$ (0,35-3,5) пг/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=29,5$, $df=7$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=55,4$, $df=7$, $p<0,001$). Уровень IL1-b составил $18,72 \pm 41,73$; $Me=2,80$ (1,2-160,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=179,7$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=79,6$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL6 (рис. 7.6) составил $10,01 \pm 14,54$; $Me=2,0$ (0,1-49,0) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=281,0$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=97,8$, $df=8$, $p<0,001$).

Следовательно, синдром ВЧГ в виде ГГС, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к тенденции к снижению уровня кортизола (достоверно повышен относительно нормы), тенденции к снижению уровня КРГ (достоверно снижен относительно нормы), тенденции к снижению уровня гистамина (достоверно повышен относительно нормы), тенденции к повышению уровня IL1 (нормальные показатели), снижением уровня IL6 (достоверно снижен относительно нормы), снижением уровня IL2 (достоверно снижен относительно нормы), повышением уровня ФНО (повышен относительно нормы), то есть усилению дистресса СА-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня кортизола (достоверно снижен относительно нормы), достоверному повышению уровня КРГ (достоверно повышен относительно нормы), нормализации уровня гистамина, достоверному повышению уровня IL1 (достоверно повышен относительно нормы), снижению уровня IL6 (достоверно снижен относительно нормы), повышению уровня IL2 (достоверно повышен относительно нормы), снижению уровня ФНО (достоверно снижен относительно нормы), то есть стимуляции СА-звена стресс-системы (гипоталамический уровень).

Таким образом, ликвидация синдрома ВЧГ в группе ГГС приводила к повышению уровня IL1 и снижению уровня IL6. Остальные полученные изменения, связанные с применяемыми методиками анестезии и интенсивной терапии.

В группе взрослых пациентов с ГГС в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рис 7.7) (средние значения $838,2 \pm 225,4$; $Me=825,5$ (457,0-1600,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=21,5$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=17,8$, $df=2$, $p<0,001$).

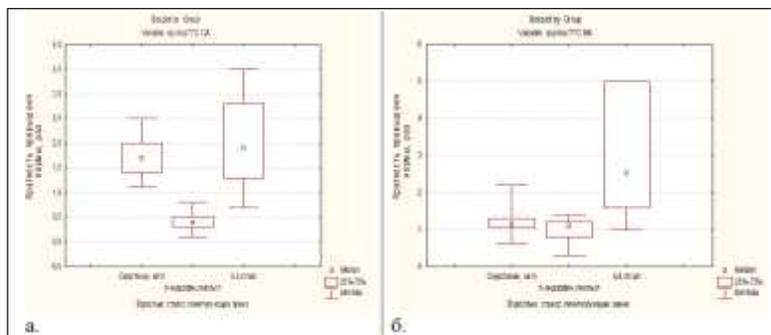


Рис. 7.7. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых пациентов с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень β -эндорфина (рис 7.7) составил $6,85 \pm 1,87$; $Me = 7,55$ (2,20-9,50) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных до нормы ($\chi^2=12,1$, $df=3$, $p=0,007$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=10,3$, $df=3$, $p=0,016$). Уровень IL4 составил $28,39 \pm 58,63$; $Me=2,45$ (0,99-159,3) пг/мл с достоверным превышением нормы, без достоверной разницы с предоперационными данными с группой СА.

В группе детей с ГГС в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: нормальном уровне серотонина (рис. 7.8) (средние значения $1213,1 \pm 264,9$; $Me=1211,0$ (789,0-1777,0)), без динамики с предоперационными данными и с группой СА. Уровень β -эндорфина (рис. 7.8) составил $2,95 \pm 1,17$; $Me= 2,70$ (1,0 – 5,50) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных до нормы ($\chi^2=57,2$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=37,5$, $df=2$, $p<0,001$).

Уровень IL4 (рис. 7.8) составил $1,98 \pm 0,75$; $Me=1,80$ (0,70-3,40) пг/мл, с достоверным превышением предоперационных данных до нормы ($\chi^2=22,1$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=11,6$, $df=4$, $p<0,001$).

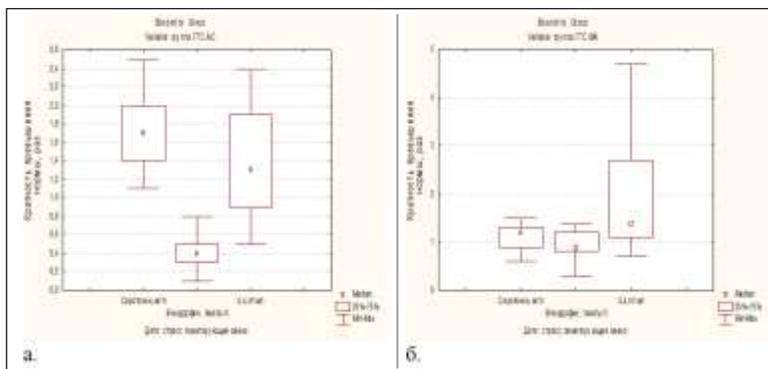


Рис. 7.8. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде ГГС, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к отсутствию изменений уровня серотонина (достоверно повышен от нормы, парасимпатикотония), отсутствием изменений уровня β -эндорфина (достоверно снижен от нормы), тенденцией к снижению уровня IL4 (достоверно повышен от нормы), то есть сохранении дистресса (анергии) СЛ-звена, с отсутствием достоверного ответа на ликвидацию ВЧГ и анестезию.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня серотонина (повышен от нормы, но тенденция к симпатикотонии), достоверному повышению уровня β -эндорфина (повышен от нормы), достоверному повышению уровня IL4 (повышен от нормы), то есть стимуляции СЛ-звена стресс-системы.

Таким образом, ликвидация синдрома ВЧГ у пациентов с ГГС не оказывала влияния на активность СЛ-звена стресс-системы. Полученные изменения связаны с применяемыми методиками анестезии и интенсивной терапии.

Группа пациентов с субтенториальными новообразованиями. В группе взрослых пациентов с СубТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (см. рис. 7.9) составил $133,4 \pm 66,7$; $Me=120,0$ (58,0-280,0) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=11,1$, $df=3$, $p=0,011$), без достоверной

разницы с группой СА. Уровень гистамина составил $1247,1 \pm 296,4$; $Me=1366,0$ (555,0-1687,0) мг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=59,8$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=93,2$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень КТРФ составил $77,58 \pm 25,03$; $Me=78,0$ (18,7-118,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=157,0$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=101,8$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL2 составил $0,26 \pm 0,16$; $Me=0,27$ (0,02-0,7) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=21,2$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=69,9$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF (см. рис. 7.9) составил $1,05 \pm 0,76$; $Me=0,77$ (0,22-3,16) пг/л, с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2=52,4$, $df=7$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Уровень IL1-b (см. рис. 7.9) составил $17,84 \pm 10,41$; $Me=19,0$ (3,30-41,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=20,6$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=97,6$, $df=3$, $p<0,001$). Уровень IL6 составил $0,04 \pm 0,05$; $Me=0,03$ (0,001-0,22) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=200,0$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=56,6$, $df=2$, $p<0,001$).

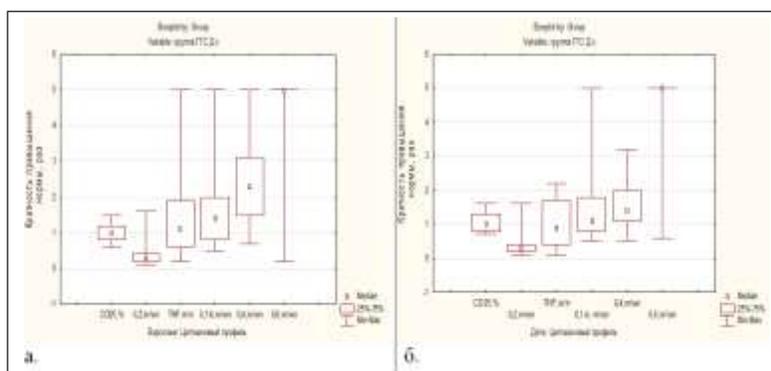


Рис. 7.9. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

В группе детей с СубТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (см. рис. 7.10) составил $127,3 \pm 61,0$; $Me=120,0$ (58,0-280,0) нмоль/л, с достоверным снижением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=114,2$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=52,2$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень гистамина составил $1240,4 \pm 277,3$; $Me=1314,0$ (555,0-1687,0) мг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=25,2$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=35,0$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень КТРФ (см. рис. 7.10) составил $78,20 \pm 23,29$; $Me=79,0$ (18,7-118,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=82,0$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=37,2$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень IL2 (составил $0,28 \pm 0,15$; $Me=0,28$ (0,02-0,7) пг/мл, без динамики изменения содержания от предоперационных данных, с достоверным увеличением по сравнению с группой СА ($\chi^2=69,9$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF составил $1,15 \pm 0,81$; $Me=0,98$ (0,22-3,16) пг/л, с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2=25,5$, $df=7$, $p=0,002$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень IL1-b (см. рис. 7.10) составил $17,31 \pm 10,13$; $Me=15,50$ (3,3-41,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=10,0$, $df=3$, $p=0,018$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=41,2$, $df=3$, $p<0,001$). Уровень IL6 составил $0,05 \pm 0,05$; $Me=0,03$ (0,001-0,22) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=105,0$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверным превышением по сравнению с группой СА ($p<0,001$).

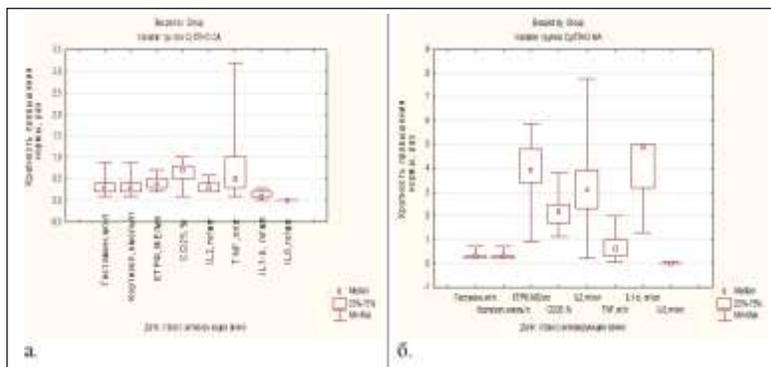


Рис. 7.10. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СубТНО, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к тенденции к повышению уровня кортизола (достоверно ниже нормы), тенденции к повышению КРГ (достоверно ниже нормы), снижению уровня гистамина (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL1 (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL6 (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL2 (достоверно ниже нормы), снижению уровня ФНО (достоверно ниже нормы), то есть о сохраняющемся дистрессе СА-звена стресс-системы, с тенденцией к стимуляции.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к повышению уровня кортизола (достоверно ниже нормы) у взрослых и снижению у детей, повышению уровня КРГ (достоверно выше нормы), повышению уровня гистамина (достоверно выше нормы) у взрослых (парасимпатическая реакция) и снижению у детей (симпатикотония), повышению уровня IL1 (достоверно выше нормы), снижению уровня IL6 (достоверно ниже нормы), повышению уровня IL2 (достоверно выше нормы), снижению уровня ФНО (достоверно ниже нормы), то есть к активации СА-звена стресс-системы.

Следовательно, ликвидация ВЧГ в виде СубТНО приводила к повышению уровня кортизола у взрослых и снижению у детей, повышению уровня КРГ, снижению уровня IL6 и ФНО. Остальные выявленные изменения были связаны с влиянием применяемых технологий анестезии и интенсивной терапии.

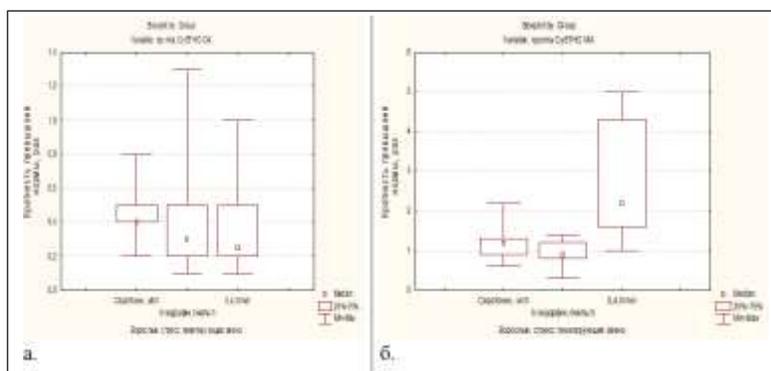


Рис. 7.11. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

В группе взрослых пациентов с СубТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (см. рис. 7.11) (средние значения $830,6 \pm 235,9$; $Me=829,5$ (457,0-1600,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=24,6$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=26,5$, $df=3$, $p<0,001$). Уровень β -эндорфина составил $6,62 \pm 1,84$; $Me=6,30$ (2,20-9,50) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=31,6$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=46,2$, $df=3$, $p<0,001$). Уровень IL4 составил $2,72 \pm 1,56$; $Me=2,10$ (0,99-6,60) пг/мл с достоверным превышением до нормы предоперационных данных ($\chi^2=182,1$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=106,1$, $df=6$, $p<0,001$).

В группе детей с СубТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: нормальном уровне серотонина (см. рис. 7.12) (средние значения $892,5 \pm 237,0$; $Me=834,0$ (457,0-1600,0)), без динамики сравнению с предоперационными данными, с достоверным увеличением по сравнению с группой СА ($\chi^2=23,6$, $df=2$, $p<0,001$).

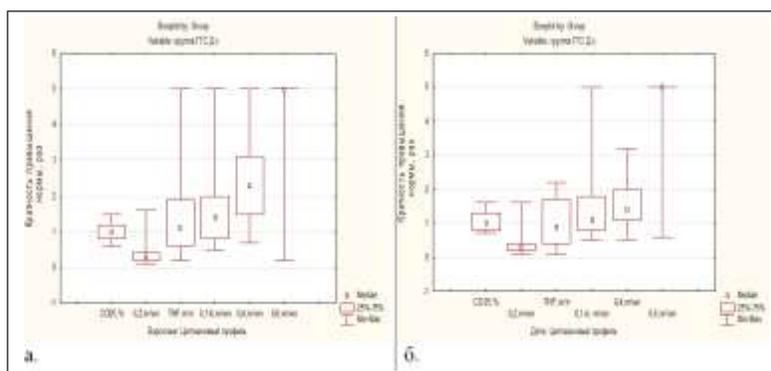


Рис. 7.12. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Уровень β -эндорфина составил $6,74 \pm 1,86$; $Me=6,30$ (2,20-9,50) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных до нормы ($\chi^2=21,1$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=31,8$, $df=3$, $p<0,001$).

Уровень IL4 (см. рис. 7.12) составил $2,66 \pm 1,54$; $Me=2,04$ (0,99-6,60) пг/мл с достоверным снижением до нормы предоперационных данных ($\chi^2=98,9$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей в сторону повышения по сравнению с группой СА ($\chi^2=48,1$, $df=7$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СубТНО, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к снижению уровня серотонина (достоверно ниже нормы), снижению уровня β -эндорфина (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL4 (достоверно ниже нормы), то есть усиливающемуся дистрессе СЛ-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня серотонина (тенденция к нормализации показателя), повышению уровня β -эндорфина (тенденция к нормализации показателя), повышению уровня IL4 (достоверно выше нормы), то есть активации СЛ-звена.

Группа пациентов с супратенториальными новообразованиями. В группе взрослых пациентов с СупраТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (см. рис. 7.13) составил $984,5 \pm 166,8$; Me=974,5 (685,0-1325,0) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=155,6$, df=4, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень (см. рис. 7.13) составил $1132,9 \pm 192,8$; Me=1139,0 (735,0-1658,0) мг/л, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=77,1$, df=3, $p<0,001$). Уровень КТРФ (см. рис. 7.13) составил $56,26 \pm 21,53$; Me=58,0 (19,0-98,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=79,9$, df=3, $p<0,001$), без достоверной разницей с группой СА.

Уровень IL2 составил $0,29 \pm 0,14$; Me=0,27 (0,09-0,70) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=13,8$, df=3, $p=0,003$), без достоверной разницей с группой СА.

Уровень TNF составил $1,97 \pm 1,50$; Me=1,50 (0,2-6,0) пг/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=23,1$, df=8, $p=0,003$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=77,7$, df=7, $p<0,001$). Уровень IL1-b (см. рис. 7.13) составил $44,96 \pm 84,66$; Me=4,40 (2,2-250,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=52,1$, df=4, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=34,6$, df=4, $p<0,001$).

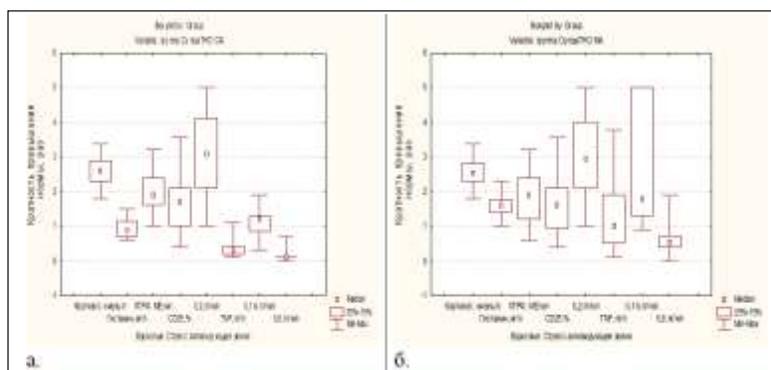


Рис. 7.13. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Уровень IL6 (см. рис. 7.13) составил $2,01 \pm 1,3$; Me=1,75 (0,1-6,0) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2=107,7$, df=5, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=121,4$, df=4, $p<0,001$).

В группе детей с СупраТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (см. рис. 7.14) составил $994,7 \pm 164,8$; Me=987,0 (685,0-1325,0) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=63,5$, df=3, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Уровень гистамина составил $1147,2 \pm 217,8$; Me=1154,0 (735,0-1658,0) мг/л, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=23,2$, df=2, $p<0,001$).

Уровень КТРФ (см. рис. 7.14) составил $57,72 \pm 21,53$; Me=58,0 (19,0-98,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=34,9$, df=3, $p<0,001$), без достоверной разницей с группой СА.

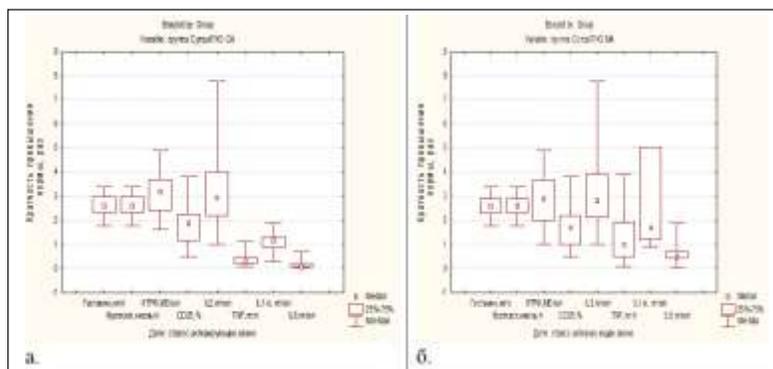


Рис. 7.14. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень IL2 составил $0,28 \pm 0,14$; $Me=0,25$ (0,09-0,70) пг/мл, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, без достоверной разницы с группой СА. Уровень TNF (см. рис. 7.14) составил $1,94 \pm 1,51$; $Me=1,50$ (0,2-6,0) пг/л без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=24,6$, $df=8$, $p=0,001$). Уровень IL1-b составил $2,72 \pm 1,07$; $Me=2,8$ (0,7-4,7) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=22,3$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Уровень IL6 составил $0,44 \pm 0,43$; $Me=0,33$ (0,1-2,1) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2=37,5$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=40,6$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СупраТНО, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к повышению уровня кортизола (выше нормы), повышению уровня КРГ (выше нормы), снижению уровня гистамина (нормализация показателя), снижению уровня IL1 (нормализация показателя), снижению уровня IL6 (ниже нормы), снижению IL2 (выше нормы), снижению ФНО (ниже нормы), то есть активации СА-звена с дискоординацией.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к ликвидации дискоординации в работе СА-звена, что характеризовалось повышением кортизола (выше нормы), повышением уровня КРГ (выше нормы), повышением уровня гистамина (выше нормы), повышением уровня IL2 (выше нормы), повышением уровня IL1 (выше нормы), снижением уровня IL6 (ниже нормы), повышению ФНО (выше нормы) у взрослых и снижению у детей, то есть активацией СА-звена.

Таким образом, ликвидация синдрома ВЧГ в группе СупраТНО приводила к повышению уровня кортизола и КРГ, снижению уровня IL6 и ФНО.

В группе взрослых пациентов с СупраТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (см. рис. 7.15) (средние значения $692,9 \pm 307,4$; $Me=744,0$ (112,0-999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=64,8$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Уровень β -эндорфина составил $3,0 \pm 0,94$; $Me=3,10$ (1,38-6,0) пмоль/л, без достоверной разницы от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=73,9$, $df=4$, $p<0,001$).

Уровень (см. рис. 7.15) составил $0,40 \pm 0,25$; $Me=0,32$ (0,11-0,99) пг/мл с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2=226,2$, $df=9$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=93,3$, $df=6$, $p<0,001$).

В группе детей с СупраТНО в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении уровня серотонина (см. рис. 7.16) (средние значения $668,9 \pm 311,3$; $Me=741,0$ ($112,0-999,0$)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=17,5$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА. Уровень β -эндорфина (см. рис. 7.16) составил $3,02 \pm 0,93$; $Me=3,10$ ($1,38-6,0$) пмоль/л, без достоверной разницы от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=29,9$, $df=4$, $p<0,001$).

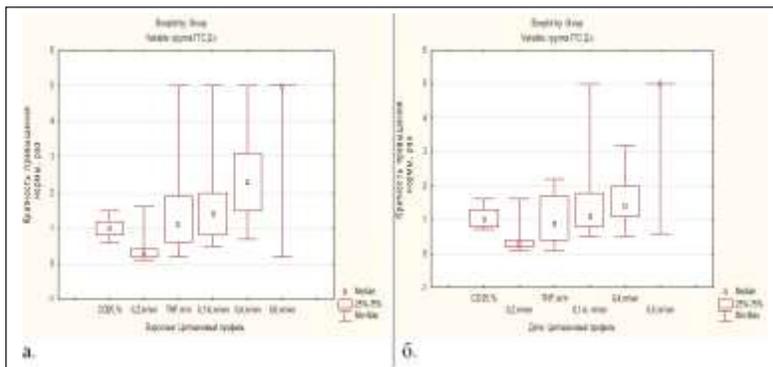


Рис. 7.15. Изменение показателей СЛ-звена стресс-системы у взрослых пациентов с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень IL4 составил $0,38 \pm 0,25$; $Me=0,24$ ($0,11-0,99$) пг/мл с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2=92,9$, $df=10$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=33,5$, $df=6$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СупраТНО, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к снижению уровня серотонина (нормализация показателя), повышению уровня β -эндорфина (выше нормы), снижению уровня IL4 (нормализация показателя), то есть стимуляция СЛ-звена, с гиперреакцией, не соответствующей степени активации СА-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня серотонина (нормализация показателя), снижению уровня β -эндорфина (ниже нормы), снижению уровня IL4 (ниже нормы), то есть сохраняющейся дискоординации работы СЛ-звена, с стресс-активирующей реакцией.

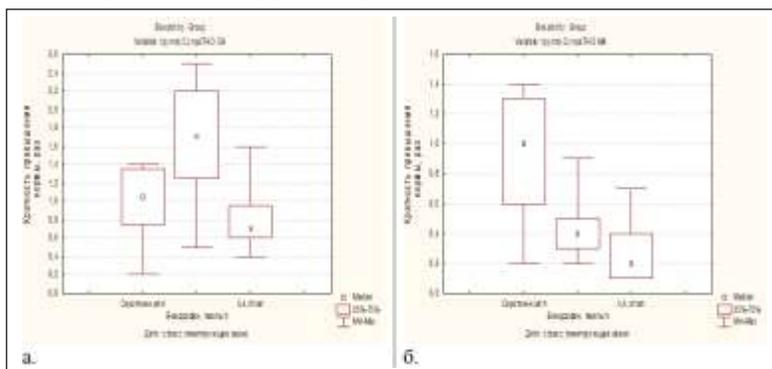


Рис. 7.16. Изменение показателей СЛ-звена стресс-системы у детей с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Группа пациентов с черепно-мозговой травмой. В группе взрослых пациентов с ТЧМТ в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (см. рис. 7.17) составил $993,7 \pm 169,8$; $Me=987,5$ (685,0-1325,0) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=22,6$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=125,4$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень (см. рис. 7.17) составил $1156,3 \pm 210,6$; $Me=1154,0$ (735,0-1658,0) мг/л, с достоверным снижением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=7,3$, $df=2$, $p=0,026$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=33,8$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень КТРФ составил $74,41 \pm 21,51$; $Me=74,0$ (32,0-114,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=197,5$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=182,3$, $df=6$, $p<0,001$).

Уровень (см. рис. 7.17) составил $0,29 \pm 0,14$; $Me=0,25$ (0,09-0,7) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=21,8$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=144,2$, $df=5$, $p<0,001$).

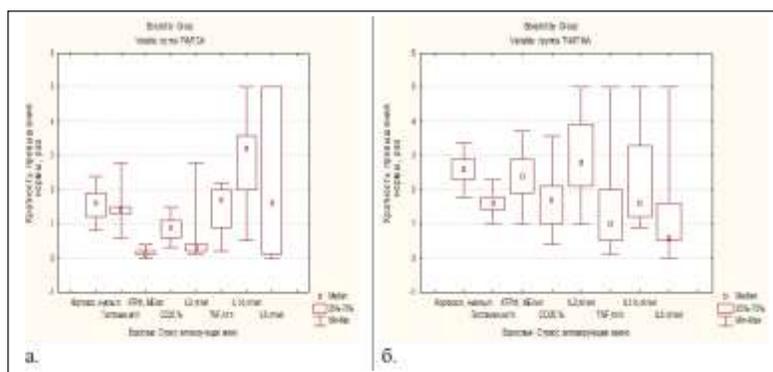


Рис. 7.17. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень TNF (рис 7.17) составил $30,01 \pm 73,38$; $Me=1,50$ (0,2-287,3) пг/л, с достоверным уменьшением от предоперационных данных ($\chi^2=62,8$, $df=8$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=87,4$, $df=8$, $p<0,001$). Уровень IL1-b составил $15,94 \pm 30,37$; $Me=4,10$ (2,2-110,3) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=46,7$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=57,8$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL6 (рис. 7.17) составил $12,85 \pm 29,76$; $Me=1,9$ (0,1-119,1) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2=166,3$, $df=7$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=75,8$, $df=7$, $p<0,001$).

В группе детей с ТЧМТ в послеоперационном периоде (группа МА) реакция СА-звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (см. рис. 7.18) составил $991,1 \pm 171,8$; $Me=987,0$ (685,0-1325,0) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=13,7$, $df=3$, $p=0,003$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=39,9$, $df=3$, $p<0,001$).

Уровень гистамина (см. рис. 7.18) составил $1135,8 \pm 177,7$; $Me=1154,0$ (735,0-1658,0) мг/л, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=9,18$, $df=3$, $p=0,027$).

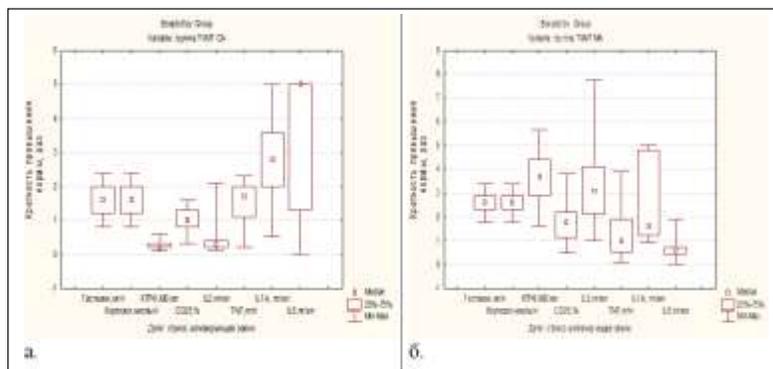


Рис. 7.18. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с черепно-мозговой травмой (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень КТРФ составил $73,21 \pm 21,69$; $Me=74,0$ (32,0-114,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=87,5$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=74,3$, $df=6$, $p<0,001$). Уровень IL2 (рис. 7.18) составил $0,29 \pm 0,14$; $Me=0,28$ (0,09 – 0,70) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=10,0$, $df=4$, $p=0,039$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=71,7$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF составил $1,89 \pm 1,40$; $Me=1,50$ (0,2-6,0) пг/л, с достоверным уменьшением от предоперационных данных ($\chi^2=20,1$, $df=9$, $p=0,017$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=19,8$, $df=8$, $p=0,011$). Уровень IL1-b составил $37,04 \pm 77,26$; $Me=4,1$ (2,2-250,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=23,1$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=29,6$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL6 (рис. 7.18) составил $19,10 \pm 17,03$; $Me=13,40$ (0,1-49,0) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2=47,5$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=57,3$, $df=8$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром острой ВЧГ в виде ТЧМТ, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к уменьшению уровня кортизола (выше нормы), снижению уровня КРГ (ниже нормы), снижению уровня гистамина (нормализация показателя), повышению уровня IL1, увеличению уровня IL6 (выше нормы), снижению уровня IL2 (ниже нормы), повышению уровня ФНО (выше нормы), то есть дистрессу СА-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к повышению уровня кортизола (выше нормы), снижению уровня гистамина (выше нормы) у взрослых (симпатикотония) и повышению у детей (парасимпатикотония), повышению уровня КРГ (выше нормы), повышению уровня IL2 (выше нормы), уменьшением уровня ФНО (нормализация показателя), увеличением уровня IL1 (выше нормы), снижением уровня IL6 (ниже нормы), то есть активацией СА-звена – типовому процессу.

Таким образом, синдром внутричерепной гипертензии в большей мере оказывает влияние на активность стресс-активирующего звена стресс-системы, вызывая его дискоординацию. При этом, реакция зависит от вида ВЧГ, связанного с патологией и длительностью синдрома. Для пациентов с новообразованиями ЦНС (группа СубТНО и СупраТНО), ликвидация синдрома ВЧГ приводила к повышению

уровня кортизола и КРГ, снижению уровня IL1 и ФНО. У взрослых, пациентов в группе ГГС и ТЧМТ приводила к снижению уровней кортизола и КРГ, повышению уровней IL1 и ФНО.

В группе взрослых пациентов с ТЧМТ в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рис. 7.19) (средние значения $689,2 \pm 307,4$; Me=744,0 (112,0-999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=80,8$, df=4, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=104,2$, df=4, $p<0,001$). Уровень β -эндорфина (рис. 7.19) составил $16,59 \pm 5,14$; Me=14,80 (10,2-32,0) пмоль/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=221,3$, df=5, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=142,1$, df=6, $p<0,001$). Уровень IL4 (рис. 7.19) составил $8,72 \pm 11,77$; Me=5,10 (0,41-52,3) пг/мл с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=119,0$, df=6, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=117,8$, df=6, $p<0,001$).

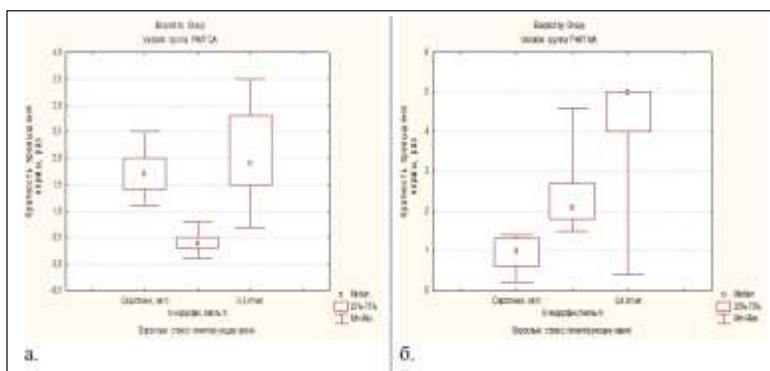


Рис. 7.19. Изменение показателей СЛ-звена стресс-системы у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

В группе детей с ТЧМТ в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении уровня серотонина (рис. 7.20) (средние значения $716,9 \pm 303,4$; Me=747,0 (112,0-999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=22,5$, df=2, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=10,0$, df=2, $p=0,007$). Уровень β -эндорфина составил $15,89 \pm 3,94$; Me=14,8 (10,2-25,0) пмоль/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=100,9$, df=5, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=60,4$, df=5, $p<0,001$). Уровень (рис. 7.20) составил $5,40 \pm 3,62$; Me=4,90 (0,41-15,0) пг/мл с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=43,3$, df=5, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=48,2$, df=6, $p<0,001$).

Таким образом, синдром острой ВЧГ в виде ТЧМТ, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к повышению уровня серотонина (выше нормы, парасимпатикотония), снижению уровня β -эндорфина (ниже нормы), снижением уровня IL4 (выше нормы), то есть дистрессе СЛ-звена.

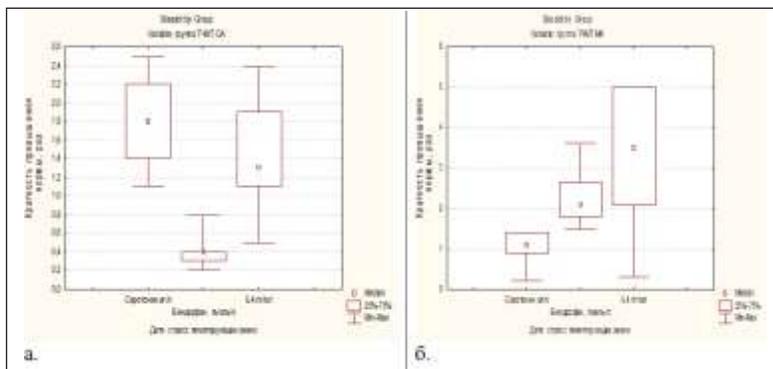


Рис. 7.20. Изменение показателей СЛ-звена стресс-системы у детей с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня серотонина (нормализация показателя, симпатикотония), повышению уровня β-эндорфина (выше нормы), повышению уровня IL4 (выше нормы), то есть к активации СЛ-звена.

Таким образом, препараты для общей анестезии (и их комбинации) влияют в большей мере на активность СЛ-звена стресс-системы и потенцируют изменения в СА-звене после ликвидации ВЧГ. Стандартные комбинации препаратов для общей анестезии в условиях синдрома ВЧГ вызывают снижение уровней IL2, гистамина, β-эндорфина и IL4. Что проявляется дискоординацией равновесия СА- и СЛ-звеньев стресс-системы (с усилением исходных дефицитов).

Использование модифицированных схем анестезии с вегетативной стабилизацией (стресс-лимитирующая анестезия) приводит к ответу стресс-системы, приближенному к «типовому» (группа без ВЧГ), что проявляется повышением уровней IL2, IL1, гистамина, ФНО, β-эндорфина и IL4, нормализацией показателей серотонина (симпатико-парасимпатическое равновесие). Усиливает увеличение уровней кортизола, КРГ и β-эндорфина.

Оценка интраоперационных осложнений и снижение риска их развития. Осложнения, связанные с дисбалансом активности стресс-системы и воздействием препаратов для общей анестезии.

Проведенное исследование позволило оценить интраоперационные осложнения у взрослых и детей с синдромом внутречерепной гипертензии различного генеза, и выявить группу осложнений, которые зависят от дисбаланса стресс-системы (эпизоды изменения глубины анестезии и вегетативной нестабильности). Коррекция данных осложнений, в большей мере, зависит от комбинации препаратов для общей анестезии и опосредовано, от коррекции/поддержания церебральной гемодинамики. Как видно из табл. 7.1 у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов колебаний BIS-индекса. Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа без ВЧГ) (табл. 7.1) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $4,3 \pm 2,9\%$. Значимость различия с группой

СА составил $\phi=2,48$, $p=0,005$, уменьшение абсолютного риска составило 18,3%, ОР развития колебаний BIS-индекса снизился в 5,3 раз, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 6,6 раза при использовании МА.

Для пациентов с ГГС абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса было невозможно оценить в связи с отсутствием таких эпизодов. Для пациентов группы с СубТНО, абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $3,8 \pm 3,7\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,91$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило 18,0%, ОР развития колебаний BIS-индекса снизился в 3,3 раз, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 4,2 раза при использовании МА. Для пациентов группы с СупраТНО (табл. 7.1, абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $2,3 \pm 1,6\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,72$, $p=0,002$, уменьшение абсолютного риска составило 10,2%, ОР развития колебаний BIS-индекса снизился в 5,5 раз, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 6,1 раза при использовании МА.

Таблица 7.1

Расчет риска развития интраоперационных колебаний BIS
в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=31 7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	n=47 2/4,3±2,9 (0,0 – 10,0)	$\phi=2,48$ $p=0,005$	18,3	5,3	29,2	4,4	6,6
ГГС	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	0,8 (0,0 – 10,1)	–	–	–	–	–
СубТНО	n=70 18/25,7±5,2 (15,5 – 36,0)	n=65 5/7,7±3,3 (1,2 – 14,2)	$\phi=2,91$ $p<0,001$	18,0	3,3	34,6	8,3	4,2
СупраТНО	n=80 10/12,5±3,7 (5,3 – 19,7)	n=88 2/2,3±1,6 (0,0 – 5,4)	$\phi=2,72$ $p=0,002$	10,2	5,5	14,3	2,3	6,1
ТЧМТ	n=113 23/20,4±3,8 (12,9 – 27,8)	n=109 7/6,4±2,3 (1,8 – 11,0)	$\phi=3,16$ $p<0,001$	13,9	3,2	25,6	6,9	3,7

Для пациентов с ТЧМТ (табл. 7.1) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $6,4 \pm 2,3\%$.

Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,72$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило 13,9%, ОР развития колебаний BIS-индекса снизился в 3,2 раз, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,7 раза при использовании МА.

Как видно из табл. 7.2, у детей проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов колебаний BIS-индекса. Так, для детей общехирургического профиля (группа без ВЧГ) (табл. 7.2) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой СА составил 2,6%.

Для детей с ГГС (см. табл. 7.2) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса снизился и составил $0,8 \pm 0,8\%$. Значимость различия с группой СА составил 12,1%. Для детей группы с СубТНО, абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $8,7 \pm 4,2\%$. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=2,35$, $p=0,008$, уменьшение абсолютного риска составило 29,8%, ОР развития колебаний BIS-индекса снизился в 4,4 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 6,6 раза при использовании МА. Таким образом, для детей с СубТНО шанс интранаркозных колебаний BIS-индекса составляет 62,5%, при использовании модифицированных технологий интенсивной терапии и анестезии этот риск снижается до 9,5%. Для детей группы с СубТНО (см. табл. 7.2), абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой СА составил 8,4%. Для детей с ТЧМТ (см. табл. 7.2) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $1,7 \pm 1,1\%$. Без значимых различий с группой СА.

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска колебаний BIS-индекса у взрослых пациентов в 4-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп «без ВЧГ», «СубТНО», «СупраТНО» и «ТЧМТ». Для группы «ГГС» не было получено данных.

Таблица 7.2

Расчет риска развития интраоперационных колебаний BIS в группах детей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=24 1/4,2±4,1 (0,0 – 12,2)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	2,6 (0,0 – 11,2)					
ГГС	n=31 4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	n=125 0/0,8±0,8 (0,0 – 2,3)	12,1 (0,2 – 24,0)					
СубТНО	n=13 5/38,5±6,2 (30,0 – 62,9)	n=46 4/8,7±4,2 (0,6 – 16,8)	$\varphi=2,35$ $p=0,008$	29,8	4,4	62,5	9,5	6,6
СупраТНО	n=20 2/10,5±7,0 (0,0 – 24,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	8,4 (0,0 – 22,8)					
ТЧМТ	n=41 1/2,4±2,4 (0,0 – 7,2)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	0,7 (0,0 – 6,5)					

В группах детей, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска колебаний BIS-индекса в 2-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса развития для групп «СубТНО» и «ГГС». Для группы «СупраТНО» получена значимость различий.

Как видно из табл. 7.3, у взрослых пациентов проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов кровоточивости, как проявления вегетативного дисбаланса.

Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа без ВЧГ) (см. табл. 7.3), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $2,1 \pm 2,1\%$. Без достоверного различия с группой СА, ОР развития эпизодов кровоточивости сни-

зился в 1,5 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,5 раза при использовании МА.

Для пациентов с ГГС абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $12,5 \pm 6,8\%$. Без достоверного различия с группой СА, ОР развития эпизодов кровоточивости снизился в 1,5 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,7 раза при использовании МА.

Для пациентов группы с СубТНО (см. табл. 7.3), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $18,5 \pm 4,8\%$. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=3,30$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило 25,8%, ОР развития эпизодов кровоточивости снизился в 2,4 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,5 раза при использовании МА.

Для пациентов группы СупраТНО (см. табл. 7.3), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $1,1 \pm 1,1\%$.

Без достоверного различия с группой СА, уменьшение абсолютного риска составило 3,9%, относительный риск развития эпизодов кровоточивости снизился в 4,4 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 4,6 раза при использовании МА.

Таблица 7.3

Расчет риска развития интраоперационной кровоточивости (как признака вегетативной нестабильности) в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=31 1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	$\varphi=0,30$ $p>0,05$	1,1	1,5	3,3	2,2	1,5
ГГС	n=31 6/19,4±7,1 (5,4 – 33,3)	n=24 3/12,5±6,8 (0,0 – 25,7)	$\varphi=0,69$ $p>0,05$	6,9	1,5	24,0	14,3	1,7
СубТНО	n=70 31/44,3±5,9 (32,6 – 55,9)	n=65 12/18,5±4,8 (9,0 – 27,9)	$\varphi=3,30$ $p<0,001$	25,8	2,4	79,5	22,6	3,5
СупраТНО	n=80 4/5,0±2,4 (0,2 – 9,8)	n=88 1/1,1±1,1 (0,0 – 3,4)	$\varphi=1,54$ $p=0,062$	3,9	4,4	5,3	1,1	4,6
ТЧМТ	n=113 15/13,3±3,2 (7,0 – 19,5)	n=109 5/4,6±2,0 (0,7 – 8,5)	$\varphi=2,34$ $p=0,008$	8,7	2,9	15,3	4,8	3,2

Для пациентов с ТЧМТ абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $4,6 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=2,34$, $p=0,008$, уменьшение абсолютного риска составило 8,7%, ОР развития эпизодов кровоточивости снизился в 2,9 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,2 раза при использовании МА.

Как видно из таблицы 7.4, у детей вегетативная нестабильность с эпизодами кровоточивости – были не характерны, кроме группы СубТНО.

Для детей группы СубТНО (см. табл. 7.4), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой СА составил 28,7%.

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по стабилизации интраоперационного вегетативного равновесия в виде снижения риска развития эпизодов кровоточивости у взрослых пациентов во всех группах. Достоверное снижение абсолютно-

го риска, относительного риска и снижения шанса для групп «СубТНО» и «ТЧМТ» (см. табл. 7.4). Снижение ОР и ОШ для групп «без ВЧГ», «СупраТНО» и «ГГС» (см. табл. 7.4).

У детей же, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска развития эпизодов вегетативной нестабильности в виде кровотоочивости у детей для группы «СубТНО».

Как видно из табл. 7.5, у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов гипертермии – «unspecified fever» – дрожь, лихорадка, гипертермия неуточненного генеза, которая также является проявлением вегетативного дисбаланса. Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа без ВЧГ) (см. табл. 7.5) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $2,1 \pm 2,1\%$.

Значимость различия с группой СА составил $\phi=3,9$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило 30,1%, ОР развития эпизодов гипертермии снизился в 15,2 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 21,9 раз при использовании МА.

Таблица 7.4

Расчет риска развития интраоперационной кровотоочивости в группах детей (как признака вегетативной нестабильности)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	6,8 (0,0 – 18,2)					
ГГС	n=31 1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	n=125 7/5,6±2,1 (1,6 – 9,6)	$\phi=0,58$ $p>0,05$	-2,4	0,6	3,3	5,9	0,6
СубТНО	n=13 4/30,8±12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	28,7 (3,3 – 54,1)					
СупраТНО	n=20 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	3,2 (0,0 – 14,0)					
ТЧМТ	n=41 0/2,3±2,3 (0,0 – 6,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	0,6 (0,0 – 6,2)					

Таблица 7.5

Расчет риска развития интраоперационной гипертермии/дрожания (как признака вегетативной нестабильности) в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=78 0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	$\phi=3,9$ $p<0,001$	30,1	15,2	47,6	2,2	21,9
ГГС	n=55 38/69,1±6,2 (56,9 – 81,3)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 3/12,5±6,8 (0,0 – 25,7)	$\phi=1,78$ $p=0,038$	19,8	2,6	47,6	14,3	3,3

СубТНО	n=135 94/69,6±4,0 (61,9 – 77,4)	n=70 10/14,3±4,2 (6,1 – 22,5)	n=65 9/13,8±4,3 (5,4 – 22,2)	$\phi=0,07$ $p=0,89$	0,4	1,0	16,7	16,1	1,0
СупраТНО	n=168 117/69,6±3,5 (62,7 – 76,6)	n=80 12/15,0±4,0 (7,2 – 22,8)	n=88 12/13,6±3,7 (6,5 – 20,8)	$\phi=0,25$ $p=0,46$	1,4	1,1	17,6	15,8	1,1
ТЧМТ	n=222 153/68,9±3,1 (62,8 – 75,0)	n=113 24/21,2±3,8 (13,7 – 28,8)	n=109 15/13,8±3,3 (7,3 – 20,2)	$\phi=1,47$ $p=0,071$	7,5	1,5	27,0	16,0	1,7

Для пациентов с ГГС (см. табл. 7.5) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил 12,5±6,8%. Значимость различия с группой СА составил $\phi=1,78$, $p=0,038$, уменьшение абсолютного риска составило 19,8%, ОР развития эпизодов гипертермии снизился в 2,6 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,3 раза при использовании МА.

Для пациентов группы с СубТНО (см. табл. 7.5), абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил 13,8±4,3%. Без достоверного различия с группой СА уменьшение абсолютного риска, относительного риска и отношение шансов развития. Также не было выявлено достоверной разницы с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды гипертермии, возможно, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от 14,3 до 16,0%.

Для пациентов группы с СупраТНО (см. табл. 7.5), абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил 13,6±3,7%. Без достоверного различия с группой СА уменьшение абсолютного риска, относительного риска и отношение шансов развития. Также не было выявлено достоверной разницы с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды гипертермии, возможно, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от 14,3 до 16,0%.

Для пациентов с ТЧМТ (см. табл. 7.5) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил 13,8±3,3%. Без достоверного различия с группой СА, уменьшение абсолютного риска составило 7,5%, ОР развития эпизодов гипертермии снизился в 1,5 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,7 раза при использовании МА.

Как видно из табл. 7.6, у детей эпизоды гипертермии («unspecified fever», дрожь, лихорадка, гипертермия неутонченного генеза), с которой связывают неадекватную вегетативную реакцию, выявляется в интраоперационном/интранаркозном периоде чаще, чем у взрослых, демонстрируя лабильность стрессовой системы, что объясняется превалирующей парасимпатической реакцией.

Таблица 7.6

Расчет риска развития интраоперационной гипертермии/дрожания в группах детей (как признака вегетативной нестабильности)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=87 0/1,1±1,1 (0,0 – 3,3)	n=24 4/16,7±7,6 (1,8 – 31,6)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	15,1 (0,0 – 30,3)	–	–	–	–	–

ГГС	n=156 120/76,9±3,4 (70,3 – 83,5)	n=31 3/9,7±5,3 (0,0 – 20,1)	n=125 14/11,2±2,8 (5,7 – 16,7)	$\varphi=0,25$ $p>0,05$	-1,5	0,9	10,7	12,6	0,8
СубТНО	n=59 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	n=13 4/30,8±12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 10/21,7±6,1 (9,8 – 33,7)	$\varphi=0,66$ $p>0,05$	9,0	1,4	44,4	27,8	1,6
СупрТНО	n=55 52/78,8±5,0 (68,9 – 88,7)	n=19 12/63,2±11,1 (41,5 – 84,8)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	61,1 (39,0 – 83,1)	–	–	–	–	–
ТЧМТ	n=97 82/84,5±3,7 (77,3 – 91,7)	n=41 4/9,8±4,6 (0,7 – 18,8)	n=56 12/21,4±5,5 (10,7 – 32,2)	$\varphi=1,59$ $p=0,056$	-11,7	0,5	10,8	27,3	0,4

Так, для детей общехирургического профиля (группа без ВЧГ) (см. табл. 7.6) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $1,5\pm 1,5\%$. Значимость различия с группой СА составила 15,1%. Выявлено, что риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 16,7%, на фоне разработанных технологий он снижается до 1,5%.

Для детей с ГГС (см. табл. 7.6) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составлял $11,2\pm 2,8\%$. Без значимости различия с группой СА. Выявлено, что риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 9,7 – 11,2%, несмотря на используемую терапию.

Для детей группы СубТНО (см. табл. 7.6), абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $21,7\pm 6,1\%$. Без достоверного различия с группой СА, уменьшение абсолютного риска составило 9,9%, относительного риска в 1,4 раза и ОШ развития уменьшилось в 1,6 раза. Дети с СубТНО имеют шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде в 44,4%, на фоне разработанных технологий он снижается до 27,8%, демонстрируя постоянный высокий риск.

Для детей группы с СупраТНО, абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $2,1\pm 2,0\%$. Значимость различия с группой СА составила 61,1%. Выявлено, что риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 63,2%, на фоне разработанных технологий он снижается до 2,1%.

Для детей с ТЧМТ (см. табл. 7.6)) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $21,4\pm 5,5\%$. Без достоверного различия с группой СА, демонстрируя постоянный риск у 9,8-21,4% пациентов.

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по стабилизации интраоперационного вегетативного баланса за счет снижения риска развития эпизодов гипертермии у взрослых пациентов в 3-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп «без ВЧГ» и «ГГС», уменьшение АР, ОР и ОШ для группы «ТЧМТ». Для групп «СубТНО» и «СупраТНО» не было получено изменений от группы сравнения. Не было выявлено достоверной разницы в риске развития эпизодов гипертермии с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды гипертермии, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от 14,3% до 16,0%.

Для групп детей, удалось снизить интраоперационный риск развития вегетативно-го дисбаланса в виде эпизодов гипертермии в 3-х группах. Достоверная значимость различий получена в группе СупраТНО, снижение абсолютного риска, относительного

риска и снижения шанса в группе «СубТНО», что говорило о том, что эпизоды гипертермии, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп детей (возрастная особенность) имеют шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде.

Осложнения, связанные с нарушением церебральной гемодинамики и воздействием технологий инфузионно-трансфузионной терапии.

Группа интраоперационных осложнений, связанных с нарушением церебральной гемодинамики (гемодинамическая нестабильность, повышение/снижение САД, ВЧД, ЦПД) в большей мере зависят от инфузионно-трансфузионной тактики, хирургической коррекции синдрома ВЧГ, и, опосредовано, от активности стресс-системы (за счет поддержания тонуса мозговых сосудов). В данной группе осложнений, более выражены возрастные различия.

Как видно из табл. 7.7, у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, с учетом выявленных нарушений в стресс-системе, привели к стабилизации интранаркозного периода по влиянию на эпизоды гемодинамической нестабильности.

Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа без ВЧГ) (см. табл. 7.7) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составил $2,1 \pm 2,1\%$. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=3,01$, $p<0,001$, ОР развития гемодинамической нестабильности снизился в 10,6 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 13,4 раза при использовании МА.

Таблица 7.7

**Расчет риска развития гемодинамической нестабильности
в группах взрослых пациентов**

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА			при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=31 7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	$\varphi=3,01$ $p<0,001$	10,6	29,2	2,17	13,4
ГГС	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\varphi=2,29$ $p=0,011$	3,9	47,6	9,1	5,2
СубТНО	n=70 17/24,3±5,1 (14,2 – 34,3)	n=65 16/24,6±5,3 (14,1 – 35,1)	$\varphi=0,04$ $p>0,05$	1,0	32,1	32,7	1,0
СупраТНО	n=80 21/26,3±4,9 (16,6 – 35,9)	n=88 15/17,0±4,0 (9,2 – 24,9)	$\varphi=1,45$ $p=0,074$	1,5	35,6	20,6	1,7
ТЧМТ	n=113 20/17,7±3,6 (10,7 – 24,7)	n=109 17/15,6±3,5 (8,8 – 22,4)	$\varphi=0,42$ $p>0,05$	1,1	21,5	18,5	1,2

Для пациентов с ГГС (см. табл. 7.7) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $8,3 \pm 5,6\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,29$, $p=0,011$, ОР развития гемодинамической нестабильности снизился в 3,9 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 5,2 раза при использовании МА. Для пациентов группы с СубТНО (см. табл. 7.7), все предпринятые терапевтические мероприятия не привели к достоверному улучшению, и абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $24,6 \pm 5,3\%$. Без достоверной разницы с группой СА. Поэтому, одним из важных выводов следует сделать о том, что гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития не менее, чем у 30% взрослых, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Для пациентов группы с СупраТНО, также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $17,0 \pm 4,0\%$. Без достоверной разницы с группой СА, хотя ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,7 раза. Что характеризует выполненную задачу исследования. Также, следует помнить о том, что гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития не менее, чем у 20% взрослых, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Для пациентов с ТЧМТ (см. табл. 7.7) также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $15,6 \pm 3,5\%$. Без достоверной разницы с группой СА, хотя ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,2 раза. Что характеризует выполненную задачу исследования. Также, следует помнить о том, что гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития не менее, чем у 18,5% взрослых, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Как видно из табл. 7.8, у детей проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода по влиянию на эпизоды гемодинамической нестабильности.

Таблица 7.8

Расчет риска развития гемодинамической нестабильности в группах детей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=24 3/12,5±6,8 (0,0 – 25,7)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	11,0 (0,0 – 24,5)					
ГГС	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=125 7/5,6±2,1 (1,6 – 9,6)	$\phi=1,74$ $p=0,041$	10,5	2,9	19,2	5,9	3,2
СубТНО	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 5/10,9±4,6 (1,9 – 19,9)	$\phi=1,1$ $p>0,05$	12,2	2,1	30,0	12,2	2,5
СупраТНО	n=20 6/30,0±10,2 (9,9 – 50,1)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	29,5 (8,2 – 50,8)					
ТЧМТ	n=41 5/12,2±5,1 (2,2 – 22,2)	n=56 9/16,1±4,9 (6,5 – 25,7)	$\phi=0,54$ $p>0,05$	-3,9	0,8	13,9	19,1	0,7

Так, для детей общехирургического профиля (группа без ВЧГ) (см. табл. 7.8) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой СА составил 11%.

Для детей с ГГС абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $5,6 \pm 2,1\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=1,74$, $p=0,041$, уменьшение абсолютного риска составило 10,5%, ОР развития гемодинамической нестабильности снизился в 2,9 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,2 раза при использовании МА.

Таким образом, риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с ГГС составляет 19,2%, применение разработанных технологий позволяют снизить шанс развития данного осложнения до 5,9%.

Для детей группы с СубТНО, абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $10,9 \pm 4,6\%$. уменьшение абсолютного риска составило 12,2%, ОР развития гемодинамической нестабильности снизился в 2,1 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 2,5 раза при использовании МА. Таким образом, риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с СубТНО составляет 30,0%, применение разработанных технологий позволяют снизить шанс развития данного осложнения до 12,2%, но, гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Для детей группы с СупраТНО (см. табл. 7.8), абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой СА, составила 29,5. Таким образом, риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с СупраТНО составляет 30,0%, применение разработанных технологий позволяют уменьшить процент развития данного осложнения на 29,5%.

Для детей с ТЧМТ абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $16,1 \pm 4,9\%$. Без достоверной разницы с группой СА, следует помнить о том, что интраоперационная гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития у 13,9 до 19,1% детей, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска гемодинамической нестабильности у взрослых пациентов в 3-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп «без ВЧГ» и «ГГС». Снижение относительного риска и шанса развития для группы «СупраТНО». Недостоверные изменения для групп «СубТНО» и «ТЧМТ».

В группе детей удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска гемодинамической нестабильности в 4-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп «СупраТНО» и «ГГС». Снижение относительного риска и шанса развития для группы «СубТНО». Недостоверные изменения для группы «ТЧМТ».

Как видно из табл. 7.9, у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, не привели к достоверному уменьшению рисков и шансов развития подъема уровня ВЧД в интранаркозном периоде, имея даже тенденцию к ухудшению прогноза при МА для группы СупраТНО, по сравнению с СА ($\phi=2,37$, $p=0,008$), так как это является хирургической прерогативой.

Динамическое интраоперационное наблюдение за уровнем ВЧД выявило, что после хирургической ликвидации ВЧГ, у $12,5 \pm 6,8\%$ пациентов группы ГГС МА интраопе-

рационные значения ВЧД находились в пределах нормы, у 87,5±6,8% превышали норму в 1,2-1,5 раза (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=71,1$, $df=4$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=46,3$, $df=3$, $p<0,001$), у 86,2±4,3% пациентов группы СубТНО МА интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=77,3$, $df=5$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=17,6$, $df=2$, $p<0,001$).

Таблица 7.9

Расчет риска интранаркозного повышенного ВЧД в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОП	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 55/98,2±1,7 (94,9 – 100,0)	n=31 27/87,1±6,0 (75,3 – 98,9)	n=24 21/87,5±6,8 (74,3 – 100,0)	$\phi=0,04$ $p>0,05$	-0,4	1,0	675,0	700,0	1,0
СубТНО	n=135 135/99,3±0,7 (97,8 – 100,0)	n=70 57/81,4±4,6 (72,3 – 90,5)	n=65 56/86,2±4,3 (77,8 – 94,6)	$\phi=0,75$ $p>0,05$	-4,7	0,9	438,5	622,2	0,7
СупраТНО	n=168 158/94,0±1,8 (90,5 – 97,6)	n=80 68/85,0±4,0 (77,2 – 92,8)	n=88 84/95,5±2,2 (91,1 – 99,8)	$\phi=2,37$ $p=0,008$	-10,5	0,9	566,7	2100,0	0,3
ТЧМТ	n=222 222/99,6±0,4 (98,7 – 100,0)	n=113 102/90,3±2,8 (84,8 – 95,7)	n=109 103/94,5±2,2 (90,2 – 98,8)	$\phi=1,20$ $p>0,05$	-4,2	1,0	927,3	1716,7	0,5

У 4,5±2,2% пациентов группы СупраТНО МА интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы, у 81,8±4,1% превышали норму в 1,2-1,5 раза (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=66,4$, $df=3$, $p<0,001$) с достоверной разницей с группой СА (лучше в группе СА: $\chi^2=12,3$, $df=2$, $p<0,001$), у 5,5±2,2% пациентов группы ТЧМТ МА интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы, у 62,4±4,6% было превышено в 1,2-1,5 раза (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=214$, $df=5$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=10,9$, $df=4$, $p=0,008$).

Таким образом, невзирая на высокие риски и шансы интраоперационного повышения ВЧД, модифицированные варианты анестезии и ИТ (МА) приводили к достоверному улучшению показателей интраоперационного ВЧД в группах ГГС, СубТНО и ТЧМТ у взрослых пациентов, с достоверной разницей с группой СА.

Как видно из табл. 7.10, у детей, в отличие от группы взрослых пациентов, получена положительная динамика рисков и шанса интраоперационного подъема ВЧД для групп ГГС МА ($\phi=3,9$, $p<0,001$) и ТЧМТ МА ($\phi=5,3$, $p<0,001$), по сравнению с СА, со снижением относительного риска в 1,2 раза для группы ГГС и 1,4 раза для группы ТЧМТ.

Динамическое интраоперационное наблюдение за уровнем ВЧД выявило, что после хирургической ликвидации ВЧГ, у 14,4±3,1% пациентов группы ГГС МА (см. табл. 7.10) интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=281,8$, $df=5$, $p<0,001$) у 85% отмечалось повышение в 1,2-2,0 раза, без разницы с группой СА, у 9,5±4,5% пациентов группы СубТНО МА

интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=93,2$, $df=5$, $p<0,001$) с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=14,8$, $df=2$, $p<0,001$), у 10,9±4,6% пациентов группы СупраТНО МА интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=65,9$, $df=3$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=7,9$, $df=2$, $p=0,003$).

Таблица 7.10

Расчет риска интранаркозного повышенного ВЧД в группах детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–	–					
ГГС	n=156 156/99,4±0,6 (98,1 – 100,0)	n=31 31/97,0±29 (91,2 – 100,0)	n=125 107/85,6±3,1 (79,4 – 91,8)	$\phi=3,9$ $p<0,001$	14,4	1,2			
СубТНО	n=59 59/98,4±1,6 (95,2 – 100,0)	n=13 11/84,6±10,0 (65,0 – 100,0)	n=46 38/82,6±5,6 (71,7 – 93,6)	$\phi=0,17$ $p>0,05$	2,0	1,0	550,0	475,0	1,2
СупраТНО	n=66 63/95,5±2,6 (90,4 – 100,0)	n=20 18/90,0±6,7 (76,9 – 100,0)	n=46 41/89,1±4,6 (80,1 – 98,1)	$\phi=0,11$ $p>0,05$	0,9	1,0	900,0	820,0	1,1
ТЧМТ	n=97 87/89,7±3,1 (83,6 – 95,7)	n=41 41/97,7±2,3 (93,2 – 100,0)	n=56 41/73,2±5,9 (61,6 – 84,8)	$\phi=5,3$ $p<0,001$	26,8	1,4			

У 16,7±5,1% группы ТЧМТ МА интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=92,8$, $df=6$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=18,0$, $df=4$, $p<0,001$).

Таким образом, невзирая на высокие риски и шансы интраоперационного повышения ВЧД, модифицированные варианты анестезии и ИТ (МА) приводили к улучшению показателей ВЧД по сравнению с предоперационными данными в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, интраоперационного достоверного отличия с группами СА для групп СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ у детей.

В таблице 7.11 представлены данные, которые демонстрировали сразу несколько процессов, характерных для взрослых пациентов. Во-первых, риск развития интранаркозных ишемических нарушений в ЦНС на фоне высоких показателей ВЧД, во-вторых, адекватность выбранных режимов инфузионной терапии.

У взрослых пациентов группы без ВЧГ (см. табл. 7.11) снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов снижения САД составил 2,1±2,1%.

У 74,5±6,4% пациентов группы МА САД находился в пределах нормальных показателей, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=19,4$, $df=2$, $p<0,001$). Значимость различия с группой СА составил $\phi=3,9$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило 30,1%, ОР развития эпизодов снижения САД снизился в 15,2 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 21,9 раза при использовании МА. Для взрослых пациентов группы ГГС (см. табл. 7.11) интранаркозного снижения САД от нормы, не было выявлено (средние значения составляли 107,0±15,0; Me=107,0 мм рт. ст.). У 37,5±9,9% пациентов группы МА САД находился в пределах нормальных показателей, у 62,5±9,9% превышал показатель в 1,2-1,5 раза, с достоверным увели-

чением от предоперационных данных ($\chi^2=9,6$, $df=1$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для взрослых пациентов группы СубТНО интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,5\pm 1,5\%$.

Таблица 7.11

Расчет риска интранаркозного снижения САД в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА-МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	$\phi=3,9$ $p<0,001$	30,1	15,2	47,6	2,2	21,9
ГГС	–	–	–						
СубТНО	n=135 35/25,9±3,8 (18,5 – 33,3)	n=70 10/14,3±4,2 (6,1 – 22,5)	n=65 1/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	$\phi=3,1$ $p<0,001$	12,7	9,3	16,7	1,6	10,7
СупраТНО	n=168 32/19,0±3,0 (13,1 – 25,0)	n=80 0/1,2±1,2 (0,0 – 3,6)	n=88 15/17,0±4,0 (9,2 – 24,9)	15,8 (7,6 – 24,0)	–	–	–	–	–
ТЧМТ	n=222 200/90,1±2,0 (86,2 – 94,0)	n=113 30/26,5±4,2 (18,4 – 34,7)	n=109 14/12,8±3,2 (6,6 – 19,1)	$\phi=2,6$ $p=0,003$	13,7	2,1	36,1	14,7	2,5

Значимость различия с группой СА составил $\phi=3,1$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило 12,7%, ОР развития эпизодов снижения САД снизился в 9,3 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 10,7 раза при использовании МА (средние значения составляли $103,8\pm 13,2$; $Me=100,0$ мм рт. ст.). У $33,8\pm 5,9\%$ пациентов группы МА САД находился в пределах нормальных показателей, у $64,6\pm 5,9\%$ превышал показатель в 1,2-1,5 раза, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=66,9$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА в сторону увеличения САД ($\chi^2=41,3$, $df=3$, $p<0,001$). Для взрослых пациентов группы СупраТНО интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $17,0\pm 4,5\%$. Значимость различия с группой СА составил 15,8, что говорило о риске развития интранаркозного снижения САД при использовании МА.

Хотя $73,9\pm 4,7\%$ пациентов находились в пределах нормальных показателей (средние значения составляли $113,4\pm 18,7$; $Me=110,0$ мм рт. ст.) с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=10,2$, $df=3$, $p=0,021$), но достоверно ниже, чем в группе СА ($\chi^2=38,1$, $df=3$, $p<0,001$).

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (см. табл. 7.11) интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $12,8\pm 3,2\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,6$, $p=0,003$, уменьшение абсолютного риска составило 13,7%, ОР развития эпизодов снижения САД снизился в 2,1 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 2,5 раза при использовании МА (средние значения составляли $75,0\pm 25,0$; $Me=73,0$ мм рт. ст.). У $68,8\pm 4,4\%$ пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=209,9$, $df=4$, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=19,6$, $df=4$, $p<0,001$).

Таким образом, разработанные методики коррекции ВЧГ, инфузионной терапии и модифицированной анестезии позволили достичь достоверного улучшения показателей САД, по сравнению с предоперационными данными у взрослых в группах без ВЧГ, ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, с достоверной разницей с группой СА для групп без ВЧГ, СубТНО и ТЧМТ. Вероятность достижения гипердинамического типа гемодинамики (риск повышения САД интраоперационно, при МА достоверно выше для групп без ВЧГ ($\phi=2,36$, $p=0,008$) и СубТНО ($\phi=2,6$, $p<0,001$), и достоверно ниже для СупраТНО ($\phi=6,3$, $p<0,001$).

В табл. 7.12 представлены данные, которые демонстрировали сразу несколько процессов, характерных для интранаркозного периода у детей. Во-первых, риск развития интранаркозных ишемических нарушений в ЦНС, во-вторых, адекватность выбранных режимов инфузионной терапии.

У детей группы без ВЧГ снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов снижения САД составил $1,5\pm 1,5\%$. Значимость различия с группой СА составила 2,7%.

Для детей группы ГГС (см. табл. 7.12) абсолютный риск интранаркозного снижения САД от нормы составил $8,0\pm 2,4\%$.

Значимость различия с группой СА составила $\phi=1,26$, уменьшение абсолютного риска составило 8,1%, ОР развития эпизодов снижения САД снизился в 2,0 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 2,2 раза при использовании МА. Показатели в данной группе отличались от показателей у взрослых с ГГС, в связи с выявленным риском развития интраоперационной гипотонии у 19,2%, который достоверно снижался на фоне разработанных методик ИТ до 8,7% (метод коррекции повышенного ВЧД). У $76,0\pm 3,8\%$ пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=140,9$, $df=4$, $p<0,001$), у $16,0\pm 3,3\%$ отмечалось увеличение САД до 1,2-1,5 от нормы, без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы СубТНО интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составлял $4,3\pm 3,0\%$. Значимость различия с группой СА составлял $\phi=2,41$, $p=0,006$, уменьшение абсолютного риска составило 26,4%, ОР развития эпизодов снижения САД снизился в 7,1 раза, ОШ развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 9,8 раза при использовании МА.

Таблица 7.12

Расчет риска интранаркозного снижения САД в группах детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА-МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=87 0/1,1±1,1 (0,0 – 3,3)	n=24 1/4,2±4,1 (0,0 – 12,2)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	2,6 (0,0 – 11,2)					
ГГС	n=156 108/69,2±3,7 (62,0 – 76,5)	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=125 10/8,0±2,4 (3,2 – 12,8)	$\phi=1,26$ $p>0,05$	8,1	2,0	19,2	8,7	2,2
СубТНО	n=59 47/79,7±5,2 (69,4 – 89,9)	n=13 4/30,8±12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\phi=2,41$ $p=0,006$	26,4	7,1	44,4	4,5	9,8
СупраТНО	n=66 25/37,9±6,0 (26,2 – 49,6)	n=20 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	4,9 (0,0 – 13,3)					
ТЧМТ	n=97 35/36,1±4,9 (26,5 – 45,6)	n=41 0/2,3±2,3 (0,0 – 6,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	2,3 (0,0 – 6,2)					

Риск развития интраоперационной гипотонии составляет 44,4%, который достоверно снижался на фоне разработанных методик ИТ до 4,5% (метод коррекции повышенного ВЧД). У 47,8±7,4% пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=62,1$, $df=4$, $p<0,001$), у 43,5±7,3% отмечалось увеличение САД до 1,2-1,5 от нормы, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=11,5$, $df=3$, $p<0,001$).

Для детей группы СупраТНО (см. табл. 7.12) интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 2,1±2,0%. Значимость различия с группой СА составил 3,2%. У 87,0±5,0% пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=23,7$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ТЧМТ (см. табл. 7.12) интранаркозное снижение САД благодаря проводимой предоперационной подготовке, было не характерно. У 71,4±6,0% пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=34,2$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, разработанные методики коррекции ВЧГ, инфузионной терапии и модифицированной анестезии позволили достичь достоверного улучшения показателей САД, по сравнению с предоперационными данными у детей в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, с достоверной разницей с группой СА для группы СубТНО. Вероятность достижения гипердинамического типа гемодинамики (риск повышения САД интраоперационно, см. приложение Д, таблица Д14) при МА достоверно выше для групп СубТНО ($\phi=3,1$, $p<0,001$) и ТЧМТ ($\phi=1,67$, $p=0,047$).

В табл. 7.13 представлены данные, которые демонстрировали риск интраоперационного снижения ЦПД у взрослых пациентов, что говорило о возможных рисках ишемических поражений головного мозга.

Таблица 7.13

Расчет риска интранаркозного снижения ЦПД в группах взрослых пациентов (риск ишемических нарушений ЦНС)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА-МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 50/90,9±3,9 (83,3 – 98,5)	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=24 5/20,8±8,3 (4,6 – 37,1)	$\phi=0,45$ $p>0,05$	-4,7	0,8	19,2	26,3	0,7
СубТНО	n=135 130/96,3±1,6 (93,1 – 99,5)	n=70 5/7,1±3,1 (1,1 – 13,2)	n=65 5/7,7±3,3 (1,2 – 14,2)	$\phi=0,12$ $p>0,05$	-0,5	0,9	7,7	8,3	0,9
СупраТНО	n=168 73/43,5±3,8 (36,0 – 50,9)	n=80 5/6,3±2,7 (0,9 – 11,6)	n=88 1/1,1±1,1 (0,0 – 3,4)	$\phi=1,89$ $p=0,029$	5,1	5,5	6,7	1,1	5,8
ТЧМТ	n=222 211/95,0±1,5 (92,2 – 97,9)	n=113 20/17,7±3,6 (10,7 – 24,7)	n=109 5/4,6±2,0 (0,7 – 8,5)	$\phi=3,3$ $p<0,001$	13,1	3,9	21,5	4,8	4,5

Для взрослых пациентов группы ГГС интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $20,8 \pm 8,3\%$. Что достоверно отличалось от предоперационных данных и не различалось с группой СА (средние значения составляли $65,6 \pm 9,1$; $Me=65,0$ мм рт. ст.). Полученные данные говорили о сохраняющемся высоком риске развития ишемических нарушений головного мозга, невзирая на предпринятые меры и характеризовали постоянный риск для данной группы пациентов.

У $83,9 \pm 6,6\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=40,8$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для взрослых пациентов группы СубТНО (см. табл. 7.13) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $7,7 \pm 3,3\%$. Без достоверного различия с группой СА, но достоверно отличавшегося от предоперационных данных, и показывало, что риск события интранаркозной ишемии головного мозга при использовании МА и при стандартной анестезии (СА) минимален (средние значения составляли $53,7 \pm 9,2$; $Me=54,0$ мм рт. ст.).

У $78,6 \pm 4,9\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=157,9$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (см. табл. 7.13) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,1 \pm 1,1\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=1,89$, $p=0,029$.

Уменьшение абсолютного риска составило $5,1\%$, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в $5,5$ раз, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в $5,8$ раз при использовании МА (средние значения составляли $85,3 \pm 5,1$; $Me=85,0$ мм рт. ст.). Что говорило о достигнутой задаче исследования в данной группе пациентов. У $87,5 \pm 3,7\%$ пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=53,5$, $df=2$, $p<0,001$), но достоверно ниже, чем в группе СА ($\chi^2=5,99$, $df=2$, $p=0,005$).

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $4,6 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=3,3$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило $13,1\%$, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в $3,9$ раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в $4,5$ раза при использовании МА. Что говорило о достигнутой задаче исследования в данной группе пациентов (средние значения составляли $30,5 \pm 8,2$; $Me=30,0$ мм рт. ст.). У $66,4 \pm 4,4\%$ пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=265,0$, $df=3$, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=14,3$, $df=2$, $p<0,001$).

Таким образом, на фоне хирургической коррекции ВЧГ, инфузионной терапии, терапии ВЧГ и модификации анестезии, повышение показателей ЦПД, по сравнению с предоперационными данными, у взрослых выявлено в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. С достоверным улучшением показателей по сравнению с группой СА для группы ТЧМТ. Вероятность развития отека мозга в интраоперационном периоде (риск повышения ЦПД) при МА достоверно ниже для групп ТЧМТ ($\phi=1,77$, $p=0,038$) и СубТНО ($\phi=2,45$, $p=0,006$).

В табл. 7.14 представлены данные, которые демонстрировали риск интраоперационного снижения ЦПД у детей, что говорило о возможных рисках ишемических поражений головного мозга.

Для детей группы ГГС интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $12,8 \pm 3,0\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=4,7$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило $42,0\%$, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в $4,3$ раз, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в $8,3$ раз при использовании МА. Полученные данные говорили о высоком риске развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей с ГГС, с шансом развития при стандартных методах терапии $121,4\%$ и характеризовали постоянный риск для данной группы пациентов, на фоне проведенных модификаций в интенсивной терапии и анестезии, этот риск снизился до $14,7\%$.

Таблица 7.14

Расчет риска интранаркозного снижения ЦПД в группах детей (риск ишемии ЦНС)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=156 150/96,2±1,5 (93,1 – 99,2)	n=31 17/54,8±8,9 (37,3 – 72,4)	n=125 16/12,8±3,0 (6,9 – 18,7)	$\phi=4,7$ $p<0,001$	42,0	4,3	121,4	14,7	8,3
СубТНО	n=59 56/94,9±2,9 (89,3 – 100,0)	n=13 5/38,5±13,2 (12,0 – 64,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\phi=2,92$ $p<0,001$	34,1	8,8	62,5	4,5	13,8
СупраТНО	n=66 34/51,5±6,2 (39,5 – 63,6)	n=20 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	2,9 (0,0 – 13,3)					
ТЧМТ	n=97 85/87,6±3,3 (81,1 – 94,2)	n=41 0/2,3±2,3 (0,0 – 6,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	0,6 (0,0 – 6,2)					

У $92,0 \pm 2,4\%$ пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=228,4$, $df=3$, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=17,2$, $df=2$, $p<0,001$).

Для детей группы СубТНО (см. табл. 7.14) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $4,3 \pm 3,0\%$.

Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,92$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило $34,1\%$, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в $8,8$ раз, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в $13,8$ раза при использовании МА. Полученные данные говорили о высоком риске развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей с СубТНО, с шансом развития при стандартных методах терапии $62,5\%$ и характеризовали постоянный риск для данной группы пациентов.

На фоне проведенных модификаций в интенсивной терапии и анестезии, этот риск снизился до $4,5\%$. У $87,0 \pm 5,0\%$ пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=86,2$, $df=3$, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=7,4$, $df=2$, $p=0,022$).

Для детей группы СупраТНО интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой СА составило $2,9\%$. У $97,9 \pm 2,0\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД

находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=40,1$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ТЧМТ интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,7\pm 1,7\%$. Значимость различия с группой СА $0,6\%$. У $96,4\pm 2,5\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=136,3$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, на фоне хирургической коррекции ВЧГ, инфузионной терапии, терапии ВЧГ и модификации анестезии, повышение показателей ЦПД, по сравнению с предоперационными данными, у детей выявлено в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. С достоверным улучшением показателей по сравнению с группой СА для группы ГГС и СубТНО. Вероятность развития отека мозга в интраоперационном периоде (риск повышения ЦПД) (см. приложение Д, таблица Д18) при МА достоверно выше для групп ГГС (ЗР 13), СупраТНО ($\varphi=2,41$, $p=0,006$) и ТЧМТ ($\varphi=3,2$, $p<0,001$).

Таким образом, применение разработанных схем анестезиологического обеспечения и методик периоперационной интенсивной терапии привело к повышению качества проводимого анестезиологического обеспечения (адекватности) у пациентов, за счет снижения риска интраоперационных осложнений при модифицированных методиках (МА), по сравнению со стандартной анестезией (СА).

Однако, было ряд групп и показателей, на которые не было возможности оказать влияние, что определяло их как постоянные риски для конкретной патологии и возраста. Такими пациентами и показателями являлись:

- для детей с общехирургической патологией риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет $16,7\%$;

- для взрослых пациентов с ГГС: пациенты имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от $14,3$ до $16,0\%$; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения; интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $20,8\pm 8,3\%$, что говорило о сохраняющемся высоком риске развития ишемических нарушений головного мозга (без отличия от группы СА);

- для детей с ГГС: пациенты имеют шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде от $9,7$ до $11,2\%$; полученные данные говорили о высоком риске развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей с ГГС, с шансом развития при стандартных методах терапии $121,4\%$;

- для пациентов группы с СубТНО абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $24,6\pm 5,3\%$, без достоверной разницы с группой СА; абсолютный риск развития эпизодов вегетативной нестабильности составлял $13,8\pm 4,3\%$. Без достоверного различия с группой СА УАР, ОР и ОШ развития. Также не было выявлено достоверной разницы с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды вегетативной нестабильности, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений, и имеют шанс развития в интранаркозном периоде от $14,3\%$ до $16,0\%$; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения.

- для детей группы с СубТНО: риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с СубТНО составляет $30,0\%$; дети имеют шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде у $44,4\%$, демон-

стрируя постоянный высокий риск; высокий риск развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей, с шансом развития при стандартных методах терапии 62,5%;

- для пациентов группы с СупраТНО, также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $17,0 \pm 4,0\%$ с риском развития не менее, чем у 20% взрослых; пациенты имеют шанс развития вегетативной нестабильности в интранаркозном периоде от 14,3% до 16,0%; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения.

- для детей группы с СупраТНО: риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 63,2%.

- для пациентов с ТЧМТ также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $15,6 \pm 3,5\%$. Без достоверной разницы с группой СА с риском развития не менее, чем у 18,5% взрослых; пациенты имеют шанс развития вегетативной нестабильности в интранаркозном периоде от 14,3% до 16,0%; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения.

- для детей с ТЧМТ интраоперационная гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития у 13,9% до 19,1% детей; шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде от 9,8-21,4% пациентов.

Оценка риска послеоперационных осложнений и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии

Оценка риска послеоперационных нарушений мозговой гемодинамики, когнитивных расстройств, неврологического дефицита и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии.

Послеоперационный период, как правило, является продолжением наркоза/операции и характеризует собой, насколько изменились предоперационные показатели. Благодаря внедрению методик периоперационной терапии повышенного внутричерепного давления и коррекции анестезиологического обеспечения, исходя из идеи отом, что препараты для анестезии влияют больше, чем просто на «наркоз», удалось получить изменения в группах, связанные не только с оперативной техникой.

У взрослых пациентов группы ГГС в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $91,7 \pm 5,6\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=79,2$, $df=4$, $p<0,001$) и у $87,1 \pm 6,0\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=86,0$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами.

У взрослых пациентов группы СубТНО в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $86,2 \pm 4,3\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=178,3$, $df=6$, $p<0,001$) и у $60,0 \pm 5,9\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=162,2$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=11,9$, $df=2$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск как снижения ВЧД ($\phi=2,00$, $p=0,023$), так и повышения ВЧД ($\phi=2,66$, $p=0,003$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У взрослых пациентов группы СупраТНО в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $81,8 \pm 4,1\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=174,4$, $df=4$, $p<0,001$) и у $70,8 \pm 4,0\%$ при СА (достоверно ниже, чем до опера-

ции $\chi^2=182,9$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА, в которой также достоверно выше риск как снижения ВЧД ($\phi=2,37$, $p=0,007$), так и повышения ВЧД ($\phi=2,07$, $p=0,019$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У взрослых пациентов группы ТЧМТ в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $62,4\pm 4,6\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=192,8$, $df=6$, $p<0,001$) и только у $3,9\pm 1,9\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=146,2$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=94,5$, $df=4$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск повышения ВЧД ($\phi=8,4$, $p<0,001$) на этапах раннего послеоперационного периода.

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ привела к достоверному снижению уровня ВЧГ во всех группах исследования у взрослых, выявив преимущества разработанных методик анестезии и ИТ для групп СубТНО (МА), СупраТНО (МА) и ТЧМТ (МА).

У детей группы ГГС в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $82,4\pm 3,4\%$ при МА (достоверно ниже чем до операции $\chi^2=281,0$, $df=6$, $p<0,001$) и $74,2\pm 7,9\%$ при СА (достоверно ниже чем до операции $\chi^2=181,0$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=14,4$, $df=2$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск снижения ВЧД ($\phi=7,9$, $p<0,001$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У детей группы СубТНО в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $82,6\pm 5,6\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=94$, $df=6$, $p<0,001$) и $53,8\pm 13,8\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=61,2$, $df=6$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА, в которой достоверно выше риск снижения ВЧД ($\phi=1,84$, $p=0,033$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У детей группы СупраТНО в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $10,9\pm 4,6\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=74,9$, $df=4$, $p<0,001$, но повышен до 1,2-1,5 норм у $89,1\pm 4,6\%$) и у $78,9\pm 9,4\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=30,4$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой уровень ВЧД меньше ($\chi^2=33,3$, $df=2$, $p<0,001$), при этом в группе СА (дети) выше риск снижения ВЧД (ЗР 7,9), но ниже риск повышения ВЧД ($\phi=6,3$, $p<0,001$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У детей группы ТЧМТ в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $39,3\pm 6,5\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=101,3$, $df=6$, $p<0,001$). При СА у 89% детей отмечалось повышение ВЧД до 1,2-2,0 норм (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=97,5$, $df=6$, $p<0,001$). В группе МА отмечена достоверная разница с группой СА ($\chi^2=39,1$, $df=3$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск повышения ВЧД ($\phi=6,4$, $p<0,001$), в группе МА выше риск снижения ВЧД ($\phi=2,2$, $p=0,014$) на этапах раннего послеоперационного периода.

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ привела к достоверному снижению уровня ВЧГ во всех группах исследования у детей, выявив преимущества разработанных методик анестезии и ИТ для групп ГГС (МА) и ТЧМТ (МА).

Повышение уровня САД у взрослых в послеоперационном периоде, с оценкой по гипердинамическому типу кровообращения выявлено при МА у $20,8\pm 8,3\%$ группы ГГС (без разницы с группой СА), у $15,4\pm 4,5\%$ группы СубТНО (без разницы с группой СА), у $10,5\pm 4,0\%$ группы СупраТНО (с достоверной разницей с группой СА, в сторону нормализации показателей $\chi^2=8,2$, $df=3$, $p=0,031$) и у $18,3\pm 3,7\%$ группы ТЧМТ (с достоверной разницей с группой СА, в которой у $31,0\pm 4,3\%$ отмечено снижение САД до 0,7-0,8 норм, $\chi^2=24,9$, $df=3$, $p<0,001$). С достоверным снижением риска снижения САД для группы ТЧМТ (МА) ($\phi=4,7$, $p<0,001$) и повышением риска послеоперационного подъема САД для группы СупраТНО (СА) ($\phi=2,77$, $p=0,002$).

В группах детей отмечена нормализация показателей гемодинамики при МА, что проявлялось уровнем САД в пределах нормы у 85,6±3,1% группы ГГС (с достоверной разницей с группой СА, в которой у 31,0±8,6% отмечено снижение САД до 0,7-0,8 норм, $\chi^2=16,1$, $df=2$, $p<0,001$), у 84,8±5,3% группы СубТНО (без разницы с группой СА), у 97,9±2,0% группы СупраТНО (с достоверной разницей с группой СА, в которой выявлено увеличение показателей у 26,3±10,1% до 1,2-1,5 норм, $\chi^2=25,3$, $df=2$, $p<0,001$) и у 89,3±4,1% группы ТЧМТ (без разницы с группой СА). С достоверным снижением риска снижения САД для группы детей ГГС (МА) ($\phi=3,3$, $p<0,001$), СубТНО ($\phi=1,85$, $p=0,032$) и СупраТНО (ЗР 8,9) и повышением риска послеоперационного подъема САД для группы СупраТНО (СА) (ЗР 24,2) и ТЧМТ (СА) ($\phi=2,39$, $p=0,006$).

Итогом проводимого исследования является выявление риска развития послеоперационных осложнений, в данном случае снижения с развитием вторичных ишемических нарушений головного мозга, и разработки методик коррекции выявленных нарушений с оценкой их эффективности.

Для взрослых пациентов группы ГГС (см. табл. 7.15) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 8,3±5,6%. Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,03$, $p=0,021$. Уменьшение абсолютного риска составило 20,7%, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 3,5 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 4,5 раза при использовании МА. Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с ГГС составляет 40,9%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. ЦПД в пределах нормы определялось у 83,3±7,6% пациентов ГГС (МА) (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=51,3$, $p<0,001$) без достоверной разницы с группой СА, хотя у 29,0±8,2% пациентов выявлено снижение до 0,7-0,8 норм.

Для взрослых пациентов группы СубТНО (см. табл. 7.15) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 1,5±1,5%. Значимость различия с группой СА составил $\phi=6,3$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило 37,0%, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 25,1 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 40,2 раза при использовании МА. Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с СубТНО составляет 62,8%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СубТНО МА находился у 96,9±2,1% (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=174,0$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой 38,5% пациентов имели послеоперационное снижение ЦПД до 0,3-0,8 норм ($\chi^2=37,5$, $p<0,001$).

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (см. табл. 7.15) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 4,5±2,2%. Значимость различия с группой СА составил $\phi=1,9$, $p=0,028$.

Таблица 7.15

Расчет развития риска послеоперационного снижения ЦПД у взрослых пациентов (риск развития ишемии головного мозга)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				При СА	При МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 50/90,9±3,9 (83,3 – 98,5)	n=31 9/29,0±8,2 (13,1 – 45,0)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\phi=2,03$ $p=0,021$	20,7	3,5	40,9	9,1	4,5
СубТНО	n=135 130/96,3±1,6 (93,1 – 99,5)	n=70 27/38,6±5,8 (27,2 – 50,0)	n=65 1/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	$\phi=6,3$ $p<0,001$	37,0	25,1	62,8	1,6	40,2

СупраТНО	n=168 73/43,5±3,8 (36,0 – 50,9)	n=80 10/12,5±3,7 (5,3 – 19,7)	n=88 4/4,5±2,2 (0,2 – 8,9)	$\varphi=1,90$ $p=0,028$	8,0	2,8	14,3	4,8	3,0
ТЧМТ	n=222 211/95,0±1,5 (92,2 – 97,9)	n=113 13/11,5±3,0 (5,6 – 17,4)	n=109 4/3,7±1,8 (0,1 – 7,2)	$\varphi=2,28$ $p=0,011$	7,8	3,1	13,0	3,8	3,4

Уменьшение абсолютного риска составило 8,0%, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 2,8 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 3,0 раза при использовании МА.

Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с СупраТНО составляет 14,3%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СупраТНО МА находился у 90,9±3,1% (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=42,6$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (см. табл. 7.15)) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 3,7±1,8%. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=2,28$, $p=0,011$. Уменьшение абсолютного риска составило 7,8%, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 3,1 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 3,4 раза при использовании МА. Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с ТЧМТ составляет 13,0%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов ТЧМТ МА находился у 87,2±3,2% (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=269,1$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ГГС (см. табл. 7.16) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 6,4±2,2%. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=2,39$, $p=0,007$. Уменьшение абсолютного риска составило 16,2%, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 3,5 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 4,3 раза при использовании МА. Шанс развития вторичных ишемических нарушений у детей с ГГС составляет 29,2%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 6,8%. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов ГГС МА находился у 92,0±2,4% (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=228,4$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой 22,6±7,5% пациентов имели послеоперационное снижение ЦПД до 0,7-0,8 норм ($\chi^2=17,2$, $df=2$, $p<0,001$).

Для детей группы СубТНО (см. табл. 7.16) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 4,3±3,0%.

Таблица 7.16

Расчет развития риска послеоперационного снижения ЦПД у детей
(риск развития ишемии головного мозга)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=156 150/96,2±1,5 (93,1 – 99,2)	n=31 7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	n=125 8/6,4±2,2 (2,1 – 10,7)	$\varphi=2,39$ $p=0,007$	16,2	3,5	29,2	6,8	4,3
СубТНО	n=59 56/94,9±2,9 (89,3 – 100,0)	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=1,85$ $p=0,032$	18,7	5,3	30,0	4,5	6,6

СупраТНО	n=66 34/51,5±6,2 (39,5 – 63,6)	n=19 0/4,8±4,5 (0,0 – 13,7)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	2,7 (0,0 – 12,4)					
ТЧМТ	n=97 85/87,6±3,3 (81,1 – 94,2)	n=41 2/4,9±3,4 (0,0 – 11,5)	n=56 2/3,6±2,5 (0,0 – 8,4)	$\phi=0,32$ $p>0,05$	1,3	1,4	5,1	3,7	1,4

Значимость различия с группой СА составил $\phi=1,85$, $p=0,032$. Уменьшение абсолютного риска составило 18,7%, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 5,3 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 6,6 раза при использовании МА. Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с СубТНО составляет 30,0%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 4,5%. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СубТНО МА находился у $87,0\pm5,0\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=86,2$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой $23,1\pm11,7\%$ пациентов имели послеоперационное снижение ЦПД до 0,7-0,8 норм ($\chi^2=7,4$, $df=2$, $p=0,022$).

Для детей группы СупраТНО (см. табл. 7.16) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $2,1\pm2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА) составил 2,7%. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СупраТНО МА находился у $97,9\pm2,0\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=17,3$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ТЧМТ послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $3,6\pm2,5\%$. Без значимых различий с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 1,3%, ОР развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 1,4 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 1,4 раза при использовании МА. Шанс развития вторичных ишемических нарушений у детей с ТЧМТ составляет 5,1%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 3,7%. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов ТЧМТ МА находился у $96,4\pm2,5\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=136,3$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, проведенная хирургическая коррекция ВЧГ приводила к достоверному улучшению показателей ЦПД у взрослых и детей всех групп исследования. Достоверное улучшение показателей ЦПД на фоне разработанных методов анестезии и ИТ привели к достоверному улучшению в группах СубТНО взрослые и ГГС и СубТНО дети. При стандартных методиках анестезии и интенсивной терапии (группа СА) риск развития послеоперационных ишемических нарушений головного мозга составляет: у взрослых от 11 до 38% для всех нозологических групп, у детей до 23% для групп ГГС и СубТНО.

Применение модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии (группа МА) позволили снизить риски развития ишемии головного мозга: у взрослых от 1,5 до 8% для всех нозологических групп, у детей до 4,3-6,4% для групп СубТНО и ГГС.

Для взрослых пациентов группы ГГС (см. табл. 7.17) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $8,3\pm5,6\%$. Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) составляет от 6,9 до 9,1% (без разницы от используемых методик терапии).

Для взрослых пациентов группы СубТНО послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,5\pm1,5\%$. Значимость различия с группой СА составил $\phi=2,56$, $p=0,004$. Уменьшение абсолютного риска составило 9,9%, ОР развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 7,4 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 8,3 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском

послеоперационного кровотечения) у пациентов с СубТНО составляет 12,9%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения.

Для взрослых пациентов группы СупраТНО послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $4,5 \pm 2,2\%$. Без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 1,7%, ОР развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 1,4 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 1,4 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у пациентов с СупраТНО составляет 6,7%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения.

Таблица 7.17

Расчет развития риска послеоперационного повышения ЦПД у взрослых пациентов (риск развития отека головного мозга, п/о гематомы)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	–	n=31 2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\varphi=0,27$ $p>0,05$	-1,9	0,8	6,9	9,1	0,8
СубТНО	–	n=70 8/11,4±3,8 (4,0 – 18,9)	n=65 1/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	$\varphi=2,56$ $p=0,004$	9,9	7,4	12,9	1,6	8,3
СупраТНО	n=168 8/4,8±1,6 (1,5 – 8,0)	n=80 5/6,3±2,7 (0,9 – 11,6)	n=88 4/4,5±2,2 (0,2 – 8,9)	$\varphi=0,49$ $p>0,05$	1,7	1,4	6,7	4,8	1,4
ТЧМТ	–	n=113 15/13,3±3,2 (7,0 – 19,5)	n=109 10/9,2±2,8 (3,8 – 14,6)	$\varphi=0,97$ $p>0,05$	4,1	1,4	15,3	10,1	1,5

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (см. табл. 7.17) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $9,2 \pm 2,8\%$. Без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 4,1%, ОР развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 1,4 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 1,5 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у пациентов с СупраТНО составляет 15,3%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения.

Для детей группы ГГС (см. табл. 7.18) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,6 \pm 1,1\%$. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=2,4$, $p=0,007$. Уменьшение абсолютного риска составило 11,3%, ОР развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 8,1 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 9,1 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у детей с ГГС составляет 14,8%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 1,6%.

Для детей группы СубТНО (см. табл. 7.18) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $8,7 \pm 4,2\%$. Значимость различия с группой СА составил $\varphi=1,28$, $p=0,010$. Уменьшение абсолютного риска со-

ставило 14,4%, ОР развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 2,7 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 3,2 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у детей с СубТНО составляет 30,0%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 9,5%.

Для взрослых пациентов группы СупраТНО послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $2,1 \pm 2,0\%$. Без достоверной разницы с группой СА.

Таблица 7.18

Расчет развития риска послеоперационного повышения ЦПД у детей
(риск развития отека головного мозга, п/о гематомы)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=156 0/0,6±0,6 (0,0 – 1,9)	n=31 4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	n=125 2/1,6±1,1 (0,0 – 3,8)	$\varphi=2,40$ $p=0,007$	11,3	8,1	14,8	1,6	9,1
СубТНО	n=59 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 4/8,7±4,2 (0,6 – 16,8)	$\varphi=1,28$ $p=0,010$	14,4	2,7	30,0	9,5	3,2
СупраТНО	n=66 4/6,1±2,9 (0,3 – 11,8)	n=19 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	3,2 (0,0 – 14,0)					
ТЧМТ	n=97 0/1,0±1,0 (0,0 – 3,0)	n=41 4/9,8±4,6 (0,7 – 18,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	8,0 (0,0 – 17,7)					

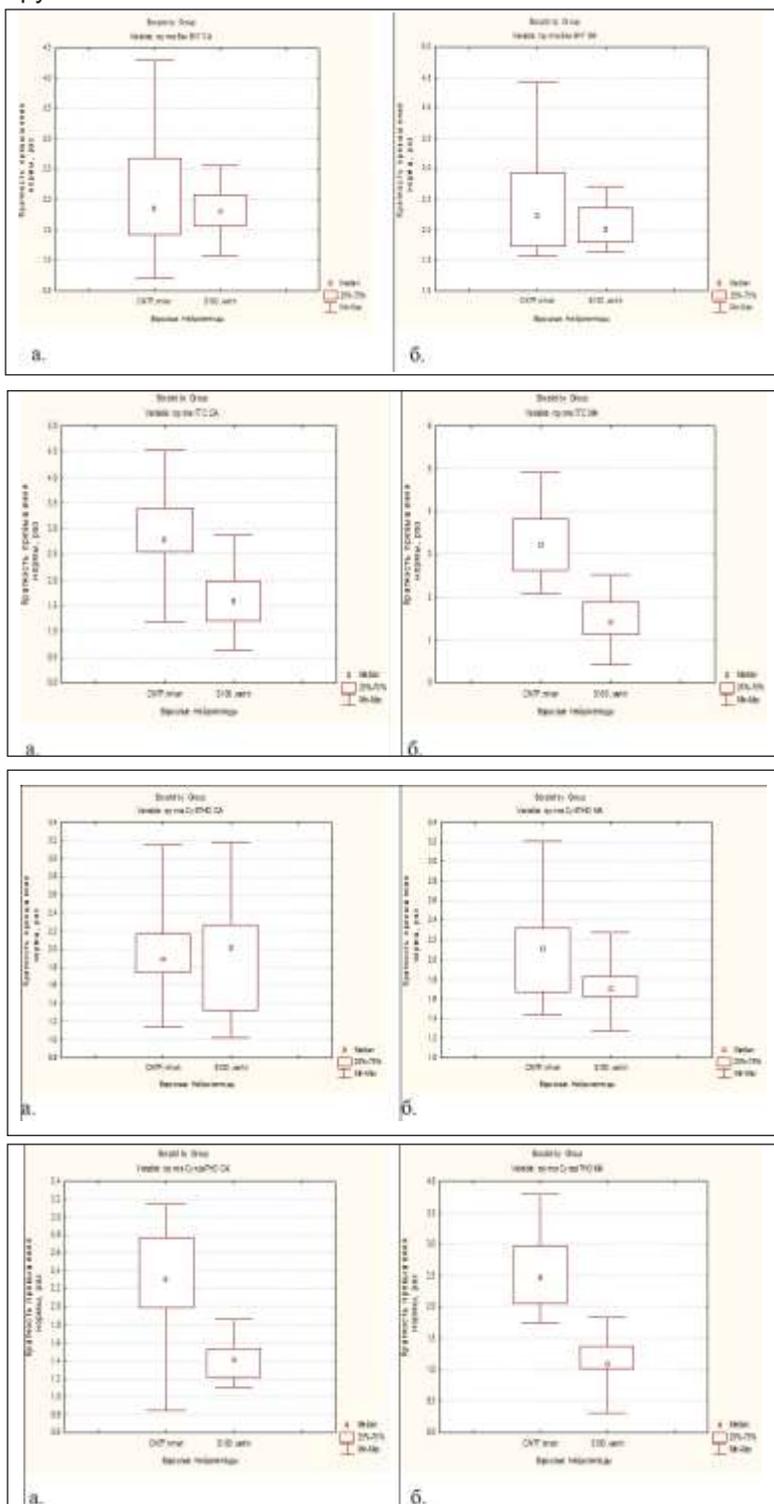
Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (табл. 7.18) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,7 \pm 1,7\%$. Без достоверной разницы с группой СА. Значимость различий – 8,0.

Таким образом, риск развития послеоперационного повышения ЦПД при стандартных методиках анестезии и интенсивной терапии составляет: от 6 до 15% у взрослых и от 5 до 25% у детей. Применение модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии снижает риск развития до 2,1-6,4% у взрослых (достоверное снижение для группы СубТНО), у детей до 1,5-8,7% (достоверное снижение для групп ГГС и СубТНО).

Динамика нейроспецифических белков. Для оценки влияния комбинации препаратов для общей анестезии на протективные или дегенеративные процессы в нейроткани необходима оценка нейроспецифических белков, которая поможет выявить процессы, связанные с механической деструкцией во время операции и непосредственно связанные с воздействием препаратов для общей анестезии (с возрастными особенностями).

Так, уровень белка S-100 (см. рис. 7.21) у взрослых, достоверно увеличивался у пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, на фоне проведения стандартных методов терапии ($\varphi=3,27$, $p<0,001$), при проведении модифицированных вариантов анестезии и интенсивной терапии, уровень белка S-100 у взрослых был достоверно ниже, чем при СА, и стремился к показателям нормы ($\varphi=3,27$, $p<0,001$). Данная динамика демонстрировала эффективность разработанных методик МА для группы ГГС, с целью снижения нейродегенеративного воздействия операции и анестезии.

Для группы пациентов взрослых с субтенториальными новообразованиями (см. рис. 7.21), уровень белка S-100 достоверно снижлся от предоперационных данных, в группе СА ($\varphi=2,91$, $p<0,001$) и в группе МА ($\varphi=1,99$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами.



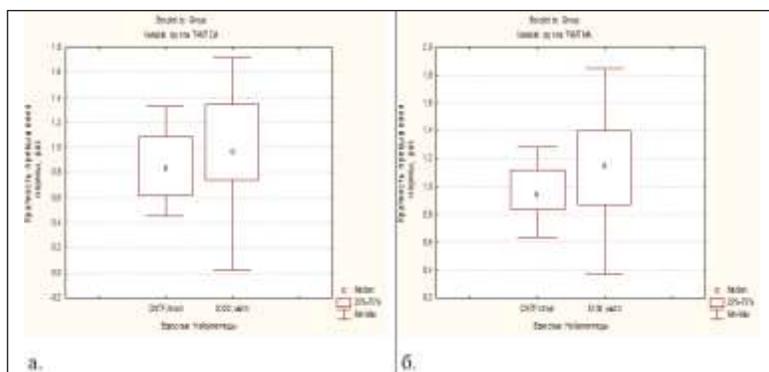


Рис. 7.21. Динамика изменения средних значений нейроспецифических белков (уровня белка S-100 (степень нейродегенерации) и CNTF (степень нейрорегенерации)) у взрослых во всех группах исследования (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Для групп без ВЧГ, СупратНО и ТЧМТ не выявлено различий с предоперационными данными (см. рис. 7.21) Если уровень нейродегенерации в большей мере зависит от травматичности самой операции, то уровень нейрорегенерации, в большей мере, зависит от активности и способности головного мозга к стимуляции роста нейронов (нейрорегенерации), который определяли с помощью CNTF.

В группе взрослых пациентов общехирургического профиля (без ВЧГ) (см. рис. 7.21), хотя и получили тенденцию к увеличению уровня CNTF на фоне модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии, как от предоперационного уровня, так и от уровня в группе СА, но эти изменения не имели достоверности.

Так уровень CNTF у взрослых достоверно уменьшался у пациентов с ГГС (см. рис. 7.21), на фоне проведения стандартных методов терапии ($\chi^2=13,3$, $df=2$, $p<0,001$), при проведении модифицированных вариантов анестезии и интенсивной терапии, уровень белка CNTF у взрослых достоверно не отличался от предоперационных данных, но достоверно отличался от группы СА ($\chi^2=16,8$, $df=2$, $p<0,001$). Данная динамика продемонстрировала нейродегенеративное воздействие операции, которое может усиливаться под влиянием общей анестезии.

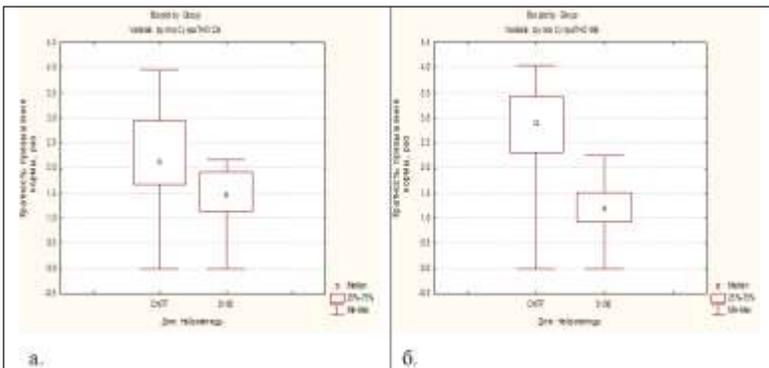
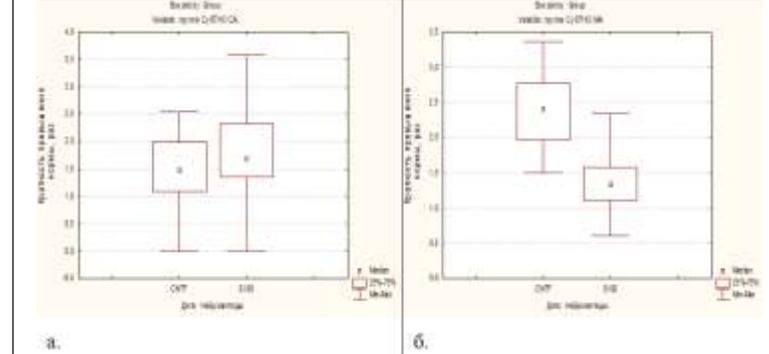
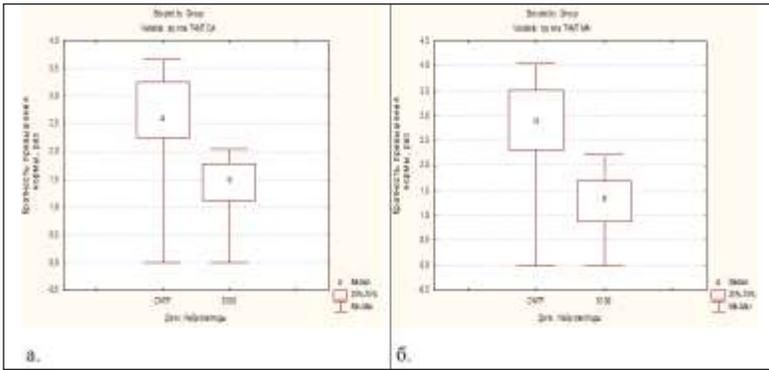
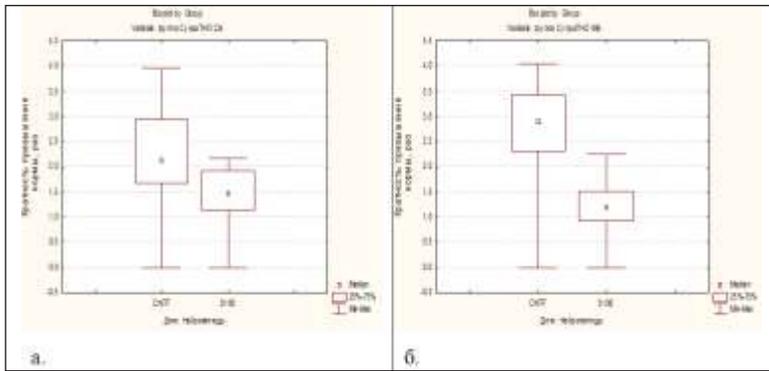
Для группы пациентов взрослых с СубТНО (см. рис. 7.21), уровень CNTF достоверно увеличивался от предоперационных данных в группе МА ($\chi^2=11,1$, $df=1$, $p=0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=11,7$, $df=2$, $p<0,001$).

Для группы взрослых пациентов с СупратНО, уровень CNTF достоверно отличался в сторону увеличения ($\phi=2,88$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения.

Для группы взрослых пациентов с ТЧМТ, уровень CNTF достоверно отличался в сторону увеличения в группе МА ($\chi^2=17,5$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=22,3$, $df=2$, $p<0,001$).

Так уровня белка S-100 у детей с ГГС (см. рис. 7.22), при проведении модифицированных вариантов анестезии и интенсивной терапии, был достоверно ниже, чем до операции ($\phi=1,65$, $p=0,049$) и, чем при СА, и стремился к показателям нормы ($\phi=2,9$, $p<0,001$).

Данная динамика продемонстрировала эффективность разработанных методик МА для группы ГГС, с целью снижения нейродегенеративного воздействия операции и анестезии.



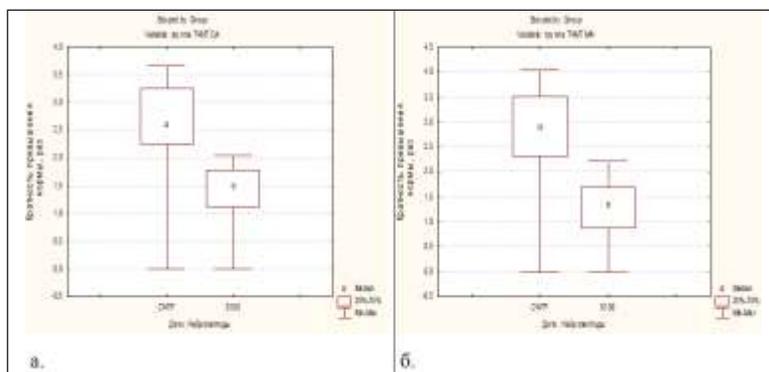


Рис. 7.22. Динамика изменения средних значений нейроспецифичных белков (уровня белка S-100 (степень нейродегенерации) и CNTF (степень нейрорегенерации)) у детей во всех группах исследования (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Для группы детей с СубТНО (см. рис. 7.22), уровень белка S-100 достоверно повышался от предоперационных данных, в группе СА ($\varphi=2,4$, $p=0,007$).

Для группы детей с СупраТНО, уровень белка S-100 достоверно снижался от предоперационных данных ($\varphi=1,64$, $p=0,005$), без достоверной разницы с группой СА.

Для группы детей с ТЧМТ уровень белка S-100 достоверно снижался от предоперационных данных ($\varphi=3,6$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

В группе детей общехирургического профиля (без ВЧГ) (см. рис. 7.22), не получили изменения уровня CNTF.

У детей с ГГС, уровень CNTF достоверно не отличался от предоперационных данных, но достоверно отличался от группы СА ($\chi^2=8,72$, $df=2$, $p=0,031$), имея тенденцию к увеличению.

Для группы детей с СубТНО, уровень CNTF не имел значимых изменений.

Для детей с СупраТНО, уровень белка CNTF достоверно не отличался от предоперационных данных, но достоверно отличался от группы СА ($\chi^2=6,24$, $df=2$, $p=0,03$), имея тенденцию к увеличению.

Для детей с ТЧМТ, уровень CNTF достоверно отличался в сторону увеличения в группе МА ($\chi^2=12,2$, $df=2$, $p=0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, применяемые технологии анестезии и интенсивной терапии обладали чертами нейропротекции: в группе взрослых пациентов выявлено достоверное снижение уровня белка S-100 в послеоперационном периоде у пациентов группы ГГС и повышение уровня CNTF в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ на фоне модифицированных технологий (группа МА).

В группе детей выявлено достоверное снижение уровня белка S-100 в послеоперационном периоде у пациентов группы ГГС, СупраТНО и ТЧМТ и повышение уровня CNTF в группах ГГС, СупраТНО и ТЧМТ на фоне модифицированных технологий (группа МА).

Детский контингент является более устойчивым к нейродегенеративным процессам (ни в одной группе не было выявлено достоверного снижения CNTF, по сравнению с предоперационными данными), в отличие от взрослых, у которых в группах ГГС и ТЧМТ выявлено снижение нейрорегенеративного потенциала на фоне стандартных методик анестезии (группа СА).

Таким образом, полученные данные по исследованию динамики изменения белка S-100 и CNTF, подтвердило во многом данные, о том, что любые стрессовые и оперативные вмешательства (включая анестезию) имеют разную степень как нейродеге-

неративного, так и нейрорегенеративного характера. При этом, зависят от характера основной патологии и степени выраженности и длительности синдрома ВЧГ.

Во-вторых, доказана возможность воздействия на нейрорегенеративный потенциал и степень выраженности нейродегенерации, путем изменения компонентов анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии. Данные положительные изменения не возможны без хирургической коррекции синдрома ВЧД.

В-третьих, дети, в отличие от взрослых имеют более высокий «нейрорегенеративный потенциал», но, с другой стороны, отсутствие достоверных изменений в уровне CNTF в послеоперационном периоде (кроме группы ТЧМТ) может говорить об исходном риске анестезии для детского контингента пациентов, в связи с инертным ответом нейрорегенеративных процессов.

Когнитивные нарушения. Для взрослых пациентов с обще-хирургической патологией (группа без ВЧГ): в послеоперационном периоде, как правило, не отмечались когнитивные расстройства. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития когнитивной дисфункции легкой степени составлял до 12%, что требует повышенного внимания.

Для взрослых пациентов с ГГС: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=54,8$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=9,86$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, обращало на себя внимание наличие $75\pm 8,8\%$ пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с $35,5\pm 8,6\%$ в группе СА).

Для пациентов группы с СубТНО: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=91,5$, $p<0,001$), без разницы с группой СА, то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ не влияли на изменение степени когнитивной дисфункции, но достоверно отличались в сторону улучшения от предоперационных показателей (нет нарушений у $70,0\pm 5,5\%$ в группе СА и $76,9\pm 5,2\%$ в группе МА).

Для пациентов группы с СупраТНО: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=180,9$, $p<0,001$), без разницы с группой СА, то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ не влияли на изменение степени когнитивной дисфункции, но достоверно отличались в сторону улучшения от предоперационных показателей (нет нарушений у $61,3\pm 5,4\%$ в группе СА и $73,9\pm 4,7\%$ в группе МА).

Для пациентов с ТЧМТ: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=237,4$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=99,1$, $df=3$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, обращало на себя внимание наличие $74,3\pm 4,2\%$ пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с $8,8\pm 2,7\%$ в группе СА).

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ приводила к регрессии когнитивных нарушений у взрослых всех групп исследования, при этом достоверное влияние модифицированных методик анестезии и ИТ отмечено для групп ГГС МА взрослые и ТЧМТ МА взрослые.

Для детей с общехирургической патологией (группа без ВЧГ): в послеоперационном периоде, как правило, не отмечались когнитивные расстройства, что достоверно

отличалось от предоперационных данных ($\phi=3,5$, $p<0,010$) и данных группы сравнения (СА) ($\chi^2=29,6$, $df=3$, $p<0,001$). Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития когнитивной дисфункции легкой степени составлял до 29,2%, что требует повышенного внимания. Обращало на себя внимание наличие 98,5±1,5% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 58,3±10,1% в группе СА).

Для детей с ГГС: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=114,5$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=47,6$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, с наличием 48,0±4,5% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 19,4±7,1% в группе СА).

Для детей с СубТНО: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=105,5$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=13,3$, $df=3$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, что проявлялось наличием 97,9±2,0% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 38,5±13,5% в группе СА).

Для детей группы с СупраТНО: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=112,0$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=47,2$, $df=3$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ также положительно влияли на регрессию когнитивной дисфункции, что выражалось наличием 97,9±2,0% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 21,1±9,4% в группе СА).

Для детей с ТЧМТ: степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=120,9$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, выполнено задание исследования по снижению степени когнитивной дисфункции для групп детей во всех группах исследования, с достоверным улучшением показателя степени когнитивной дисфункции по MMSE в группах без ВЧГ, ГГС, СубТНО и СупраТНО. Что подтверждает более высокий нейрорегенеративный потенциал у детей, полученный при исследовании нейроспецифичных белков.

У взрослых пациентов группы ГГС (см. табл. 7.19): послеоперационные когнитивные нарушения средней степени тяжести выявлялись достоверно реже чем до операции, абсолютный риск развития эпизодов составили 8,3±5,6% (выявлена зависимость для данной группы от превышения и снижения ЦПД от нормы, без четкой рандомизации). Значимость различия с группой СА составил $\phi=1,77$, $p=0,038$. Уменьшение абсолютного риска составило 17,5%, ОР развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 3,1 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 3,8 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с ГГС составляет 34,8%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 9,1%. Снижение ОШ в 3,8 раза при МА.

Для взрослых пациентов группы СубТНО абсолютный риск развития эпизодов послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составлял 9,2±3,6%. Без достоверного различия с группой СА, Уменьшение абсолютного риска, относительный риска и изменения отношения шансов при использовании МА. Шанс

развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с СубТНО составляет 10,2-11,1%, разработанные методики позволяют не увеличивать вероятность развития данного осложнения.

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (см. табл. 7.19) абсолютный риск развития эпизодов послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составлял $10,2 \pm 3,2\%$. Значимость различия с группой СА составила $\phi=1,79$, $p=0,037$. Уменьшение абсолютного риска составило 9,8%, ОР развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 2,0 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 2,2 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с СупраТНО составляет 25,0%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 11,4%. Снижение ОШ в 2,2 раза при МА.

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ послеоперационные когнитивные нарушения средней степени тяжести достоверно не отличались от предоперационных данных, абсолютный риск развития эпизодов составили $10,1 \pm 2,9\%$, но значимость различия с группой СА составил $\phi=3,83$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило 20,0%, ОР развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 3,0 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 3,8 раза при использовании МА.

Таблица 7.19

Расчет развития риска послеоперационных когнитивных нарушений средней степени (21-25 баллов MMSE) у взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА-МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 33/60,0±6,6 (47,1 – 72,9)	n=31 8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\phi=1,77$ $p=0,038$	17,5	3,1	34,8	9,1	3,8
СубТНО	n=135 97/71,9±3,9 (64,3 – 79,4)	n=70 7/10,0±3,6 (3,0 – 17,0)	n=65 6/9,2±3,6 (2,2 – 16,3)	$\phi=0,15$ $p>0,05$	0,8	1,1	11,1	10,2	1,1
СупраТНО	n=168 129/76,8±3,3 (70,4 – 83,2)	n=80 16/20,0±4,5 (11,2 – 28,8)	n=88 9/10,2±3,2 (3,9 – 16,6)	$\phi=1,79$ $p=0,037$	9,8	2,0	25,0	11,4	2,2
ТЧМТ	n=222 22/9,9±2,0 (6,0 – 13,8)	n=113 34/30,1±4,3 (21,6 – 38,5)	n=109 11/10,1±2,9 (4,4 – 15,7)	$\phi=3,83$ $p<0,001$	20,0	3,0	43,0	11,2	3,8

Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с ТЧМТ составляет 43,0%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 11,2%. Снижение ОШ в 3,8 раза при МА.

Для детей общехирургического профиля (см. табл. 7.20) абсолютный риск послеоперационных когнитивных нарушений средней степени составил $1,5 \pm 1,5\%$, со значимостью различия с группой СА 6,8%.

Для детей группы ГГС (см. табл. 7.20): абсолютный риск послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $19,2 \pm 3,5\%$. Значимость раз-

личия с группой СА составил $\phi=3,2$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило 29,2%, ОР развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 2,5 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 3,9 раза при использовании МА.

Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у детей с ГГС составляет 93,8%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 23,8%. Снижение ОШ в 3,9 раза при МА.

Для детей группы СубТНО (см. табл. 7.20) абсолютный риск развития послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $2,1\pm 2,0\%$, со значимостью различия с группой СА 13,3%.

Для детей группы СупраТНО абсолютный риск развития послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $2,1\pm 2,0\%$, со значимостью различия с группой СА 3,2%.

Для детей группы ТЧМТ абсолютный риск развития послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $10,7\pm 4,1\%$, значимость различия с группой СА составил $\phi=0,57$. Уменьшение абсолютного риска составило 3,9%, ОР развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 1,4 раза, ОШ развития данного события показывало, что риск меньше в 1,4 раза при использовании МА. Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у детей с ТЧМТ составляет 17,1%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 12,0%. Снижение ОШ в 1,4 раза при МА.

Таблица 7.20

Расчет развития риска послеоперационных когнитивных нарушений средней степени (21-25 баллов MMSE) у детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА-МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=87 7/8,0 \pm 2,9 (2,3 – 13,8)	n=24 2/8,3 \pm 5,6 (0,0 – 19,4)	n=63 0/1,5 \pm 1,5 (0,0 – 4,5)	6,8 (0,0 – 18,2)					
ГГС	n=156 53/42,7 \pm 4,4 (34,0 – 51,4)	n=31 15/48,4 \pm 9,0 (30,8 – 66,0)	n=125 24/19,2 \pm 3,5 (12,3 – 26,1)	$\phi=3,2$ $p<0,001$	29,2	2,5	93,8	23,8	3,9
СубТНО	n=59 55/93,2 \pm 3,3 (86,8 – 99,6)	n=13 2/15,4 \pm 10,0 (0,0 – 35,0)	n=46 0/2,1 \pm 2,0 (0,0 – 6,1)	13,3 (0,0 – 33,3)					
СупраТНО	n=66 58/87,9 \pm 4,0 (80,0 – 95,8)	n=19 1/5,3 \pm 5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1 \pm 2,0 (0,0 – 6,1)	3,2 (0,0 – 14,0)					
ТЧМТ	n=97 19/19,6 \pm 4,0 (11,7 – 27,5)	n=41 6/14,6 \pm 5,5 (3,8 – 25,5)	n=56 6/10,7 \pm 4,1 (2,6 – 18,8)	$\phi=0,57$ $p>0,05$	3,9	1,4	17,1	12,0	1,4

Таким образом, при длительном синдроме ВЧГ (ГГС, СупраТНО, СубТНО) развиваются когнитивные расстройства как тяжелой, так и средней степени тяжести. На фоне проведенного оперативного лечения и интенсивной терапии, когнитивные расстройства средней степени достоверно регрессируют (то есть являются целью разработанных методов лечения) – получены достоверные данные по снижению вероятности развития, рисков и шансов на фоне модифицированных методик, как у взрослых, так и у детей, по сравнению с предоперационными данными.

Достоверное снижение ОШ развития когнитивной дисфункции средней степени тяжести (21-25 баллов MMSE) получено у взрослых в группах ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, у детей в группах ГГС и ТЧМТ. Что косвенно может говорить о том, что восстановление нормального ЦПД не всегда полностью коррелирует со степенью регрессии когнитивной дисфункции и зависит от длительных биологических механизмов восстановления.

Когнитивные расстройства тяжелой степени, выявленные уже в предоперационном периоде, достаточно тяжело поддаются терапии (и являются выявленным стабильным риском послеоперационного периода). Абсолютный риск развития тяжелых когнитивных тяжелой степени у взрослых составляет $8,3 \pm 5,6\%$ для ГГС, $4,6 \pm 2,6\%$ для СубТНО (снижение ОШ в 1,3 раза для МА), $5,7 \pm 2,5\%$ для СупраТНО, $5,5 \pm 2,2\%$ для ТЧМТ (с достоверным уменьшением от СА $\phi=2,41$, $p=0,007$ и снижением ОШ в 3,0 раза для МА).

Абсолютный риск развития тяжелых когнитивных тяжелой степени у детей, составляет $16,8 \pm 3,3\%$ для ГГС, $2,1 \pm 2,0\%$ для СубТНО, $2,1 \pm 2,0\%$ для СупраТНО, $5,4 \pm 3,0\%$ для ТЧМТ (снижение ОШ в 1,9 раза для МА).

Неврологический дефицит. Проблема влияния операции, анестезии и интенсивной терапии на регрессию неврологических дефицитов является не менее актуальным, чем регрессия когнитивных.

Для взрослых пациентов с общехирургической патологией (группа без ВЧГ) (см. рис 7.23): в послеоперационном периоде, не отмечались неврологические расстройства (MRS 1 балл у $98,0 \pm 2,0\%$, по сравнению с $77,4 \pm 7,5\%$ пациентов группы СА). Риск развития неврологических дефицитов легкой степени (MRS 2 балла) составлял до $22,6 \pm 7,5\%$ при СА, который достоверно снижался при МА ($\chi^2=11,7$, $p<0,001$). Выявлено также достоверное снижение относительно предоперационных данных ($\chi^2=7,99$, $df=1$, $p<0,005$). Что говорило о перспективности применения разработанных методик анестезии и интенсивной терапии для пациентов.

Для взрослых пациентов с ГГС (см. рис 7.23): при МА степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=11,8$, $df=3$, $p=0,008$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=7,9$, $df=3$, $p=0,048$). Для пациентов группы СА в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял 9,7%, который на фоне проводимой терапии (группа МА) регрессировал до 3,8%.

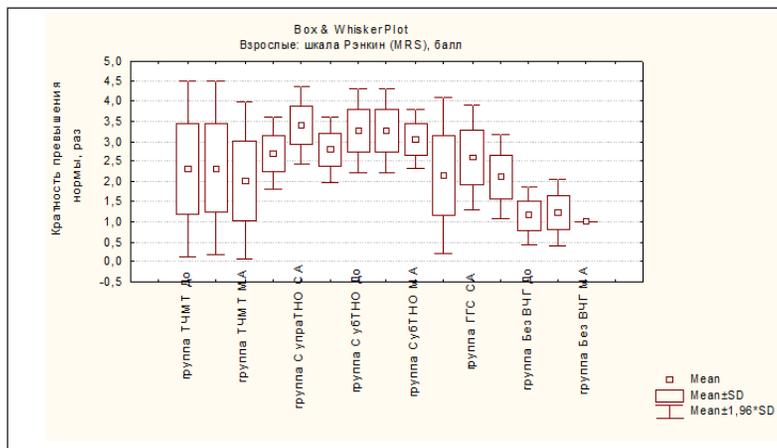


Рис. 7.23. Динамика изменения степени неврологических дефицитов в послеоперационном периоде у взрослых пациентов (модифицированная шкала Рэнкина оценки степени неврологических дефицитов (The Modified Rankin Scale –MRS)

Для пациентов группы с СубТНО: степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня в группе МА ($\chi^2=11,0$, $df=2$, $p=0,004$), без достоверной разницы с группой СА. Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $30,0\pm 5,5\%$, которые на фоне применяемых модификаций анестезии и ИТ (группа МА) снижались до $9,2\pm 3,6\%$.

Для пациентов группы с СупраТНО: степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) для группы МА, достоверно не отличалось от предоперационного уровня, зато достоверно отличалось от группы СА ($\chi^2=54,5$, $df=2$, $p<0,001$), в которой было получено достоверное послеоперационное ухудшение ($\chi^2=92,2$, $df=2$, $p<0,001$). Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $40,0\pm 5,5\%$ для группы СА, которые на фоне разработанных методик (группа МА) регрессировали до $1,1\pm 1,1\%$. Для данной группы пациентов, разработанные методики достоверно снизили риски послеоперационных неврологических осложнений.

Для пациентов с ТЧМТ (см. рис 7.23): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=15,2$, $df=3$, $p=0,002$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=12,3$, $p=0,007$). Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $17,7\pm 3,6\%$, которые на фоне проводимой терапии регрессировали до $4,6\pm 2,0\%$.

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ привела к регрессии неврологических дефицитов по шкале Рэнкин во всех группах исследования у взрослых. Для групп ГГС МА, СупраТНО МА и ТЧМТ МА получено достоверное улучшение, по сравнению с группой СА. Что говорит о влиянии разработанных методик модифицированной анестезии и ИТ на регрессию неврологических дефицитов у взрослых.

У детей с общехирургической патологией (группа без ВЧГ) (см. рисунок 5.23, приложение Е, таблица Е20): в послеоперационном периоде, не отмечались неврологические дефициты.

У детей с ГГС (см. рис 7.24): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалась, по сравнению с предоперационным уровнем ($\chi^2=42,3$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=32,5$, $df=3$, $p<0,001$). Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 3-4 балла) составлял $38,8\pm 6,6\%$. На фоне разработанных модифицированных методик анестезии и ИТ степень недостаточности регрессировала до MRS (3 балла) у $4,8\pm 1,9\%$. Для данной группы пациентов, разработанные методики достоверно снизили риски послеоперационных неврологических осложнений.

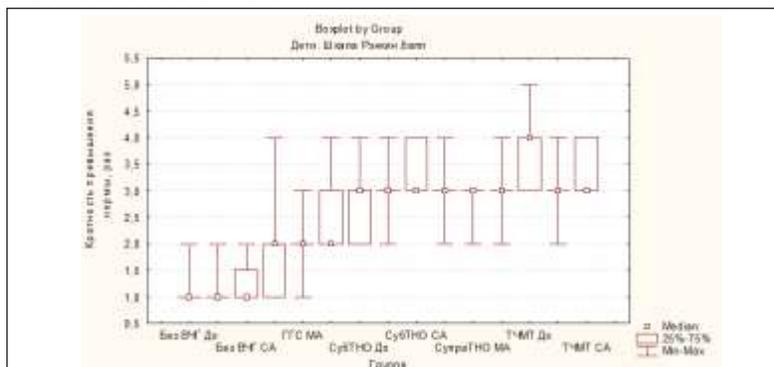


Рис. 7.24. Динамика изменения степени неврологических дефицитов в послеоперационном периоде у детей (модифицированная шкала Рэнкина оценки степени неврологических дефицитов (The Modified Rankin Scale –MRS).

У детей группы с СубТНО (см. рис 7.23): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=17,2$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=7,3$, $df=2$, $p=0,027$). Для пациентов группы СА, в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $38,5\pm 13,5\%$. В группе МА данный показатель составлял $8,7\pm 4,2\%$. Для данной группы пациентов, разработанные методики также достоверно снизили риски послеоперационных неврологических осложнений.

У детей группы с СупраТНО: степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно не снижалось от предоперационного уровня, зато достоверно отличалось от группы СА ($\chi^2=9,8$, $df=2$, $p<0,001$). Для пациентов группы СА в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $20\pm 8,9\%$. В группе МА MRS (4 балла) выявлялось только у $2,1\pm 2,0\%$ пациентов. Для данной группы пациентов, разработанные методики позволили достоверно снизить риски послеоперационных неврологических осложнений.

Для пациентов с ТЧМТ (см. рис 7.23): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=40,7$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=21,1$, $df=2$, $p<0,001$). Для пациентов группы СА, в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $48,8\pm 7,8\%$. В группе МА – $10,7\pm 4,1\%$.

Таким образом, в группе детей выявлены возрастные особенности в виде отсутствия снижения степени неврологических дефицитов по Рэнкин после хирургической ликвидации ВЧГ, что характеризовалось отсутствием достоверных изменений, по сравнению с предоперационными данными в группах СубТНО СА, СупраТНО СА и ТЧМТ СА. Внедрение разработанных модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии доказало положительное влияние анестезии на снижение степени неврологических дефицитов, по сравнению с исходными данными, у детей в группах ГГС МА, СубТНО МА и ТЧМТ МА, с достоверным улучшением, по сравнению с группой СА для групп ГГС МА, СубТНО МА, СупраТНО МА и ТЧМТ МА.

Оценка риска послеоперационных нарушений иммунного статуса и гнойно-септических осложнений, и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии.

Благодаря накопленным данным, появилась возможность оценить влияние операции, анестезии и выбранных вариантов интенсивной терапии на активность звеньев иммунной и стресс – систем, с выявлением типовых реакций (не зависящих от вида терапии) на операцию/анестезию и определением звеньев, на которые существует возможность влияния у пациентов всех групп (взрослых и детей) компонентами анестезии и интенсивной терапии.

1. Реакция у взрослых общехирургической группы (см. рис. 7.25 – 5.27) на вид обезболивания характеризовалась: отсутствием реакции от предоперационных данных Т-общих лейкоцитов (%) (см. рисунок 7.25), Т-супрессоров, ИИ (без разницы с СА – общий процесс).

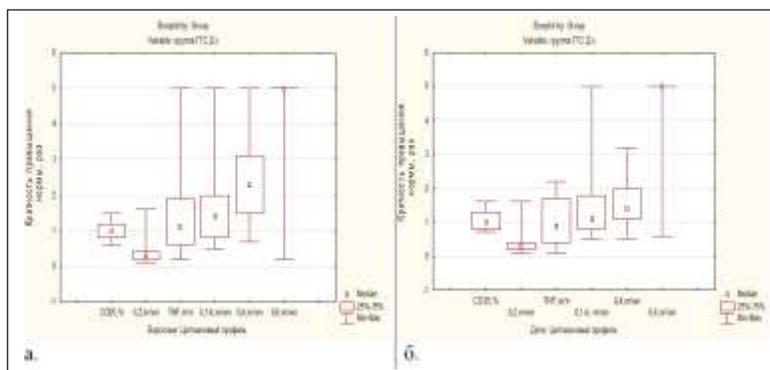


Рис. 7.25. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов общехирургической группы (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

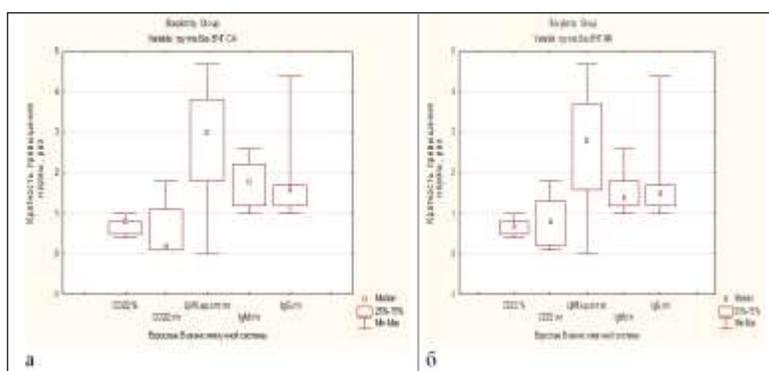


Рис. 7.26. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов общехирургической группы (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

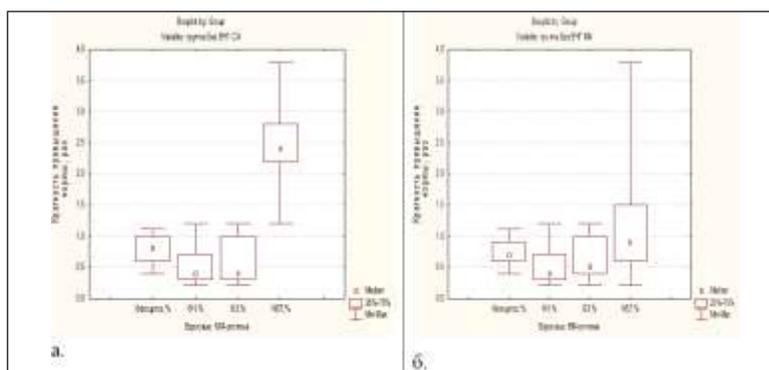


Рис. 7.27. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов общехирургической группы (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Достоверным увеличением Т-хелперов (г/л) (см. рис. 7.25), по сравнению с преоперационными данными: МА ($\chi^2=15,6$, $df=4$, $p=0,004$), СА ($\chi^2=10,9$, $df=4$, $p=0,027$)

(без разницы с СА – общий процесс), достоверным снижением уровня НК (г/л) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=11,1$, $df=4$, $p=0,025$) (без разницы с СА), достоверным увеличением В-лимфоцитов (г/л) (см. рис 7.26) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=7,35$, $df=2$, $p=0,021$), СА ($\chi^2=8,59$, $df=2$, $p=0,016$) (без разницы с СА – общий процесс), повышением до нормы уровня IgM (г/л) (см. рис 7.26) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=16,6$, $df=3$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=9,55$, $df=3$, $p=0,022$) (без разницы с СА – общий процесс), IgG (г/л) (см. рис 7.26) до нормы по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=30,2$, $df=4$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=21,4$, $df=4$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс), достоверным снижением фагоцитоза (%) (см. рис 7.27) по сравнению с предоперационными данными: СА ($\chi^2=8,7$, $df=2$, $p=0,013$) (без разницы с МА – общий процесс угнетение), снижением ФЧ (%) (см. рис 7.27) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=19,8$, $df=3$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=13,9$, $df=3$, $p=0,003$) (без разницы с СА – общий процесс угнетение), снижением ЗФ (%) (см. рис 7.27) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=59,9$, $df=2$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=50,7$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс угнетение), достоверным увеличением значений НСТ-теста по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=91,2$, $df=5$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=17,0$, $df=5$, $p<0,001$) (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=36,3$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, у взрослых пациентов группы без ВЧГ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p<0,005$), со стимуляцией Т- и В-системы ($p<0,005$), угнетением ММС ($p<0,005$): увеличением абсолютного содержания (г/л) Т-хелперов, абсолютного содержания (г/л) НК-клеток, абсолютного содержания (г/л) В-лимфоцитов, IGM (г/л), IGG (г/л), угнетением фагоцитоза (%), ФЧ (%), ЗФ (%), активацией НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на увеличение НК-клеток и НСТ-теста.

2. Реакция у детей общехирургической группы (см. рис. 7.28-7.30) на вид обезболивания характеризовалась: отсутствием реакции от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.28), Т-хелперов, Т-супрессоров, НК (без разницы с СА-активация). В-лимфоцитов (см. рис 7.29) (без разницы с СА – общий процесс– угнетение).

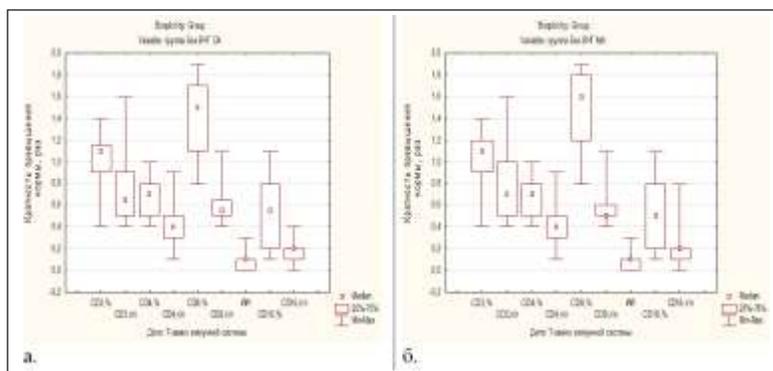


Рис. 7.28. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей общехирургической группы (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

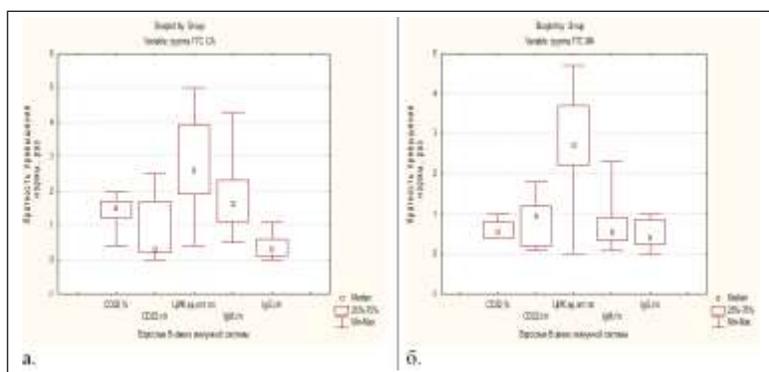


Рис. 7.29. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей общехирургической группы (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

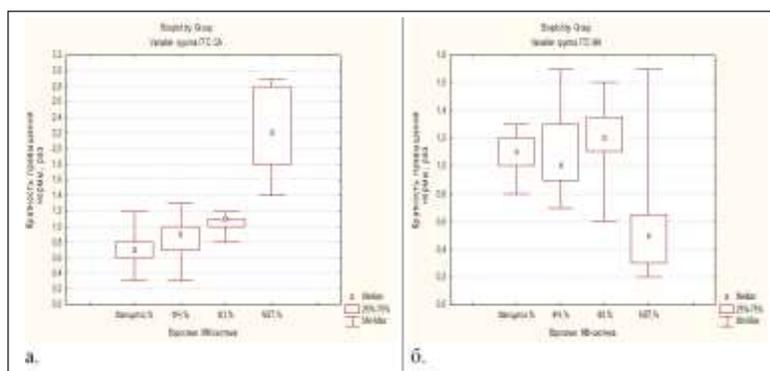


Рис. 7.30. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей общехирургической группы (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Повышением до нормы уровня IgM (г/л) (см. рис 7.29) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=111,2$, $df=3$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=70,7$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс), IgG (г/л) (см. рис 7.29) до нормы по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=44,4$, $df=4$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=21,2$, $df=4$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс), достоверным снижением фагоцитоза (%) (см. рис 7.30) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=10,7$, $df=3$, $p=0,013$) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), снижением ФЧ (%) (см. рис 7.30) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=21,9$, $df=2$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=23,7$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс угнетение), снижением ЗФ (%) достоверным увеличением значений НСТ-теста по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=102,1$, $df=5$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=23,2$, $df=5$, $p<0,001$) (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=31,9$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, у детей группы без ВЧГ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженными от нормы значениями ИИ, $p<0,001$), со стимуляцией В-системы (возрастная особенность, $p<0,001$), угнетением ММС ($p<0,001$): повышением до нормы уровней IGM (г/л), IGГ (г/л), угнетением фагоцитоза (%), ФЧ (%), ЗФ (%), активацией НСТ-теста (типовой процесс для взрослых и детей на ликвидацию операционного и хирургического стресса).

Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на увеличение НСТ-теста (типовой процесс для взрослых и детей на модификацию анестезии и ИТ).

3. Реакция у взрослых с ГГС (см. рис. 7.31 – 7.33) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.31) (без разницы с СА – общий процесс), Т-хелперов (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), NK (г/л) (без разницы с СА – угнетение), ЦИК (см. рис 7.32) (без разницы с СА – повышение), IgG (г/л) (без разницы с СА – угнетение), ФЧ (%) (см. рис 7.33).

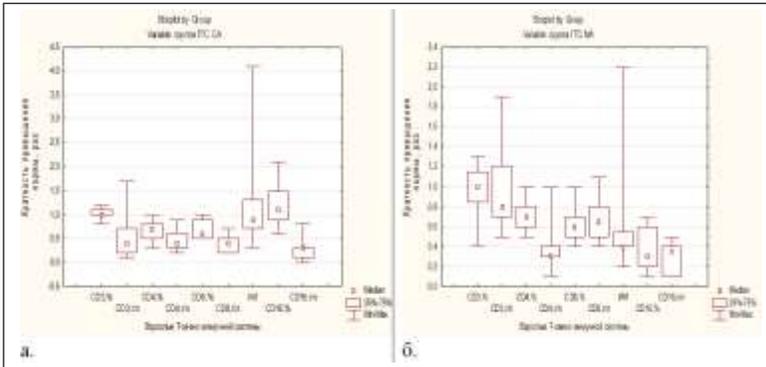


Рис. 7.31. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

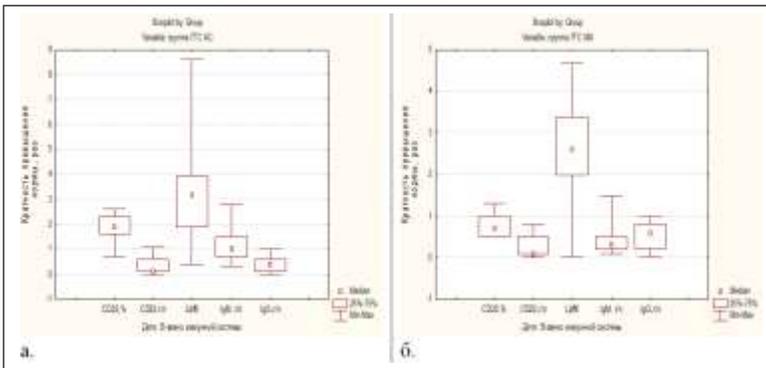


Рис 7.32. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

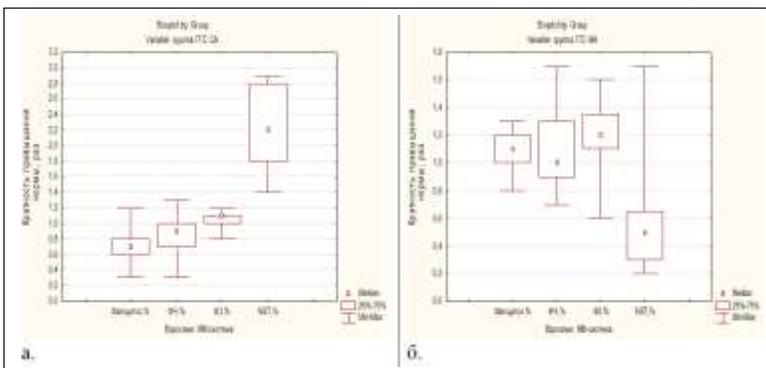


Рис. 7.33. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением до нормы Т-общих (г/л) (см. рис 7.31), МА ($\chi^2=13,3$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=15,97$, $df=2$, $p<0,001$), снижением Т-супрессоров (%): МА ($\chi^2=6,22$, $df=2$, $p=0,044$) (без разницы с СА – угнетение), достоверным снижением Т-супрессоров (г/л) (см. рис 7.31): МА ($\chi^2=7,34$, $df=2$, $p=0,026$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=8,6$, $df=2$, $p=0,013$), снижением ИИ: МА ($\chi^2=20,2$, $df=5$, $p=0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=14,3$, $df=5$, $p=0,014$), снижением уровня НК (%): МА ($\chi^2=23,7$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=8,6$, $df=2$, $p=0,002$), снижением В-лимфоцитов (%) (см. рис 7.32) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=24,96$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=12,46$, $df=3$, $p=0,006$), повышением В-лимфоцитов (г/л) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=8,71$, $df=2$, $p=0,015$), СА ($\chi^2=8,68$, $df=3$, $p=0,038$) (без разницы с СА – активация), снижением уровня IgM (г/л) (см. рис 7.32) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=16,26$, $df=3$, $p=0,001$) (достоверно выше в группе СА: $\chi^2=11,9$, $df=3$, $p=0,008$), повышением фагоцитоза (%) (см. рис 7.33): МА ($\chi^2=21,1$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=22,5$, $df=3$, $p<0,001$), снижением ЗФ (%): МА ($\chi^2=9,7$, $df=1$, $p=0,002$) (достоверно ниже, чем при СА: $\chi^2=5,57$, $df=1$, $p=0,018$), снижением значений НСТ-теста: МА ($\chi^2=57,8$, $df=5$, $p<0,001$) (достоверное снижение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=41,1$, $df=4$, $p<0,001$).

Таким образом, у взрослых пациентов группы ГГС, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p<0,005$), угнетением Т- и В-системы ($p<0,005$), угнетением ММС ($p<0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%) и увеличения Т-общих лимфоцитов (%), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения абсолютного и процентного содержания Т-супрессоров, снижением ИИ, снижением НК-клеток (%), процентного содержания (%) В-лимфоцитов, IGM (г/л), угнетением ЗФ (%) и НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на снижение Т-супрессоров (г/л), НК-клеток (в группе СА – повышение), В-лимфоцитов (%) (в группе СА повышение), IgM (в группе СА повышение) и НСТ-теста (в группе СА повышение).

4. Реакция у детей с ГГС (см. рис. 7.34-7.36) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием реакции от предоперационных данных: Т-хелперов (г/л) (см. рис 7.34), НК (г/л) (без разницы с СА – активация).

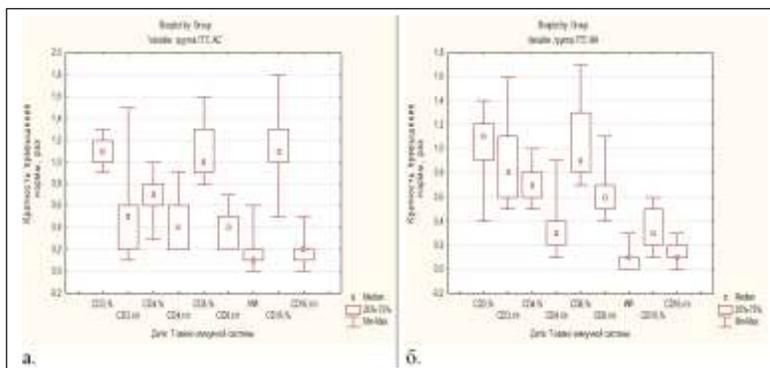


Рис. 7.34. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

По сравнению с предоперационными достоверными изменениями: повышением уровня Т-общих лимфоцитов (см. рис 7.34): $MA\chi^2=9,07$, $df=2$, $p=0,012$ (без разницы с СА – активация), повышением до нормы Т-общих лимфоцитов (г/л) $MA\chi^2=89,6$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=71,6$, $df=2$, $p<0,001$). Снижением уровня Т-хелперов (%) $MA\chi^2=16,9$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное снижение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=12,7$, $df=2$, $p=0,002$), снижением до нормы уровня Т-супрессоров (%): $MA\chi^2=8,22$, $df=2$, $p=0,016$ (без разницы с СА – нормализация), повышением до нормы Т-супрессоров (г/л) (см. рис 7.34): $MA\chi^2=34,2$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=41,8$, $df=2$, $p<0,001$).

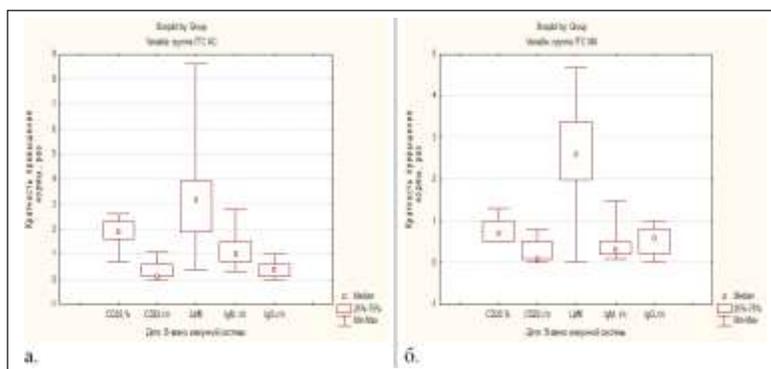


Рис. 7.35. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

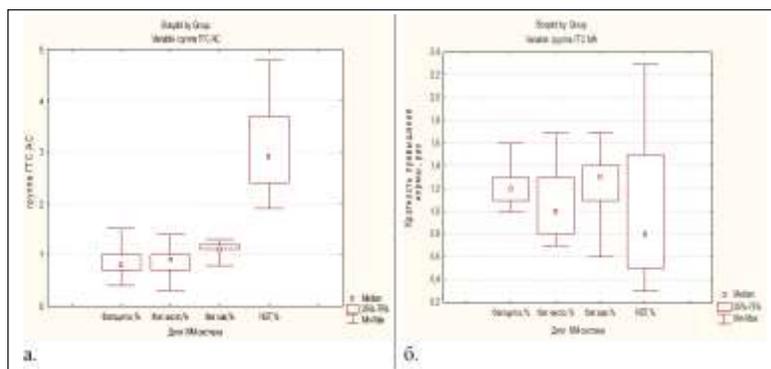


Рис. 7.36. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Снижением ИИ (см. рис 7.34): $MA\chi^2=65,3$, $df=5$, $p<0,001$ (достоверное увеличение в СА по сравнению с МА: $\chi^2=29,8$, $df=5$, $p<0,001$), снижением уровня НК (%): МА ($\chi^2=67,0$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=17,9$, $df=3$, $p<0,001$), снижением В-лимфоцитов (%) (см. рис 7.35) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=227,6$, $df=4$, $p<0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=117,7$, $df=4$, $p<0,001$), снижением В-лимфоцитов (г/л) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=11,8$, $df=1$, $p<0,001$) (без разницы с СА

– угнетение), снижением уровня IgM по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=148,6$, $df=4$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе СА: $\chi^2=61,7$, $df=4$, $p<0,001$), повышением уровня IgG (г/л): МА ($\chi^2=21,8$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы с СА – повышение), повышением фагоцитоза (%) (см. рис 7.36): МА ($\chi^2=85,5$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=43,4$, $df=3$, $p<0,001$), повышением ФЧ (%): МА ($\chi^2=21,7$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверно выше, чем при СА: $\chi^2=10,2$, $df=2$, $p=0,006$), снижением значений НСТ-теста: МА ($\chi^2=169,4$, $df=5$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=12,3$, $df=4$, $p=0,015$) (достоверное снижение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=100,6$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, у детей группы ГТС, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались ухудшением показателей иммунной системы в виде угнетения В-системы ($p<0,005$), Т-системы (с ухудшением показателей по сравнению с СА), активацией ММС ($p<0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%), ФЧ (%) (возрастная особенность), увеличения Т-общих лимфоцитов (г/л, %), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения процентного содержания Т-хелперов (возрастная особенность), повышения до нормы абсолютного и процентного содержания Т-супрессоров (возрастная особенность), снижением ИИ (с ухудшением показателей по сравнению с СА), снижением НК-клеток (%), процентного содержания (%) В-лимфоцитов, IGM (г/л), угнетением ЗФ (%) и НСТ-теста.

Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение Т-супрессоров (г/л), НК-клеток (в группе СА – повышение), В-лимфоцитов (%) (в группе СА повышение), IgM (в группе СА повышение) и НСТ-теста (в группе СА повышение). Возрастной особенностью является ухудшение показателей Т-, В- и ММС звеньев иммунной системы.

5. Реакция у взрослых группы СубТНО (см. рис. 7.37-7.39) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-хелперов (г/л) (см. рис 7.37) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), НК (г/л) (без разницы с СА – угнетение), ФЧ (%) (см. рис 7.39).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.37), МА: $\chi^2=12,8$, $df=2$, $p=0,002$ и СА: $\chi^2=5,87$, $df=1$, $p=0,0015$ (достоверное увеличение в СА по сравнению с МА: $\chi^2=6,5$, $df=2$, $p=0,039$), увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л), МА: $\chi^2=49,6$, $df=2$, $p<0,001$ и СА:

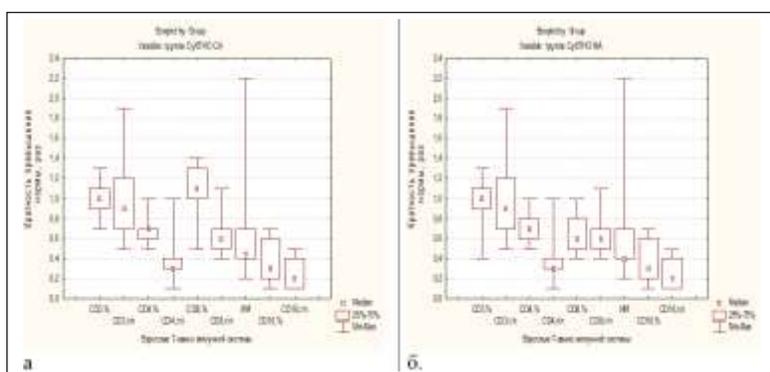


Рис. 7.37. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

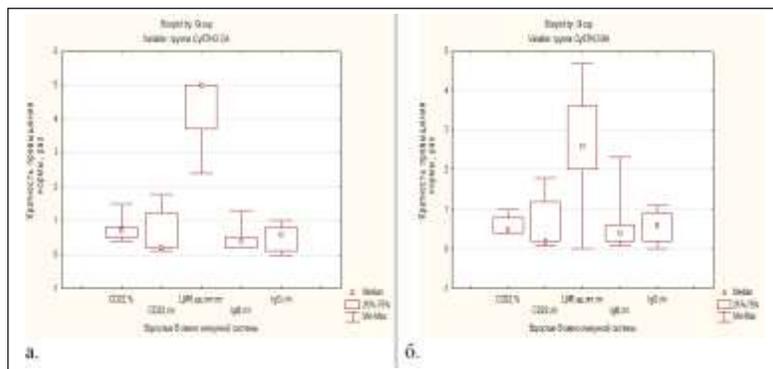


Рис. 7.38. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

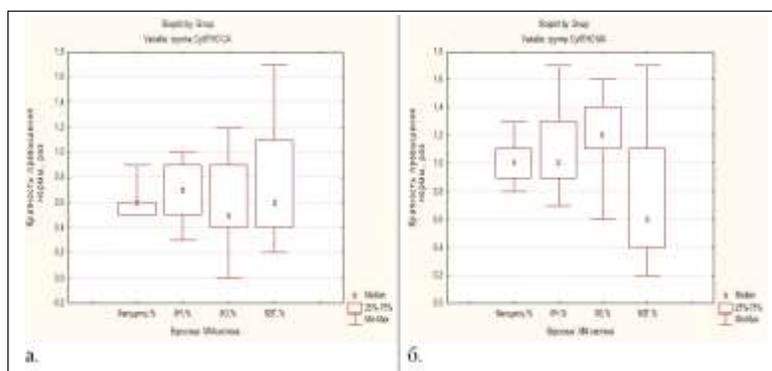


Рис. 7.39. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – перед операцией, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

$\chi^2=52,8$, $df=2$, $p<0,001$ (без разницы между группами), снижением Т-хелперов (%) МА: $\chi^2=27,3$, $df=3$, $p<0,001$ и СА: $\chi^2=31,2$, $df=3$, $p<0,001$ (без разницы между группами), Т-супрессоров (%) увеличением до нормы при МА: $\chi^2=49,8$, $df=4$, $p<0,001$ и превышения нормы при СА: $\chi^2=21,5$, $df=4$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=59,6$, $df=3$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (г/л), МА: $\chi^2=12,1$, $df=3$, $p=0,007$ и СА: $\chi^2=14,4$, $df=3$, $p=0,002$ (без разницы между группами – уменьшение), увеличением ИИ, МА: $\chi^2=20,4$, $df=6$, $p=0,002$, СА: $\chi^2=22,1$, $df=6$, $p=0,001$ (без разницы между группами – увеличение), снижением уровня НК (%), МА: $\chi^2=60,8$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=59,1$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), увеличением В-лимфоцитов (%) (см. рис 7.38) в группе СА ($\chi^2=12,97$, $df=2$, $p=0,002$) (без разницы между группами – активация), со снижением абсолютного количества В-лимфоцитов (г/л), МА: $\chi^2=76,5$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=78,9$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), снижением уровня ЦИК в группе МА ($\chi^2=30,1$, $df=3$, $p<0,001$) и повышением в группе СА ($\chi^2=16,5$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=29,9$, $df=3$, $p<0,001$), снижением уровня IgM (г/л), МА: $\chi^2=57,5$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=57,3$, $df=3$, $p<0,001$ (без разницы между группами – угнетение), увеличением IgG (г/л), МА: $\chi^2=13,05$, $df=3$, $p=0,005$, СА: $\chi^2=18,5$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное угнетение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=18,9$, $df=3$, $p<0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рис 7.39) в группе МА ($\chi^2=30,4$, $df=3$, $p<0,001$) и угне-

тением в группе СА ($\chi^2=76,5$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=94,9$, $df=2$, $p<0,001$), повышением ЗФ (%) в группе МА ($\chi^2=17,3$, $df=1$, $p<0,001$) и угнетением в группе СА ($\chi^2=70,4$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=31,9$, $df=3$, $p<0,001$), снижением значений НСТ-теста: МА: $\chi^2=129,1$, $df=5$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=131,2$, $df=5$, $p<0,001$ (без разницы между группами – угнетение).

Таким образом, у взрослых пациентов группы СубТНО, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p<0,005$), угнетением Т- и активацией В-системы ($p<0,005$), стимуляцией ММС ($p<0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%) и ЗФ (%) при МА и угнетением при СА, увеличением Т-общих лимфоцитов (%), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения процентного содержания Т-хелперов, нормализации абсолютного и процентного содержания Т-супрессоров при МА и повышении при СА, увеличением ИИ, снижением НК-клеток (%), повышением содержания (%) В-лимфоцитов, снижением уровня ЦИК при МА и повышении при СА, снижением IgM (г/л), повышением IgG, угнетением НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на снижение Т-супрессоров (нормализация), снижение уровня ЦИК (в группе СА повышение), повышение уровня фагоцитоза и ЗФ (в группе СА угнетение).

6. Реакция у детей группы СубТНО (рис. 7.40-7.42) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.40) (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-хелперов (г/л) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), НК (г/л) (без разницы с СА – угнетение), В-лимфоцитов (%) (см. рис 7.41) (без разницы с СА – угнетение),

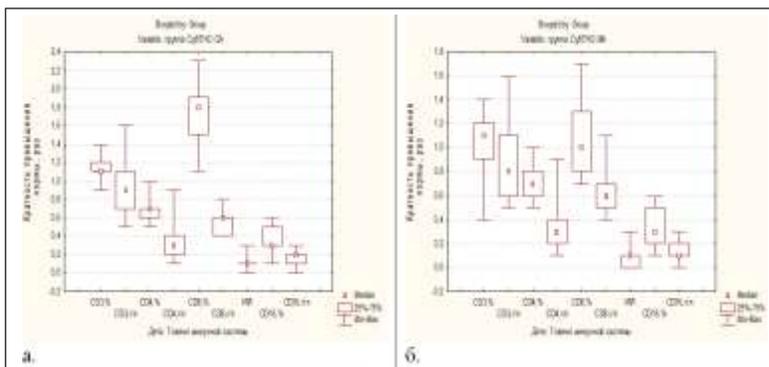


Рис. 7.40. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

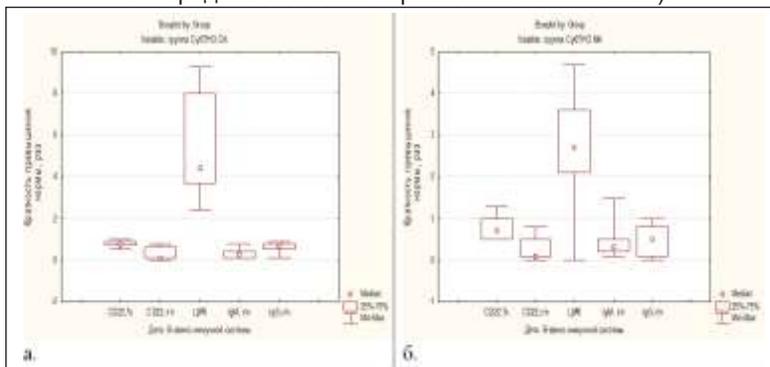


Рис. 7.41. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

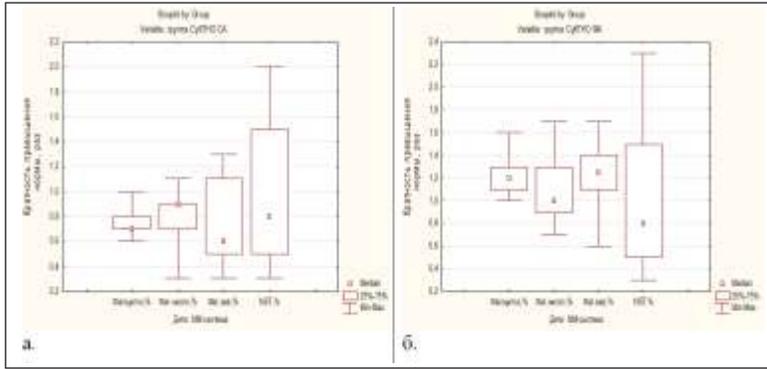


Рис. 7.42. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис 7.40), МА: $\chi^2=48,3$, $df=2$, $p<0,001$ и СА: $\chi^2=18,7$, $df=2$, $p<0,001$ (без разницы между группами), снижением Т-хелперов (%) МА: $\chi^2=15,9$, $df=3$, $p=0,001$ и СА: $\chi^2=7,82$, $df=3$, $p=0,050$ (без разницы между группами – угнетение), Т-супрессоров (%) увеличением до 1,2-1,4 норм при МА: $\chi^2=28,7$, $df=4$, $p<0,001$ и превышения до 2,4 норм при СА (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=33,3$, $df=4$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (г/л), МА: $\chi^2=8,43$, $df=3$, $p=0,038$ (без разницы между группами – уменьшение), уменьшением ИИ, МА: $\chi^2=15,8$, $df=6$, $p=0,015$ (без разницы между группами – угнетение), снижением уровня НК (%), МА: $\chi^2=26,9$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=14,5$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), снижением абсолютного количества В-лимфоцитов (г/л) (см. рис 7.41), МА: $\chi^2=38,1$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=16,0$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), снижением уровня ЦИК в группе МА ($\chi^2=25,6$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=25,7$, $df=2$, $p<0,001$), снижением уровня IgM (г/л), МА: $\chi^2=57,8$, $df=4$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=43,6$, $df=4$, $p<0,001$ (без разницы между группами – угнетение), увеличением IgG (г/л), при СА: $\chi^2=8,83$, $df=3$, $p=0,032$ (без разницы между группами – угнетение), угнетением фагоцитоза (%) (см. рис 7.42) в группе СА ($\chi^2=20,4$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=34,3$, $df=3$, $p<0,001$), снижением значений НСТ-теста: МА: $\chi^2=63,1$, $df=5$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=38,9$, $df=5$, $p<0,001$ (без разницы между группами – угнетение).

Таким образом, у детей группы СубТНО, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p<0,005$), угнетением Т- и В-системы (возрастное отличие) ($p<0,005$), стимуляцией ММС ($p<0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%) (угнетение при СА), увеличением Т-общих лимфоцитов (%), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения Т-хелперов (%), повышении содержания Т-супрессоров (%), уменьшении ИИ (возрастное отличие), снижением НК-клеток (%), снижением уровня ЦИК при МА и повышении при СА, снижением IgM (г/л), повышением IgG, угнетением НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на снижение уровня ЦИК (в группе СА повышение), повышение уровня фагоцитоза (в группе СА угнетение). Возрастным отличием является уменьшение ИИ (у взрослых повышение), В-дефицит (у взрослых активация).

7. Реакция у взрослых с СупраТНО (рис 7.43-7.45) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.43) (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-общих лимфоцитов (г/л), Т-супрессоров (г/л), НК (г/л) (без разницы с СА – угнетение), В-лимфоцитов (%) (см. рис 7.44) (без разницы с СА – норма/угнетение), В-лимфоцитов (г/л) (без разницы с СА – угнетение).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-хелперов (%) (см. рис 7.43): МА: $\chi^2=50,5$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=50,4$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением Т-хелперов (г/л): МА: $\chi^2=66,6$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=48,6$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%), МА: $\chi^2=19,7$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=7,9$, $df=2$, $p=0,019$ (без разницы между группами – уменьшение), увеличению (нормализации) ИИ: МА: $\chi^2=42,4$, $df=5$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=25,5$, $df=4$, $p<0,001$), увеличением уровня НК (%): МА: $\chi^2=48,5$, $df=2$, $p<0,001$

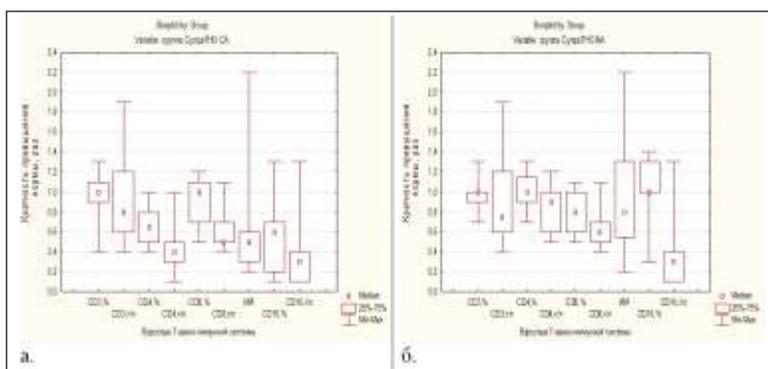


Рис. 7.43. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

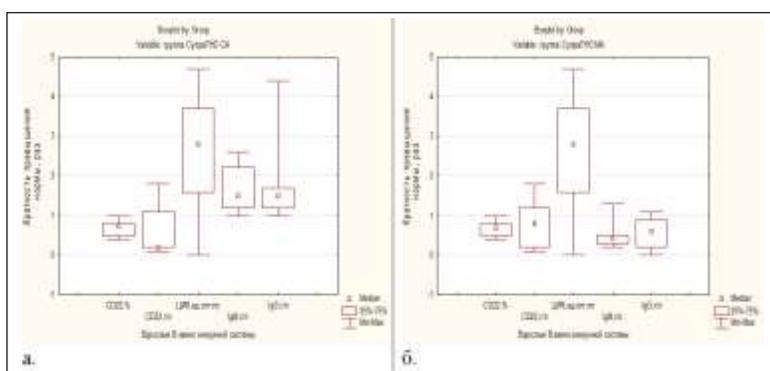


Рис. 7.44. Изменение показателей В-звена иммунной-системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

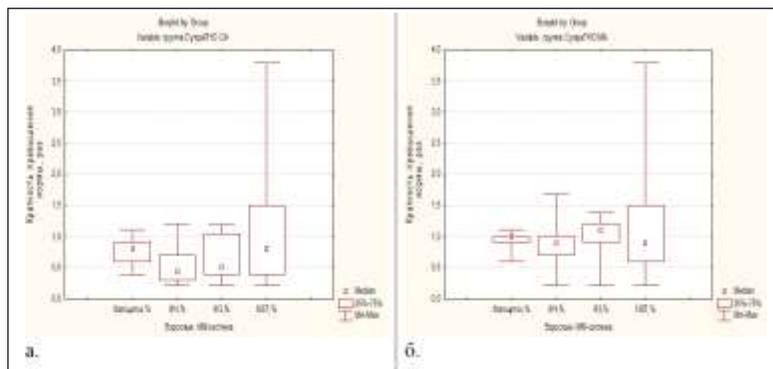


Рис. 7.45. Изменение показателей ММС-звена иммунной-системы у взрослых пациентов с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

(достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=33,8$, $df=2$, $p<0,001$), снижением уровня ЦИК (см. рис 7.44): МА: $\chi^2=13,2$, $df=3$, $p=0,004$, СА: $\chi^2=10,6$, $df=3$, $p=0,014$ (без разницы между группами – снижение), увеличением уровня IgM (г/л), в группе СА: $\chi^2=29,4$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=16,9$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением IgG (г/л): при СА: $\chi^2=58,5$, $df=4$, $p<0,001$ (увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=40,1$, $df=4$, $p<0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рис 7.45) в группе МА ($\chi^2=11,2$, $df=2$, $p=0,004$) и угнетением в группе СА ($\chi^2=12,8$, $df=2$, $p=0,002$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=32,7$, $df=2$, $p<0,001$), повышением ФЧ (%) в группе МА ($\chi^2=19,5$, $df=3$, $p<0,001$) и угнетением в группе СА ($\chi^2=35,1$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=25,9$, $df=3$, $p<0,001$), повышением значений НСТ-теста МА: $\chi^2=37,3$, $df=5$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=30,2$, $df=5$, $p<0,001$ (без разницы между группами).

Таким образом, у взрослых пациентов группы СупраТНО, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p<0,005$): стимуляцией Т- и В-системы ($p<0,005$), стимуляцией ММС ($p<0,005$): увеличением Т-хелперов (г/л,%), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением NK-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgM (г/л), повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА), повышением НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение уровня Т-хелперов (%), (г/л), увеличение ИИ, увеличение NK (%), повышение уровня фагоцитоза и ФЧ (%) (в группе СА-угнетение).

8. Реакция у детей с СупраТНО (рисунки 7.46-7.48) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.46) (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-общих лимфоцитов (г/л), Т-супрессоров (г/л) (без разницы с СА – общий процесс – активация – нормализация), NK (без разницы с СА – угнетение), В-лимфоцитов (%) ((см. рис 7.47) (без разницы с СА – норма/активация), В-лимфоцитов (г/л) (без разницы с СА – угнетение), уровня ЦИК (без разницы с СА – уменьшение), значений НСТ-теста (см. рис 7.48) (без разницы с СА – уменьшение).

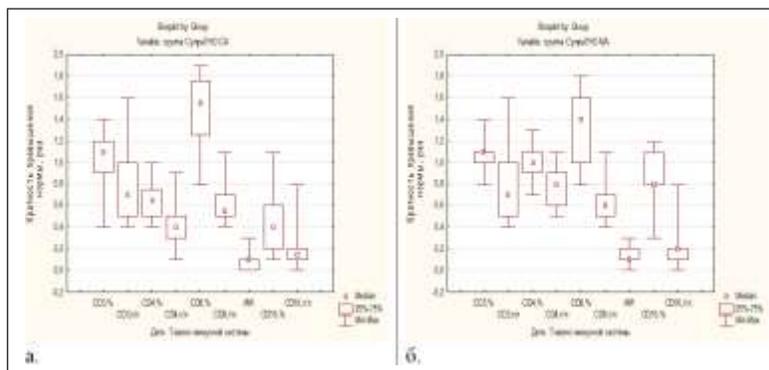


Рис. 7.46. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей с СупратНО (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением до нормы Т-хелперов (%) (см. рис 7.46): МА: $\chi^2=31,0$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=24,5$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (г/л): МА: $\chi^2=36,9$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=30,3$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%), МА: $\chi^2=17,1$, $df=2$, $p<0,001$ (без разницы между группами – уменьшение), увеличению (нормализации) ИИ: МА: $\chi^2=17,3$, $df=5$, $p=0,004$ (без разницы между группами – увеличение), увеличением до нормы уровня НК (%): МА: $\chi^2=21,3$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=18,0$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением уровня IgM (г/л) (см. рис 7.47), в группе СА: $\chi^2=48,6$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=50,4$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением IgG (г/л): при СА: $\chi^2=13,3$, $df=4$, $p<0,001$ (увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=12,4$, $df=4$, $p=0,015$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рис 7.48) в группе МА ($\chi^2=9,81$, $df=3$, $p=0,020$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=13,1$, $df=3$, $p=0,004$), повышением ФЧ (%) в группе МА ($\chi^2=12,4$, $df=2$, $p=0,002$) и в группе СА ($\chi^2=18,3$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы между группами – увеличение).

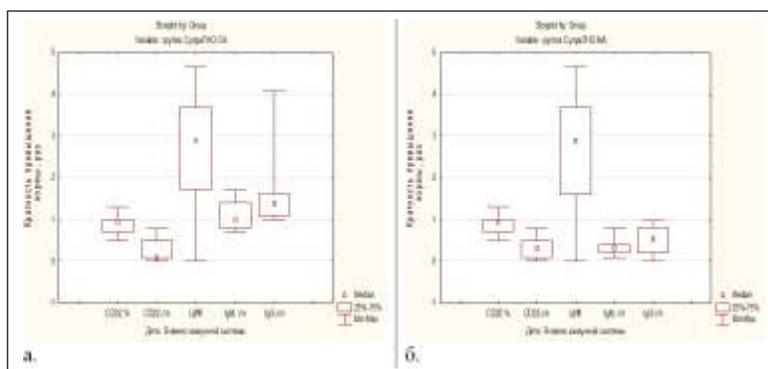


Рис. 7.47. Изменение показателей В-звена иммунной-системы у детей с СубТНО (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

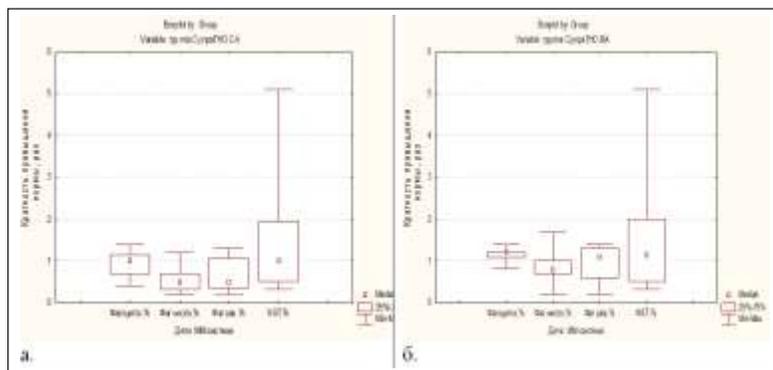


Рис. 7.48. Изменение показателей ММС-звена иммунной-системы у детей СупраТНО (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Таким образом, у детей группы СупраТНО, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p < 0,005$): стимуляцией Т-системы ($p < 0,005$), стимуляцией ММС ($p < 0,005$): увеличением Т-хелперов (г/л, %), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением НК-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgM (г/л), повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА). Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение уровня Т-хелперов (% , г/л), увеличение НК (%), повышение уровня фагоцитоза и ФЧ (%) (в группе СА-угнетение). Для данной группы возрастной особенностью является сохраняющийся дефицит В-звена иммунной системы.

9. Реакция у взрослых с ТЧМТ (рис. 7.49-7.51) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.49), (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-супрессоров (г/л) (без разницы с СА – общий процесс – активация – нормализация), НК (г/л) (без разницы с СА – угнетение), IgG (г/л) (см. рис 7.50).

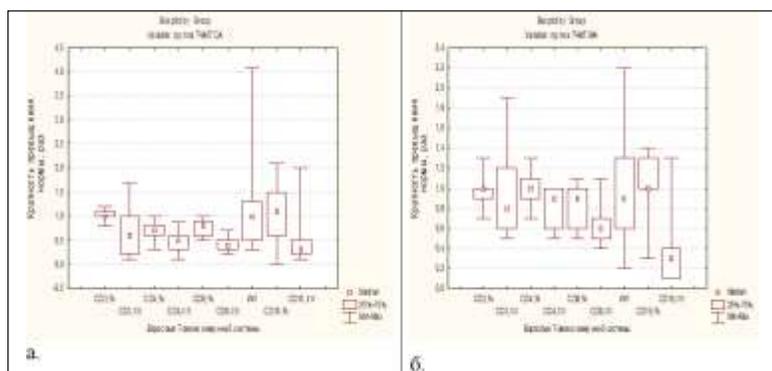


Рис. 7.49. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

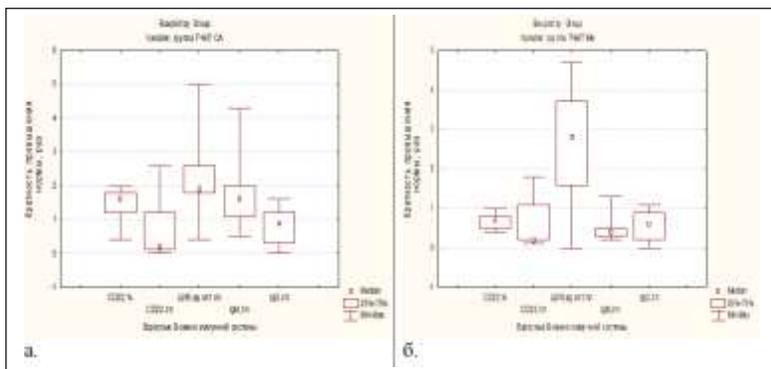


Рис. 7.50. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

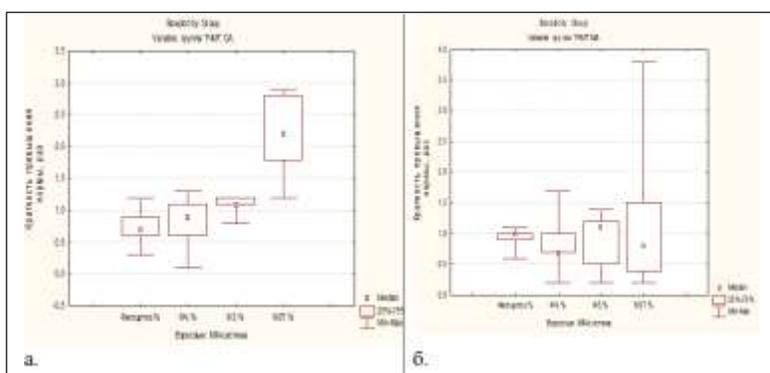


Рис. 7.51. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис 7.49), в группе МА, со снижением в группе СА: $\chi^2=84,8$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=47,1$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (%): МА: $\chi^2=68,4$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=30,9$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (г/л): МА: $\chi^2=70,4$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=59,1$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%), МА: $\chi^2=24,5$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=34,1$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное уменьшение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=6,28$, $df=2$, $p=0,043$), увеличению (нормализации) ИИ: МА: $\chi^2=44,9$, $df=4$, $p=0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=26,1$, $df=5$, $p<0,001$), увеличением до нормы уровня НК (%) (см. рис 7.50), МА: $\chi^2=55,3$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=10,1$, $df=2$, $p=0,006$), снижение В-лимфоцитов (%) в группе СА: $\chi^2=71,2$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное уменьшение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=36,8$, $df=3$, $p<0,001$), снижение В-лимфоцитов (г/л) в группе СА: $\chi^2=5,38$, $df=2$, $p=0,012$ (достоверное уменьшение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=15,9$, $df=2$, $p<0,001$), увеличение ЦИК (см. рис 7.50), МА: $\chi^2=11,7$, $df=3$, $p=0,008$, СА: $\chi^2=35,4$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=23,9$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением уровня IgM (г/л), в группе СА: $\chi^2=59,3$, $df=3$,

$p < 0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=36,9$, $df=3$, $p < 0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рис 7.51), в группе МА ($\chi^2=13,3$, $df=2$, $p=0,001$), угнетением в группе СА: $\chi^2=30,6$, $df=2$, $p < 0,001$ (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=50,8$, $df=2$, $p < 0,001$), снижением ФЧ (%) в группе МА ($\chi^2=23,0$, $df=3$, $p < 0,001$) и повышением в группе СА ($\chi^2=19,8$, $df=3$, $p < 0,001$) (достоверно выше в группе СА: $\chi^2=70,9$, $df=3$, $p=0,048$), увеличением значений НСТ-теста (без разницы с СА – увеличение).

Таким образом, у взрослых пациентов группы ТЧМТ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p < 0,005$): стимуляцией Т-системы ($p < 0,005$), стимуляцией ММС ($p < 0,005$): увеличением Т-общих лимфоцитов (%), Т-хелперов (г/л, %), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением NK-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА).

Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение уровня Т-общих лимфоцитов (снижение при СА), Т-хелперов (% , г/л), ИИ, увеличение NK (%), снижением В-лимфоцитов при СА (% , г/л), повышение уровня фагоцитоза и ФЧ (%) (в группе СА – угнетение).

10. Реакция у детей с ТЧМТ (рис. 7.52-7.54) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рис 7.52), (без разницы с СА – общий процесс – активация), NK (г/л) (без разницы с СА – угнетение), IgG (г/л) (см. рис 7.53).

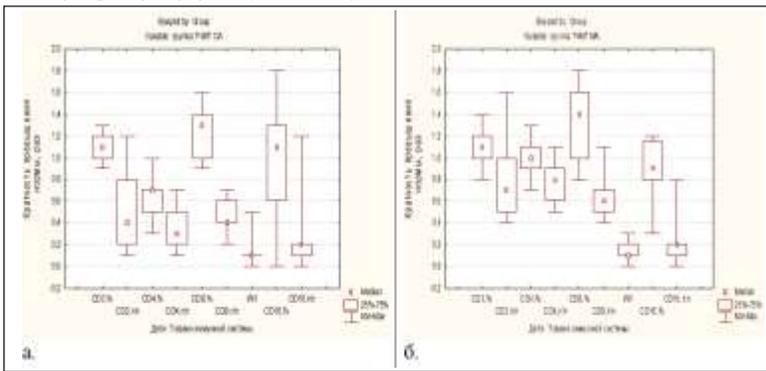


Рис. 7.52. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей с ТЧМТ (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

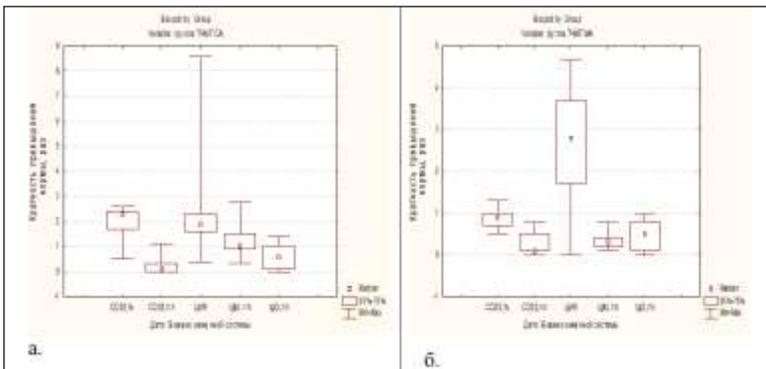


Рис. 7.53. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей с ТЧМТ (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

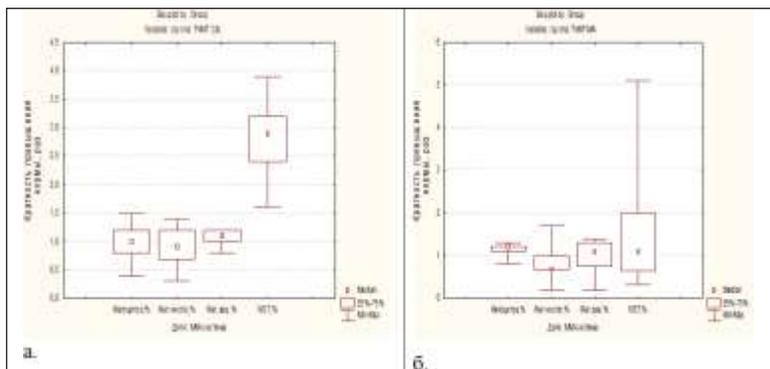


Рис. 7.54. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей с ТЧМТ (а – после операции, СА, б – после операции, МА, где 1 – средние значения нормальных показателей).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис 7.52) в группе МА, со снижением в группе СА: $\chi^2=59,3$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=29,2$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (%): МА: $\chi^2=39,9$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=21,9$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (г/л): МА: $\chi^2=52,4$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=48,5$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%), МА: $\chi^2=17,2$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=24,4$, $df=2$, $p<0,001$ (без отличий между группами), уменьшением Т-супрессоров (г/л), в группе СА: $\chi^2=18,6$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное уменьшение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=13,7$, $df=2$, $p=0,001$), увеличению (нормализации) ИИ: МА: $\chi^2=22,0$, $df=4$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=12,0$, $df=5$, $p=0,034$), увеличением до нормы уровня НК (%): МА: $\chi^2=28,2$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=21,6$, $df=3$, $p<0,001$ (без отличий между группами), нормальными значениями В-лимфоцитов (%)(см. рис 7.53) для группы МА и увеличением для СА: $\chi^2=118,0$, $df=4$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=82,9$, $df=4$, $p<0,001$), снижение В-лимфоцитов (г/л) (см. рис 7.53) в группе СА: $\chi^2=5,9$, $df=1$, $p=0,014$ (без отличий между группами), увеличение ЦИК, МА: $\chi^2=9,61$, $df=2$, $p=0,008$, снижение при СА: $\chi^2=20,09$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=18,3$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением уровня IgM (г/л), в группе СА: $\chi^2=73,4$, $df=4$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=69,4$, $df=4$, $p<0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рис 7.54) в группе МА ($\chi^2=11,8$, $df=3$, $p=0,008$), угнетением в группе СА: $\chi^2=19,4$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=15,4$, $df=2$, $p<0,001$), снижением ФЧ (%) в группе МА ($\chi^2=16,6$, $df=2$, $p<0,001$) и повышением в группе СА ($\chi^2=6,82$, $df=2$, $p=0,033$) (без отличий между группами), увеличением значений НСТ-теста.

Таким образом, у детей группы ТЧМТ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p<0,005$): отсутствием влияния на В-систему (нормальные показатели), стимуляцией Т- системы ($p<0,005$), стимуляцией ММС ($p<0,005$): увеличением Т-общих лимфоцитов (%), Т-хелперов (г/л,%), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением НК-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА). Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение уровня Т-общих лимфоцитов (снижение при СА), Т-хелперов (% , г/л), ИИ, снижением В-лимфоцитов при СА (г/л), повышением

уровня фагоцитоза (%) (в группе СА-угнетение). Для данной группы не выявлено возрастных особенностей.

Таким образом, доказано, что наличие синдрома внутричерепной гипертензии влияет как на изменение исходной активности иммунной системы у взрослых и детей, так и на ответ этих систем на операцию и анестезию. Изменение протоколов предоперационной, интраоперационной и послеоперационной интенсивной терапии, изменение компонентов общей анестезии привело к достоверному изменению этих показателей. Так, хирургическая ликвидация внутричерепной гипертензии приводила к нормализации или однонаправленной реакции показателей иммунной (типовой ответ). Чем больше и длительнее степень ВЧГ, тем более иммуносупрессирующим действием обладают препараты для внутривенной анестезии.

Выявлено, что для пациентов всех групп является характерным воздействие операции и анестезии, приводящее к ухудшению (либо, отсутствию ответа) существующих исходных нарушений в иммунной системе, не зависимо от выбранных схем анестезии (кроме пациентов группы ТЧМТ, у которых было получено достоверное улучшение при использовании МА). Впервые выявлено, что благоприятным моментом влияния общей анестезии (и ее компонентов), достигнутым в группах с модифицированной анестезией, является стимуляция врожденного иммунитета (повышение показателей моноцитарно-макрофагальной системы и CD16), снижение уровня CD8 и снижение уровня ЦИК. Иммунодепрессивная реакция, полученная во всех группах пациентов, возможно, является «обратной стороной медали» проведения активной инфузионно-трансфузионной терапии, с мощным детоксицирующим эффектом (о чем говорит стимуляция ММС-системы иммунитета и снижение ЦИК) с диализом иммунокомпетентных клеток.

С учетом полученных данных по изменению в иммунной системе, развитие гнойно-септических состояний в послеоперационном периоде может выглядеть закономерным процессом.

Динамика выявления случаев ГСО у взрослых пациентов представлена в табл. 7.21. Для взрослых пациентов с обще-хирургической патологией (группа без ВЧГ): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО при МА составлял $4,3 \pm 2,9\%$, без достоверной разницы от предоперационных данных, с достоверным отличием от группы СА в сторону уменьшения ($\phi=3,43$, $p<0,001$).

Таблица 7.21

Расчет развития риска послеоперационных гнойно-септических осложнений у взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=78 4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=47 2/4,3±2,9 (0,0 – 10,0)	$\phi=3,43$ $p<0,001$	28,0	7,6	47,6	4,4	10,7
ГГС	n=55 21/38,2±6,6 (25,3 – 51,0)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 5/20,8±8,3 (4,6 – 37,1)	$\phi=0,96$ $p>0,05$	11,4	1,5	47,6	26,3	1,8
СубТНО	n=135 53/39,3±4,2 (31,0 – 47,5)	n=70 22/31,4±5,5 (20,6 – 42,3)	n=65 19/29,2±5,6 (18,2 – 40,3)	$\phi=0,28$ $p>0,05$	2,2	1,1	45,8	41,3	1,1

СупраТНО	n=168 75/44,6±3,8 (37,1 – 52,2)	n=80 27/33,8±5,3 (23,4 – 44,1)	n=88 27/30,7±4,9 (21,0 – 40,3)	$\varphi=0,43$ $p>0,05$	3,1	1,1	50,9	44,3	1,2
ТЧМТ	n=222 88/39,6±3,3 (33,2 – 46,1)	n=113 48/42,5±4,7 (33,4 – 51,6)	n=109 32/29,4±4,4 (20,8 – 37,9)	$\varphi=2,05$ $p=0,020$	13,1	1,4	73,8	41,6	1,8

Снижение абсолютного риска развития ГСО составило 28%, ОР развития ГСО был меньше в 7,6 раза. Отношение шансов было меньше в 10,7 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 47,6%, при МА этот риск достоверно снижался до 4,4%.

Для взрослых пациентов с ГГС (см. табл. 7.21): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО при МА составлял 20,8±8,3%, без достоверной разницы от предоперационных данных и от группы СА. Снижение абсолютного риска развития ГСО составило 11,4%, ОР развития ГСО был меньше в 1,5 раза. Отношение шансов было меньше в 1,8 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 47,6%, при МА этот риск достоверно снижался до 26,3%, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Для взрослых пациентов группы с СубТНО: в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял 29,2±5,6%, без достоверной разницы от предоперационных данных и от группы СА, снижения абсолютного риска развития ГСО, относительного риска развития ГСО. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 45,8%, при МА этот риск составлял до 41,3%, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Для взрослых пациентов группы с СупраТНО: в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял 30,7±4,9%, с достоверной разницей в сторону снижения от предоперационных данных ($\varphi=2,20$, $p=0,014$) и увеличением в группе СА ($\varphi=1,65$, $p=0,049$), без достоверной разницы между группами, отсутствием снижения абсолютного риска развития ГСО, относительного риска развития ГСО. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 50,9%, при МА этот риск составлял до 44,3%, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Для взрослых пациентов с ТЧМТ (см. табл. 7.21): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял 29,4±4,4%, с достоверной разницей от предоперационных данных ($\varphi=1,85$, $p=0,032$), с достоверным отличием от группы СА в сторону уменьшения ($\varphi=2,05$, $p<0,02$). Снижение абсолютного риска развития ГСО составило 13,1%, ОР развития ГСО был меньше в 1,4 раза. Отношение шансов было меньше в 1,8 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 73,8%, при МА этот риск достоверно снижался до 41,6%, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Невзирая на полученные положительные результаты в группах исследования (МА и СА): без ВЧГ, СупраТНО и ТЧМТ, достоверное улучшение на фоне разработанных технологий анестезии и ИТ, по сравнению с группой СА получено только в

группах: без ВЧГ МА ($\varphi=3,43$, $p<0,001$) и ТЧМТ МА ($\varphi=2,05$, $p<0,02$). Таким образом, гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для взрослых пациентов, демонстрируя вероятность развития этого осложнения от 20,8 до 30,7%.

У детей с общехирургической патологией (группа без ВЧГ) (см. табл. 7.22): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $4,8\pm 2,7\%$, без достоверной разницы от предоперационных данных. В группе СА выявлено достоверное увеличение случаев ГСО в послеоперационном периоде ($\varphi=2,2$, $p=0,014$), достоверно выше, чем в группе МА ($\varphi=2,1$, $p=0,017$). Снижение абсолютного риска развития ГСО составило 16,1%, ОР развития ГСО был меньше в 4,4 раза. Отношение шансов было меньше в 5,3 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений у детей до 26,3%, при МА этот риск достоверно снижался до 5,0%.

Таблица 7.22

Расчет развития риска послеоперационных гнойно-септических осложнений у детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА-МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=87 4/4,6 \pm 2,2 (0,2 – 9,0)	n=24 5/20,8 \pm 8,3 (4,6 – 37,1)	n=63 3/4,8 \pm 2,7 (0,0 – 10,0)	$\varphi=2,1$ $p=0,017$	16,1	4,4	26,3	5,0	5,3
ГГС	n=156 32/24,8 \pm 3,8 (17,4 – 32,3)	n=31 2/6,5 \pm 4,4 (0,0 – 15,1)	n=125 14/11,2 \pm 2,8 (5,7 – 16,7)	$\varphi=0,84$ $p>0,05$	-4,7	0,6	6,9	12,6	0,5
СубТНО	n=59 13/22,0 \pm 5,4 (11,5 – 32,6)	n=13 4/30,8 \pm 12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 2/4,3 \pm 3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=2,4$ $p=0,007$	26,4	7,1	44,4	4,5	9,8
СупраТНО	n=66 21/31,8 \pm 5,7 (20,6 – 43,1)	n=19 8/42,1 \pm 11,3 (19,9 – 64,3)	n=46 2/4,3 \pm 3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=3,6$ $p<0,001$	37,8	9,7	72,7	4,5	16,0
ТЧМТ	n=97 30/30,9 \pm 4,7 (21,7 – 40,1)	n=41 9/22,0 \pm 6,5 (9,3 – 34,6)	n=56 6/10,7 \pm 4,1 (2,6 – 18,8)	$\varphi=1,5$ $p=0,067$	11,2	2,0	28,1	12,0	2,3

У детей с ГГС (см. табл. 7.22): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $11,2\pm 2,8\%$. Выявлено достоверное снижение выявления случаев ГСО в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационными данными, как в группе МА ($\varphi=2,2$, $p=0,014$), так и в группе СА ($\varphi=2,2$, $p=0,014$), без достоверной разницы между группами.

У детей группы с СубТНО: в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $4,3\pm 3,0\%$, с достоверной разницей в сторону снижения от предоперационных данных ($\varphi=2,8$, $p=0,001$) и с достоверным отличием от группы СА в сторону уменьшения ($\varphi=2,4$, $p=0,007$), снижением абсолютного риска развития ГСО на 26,4%, снижением относительного риска развития ГСО в 7,1 раза и уменьшением отношения шансов развития ГСО в 9,8 раза. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 44,4%, при МА этот риск составлял до 4,5%, демонстрируя послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

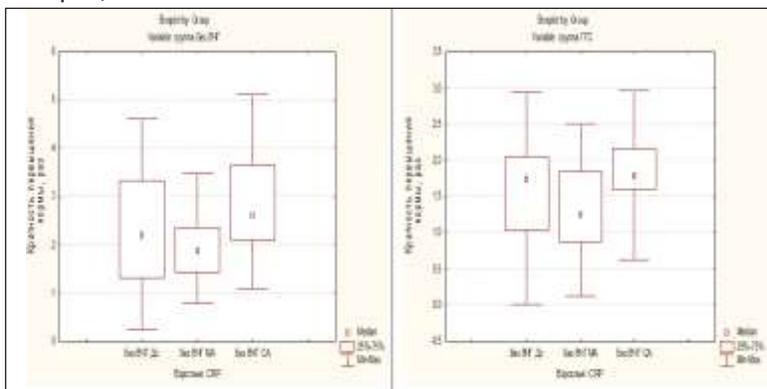
У детей группы с СупраТНО: в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей в сторону снижения от предоперационных данных ($\varphi=4,1$, $p<0,001$) и с достоверным отличием от группы СА в сторону уменьшения ($\varphi=3,6$, $p<0,001$), снижением абсолютного риска развития ГСО на $37,8\%$, снижением относительного риска развития ГСО в $9,7$ раза и уменьшением отношения шансов развития ГСО в $16,0$ раза. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до $72,7\%$, при МА этот риск составлял до $4,5\%$, демонстрируя послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

У детей с ТЧМТ: в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $10,7 \pm 4,1\%$, с достоверной разницей от предоперационных данных ($\varphi=3,1$, $p<0,001$), без достоверного отличия от группы СА в сторону уменьшения ($\varphi=1,5$, $p=0,067$). Снижение абсолютного риска развития ГСО составило $11,2\%$, ОР развития ГСО был меньше в $2,0$ раза. Отношение шансов было меньше в $2,3$ раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до $28,1\%$, при МА этот риск достоверно снижался до $12,0\%$, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Таким образом, получены положительные результаты в виде снижения частоты выявления ГСО для групп: ГГС МА, СубТНО МА, СупраТНО МА и ТЧМТ МА, при этом в группах: без ВЧГ СА и СубТНО СА отмечено увеличение частоты выявления ГСО. Достоверные преимущества разработанных технологий выявлены для групп: без ВЧГ МА, СубТНО МА и СупраТНО МА. Таким образом, гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для детей, демонстрируя вероятность развития этого осложнения от $4,5$ до $12,6\%$ при МА и от $6,9$ до $72,7\%$ при стандартных подходах.

С-реактивный белок, как классический «острофазовый» показатель, может характеризовать не только степень и наличие инфекционного процесса. Но в данном контексте, с учетом имеющейся клинической картины гнойно-септических осложнений, была интересна его динамика, как лабораторного подтверждения увеличения или уменьшения рисков инфекционного процесса. У взрослых пациентов с общехирургической патологией (группа без ВЧГ) (см. рисунок 7.54): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался как по отношению к предоперационным данным ($\chi^2=23,1$, $df=2$, $p<0,001$), так и с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=29,5$, $p<0,001$).

Для взрослых пациентов с ГГС (см. рис. 7.55): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно повышался по сравнению с предоперационными данными, как в группе МА ($\chi^2=11,1$, $df=2$, $p<0,001$), так и в группе СА ($\chi^2=11,5$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами. Что говорило, с одной стороны о восстановлении «ответа» иммунной системы, а с другой, о достаточно высокой вероятности развития инфекционного процесса.



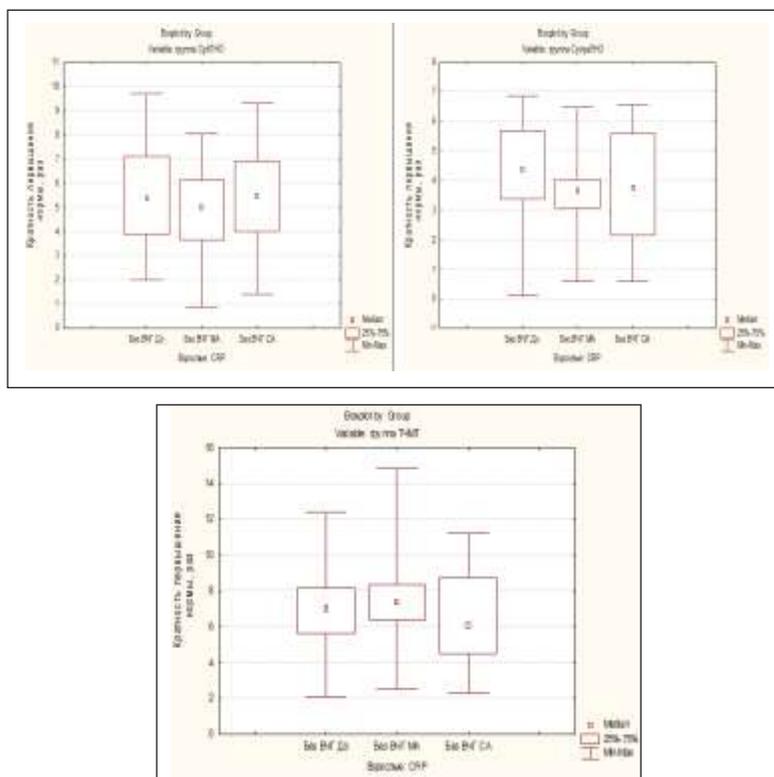


Рис. 7.55. Динамика изменения средних значений уровня С-реактивного белка у взрослых во всех группах исследования (где 1 – средние значения нормальных показателей).

Для пациентов группы с СубТНО (см. рис. 7.55): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался по отношению к предоперационным данным как в группе МА ($\chi^2=18,3$, $df=2$, $p<0,001$), так и в группе СА ($\chi^2=10,2$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами, говоря об эффективности применяемых технологий ИТ.

Для пациентов группы с СупраТНО: в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался по сравнению с предоперационными данными как в группе МА ($\chi^2=12,7$, $df=2$, $p<0,001$), так и в группе СА ($\chi^2=7,7$, $df=2$, $p=0,026$), без достоверной разницы между группами, что также указывало на положительную динамику инфекционного процесса.

Для пациентов с ТЧМТ: в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался по отношению к предоперационным данным как в группе МА ($\chi^2=7,4$, $df=2$, $p=0,031$), так и в группе СА ($\chi^2=8,2$, $df=2$, $p=0,014$), без достоверной разницы между группами.

Таким образом, для группы взрослых пациентов, динамику снижения уровня СРБ получили во всех группах исследования (МА и СА) ($p<0,001$) для групп: СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. В группе ГС выявлено повышение уровня СРБ в послеоперационном периоде, что коррелировало с высоким риском развития ГСО (28,8-32,3%), и может являться новым диагностическим моментом, возможно, характеризующим снижение механизмов иммунологической толерантности, после ликвидации хронической ВЧГ. Достоверные изменения, доказывающие эффективность разработанных технологий (МА), выявлены в группе без ВЧГ, в которой отмечено достоверное увеличение уровня СРБ при СА.

У детей с общехирургической патологией (группа без ВЧГ) (см. рис. 7.56): в послеоперационном периоде в группе МА, уровень СРБ достоверно снижился по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=6,9$, $df=2$, $p=0,041$), без достоверной разницы с группой СА.

У детей с ГГС: в послеоперационном периоде, уровень СРБ не достоверно повышался по отношению к предоперационным данным, как в группе МА, так и в группе СА, без достоверной разницы между группами, указывая на наличие инфекционного процесса, требующего индивидуального подхода.

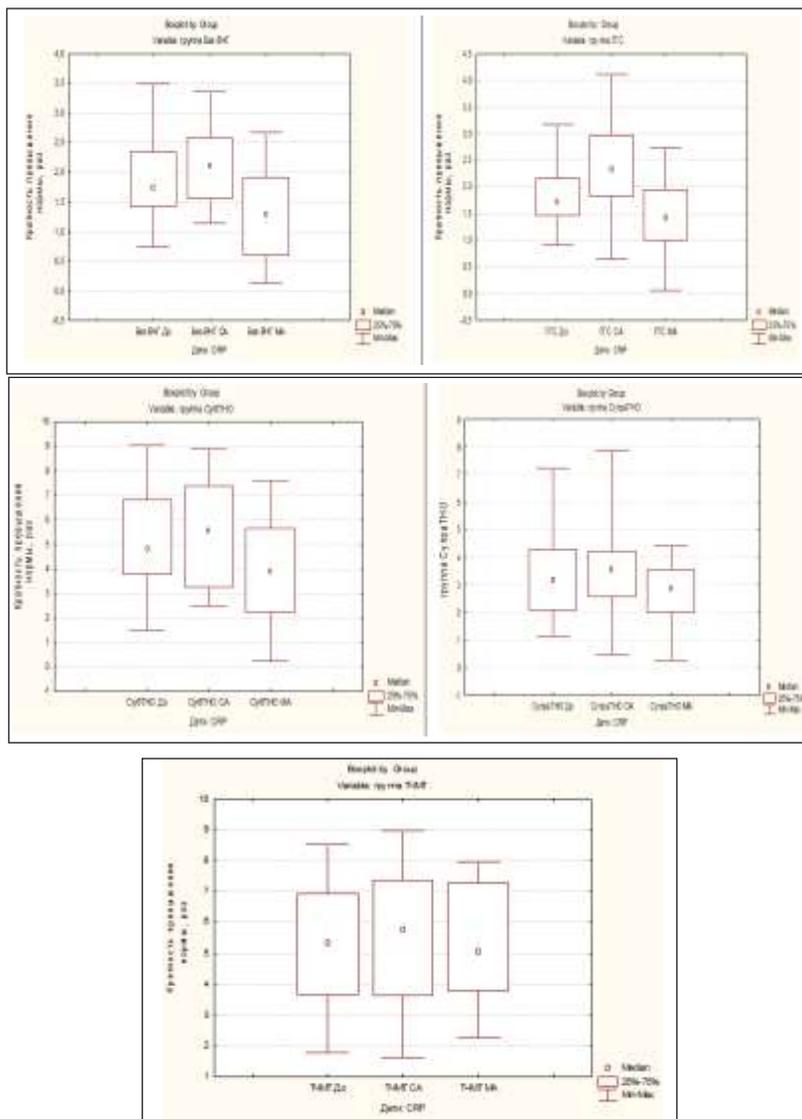


Рис. 7.56. Динамика изменения средних значений уровня С-реактивного белка у детей во всех группах исследования (где 1 – средние значения нормальных показателей).

У детей группы с СубТНО (см. рис. 7.56): в послеоперационном периоде в группе МА, уровень СРБ достоверно снижился по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=28,4$, $df=2$, $p<0,001$). В группе СА достоверно превышал предоперационные

данные ($\chi^2=9,9$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей между группами ($\chi^2=12,9$, $df=2$, $p<0,001$).

У детей с СупраТНО (см. рис. 7.56): в послеоперационном периоде в группе МА, уровень СРБ достоверно снижался по сравнению с предоперационными данными в группе МА ($\chi^2=9,5$, $df=2$, $p=0,009$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=8,7$, $df=2$, $p=0,031$).

Для пациентов с ТЧМТ: в послеоперационном периоде, уровень СРБ не достоверно снижался в группе МА по отношению к предоперационным данным, в группе СА не достоверно увеличивался, с достоверной разницей с группой МА ($\chi^2=7,1$, $df=2$, $p=0,024$).

Таким образом, для группы детей, динамику снижения уровня СРБ получили в группах исследования (МА и СА) ($p<0,001$) для групп: без ВЧГ, СубТНО и СупраТНО. Достоверные изменения, доказывающие эффективность разработанных технологий (МА), выявлены в группах СубТНО и СупраТНО.

Таким образом, гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для пациентов, демонстрируя вероятность развития этого осложнения от 20,8 до 30,7% у взрослых и от 6,9 до 72,7% у детей, что кроме клинических проявлений подтверждается высоким послеоперационным уровнем С-реактивного белка у пациентов всех групп. Эффективность разработанных протоколов антибактериальной профилактики и терапии иллюстрируется достоверными изменениями показателей частоты ГСО и уровня СРБ в послеоперационном периоде (разница МА и СА):

1. У взрослых: снижение частоты выявления послеоперационной ГСО получено в группах: безВЧГ МА ($\varphi=3,43$, $p<0,001$) и ТЧМТ МА ($\varphi=2,05$, $p<0,02$); динамика снижения послеоперационного уровня СРБ получена в группе без ВЧГ МА.

2. У детей: снижение частоты выявления послеоперационной ГСО получено в группах: без ВЧГ МА ($\varphi=2,1$, $p<0,017$), СубТНО МА ($\varphi=2,4$, $p=0,007$) и СупраТНО МА ($\varphi=3,6$, $p<0,001$); динамика снижения послеоперационного уровня СРБ получена в группах: СубТНО МА ($\varphi=12,9$, $p<0,001$) и СупраТНО МА ($\varphi=8,7$, $p=0,031$).

Оценка риска повторной госпитализации в ОАИТ, как осложнения, связанного со степенью полиорганности поражения, и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии.

Степень полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) демонстрирует изменение степени тяжести пациентов в послеоперационном периоде, характеризуя адекватность проводимых терапевтических мероприятий. Так, для взрослых пациентов без ВЧГ, было характерно увеличение оценки по SOFA в послеоперационном периоде, на фоне стандартных методов анестезии и интенсивной терапии (см. рис. 7.57). У детей отмечалась схожая динамика (см. рис. 7.58), с достоверной регрессией суммарной оценки в группе МА.

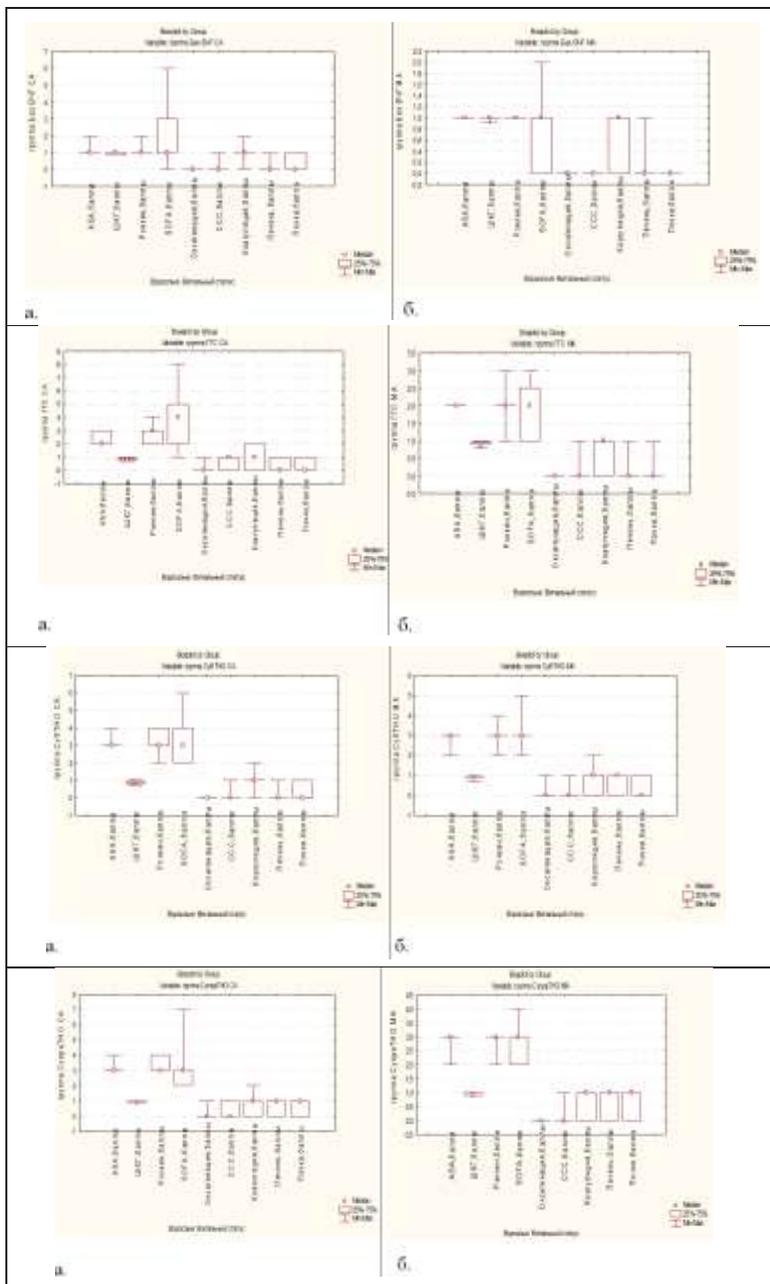
В целом, выявленная динамика достоверного снижения степени тяжести пациентов по оценке SOFA, хотя и имела описательный характер, но демонстрировала эффективность разработанных методик модифицированной анестезии и интенсивной терапии.

При оценке осложнений послеоперационного периода, одним из основных и редко учитываемых, является повторная госпитализация пациентов в отделение интенсивной терапии (реанимации), как правило, в связи с развившимися полиорганными нарушениями. Поэтому, как суммарный показатель качества проводимой терапии рассчитывался риск повторной госпитализации пациентов в ОАИТ.

Риск повторной госпитализации иллюстрирует послеоперационные осложнения, возникшие на этапах интенсивной терапии до выписки пациентов, и является прямым фактором, влияющим на раннюю послеоперационную летальность.

Для группы взрослых пациентов общехирургического профиля (без ВЧГ) повторная госпитализация в ОИТ была не характерной.

Для группы взрослых пациентов с ГГС абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $8,3 \pm 5,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,79$, $p=0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $30,4\%$, относительный риск при использовании МА в 4,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза.



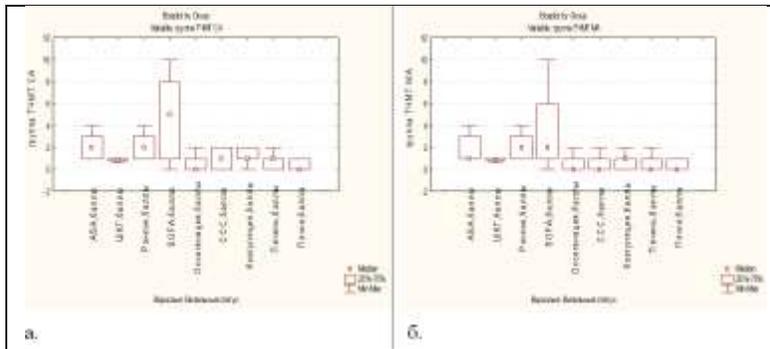
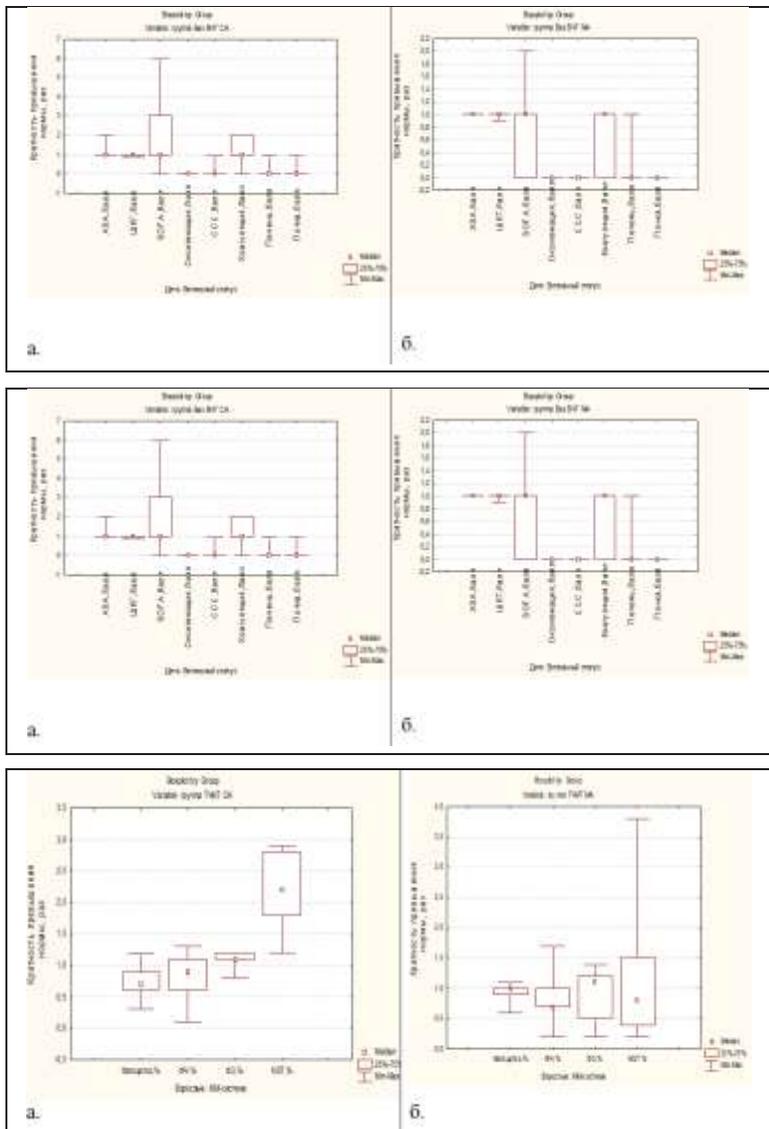


Рис. 7.57. Изменение в витальном статусе в послеоперационном периоде (по данным шкал SOFA, ASA, GCS) у взрослых после CA (а) и MA (б) вариантов анестезии и интенсивной терапии.



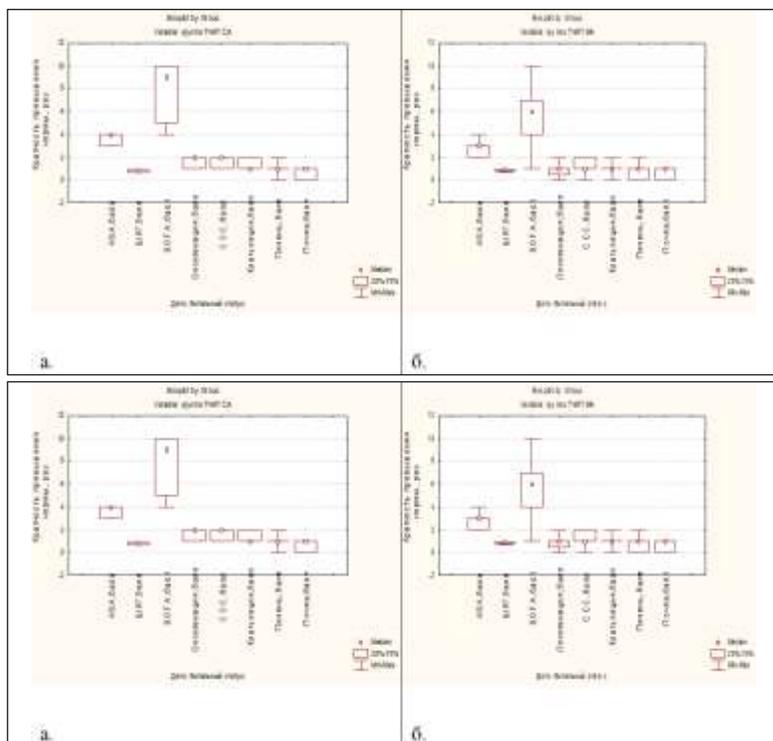


Рис. 7.58. Изменение в витальном статусе в послеоперационном периоде (по данным шкал SOFA, ASA, GCS) у детей после CA (а) и MA (б) вариантов анестезии и интенсивной терапии.

Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ГГС составляет 63,2%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 9,1%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Таблица 7.23

Расчет риска повторной госпитализации взрослых пациентов в ОИТ (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (CA–MA)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при CA	при MA				при CA	при MA	
Без ВЧГ	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=47 0/2,0±2,0 (0,0 – 6,0)	1,0 (0,0 – 8,0)					
ГГС	n=31 12/38,7±8,7 (21,6 – 55,9)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\varphi=2,79$ $p=0,001$	30,4	4,6	63,2	9,1	6,9
СубТНО	n=70 20/28,6±5,4 (18,0 – 39,2)	n=65 6/9,2±3,6 (2,2 – 16,3)	$\varphi=2,96$ $p<0,001$	19,3	3,1	40,0	10,2	3,9
СупраТНО	n=80 17/21,3±4,6 (12,3 – 30,2)	n=88 8/9,1±3,1 (3,1 – 15,1)	$\varphi=2,24$ $p=0,012$	12,2	2,3	27,0	10,0	2,7
ТЧМТ	n=113 25/22,1±3,9 (14,5 – 29,8)	n=109 10/9,2±2,8 (3,8 – 14,6)	$\varphi=2,71$ $p=0,002$	12,9	2,4	28,4	10,1	2,8

Достоверные различия были получены для взрослых пациентов группы с СубТНО. Абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $9,2 \pm 3,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,96$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $19,3\%$, относительный риск при использовании МА в 3,1 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СубТНО составляет $40,0\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,2\%$. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для взрослых пациентов группы с СупраТНО абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $9,1 \pm 3,1\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,24$, $p=0,012$). Уменьшение абсолютного риска составило $12,2\%$, относительный риск при использовании МА в 2,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СупраТНО составляет $27,0\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,0\%$. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СупраТНО).

Для группы пациентов с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $9,2 \pm 2,8\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,71$, $p=0,002$). Уменьшение абсолютного риска составило $12,9\%$, относительный риск при использовании МА в 2,4 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет $28,4\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,1\%$. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Таблица 7.24

Расчет риска повторной госпитализации детей в ОИТ
(как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=24 6/25,0±8,8 (7,7 – 42,3)	n=63 3/4,8±2,7 (0,0 – 10,0)	$\varphi=2,53$ $p=0,004$	20,2	5,3	33,3	5,0	6,7
ГГС	n=31 8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	n=125 20/16,0±3,3 (9,6 – 22,4)	$\varphi=1,21$ $p>0,05$	9,8	1,6	34,8	19,0	1,8
СубТНО	n=13 5/38,5±13,5 (12,0 – 64,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=2,92$ $p<0,001$	34,1	8,8	62,5	4,5	13,8
СупраТНО	n=19 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=0,16$ $p>0,05$	0,9	1,2	5,6	4,5	1,2
ТЧМТ	n=41 7/17,1±5,9 (5,6 – 28,6)	n=56 3/5,4±3,0 (0,0 – 11,3)	$\varphi=1,87$ $p=0,031$	11,7	3,2	20,6	5,7	3,6

Для группы детей общехирургического профиля (без ВЧГ) абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $4,8 \pm 2,7\%$, с достоверной разницей с группой

СА ($\varphi=2,53$, $p=0,004$). Уменьшение абсолютного риска составило 20,2%, относительный риск при использовании МА в 5,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей в послеоперационном периоде с обще-хирургической патологией составляет 33,3%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,0%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы без ВЧГ).

Для группы детей с ГГС абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $16,0\pm 3,3\%$, с разницей с группой СА ($\varphi=1,219$). Уменьшение абсолютного риска составило 9,8%, относительный риск при использовании МА в 1,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с ГГС составляет 34,8%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 19,0%, демонстрируя постоянный риск послеоперационных осложнений. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Достоверные различия были получены для детей группы с СубТНО. Абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $4,3\pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,92$, $p<0,001$).

Уменьшение абсолютного риска составило 34,1%, относительный риск при использовании МА в 8,8 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 13,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с СубТНО составляет 62,5%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 4,5%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $4,3\pm 3,0\%$, без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $5,4\pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=1,87$, $p=0,0031$). Уменьшение абсолютного риска составило 11,7%, относительный риск при использовании МА в 3,2 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 3,6 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет 20,6%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,7%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Таким образом, внедрение разработанных методик интенсивной терапии и выбора компонентов общей анестезии привело к достоверному снижению послеоперационных осложнений у пациентов, по сравнению со стандартными методами анестезии/терапии:

- для группы детей общехирургического профиля (без ВЧГ) абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $4,8\pm 2,7\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,53$, $p=0,004$). Уменьшение абсолютного риска составило 20,2%, относительный риск при использовании МА в 5,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей в послеоперационном периоде с общехирургической патологией составляет 33,3%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,0%;

- для группы взрослых пациентов с ГГС абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $8,3 \pm 5,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,79$, $p=0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $30,4\%$, относительный риск при использовании МА в 4,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ГГС составляет $63,2\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $9,1\%$;

- для группы детей с ГГС абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $16,0 \pm 3,3\%$, с разницей с группой СА ($\varphi=1,219$). Уменьшение абсолютного риска составило $9,8\%$, относительный риск при использовании МА в 1,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с ГГС составляет $34,8\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $19,0\%$, демонстрируя постоянный риск послеоперационных осложнений;

- для взрослых пациентов группы с СубТНО абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $9,2 \pm 3,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,96$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $19,3\%$, относительный риск при использовании МА в 3,1 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СубТНО составляет $40,0\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,2\%$;

- для детей группы с СубТНО абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,92$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $34,1\%$, относительный риск при использовании МА в 8,8 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 13,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с СубТНО составляет $62,5\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $4,5\%$;

- для взрослых пациентов группы с СупраТНО абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $9,1 \pm 3,1\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,24$, $p=0,012$). Уменьшение абсолютного риска составило $12,2\%$, относительный риск при использовании МА в 2,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СупраТНО составляет $27,0\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,0\%$.

- для группы пациентов с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $9,2 \pm 2,8\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,71$, $p=0,002$). Уменьшение абсолютного риска составило $12,9\%$, относительный риск при использовании МА в 2,4 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет $28,4\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,1\%$;

- для детей группы с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $5,4 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=1,87$, $p=0,0031$). Уменьшение абсолютного риска составило $11,7\%$, относительный риск при использовании МА в 3,2 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 3,6 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с ТЧМТ составляет $20,6\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $5,7\%$.

Оценка риска послеоперационной летальности у пациентов после стандартных и модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии [7, 9]

Ранняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения и качество предоперационной интенсивной терапии, с учетом всех патологических процессов, выявленных в предоперационном периоде.

Для группы взрослых пациентов общехирургического профиля (без ВЧГ) послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы взрослых пациентов с ГГС послеоперационная летальность также была не характерна, но по сравнению с группой стандартной анестезии (СА) значимость различия составила 5,8.

Достоверные различия были получены для взрослых пациентов группы с СубТНО. Абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $3,1 \pm 2,1\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,21$, $p=0,013$). Уменьшение абсолютного риска составило 9,8%, относительный риск при использовании МА в 4,2 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 4,6 раза.

Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с СубТНО составляет 14,8%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 3,2%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Таблица 7.25

Расчет риска ранней послеоперационной летальности у взрослых пациентов (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=47 0/2,0±2,0 (0,0 – 6,0)	1,0 (0,0 – 8,0)					
ГГС	n=31 3/9,7±5,3 (0,0 – 20,1)	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	5,8 (0,0 – 18,5)					
СубТНО	n=70 9/12,9±4,0 (5,0 – 20,7)	n=65 2/3,1±2,1 (0,0 – 7,3)	$\varphi=2,21$ $p=0,013$	9,8	4,2	14,8	3,2	4,6
СупраТНО	n=80 2/2,5±1,7 (0,0 – 5,9)	n=88 0/1,1±1,1 (0,0 – 3,3)	1,4 (0,0 – 5,4)					
ТЧМТ	n=113 7/6,2±2,3 (1,8 – 10,6)	n=109 5/4,6±2,0 (0,7 – 8,5)	$\varphi=0,53$ $p>0,05$	1,6	1,4	6,6	4,8	1,4

Для взрослых пациентов группы с супратенториальными новообразованиями, ранняя послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы пациентов с ТЧМТ абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $4,6 \pm 2,0\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение

абсолютного риска составило 1,6%, относительный риск при использовании МА в 1,4 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,4 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет 6,6%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 4,8%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Ранняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения и качество предоперационной интенсивной терапии, с учетом всех патологических процессов, выявленных в предоперационном периоде.

Для группы детей общехирургического профиля (без ВЧГ) послеоперационная летальность была не характерной, значимость различия составила 2,2%.

Для группы детей с ГГС абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $1,6 \pm 1,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,86$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило 14,5%, относительный риск при использовании МА в 10,1 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 11,8 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у детей с ГГС составляет 19,2%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 1,6%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Достоверные различия были получены для детей группы с СубТНО. Абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=1,85$, $p=0,032$). Уменьшение абсолютного риска составило 18,7%, относительный риск при использовании МА в 5,3 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,6 раза.

Таблица 7.26

Расчет риска ранней послеоперационной летальности у детей
(как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА-МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	n=63 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	2,2 (0,0 – 10,1)					
ГГС	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=125 2/1,6±1,6 (0,0 – 3,8)	$\varphi=2,86$ $p<0,001$	14,5	10,1	19,2	1,6	11,8
СубТНО	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=1,85$ $p=0,032$	18,7	5,3	30,0	4,5	6,6
СупраТНО	n=19 2/10,5±7,0 (0,0 – 24,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	40,0 (17,5 – 62,6)					
ТЧМТ	n=41 3/7,3±4,1 (0,0 – 15,3)	n=56 2/3,6±2,5 (0,0 – 8,4)	$\varphi=0,82$ $p>0,05$	3,7	2,0	7,9	3,7	2,1

Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у детей с СубТНО составляет 30,0%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 4,5%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями, ранняя послеоперационная летальность была не характерной, значимость различия с группой СА составила 40,0%.

Для детей с ТЧМТ абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $3,6 \pm 2,5\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 3,7%, относительный риск при использовании МА в 2,0 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,1 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у детей с ТЧМТ составляет 7,9%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 3,7%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Поздняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения, качество послеоперационной интенсивной терапии, с учетом всех осложнений, выявленных в предоперационном и прогнозируемых в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Для группы взрослых пациентов общехирургического профиля (без ВЧГ) поздняя послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы взрослых пациентов с ГГС абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $29,2 \pm 9,3\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 3,1%, относительный риск при использовании МА в 1,1 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,2 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с ГГС составляет 47,6%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 41,2%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Таблица 7.27

Расчет риска поздней послеоперационной летальности у взрослых пациентов (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=47 0/2,0±2,0 (0,0 – 6,0)	1,0 (0,0 – 8,0)					
ГГС	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 7/29,2±9,3 (11,0 – 47,4)	$\varphi=0,25$ $p>0,05$	3,1	1,1	47,6	41,2	1,2
СубТНО	n=70 23/32,9±5,6 (21,9 – 43,9)	n=65 14/21,5±5,1 (11,5 – 31,5)	$\varphi=1,48$ $p=0,07$	11,3	1,5	48,9	27,5	1,8
СупраТНО	n=80 17/21,3±4,6 (12,3 – 30,2)	n=88 16/18,2±4,1 (10,1 – 26,2)	$\varphi=0,50$ $p>0,05$	3,1	1,2	27,0	22,2	1,2
ТЧМТ	n=113 26/23,0±4,0 (15,2 – 30,8)	n=109 32/29,4±4,4 (20,8 – 37,9)	$\varphi=1,08$ $p>0,05$	-6,3	0,8	29,9	41,6	0,7

Достоверные различия были получены для взрослых пациентов группы с СубТНО. Абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $21,5 \pm 2,1\%$, с разницей с группой СА ($\varphi=1,48$, $p=0,07$). Уменьшение абсолютного риска составило

11,3%, относительный риск при использовании МА в 1,5 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,8 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у пациентов с СубТНО составляет 48,9%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 27,5%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для взрослых пациентов группы с СупраТНО абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $18,2 \pm 4,1\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 3,1%, относительный риск при использовании МА в 1,2 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,2 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у пациентов с СупраТНО составляет 27,0%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 22,2%. Выполнена основная цель исследования (для группы СупраТНО).

Для группы пациентов с ТЧМТ не было получено достоверных отличий, риск поздней послеоперационной летальности остается высоким и составляет от 29,9 до 41,6%, что больше связано с основной хирургической патологией.

Поздняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения, качество послеоперационной интенсивной терапии, с учетом всех осложнений, выявленных в предоперационном, прогнозируемых в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Для группы детей общехирургического профиля (без ВЧГ) поздняя послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы детей с ГГС абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $2,4 \pm 1,4\%$, с разницей с группой СА ($\phi=3,8$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило 23,4%, относительный риск при использовании МА в 12,4 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 14,1 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с ГГС составляет 34,8%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 2,5%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Достоверные различия были получены для детей группы с СубТНО. Абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $4,3 \pm 3,0\%$, с разницей с группой СА ($\phi=3,9$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило 49,5%, относительный риск при использовании МА в 25,7 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 25,7 раза. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО). Для детей группы с СупраТНО абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $2,1 \pm 2,0\%$, значимость различия с группой СА составила 40,0%. Выполнена основная цель исследования (для группы СупраТНО).

Для группы детей с ТЧМТ абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $5,4 \pm 3,0\%$, с не достоверной разницей с группой СА ($\phi=1,55$). Уменьшение абсолютного риска составило 9,3%, относительный риск при использовании МА в 2,7 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 3,0 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у детей с ТЧМТ составляет 17,1%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,7%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Таблица 7.28

Расчет риска поздней послеоперационной летальности у детей (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (CA-MA)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
Без ВЧГ	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	n=63 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	2,2 (0,0 – 10,1)					
ГГС	n=31 8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	n=125 3/2,4±1,4 (0,0 – 5,1)	$\varphi=3,8$ $p<0,001$	23,4	10,8	34,8	2,5	14,1
СубТНО	n=13 7/53,8±13,8 (26,7 – 80,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=3,9$ $p<0,001$	49,5	12,4	116,7	4,5	25,7
СупраТНО	n=19 8/42,1±11,3 (19,9 – 64,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	40,0 (17,5 – 62,6)					
ТЧМТ	n=41 6/14,6±5,5 (3,8 – 25,5)	n=56 3/5,4±3,0 (0,0 – 11,3)	$\varphi=1,55$ $p=0,061$	9,3	2,7	17,1	5,7	3,0

РАЗДЕЛ VIII

ОЦЕНКА ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ОСНОВЕ ДИНАМИКИ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТЕНЗИОННО-ГИДРОЦЕФАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) или гидроцефалия – симптомокомплекс, имеющий в своей основе патологию ликворной системы. Развитие окклюзионных форм гидроцефалии связано с закрытием силвиева водопровода. В отличие от других вариантов внутричерепной гипертензии (ВЧГ) (опухоли, ЧМТ) при ГГС, может отмечаться 3 типа гемодинамических реакций: 1) повышение среднего артериального давления (САД), при этом церебральное перфузионное давление (ЦПД) практически без изменений; 2) без существенных увеличений САД и, как следствие, снижение ЦПД в сравнении с исходным уровнем на 28-50%; 3) уменьшение САД со снижением ЦПД. Сохранение адекватной ауторегуляции мозговых сосудов при ГГС является основной проблемой и задачей для анестезиолога в периоперационном периоде. Регуляторную роль, ответственную за интеграцию сосудистых реакций при изменениях ВЧД, играют надсегментарные структуры вегетативной нервной системы. Показанием к ликворошунтирующим операциям является окклюзионная форма гидроцефалии, когда уже имеются тяжелые ишемические нарушения ЦНС, нарастающие неврологические и когнитивные расстройства. В таких условиях, вариантами выбора вида анестезии может выступать стандартная тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола и фентанила, ТВА на основе клофелина и фентанила или варианты многокомпонентной анестезии, отвечающей условиям, поставленным для ГГС. В последнее время появились публикации о нейродегенеративном влиянии пропофола в условиях ишемии головного мозга, что поставило вопрос о его влиянии на нейрокогнитивные функции у пациентов с ГГС. Ингаляционная анестезия (ИА) для данной патологии не рассматривалась. Перспективность дополнения анестезиологического пособия клофелином в нейроонкологии показал А.Н. Кондратьев. Также в последнее время особое внимание исследователей приковано к системе NMDA-рецепторов. Эффекты кетамина выводят его на роль нового адъюванта в нейроанестезиологии, что связано с тем, что он является агонистом α - и β -адренергических рецепторов, антагонистом мускариновых рецепторов ЦНС, агонистом s-опиоидных рецепторов, агонистом AMPA-рецепторов, взаимодействует с μ -опиоидными рецепторами и блокирует обратный захват катехоламинов, обладает выраженной способностью снижать уровни TNF и IL6, способен предотвращать действия эндогенных возбуждающих аминокислот типа глутамата и аспартата, имеет нейропротекторные свойства в ишемизированном мозге. В субнаркологических дозах (0,5-0,25 мг) подавляет острую и хроническую боль повышает эффективность опиоидных анальгетиков при общей анестезии, предупреждает гипералгезию, дрожь, рвоту после операции, принципиальным является ограничение дозы (0,05 мг/кг/час, 0,25-0,3 мг/кг и до 125 мг/сутки) и длительности использования кетамина (до 72 часов).

С целью выявления степени нейропротективного или нейродегенеративного воздействия тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила, в сравнении с многокомпонентной анестезией на основе фентанила, клофелина и кетамина (в субнаркологических дозировках) проведено исследование, целью которого явилось выявление степени нейропротективного или нейродегенеративного воздействия различных видов внутривенной анестезии у детей с гипертензионно-гидроцефальным

синдромом, разработка способа оценки нейропротекции на основе динамики нейроспецифических белков (белок S-100 (глиальный), цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глия) (CNTF)), с расчетом коэффициента нейрорегенерации [1].

Исследование проведено у 156 пациентов (табл. 8.1), разделенных на две группы: стандартной анестезии (пропофол, фентанил) – СА – 31 пациент (средний возраст $10,8 \pm 1,2$ лет, мужчин – 52,4%, женщин – 47,6%) и модифицированной анестезии (фентанил, клофелин, кетамин) – МА – 125 пациентов (средний возраст $11,3 \pm 1,9$ лет, мужчин – 66,1%, женщин – 33,9%).

Показатель ВЧД оценивали прямым методом после вентрикулостомии интраоперационно и в послеоперационном периодах.

Таблица 8.1

Характеристика пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС), уровень внутричерепного давления (ВЧД, мм рт.ст.), степень анестезиологического риска по ASA, степень неврологического дефицита по шкале Рэнкин (MRS), когнитивного дефицита по шкале MMSE у детей (M \pm sd, Me, (минимум и максимум значения))

Группа	n	ВЧД мм рт. ст. (норма 11,5-15,6)	ASA (баллы)	MRS баллы	MMSE Средний балл
ГГС СА	31	40,2 \pm 6,4 Me=40,0 (33,8 – 46,6)	2,0 \pm 0,01 Me=2,0 (2,0 – 2,0)	1,88 \pm 0,45 Me=2,0 (1,0 – 3,0)	19,0 \pm 5,4 (14,6 – 25,0)
ГГС МА	125	40,4 \pm 5,8; Me=41,0 (34,6 – 46,2)	2,0 \pm 0,44 Me=2,0 (1,0 – 3,0)	1,92 \pm 0,86 Me=2,0 (1,0 – 3,0)	20,0 \pm 4,5 (15,5 – 24,5)

Показаниями для оперативного вмешательства являлась декомпенсированная внутренняя гидроцефалия вследствие: врожденной аномалии ЦНС (41,1%), приобретенной гидроцефалии (последствия внутри-желудочкового кровоизлияния) (32,5%), перенесенной ЧМТ (26,4%). Объем операции состоял в проведении вентрикуло-перитонеального шунта. Премедикация осуществлялась введением: 1% супрастина (0,2 мг/кг), фентанила 0,005% (1-1,5 мкг/кг), пантопразола/фамотидина.

Особенности анестезиологического обеспечения. В группе со стандартной анестезией (СА) вводная анестезия проводилась пропофолом 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанилом 0,005% – 3-7 мкг/кг. Базис анестезия при СА включала в себя: пропофол 1% (4-12 мг/кг/ч) в сочетании с фентанилом (1-3 мкг/кг/ч). Препараты вводились перфузором, при необходимости скорость введения изменялась.

Группа модифицированного варианта анестезии (МА [4]). В схеме вводной анестезии использовали α_2 -адреномиметики, обладающие способностью быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать симпатико-ингибирующий эффект, центральное альфа-адреномиметическое действие в виде анальгезии и седации. Клофелин интересен с позиций анализа нейрохимических механизмов боли и обезболивания, поскольку эффект клофелиноподобных препаратов тесно связан с активностью пептидергических механизмов мозга. Болеутоляющий эффект клофелина может проявляться в случаях, резистентных к опиатам, что позволяет снизить дозировку используемых опиатов. Доказано, что при общей анестезии клофелин поддерживает стабильность гемодинамики за счет снижения уровня катехоламинов. Как

вариант вводной анестезии внутривенно вводили клофелин 0,01% 1-2 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг (с учетом потенцирования клофелином и кетамином), кетамин 0,5% – 0,2-0,3 мг/кг, для достижения базовой седации использовали натрия оксибат 20% – 20 мг/кг (как правило однократно или с добавлением 20-50 мг/кг/час до достижения целевого показателя BIS 40-45). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение фентанила 0,005% – 1-1,5 мкг/кг/час, кетамина 0,5% – 0,05-0,25 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), клофелина 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час. Снижение базовой дозы фентанила стало возможным, благодаря использованию адъювантов в виде клофелина и кетамина, при необходимости увеличивали скорость фентанила до 3 мкг/кг/мин на этапах вскрытия ТМО и «туннелирования» для проведения шунта. Максимально использовали местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы, мягких тканей грудной клетки и передней брюшной стенки.

Пациентам всех групп (СА и МА) проводилась преоксигенация в течение 5-7 минут при FiO_2 1,0, интубация трахеи обеспечивалась применением пипекурония бромид (0,07-0,08 мг/кг) либо атракуриябезилата (0,5-0,6 мг/кг), с последующим введением 0,3-0,6 мг/кг/час, проводили искусственную вентиляцию легких (наркозно-дыхательный аппарат Leon) (ДО 10-15 мл/кг должной массы тела (3 x лет +9), МОД 150-200 мл/кг, величина инспираторного потока 4xМОД, $petCO_2$ 38-42, FiO_2 0,4).

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, использовали периоперационную антибиотикотерапию – цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). Использовали метод коррекции повышенного внутричерепного давления: L-лизина эсцинат применяли за сутки до оперативного вмешательства в/в струйно или капельно 1-2 раза в сутки 0,15 мг/кг, интраоперационно после вводной анестезии до вскрытия твердой мозговой оболочки в дозировке 0,2 мг/кг и в послеоперационном периоде через 6-8 часов после окончания операции в дозе 0,15-0,2 мг/кг 2 раза в сутки. Введение L-лизина эсцината целесообразно с раствором многоатомных спиртов (Реосорбилакт) в дозе 6-7 мл/кг [2, 3].

Исследования, оценивающие степень нейродегенерации и нейрорегенерации (нейроспецифические белки). Белок S-100 (глиальный) набор предназначен для количественного определения опухолевого маркера белка S-100B (S-100A1B + S-100BB) в образцах сыворотки иммуноферментным методом оценивали степень нейродегенерации. Цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глия) (CNTF) как фактор нейрорегенерации. Набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit предназначен для количественного определения человеческого цилиарного (глиального) нейротрофического фактора (CNTF) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови методом иммуноферментного анализа.

Наличие повышенного внутричерепного давления (табл. 8.1, 8.2) диктовало необходимость выбора сбалансированного типа анестезии с сохранением ауторегуляции мозгового кровотока.

Для оценки протективных или дегенеративных процессов в нейроткани проводили оценку нейроспецифических белков (табл. 8.2). При оценке полученных в исследовании данных учитывали не только изменение средних величин, а и динамику изменения показателя в группе в виде превышения или снижения показателя от нормы со сравнением полученных данных между группами. Такой подход позволял оценить именно направление реакции (улучшение или ухудшение).

При оценке исходного уровня нейроспецифических белков было выявлено повышение уровня белка S100 до 1,0-2,0 норм у $80,8 \pm 7,7\%$ пациентов (табл. 8.2, рис. 8.1). Степень поражения характеризовали средние значения, которые составили $0,222 \pm 0,087$ мкг/л, $Me=0,117$ (0,106-0,138) (нормальными считали показатели ниже 0,105 мкг/мл).

Исходные средние значение CNTF (табл. 8.2, рис. 8.1), были повышены до $17,65 \pm 6,31$ пг/мл, $Me=12,02$ (9,5-13,41) (норма 4,0-7,0 пг/мл). «Нейрорегенераторный ответ» в виде повышения уровня CNTF до 4-7 норм диагностирован у $50,0 \pm 9,8\%$ пациентов, повышения до 1-3 норм у $38,5 \pm 9,5\%$ пациентов.

Таблица 8.2

Кратность превышения нормы средних уровня нейроспецифических белков S-100 (мкг/л), CNTF (пг/мл), абс./P±m, в % (95% ДИ) и расчетный показатель КН в группе детей с ГГС (СА – стандартная анестезия и ИТ, МА – модифицированные методики)

S-100	До (n=26)	МА (n=25)	СА (n=26)	До → МА	До → СА	МА → СА
M±sd, Me, (min – max)	0,222±0,087; Me=0,117 (0,106–0,138)	0,151±0,059; Me=0,111 (0,075–0,125)	0,198±0,085; Me=0,151 (0,122–0,165)	p<0,005	p<0,005	p<0,005
Норма (0-0,105 мкг/л)	5/19,5±7,7 (4,1 – 34,4)	10/40,0±9,8 (20,8 – 59,2)	2/7,7±5,2 (0,0 – 17,9)	φ=1,65 p=0,049	φ=1,25 p>0,1	φ=2,9 p<0,001
1 – 2	21/80,8±7,7 (65,6 – 95,9)	15/60,0±9,8 (40,8 – 79,2)	24/92,3±5,2 (82,1 – 100,0)			
CNTF	До (n=26)	МА (n=25)	СА (n=26)	До → МА	До → СА	МА → СА
M±sd, Me, (min – max)	17,65±6,31; Me=12,02 (9,5–13,41)	29,79±8,72; Me=15,71 (14,06 – 18,51)	23,24±5,40; Me=11,62 (9,1 – 13,11)	p<0,005		p<0,005
Норма (4-7 пг/мл)	3/11,5±6,3 (0,0 – 23,8)	0/3,7±3,6 (0,0 – 10,7)	6/23,1±8,3 (6,9 – 39,3)	χ²=5,11 df=2 p=0,058	χ²=1,22 df=2 p=0,09	χ²=8,72 df=2 p=0,031
1 – 3	10/38,5±9,5 (19,8 – 57,2)	6/24,0±8,5 (7,3 – 40,7)	9/34,6±9,3 (16,3 – 52,9)			
4 – 7	13/50,0±9,8 (30,8 – 69,2)	19/76,0±8,5 (59,3 – 92,7)	11/42,3±9,7 (23,3 – 61,3)			
Коэффициент нейрорегенерации (КН) Норма – 1,08±0,33; Me=1,17 (0,75 – 1,41)	0,54	1,45	0,77	p<0,005		p<0,005

Визуальное распределение показателей позволило предположить существование закономерности изменения показателей нейрорегенерации и нейродегенерации (рис. 8.1).

При использовании данных табл. 8.2 было выявлено, что если разделить средние значения CNTF на средние значения S-100 и полученный результат разделить на 100 (для уравнивания значений «мкг» и «пг»), то полученная цифра может условно отражать коэффициент нейрорегенерации (КН). Для положительного прогноза течения процесса этот коэффициент должен быть равен 1 или выше, то есть регенерация

должна быть равной или превышать дегенерацию. Расчет показателя КН в группе 10 здоровых детей в возрасте $10,0 \pm 2,0$ года (мальчиков 5, девочек 5) дал показатель КН равный $1,08 \pm 0,33$, $Me = 1,17$ (0,75-1,41), принятый нами за референтную норму в данном исследовании.

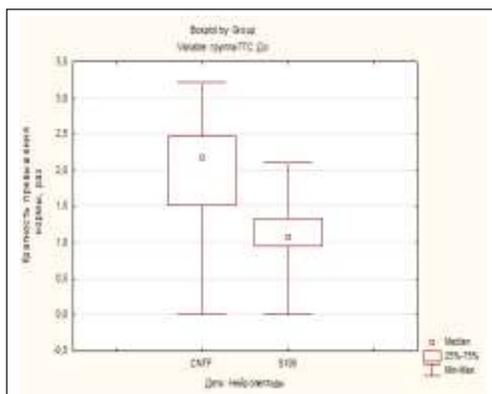


Рис. 8.1. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у детей в группе ГГС (где 1 – средние значения нормальных показателей).

Исходный КН у детей с ГГС был равен 0,54 (табл. 8.2), что говорило о превалировании нейродегенеративных процессов над нейрорегенеративными.

При оценке степени послеоперационной нейрорегенерации было выявлено, что в группе с анестезией на основе пропофола и фентанила (СА) уровень белка S-100 (табл. 8.2) увеличивался по сравнению с предоперационными данными, средние значения в группе СА после операции составляли $0,198 \pm 0,085$; $Me = 0,151$ (0,122- 0,165) (табл. 8.2, рис. 8.2).

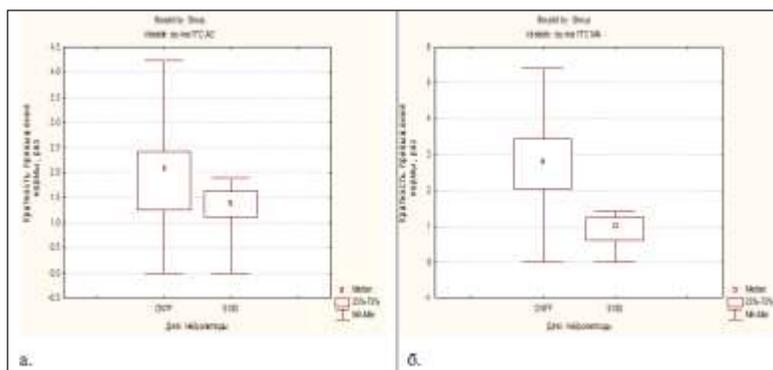


Рис. 8.2. Динамика изменения средних значений нейроспецифических белков (уровня белка S-100 (степень нейродегенерации) и CNTF (степень нейрорегенерации)) у детей в группе ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей).

При этом уровень CNTF у детей с ГГС достоверно не изменялся (табл. 8.2, рис. 8.2), средние значения составляли $23,24 \pm 5,4$ пг/мл, $Me = 11,62$ (9,1-13,11).

КН (коэффициент нейрорегенерации) у детей с ГГС (табл. 8.2) после анестезии в группе (СА) составлял 0,77, что демонстрировало положительную динамику, по сравнению с предоперационными данными и прогностически было благоприятным. При оценке степени послеоперационной нейрорегенерации в группе с модифицированными вариантами анестезии (МА) на основе клофелина, фентанила и субнаркологических дозировок кетамина, уровень белка S-100 (табл. 8.2, рис. 8.2) в послеоперационном периоде был

достоверно ниже, чем в группе СА ($\varphi=2,9$, $p<0,001$), и стремился к показателям нормы с достоверным отличием от предоперационных данных ($\varphi=1,65$, $p=0,049$).

Таблица 8.3

Динамика изменения кратности отклонения от нормы ВЧД, степени неврологического дефицита по шкале Рэнкин (MRS) и степени когнитивного дефицита по шкале MMSE, в группе детей с ГТС (СА – стандартная анестезия и ИТ, МА – модифицированные методики), абс./P±m, в % (95% ДИ)

Внутричерепное давление, мм рт. ст.	До (n=156)	МА (n=125)	СА (n=31)	До → МА	До → СА	МА → СА
0,7 – 0,8		7/5,6±2,1 (1,6 – 9,6)	8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	χ ² =281,0 df=6 p<0,001	χ ² =181,0 df=5 p<0,001	χ ² =14,4 df=2 p<0,001
Норма		103/82,4±3,4 (75,7 – 89,1)	23/74,2±7,9 (58,8 – 89,6)			
1,2 – 1,5		15/12,0±2,9 (6,3 – 17,7)				
1,6 – 2,0	22/14,1±2,8 (8,6 – 19,6)					
2,1 – 2,5	101/64,7±3,8 (57,2 – 72,2)					
2,6 – 3,0	20/12,8±2,7 (7,6 – 18,1)					
3,1 – 4,0	13/8,3±2,2 (4,0 – 12,7)					
шкала Рэнкин (MRS), баллы	До (n=156)	МА (n=125)	СА (n=31)	До → МА	До → СА	МА → СА
1	56/35,9±3,8 (28,4 – 43,4)	21/16,8±3,3 (10,2 – 23,4)	0/3,2±3,1 (0,0 – 9,3)	χ ² =42,3 df=3 p<0,001	χ ² =16,2 df=3 p=0,001	χ ² =32,5 df=3 p<0,001
2	64/41,0±3,9 (33,3 – 48,7)	98/78,4±3,7 (71,2 – 85,6)	19/61,3±8,7 (44,1±78,4)			
3	28/17,9±3,2 (11,9 – 24,0)	6/4,8±1,9 (1,1 – 8,5)	10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)			
4	8/5,1±1,8 (1,7 – 8,6)	0/0,8±0,8 (0,0 – 2,3)	2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)			

Продолжение табл. 8.3

шкала MMSE, баллы	До (n=124)	МА (n=125)	СА (n=31)	До → МА	До → СА	МА → СА
Нет нарушений	0/0,8±0,8 (0,0 – 2,3)	60/48,0±4,5 (39,2 – 56,8)	6/19,4±7,1 (5,4 – 33,3)	χ ² =114,5 df=3 p<0,001	χ ² =47,6 df=3 p<0,001	χ ² =13,3 df=3 p<0,01
Отставание/нарушение умственного развития (MMSE ≤ 26)	1/0,8±0,8 (0,0 – 2,4)	20/16,0±3,3 (9,6 – 22,4)	5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)			
Средней степени когнитивные нарушения (MMSE 21-25)	53/42,7±4,4 (34,0 – 51,4)	24/19,2±3,5 (12,3 – 26,1)	15/48,4±9,0 (30,8 – 66,0)			
Тяжелые когнитивные нарушения (MMSE ≤ 20)	70/56,6±4,5 (47,7 – 65,2)	21/16,8±3,3 (10,2 – 23,4)	5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)			

Таблица 8.4

Расчет риска снижения ВЧД в послеоперационном периоде ниже нормы у детей с гидроцефалией

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (CA → MA)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
ГГС	n=156 0/0,6±0,6 (0,0 – 1,9)	n=31 23/74,2±7,9 (58,8 – 89,6)	n=125 7/5,6±2,1 (1,6 – 9,6)	φ=7,9 p<0,001	68,6	13,2	287,5	5,9	48,5

Уровень белка CNTF (табл. 8.2, рис. 8.2) в послеоперационном периоде достоверно увеличивался по сравнению с предоперационными данными, имея тенденцию к увеличению процента пациентов с превышением показателя в 4-7 раза от нормы до 76,0±8,5%, и достоверно отличался в сторону повышения от группы СА ($\chi^2=8,72$, $df=2$, $p=0,031$).

КН (коэффициент нейрорегенерации) в послеоперационном периоде у пациентов группы МА (табл. 8.2) достоверно отличался от группы СА и составлял 1,45, демонстрируя достоверную динамику стимуляции нейрорегенеративных процессов. Обращало на себя внимание, что на фоне достоверного изменения уровня нейроспецифических белков, у пациентов группы МА достоверно снижался риск послеоперационного снижения ВЧД, со снижением риска послеоперационных ишемических нарушений (так называемый «синдром переразгрузки») (табл. 8.4) со снижением отношения шансов (OR) развития данного события в 48,5 раза, по сравнению со стандартной анестезией. Данный эффект стал возможен благодаря комплексному воздействию метода коррекции повышенного внутричерепного давления и симпатико-ингибирующего эффекта модификаций анестезии. Важным итогом исследования в группе МА (табл. 8.3) следует считать снижение степени неврологического дефицита по шкале MRS до 2 баллов у 78,4±3,7% пациентов с достоверной разницей, как с предоперационными данными, так и с группой СА ($\chi^2=32,5$, $df=3$, $p<0,001$). Также в группе МА (табл. 8.3) отмечена достоверная регрессия когнитивных нарушений, причем за счет снижения процента пациентов с когнитивными нарушениями средней степени по шкале MMSE, как по сравнению с предоперационными данными, так и по сравнению с группой СА ($\chi^2=13,3$, $df=3$, $p<0,001$).

Таким образом, результатом проведенного исследования можно считать разработку нового метода оценки нейропротекции, основанного на изменении нейроспецифических белков – с определением коэффициента нейрорегенерации (КН) равным (CNTF / S-100) / 100, где 1 и более характеризует стимуляцию нейрорегенераторных процессов, а показатели ниже 1 или динамика снижения КН от исходных является отрицательной и характеризует нейродегенерацию. Полученные данные об изменении показателей мозгового кровотока в послеоперационном периоде, позволяют предположить связь между изменением кровотока и изменением показателей КН и требуют дальнейшего исследования.

По итогам данного исследования, были сделаны и изложены следующие выводы:

1. Впервые представлены данные для детей с ГГС (гидроцефалия), характеризующие показатели нейроспецифических белков в предоперационном периоде и на фоне различных видов внутривенной анестезии. В предоперационном периоде у детей с ГГС уровень белка S100 составлял 0,222±0,087 мкг/л, Me=0,117 (0,106-0,138). Уровень CNTF составлял 17,65±6,31 пг/мл, Me=12,02 (9,5-13,41).

2. После проведения вентрикуло-перитонеального шунтирования, в группе детей с анестезией на основе пропофола и фентанила (группа СА) отмечалось достоверное снижение ВЧД, с показателями в пределах нормы у 74,2±7,9% (разница с предоперационными данными $\chi^2=181,0$ df=5 $p<0,001$), однако у 25,8±7,9% детей было выявлено снижение ВЧД до 0,7-0,8 норм. Выявлено увеличение уровня белка S100 (0,198±0,085; Me=0,151 (0,122-0,165)), при этом уровень CNTF достоверно не изменялся от предоперационного (23,24±5,4 пг/мл, Me=11,62 (9,1-13,11)).

3. В группе детей с вариантом внутривенной анестезии на основе клофелина, фентанила и субнаркологических дозировок кетамина (группа МА), в послеоперационном периоде уровень ВЧД в пределах нормы был диагностирован у 82,4±3,4% пациентов, со снижением до 0,7-0,8 норм у 5,6±2,1% детей, отличаясь от показателей группы СА ($\chi^2=14,4$, df=2, $p<0,001$). Уровень белка S-100 достоверно снижался и составлял 0,151±0,059; Me=0,111 (0,075-0,125), отличаясь от показателей группы СА ($\varphi=5,58$, $p<0,001$). Уровень CNTF увеличивался, составляя 29,79±8,72 пг/мл, Me=15,71 (14,06-18,51) и также отличался от показателей группы СА ($\chi^2=8,72$, df=2, $p=0,031$).

4. Результатом проведенного исследования можно считать разработанный метод оценки нейропротекции, основанный на изменении нейроспецифических белков. Предложен коэффициент нейрорегенерации (КН) равный (CNTF / S100) / 100, где показатель «1», а точнее (1,08±0,33 Me 1,17 (0,75-1,41) и более, характеризует нейрорегенеративные процессы, а показатель ниже 0,75 характеризует нейродегенеративные.

5. Проведенный расчет КН в группах детей с ГГС наглядно продемонстрировал возможности объективизации оценки качества проводимой анестезии и выбора подходящих комбинаций препаратов для общей анестезии. Для детей с ГГС исходный КН составлял 0,54, характеризую степень нейродегенерации, хирургическая ликвидация гидроцефалии приводила к повышению КН в группе со стандартной анестезией до 0,77, в группе с модифицированной анестезией КН составлял 1,45, характеризую возможности анестезиологии в стимуляции нейрорегенеративных процессов комбинациями препаратов для общей анестезии.

Таблица 8.5

Расчет коэффициента нейродегенерации у детей

	ГГС	СубТНО	СупраТНО	ТЧМТ
До	0,54*	0,7	1,08	0,78
МА	1,45	0,94	1,25	1,2
СА	0,77	0,5*	0,7	0,9
НОРМА	1,1±0,2, Me=1,1 (0,9-1,3)			

Таблица 8.6

Расчет коэффициента нейродегенерации у взрослых

	ГГС	СубТНО	СупраТНО	ТЧМТ
До	1,18	0,65	1,19	0,54
МА	1,45	0,75	1,75	0,86
СА	1,07	0,5*	0,9	0,58
НОРМА	1,1±0,2, Me=1,1 (0,9-1,3)			

РАЗДЕЛ IX

СРАВНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ СЕРТОНИНА И МЕЛАТОНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ В ДНЕВНОЕ И НОЧНОЕ ВРЕМЯ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ СЕДАТИВ-НОЙ ТЕРАПИИ ТИОПЕНТАЛОМ-НАТРИЯ И ПРОПОФОЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ

В литературе отсутствуют данные о взаимоотношениях уровней секреции эндогенных гормонов мелатонина и серотонина с критическими состояниями, связанными с политравмой [1].

При анализе содержания серотонина и мелатонина в плазме крови у сравниваемых групп была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза (табл. 9.1) в виде альтернирующего характера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме здоровых добровольцев [13, 16, 17].

Таблица 9.1

Содержание серотонина и мелатонина в плазме крови у здоровых добровольцев и пациентов исследуемых групп в дневные и ночные часы

Гормон	Сравниваемые группы	Время суток	
		Дневные часы (12:00)	Ночные часы (24:00)
Серотонин, нмоль/л	здоровые добровольцы	1051,34±15,48	399,56±16,57**
	пациенты	985,55±13,90*	335,41±15,11**
Мелатонин, нмоль/л	здоровые добровольцы	37,41±3,12	110,43±4,37**
	пациенты	22,45±2,97*	91,72±5,06**

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к здоровым добровольцам; ** – $p < 0,01$ по отношению к дневным часам.

В группе здоровых добровольцев в дневные часы концентрация серотонина в плазме крови была выше, чем в ночные (1051,34±15,48 нмоль/л vs 399,56±16,57 нмоль/л), а концентрация мелатонина в плазме крови имела обратные показатели: днем ниже, чем ночью (37,41±3,12 нмоль/л vs 110,43±4,37 нмоль/л). Данные показатели являются важными для последующей оценки изменений, выявленных в группах пациентов с политравмой.

У пациентов, перенесших критическое состояние в виде политравмы и находящихся в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии (ОИТ) (табл. 9.1) функциональная активность эпифиза была снижена, в целом сохраняя альтернирующий характер изменений. При сравнении уровней концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови с группой здоровых добровольцев было выявлено, что в первые 24-48 часов средние значения концентрации серотонина в крови у пациентов с политравмой в дневное время суток снижены на 6,2% (до 985,55±13,90 нмоль/л) по

сравнению с концентрациями, регистрируемыми у здоровых добровольцев в дневное время суток ($p < 0,05$). Также в дневное время суток на 40% снижена концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой по сравнению со здоровыми лицами (до $22,45 \pm 2,97$ нмоль/л, $p < 0,05$). Концентрация мелатонина в плазме крови (табл. 8.1) повышается в ночное время в 4 раза (до $91,72 \pm 5,06$ нмоль/л), но все же, остается достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (до $335,41 \pm 15,11$ нмоль/л), но все же, она достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,01$).

Также, отсутствуют данные о взаимоотношениях уровней секреции эндогенных гормонов эпифиза мелатонина и серотонина у пациентов с политравмой с видом препарата, используемого для седации (в нашем исследовании: тиопентал-натрия и пропofол).

Было выявлено (табл. 9.2), что в дневное время, в начальные 24-48 часов седативной терапии, отсутствовала достоверная разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови (группа 1 – $985,55 \pm 13,90$; группа 2 – $969,79 \pm 11,25$ нмоль/л) и мелатонина (группа 1 – $22,45 \pm 2,97$; группа 2 – $21,25 \pm 1,96$ нмоль/л) в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были достоверно ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

Таблица 9.2

Концентрация серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов 1-й и 2-й групп в дневное время суток на 1 этапе (24-48 часов) от начала проведения седативной терапии

Группы исследований	1 группа (n=22)	2 группа (n=24)	p сравнение между 1 и 2 группой	Здоровые добровольцы (n=18)	p по сравнению со здоровыми добровольцами
Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	$985,55 \pm 13,90$	$969,79 \pm 11,25$	$>0,05$	$1051,34 \pm 15,48$	$<0,05$ для групп 1 и 2
Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	$22,45 \pm 2,97$	$21,25 \pm 1,96$	$>0,05$	$37,41 \pm 3,12$	$<0,05$ для групп 1 и 2

В ночное время концентрация мелатонина в плазме крови (табл. 9.3) повышается в 4 раза (группа 1 – $91,72 \pm 5,06$; группа 2 – $84,51 \pm 2,46$ нмоль/л), но все же, остается ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Концентрация серотонина в плазме крови, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами (группа 1 – $335,41 \pm 15,11$; группа 2 – $370,21 \pm 10,06$ нмоль/л). При этом в группе 1 концентрация серотонина в ночное время была достоверно ниже, чем в группе 2 ($p < 0,05$). По сравнению с группой добровольцев, в группе с применением тиопентала-натрия концентрация серотонина плазмы крови в ночное время была достоверно ниже ($p < 0,05$), в отличие от группы пропofола, для которой не было выявлено достоверных отличий.

Таким образом, было выявлено, что в ночное время, седация с применением тиопентала-натрия вызывает достоверное большее снижение концентрации серотонина плазмы, по сравнению с пропofолом (табл. 9.3).

Таблица 9.3

Концентрация серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов 1-й и 2-й групп в ночное время суток на 1 этапе (24-48 часов) от начала проведения седативной терапии

Группы исследований	1 группа (n=22)	2 группа (n=24)	p сравнение между 1 и 2 группой	Здоровые добровольцы (n=18)	p по сравнению со здоровыми добровольцами
Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	335,41±15,11	370,21±10,06	<0,05	399,56±16,57	<0,05 для группы 1 >0,05 для группы 2
Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	91,72 ±5,06	84,51±2,46	>0,05	110,43±4,37	<0,05 для групп 1 и 2

Полученные результаты говорили о следующем:

а) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижена у пациентов, находящихся в критическом состоянии вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму);

б) биоритмологическая активность эпифиза у обследуемых пациентов сохранена, то есть регистрируется снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам;

в) проводимая седативная терапия у пациентов с политравмой может оказывать влияние на функциональную активность эпифиза, в зависимости от вида используемого препарата (гипнотика) и, в свою очередь, зависеть от нее.

Концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии зависит от режима дозирования препаратов [2, 4, 5].

Было выявлено (табл. 9.4), что на первом этапе исследования (24-48 часов), в дневное время, у 15 пациентов группы 1, доза тиопентала-натрия, необходимая для достижения необходимого уровня седации, составляла менее 650 мкг/кг/час (602,14±7,14 мкг/кг/час), у 7 пациентов – более 650 мкг/кг/час (677,50±7,01 мкг/кг/час) (p<0,05). Был проведен расчет концентрации серотонина в плазме крови в этих подгруппах.

Так, у пациентов, с режимом дозирования тиопентала-натрия «менее 650 мкг/кг/час» (табл. 9.4) концентрация серотонина в плазме крови составляла 948,85±6,11 нмоль/л, а в подгруппе с режимом дозирования тиопентала-натрия «более 650 мкг/кг/час» (табл.4) – 1003,00±5,15 нмоль/л (p<0,01) (табл. 9.4).

Достоверных отличий в концентрации мелатонина плазмы крови в дневное время выявлено не было.

Таблица 9.4

Изменение режима дозирования тиопентала-натрия в зависимости от концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) (группа 1, n=22)

		Тиопентал-натрия <650 мкг/кг/час	Тиопентал-натрия > 650 мкг/кг/час	Достоверность отличий
Концентрация серотонина в плазме крови, нмоль/л	день	948,85±6,11 (n=15)	1003,00±5,15 (n=7)	p<0,01
	ночь	312,57±14,15 (n=12)	345,75±15,03 (n=10)	p<0,05

Концентрация мелатонина в плазме крови, нмоль/л	день	23,4±2,97 (n=15)	21,7±2,77 (n=7)	p>0,05
	ночь	98,08±3,41 (n=12)	84,10±2,96 (n=10)	p<0,05

Был сделан вывод о том, что в дневное время суток доза тиопентала-натрия, необходимая для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации серотонина в плазме крови таким образом, что чем больше концентрация серотонина, тем больше доза тиопентала-натрия необходима пациенту и наоборот.

С учетом выявленной зависимости в дневное время, мы провели анализ первичных данных у пациентов в ночное время. Учитывая данные, полученные ранее, в ночное время суток обращали внимание на концентрацию мелатонина плазмы крови.

Было выявлено, что у пациентов, с режимом дозирования тиопентала-натрия «менее 650 мкг/кг/час» (табл.9.4), концентрация мелатонина в плазме крови в ночное время была достоверно выше и составляла 98,08±3,41 нмоль/л, по сравнению с подгруппой с режимом дозирования тиопентала-натрия «более 650 мкг/кг/час») (табл. 9.4), концентрация мелатонина в плазме крови, в которой составляла 84,10±2,96 нмоль/л (p<0,05), в этой же подгруппе (табл. 9.4) был зафиксирован достоверно повышенный уровень серотонина плазмы крови в ночное время – 345,75±15,03 нмоль/л (p<0,05).

Был сделан вывод о том, что в ночное время суток доза тиопентала-натрия, необходимая для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации мелатонина в плазме крови таким образом, что чем больше концентрация мелатонина, тем меньшая доза тиопентала-натрия необходима пациенту и наоборот.

Повышенный же уровень серотонина плазмы крови у пациентов в подгруппе «тиопентал-натрия более 650 мкг/кг/час» был достоверно меньше чем в группе здоровых добровольцев и скорее, говорил о сохраненной функциональной активности эпифиза и нормальной физиологической пропорции, так как мелатонин является продуктом превращения из серотонина под воздействием фермента гидроксииндол-О-метилтрансферазы.

По аналогии с группой 1, в группе 2 были выявлены подгруппы пациентов, у которых доза пропофола, необходимая для достижения целевого уровня седации в дневное время, составляла «менее 1600 мкг/кг/час» и «более 1600 мкг/кг/час» (табл. 9.5).

Как видно из данных табл. 9.5, имеется зависимость между дозой пропофола, необходимой для достижения целевого уровня седации и концентрацией серотонина в плазме крови, а именно – чем ниже уровень серотонина, тем меньше доза пропофола, и наоборот – чем выше концентрация серотонина в плазме крови, тем больше требуется доза пропофола.

Отличием являлись достоверно меньшие показатели концентрации серотонина в плазме крови (дневное время) в подгруппе «пропофол менее 1600 мкг/кг/час» (860,80±8,21 нмоль/л), по сравнению с подгруппой «тиопентал-натрия менее 650 мкг/кг/час» (948,85±6,11 нмоль/л, p<0,05). Подобной зависимости не наблюдалось в отношении дозы пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови в дневное время суток.

Таблица 9.5

Изменение режима дозирования пропофола в зависимости от концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) (группа 2, n=24)

		Пропофол <1600 мкг/кг/час	Пропофол >1600 мкг/кг/час	Достоверный
Концентрация серотонина в плазме крови, нмоль/л	день	860,80±8,21* (n=10)	987,64±11,26 (n=14)	p<0,05
	ночь	377,11±10,01* (n=9)	369,27±9,26 (n=15)	p>0,05

Концентрация мелатонина в плазме крови, нмоль/л	день	20,90±2,93 (n=10)	21,71±3,21 (n=14)	p>0,05
	ночь	94,22±7,11 (n=9)	72,20±5,01* (n=15)	p<0,05

Примечание. * – p<0,05 разница показателей между группами 1 и 2.

Далее проанализирована зависимость между подгруппой пациентов «менее 1600 мкг/кг/час» и «более 1600 мкг/кг/час» (табл. 9.5) дозами пропофола в ночное время и концентрацией мелатонина в плазме крови у больных. Из данных табл. 9.5 был сделан вывод, аналогичный выводу в группе 1 – доза гипнотика в ночное время зависит от содержания мелатонина в плазме крови.

Также отличием являлось достоверно меньшие показатели концентрации мелатонина в плазме крови (ночное время) в подгруппе «пропофол более 1600 мкг/кг/час» (72,20±5,01 нмоль/л), по сравнению с подгруппой «тиопентал-натрия более 650 мкг/кг/час» (84,10±2,96, p<0,05). Также, в ночное время, в подгруппе «пропофол менее 1600 мкг/кг/час» у концентрации серотонина плазмы крови была достоверно выше (377,11±10,01 нмоль/л), чем в подгруппе «тиопентал-натрия менее 650 мкг/кг/час» (312,57±14,15 нмоль/л, p<0,05). Данный факт косвенно говорил о том, что, вероятно, пропофол в большей мере, чем тиопентал-натрия влияет на функциональную активность эпифиза, что необходимо учитывать при назначении седативной терапии.

Таким образом, результатом данного подраздела исследования являлось то, что доза препарата для седативной терапии (в нашем исследовании тиопентал-натрия или пропофол) зависит от времени суток следующим образом [3, 10, 12]:

- в дневное время от концентрации серотонина плазмы крови, так, что, чем больше концентрация серотонина, тем больше доза препарата для седации требуется пациенту и наоборот;

- в ночное время от концентрации мелатонина плазмы крови, так, что, чем больше концентрация мелатонина, тем меньшая доза препарата для седации требуется пациенту и наоборот;

- вероятно, пропофол в большей мере, чем тиопентал-натрия влияет на функциональную активность эпифиза у пациентов с политравмой, что необходимо учитывать при назначении седативной терапии.

Проводилось также изучение влияния возраста пациентов на концентрацию гормонов эпифиза (серотонин и мелатонин) в плазме крови в дневное и ночное время, и на изменение дозы вводимых препаратов для седативной терапии.

Известным фактом является то, что возраст 35 лет является пограничным для начала инволюционных процессов в эпифизе. Поэтому, был определен в качестве своеобразного рубежа возраст 35 лет. Проведенные исследования подтвердили известный факт об изменении концентраций гормонов эпифиза, связанных с возрастом (35 лет) и выявили связь с режимом дозирования тиопентала-натрия и пропофола в дневное и ночное время (табл. 9.6, 9.7). В целом, независимо от вида применяемого препарата для седации и возраста пациентов с политравмой, биоритмологическая альтернативность синтеза гормонов эпифиза сохранялась, хотя, проведенный анализ выявил целый ряд новых и интересных с клинической точки зрения данных.

Обращало на себя внимание (табл. 9.6), что возраст пациента влиял на дозирование препаратов для седации в ночное и дневное время. Так у пациентов, в возрасте младше 35 лет в дневное время доза вводимого гипнотика была достоверно больше (p<0,01), чем в ночное время. У пациентов старше 35 лет отмечено обратное соотношение: в дневное время доза вводимого гипнотика была достоверно меньше (p<0,01), чем в ночное.

Таблица 9.6

Изменение режима дозирования тиопентала натрия, концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) в зависимости от возраста (старше 35 лет и младше 35 лет) (группа 1, n=22)

Возраст	Доза препаратов для седации			Серотонин, нмоль/л			Мелатонин, нмоль/л		
	день	ночь	p	день	ночь	p	день	ночь	p
до 35 лет (n=12)	665,0±6,6	549,23±5,9	<0,01	1003,3±10,6	343,2±14,3	<0,01	22,2±1,5	97,3±7,1	<0,01
старше 35 лет (n=10)	587,0±5,1	657,8±6,8	<0,01	864,6±9,5	341,1±15,5	<0,01	22,4±2,5	83,7±5,1	<0,01
p	<0,01	<0,05		<0,01	–		–	<0,05	

При анализе данных, приведенных в табл. 9.6, видно, что в дневное время суток у пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации доза тиопентала-натрия достоверно ниже (587,00±5,11 мкг/кг/час), чем у пациентов, младше 35 лет (665,00±6,56 мкг/кг/час, p<0,01). В дневное время суток в группе пациентов старше 35 лет также отмечалась и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови (864,60±9,51 нмоль/л), по сравнению с пациентами, младше 35 лет (1003,27±10,56 нмоль/л, p<0,05). Достоверной разницы в связи с возрастом пациентов в содержании мелатонина плазмы крови в дневное время выявлено не было.

Была установлена прямая корреляционная зависимость (r=+0,67) между концентрацией серотонина плазмы крови и дозой вводимого гипнотика, необходимой для достижения целевого уровня седации в зависимости от возраста пациентов. Чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется.

В ночное время суток, была выявлена обратная закономерность (табл. 9.6): пациентам старше 35 лет для седации требовались достоверно более высокие дозы тиопентала-натрия (657,77±6,81 мкг/кг/час), чем пациентам в возрасте младше 35 лет (549,23±5,93 мкг/кг/час, p<0,01). При этом, у пациентов с политравмой старше 35 лет, в ночное время концентрация мелатонина в плазме крови диагностировалась достоверно ниже (83,67±5,07 нмоль/л), чем у пациентов, младше 35 лет (97,31±7,14 нмоль/л, p<0,01). Достоверной разницы в связи с возрастом пациентов в содержании серотонина плазмы крови в ночное время выявлено не было.

Таким образом, для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

При анализе данных в табл. 9.7, видно, что в целом, закономерности, выявленные в группе 1, имеют свое отражение и у пациентов группы 2. В дневное время суток у пациентов младше 35 лет доза пропофола для достижения целевого уровня седации достоверно выше, чем у пациентов, старше 35 лет (1644,08±28,11 мкг/кг/час против 1568,73±18,98 мкг/кг/час, p<0,01).

Таблица 9.7

Изменение режима дозирования пропофола, концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное и ночное время суток на первом этапе исследования (24-48 часов) в зависимости от возраста (старше 35 лет и младше 35 лет) (группа 2, n=24)

Возраст	Доза препаратов для седации			Серотонин, нмоль/л			Мелатонин, нмоль/л		
	день	ночь	р	день	ночь	р	день	ночь	р
до 35 лет (n=13)	1644,1±28,1	1473,5±11,1	<0,01	997,5±10,1	374,3±9,1	<0,01	21,6±1,3	92,0±4,4	<0,01
старше 35 лет (n=11)	1568,7±18,9	1566,8±19,0	–	860,6±9,9	369,9±9,1*	<0,01	20,8±1,2	69,8±3,2*	<0,01
р	<0,05	<0,05		<0,05	–		–	<0,05	

Примечание. *р<0,05 – разница показателей между подгруппами «старше 35 лет» и «младше 35 лет» в группах 1 и 2.

При этом концентрация серотонина плазмы крови в дневное время была достоверно выше у пациентов младше 35 лет (997,54±10,12 нмоль/л), по сравнению с пациентами старше 35 лет (860,64±9,95 нмоль/л, р<0,05). Что подтверждало закономерность, выявленную в группе 1: чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. Достоверной разницы в связи с возрастом пациентов в содержании мелатонина плазмы крови в дневное время выявлено не было.

В ночное время, у пациентов младше 35 лет, также как и в группе 1, доза пропофола требовалась достоверно ниже (1473,46±11,10 мкг/кг/час), чем у пациентов старше 35 лет (1566,82±19,03 мкг/кг/час, р<0,05). Это было связано с достоверно высоким уровнем мелатонина плазмы крови у пациентов младше 35 лет (92,00±4,39 нмоль/л), по сравнению с пациентами старше 35 лет (69,82±3,16 нмоль/л, р<0,05). Таким образом, для ночного времени суток была подтверждена закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

Особенностью данной группы было то, что отсутствовала достоверная разница в дозировке пропофола в подгруппе старше 35 лет, между дневной и ночной дозами. Обращал на себя внимание тот факт, что в ночное время на фоне седации пропофолом, концентрация мелатонина плазмы крови у пациентов, старше 35 лет была достоверно меньше (69,82±3,16 нмоль/л), чем у пациентов группы 1 (83,67±5,07 нмоль/л, р<0,05), а концентрация серотонина плазмы крови, достоверно выше (369,90±9,05 нмоль/л), чем у пациентов 1 группы (341,11±15,49 нмоль/л, р<0,05). У пациентов, младше 35 лет, подобные различия выявлены не были.

Данный факт, возможно, говорит о том, что на фоне физиологической инволюции, в ночное время, у пациентов старше 35 лет пропофол вызывает еще большее угнетение активности эпифиза. Возможно, для ночного времени суток следует пересмотреть стратегию седативной терапии в пользу использования тиопентала-натрия, особенно у лиц, старше 35 лет.

Таким образом, результатом данного подраздела исследования явилось то, что выявлены особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой[15]:

- возраст 35 лет является пограничным для начала инволюционных процессов в эпифизе;

- независимо от вида применяемого препарата для седации и возраста пациентов с политравмой, биоритмологическая альтернативность синтеза гормонов эпифиза сохраняется: снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток и наоборот;

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков достоверно ниже, чем у пациентов, младше 35 лет, у пациентов старше 35 лет также отмечается и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови, по сравнению с пациентами, младше 35 лет;

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика;

- на фоне физиологической инволюции, в ночное время, у пациентов старше 35 лет пропופол вызывает еще большее угнетение активности эпифиза. Возможно, для ночного времени суток следует пересмотреть стратегию седативной терапии в пользу использования тиопентала-натрия, особенно у лиц, старше 35 лет.

Различные дозы тиопентала-натрия, необходимые для создания необходимой глубины в дневное время суток зависят от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшие дозы тиопентала-натрия необходимы для достижения целевых значений глубины седации. Практической рекомендацией следует считать необходимость снижать дозу вводимого тиопентала – натрия в дневное время, начиная с 5-х суток проведения седативной терапии.

Как видно из данных, представленных в табл. 9.8 и 9.9, в ночное время суток для обеспечения целевой седации у пациентов с политравмой требовалась достоверно меньшая доза тиопентала-натрия.

Если днем стартовая доза 1 этапе составляла $629,55 \pm 11,78$ мкг/кг/час, то в ночное время стартовая доза тиопентала-натрия составляла $593,63 \pm 5,09$ мкг/кг/час ($p < 0,05$).

Данный факт важен сам по себе, как практическая рекомендация снижать стартовую дозу седации в ночное время.

Таблица 9.8

Изменение дозы вводимого тиопентала-натрия и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в дневное время суток (n=22)

Этапы исследования	Седация в дневное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) (n=22)				
	Доза Тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 1051,3±15,5 нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 37,41±3,12 нмоль/л (группа сравнения, n=18)
1. 24-48 часов	629,6±11,8	985,6±13,9	p<0,05	22,5±2,9	p<0,05

2. 72 часа	628,2±10,8	987,6±12,7	p<0,05	22,4±2,8	p<0,05
3. 120 часов	583,7±9,8 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	946,1±10,1 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	p<0,05	22,5±2,5	p<0,05

Концентрация мелатонина в плазме крови повышалась в ночное время в 4 раза, но все же оставалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 9.9). Концентрация серотонина, наоборот, снижалась в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами, но все же оставалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 9.9). При этом, на 3-м этапе исследования (120 часов) была выявлена необходимость в снижении дозы тиопентала-натрия на 13% (до 547,36±5,01мкг/кг/час, p<0,05, по сравнению с 1 и 2 этапами). Одновременно было зафиксировано повышение концентрации мелатонина плазмы на 16% (до 108,68±4,01 нмоль/л, p<0,05, по сравнению с 1 и 2 этапами), что соответствовало показателям группы здоровых добровольцев. Концентрация серотонина плазмы крови оставалась неизменной и была достоверно ниже показателей группы сравнения.

Таблица 9.9

Изменение дозы вводимого тиопентала-натрия и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в ночное время суток (n=22)

Этапы исследования	Седация в ночное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) (n=22)				
	Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 399,56±16,57 нмоль/л группа сравнения, n=18	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 110,43±4,37 нмоль/л группа сравнения, n=18
1. 24-48 часов	593,6±5,1*	335,4±15,1*	p<0,05	91,7±5,1*	p<0,05
2. 72 часа	587,635,0*	333,6±15,0*	p<0,05	92,7±5,0*	p<0,05
3. 120 часов	547,4±5,0* p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	334,2±14,2*	p<0,05	108,7±4,0* p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	–

Примечание. * – p<0,05 – по сравнению с показателями в дневное время.

Таким образом, проведенный анализ показал, что дозы тиопентала-натрия, необходимые для создания необходимой глубины седации в ночное время суток зависят от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы тиопентала-натрия необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

Анализ данных показывает несколько положений [12, 13]:

- в ночные часы, как у здоровых лиц, так и у пациентов с политравмой значительно повышается уровень мелатонина и снижается уровень серотонина в крови (рис. 9.1);

- уровень как мелатонина, так и серотонина в плазме крови меньше у пациентов, чем у здоровых лиц на протяжении пяти суток проведения седативной терапии.. Исключение составляет концентрация мелатонина, которая практически возвращается к значениям здоровых лиц на 5-е сутки;

- дозы вводимого тиопентала – натрия для достижения целевых значений седации необходимо снижать на 5-е сутки в дневные часы примерно на 7% от уровня 1-х суток;

- в ночные часы (рис. 9.2.), необходимо снижать дозу тиопентала-натрия, начиная с 3-х суток на 7%, а на 5-е сутки – на 13%, от стартовой дозы;

- уменьшение целевой дозировки тиопентала-натрия в дневные часы коррелирует со снижением концентрации серотонина в плазме крови, а в ночные часы – с повышением концентрации мелатонина в плазме крови.

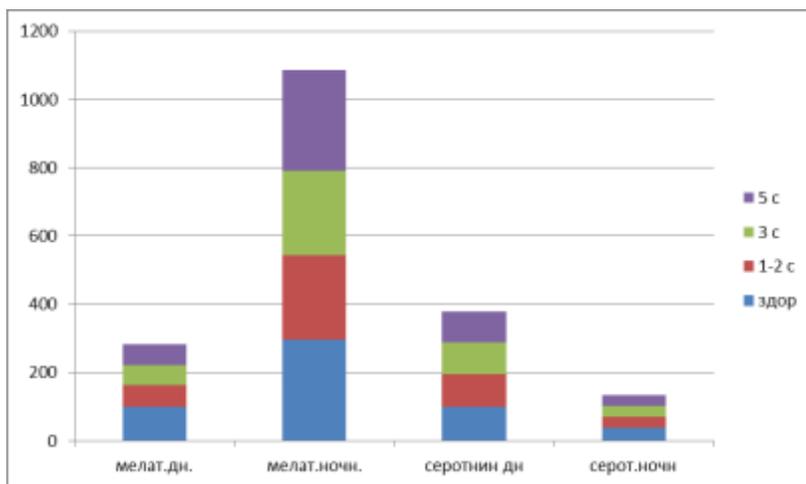


Рис. 9.1. Динамика изменения концентрации мелатонина и серотонина в плазме крови у здоровых добровольцев и пациентов с политравмой в дневные и ночные часы на протяжении 5 суток проведения седативной терапии, в % (за 100% принята концентрация мелатонина и

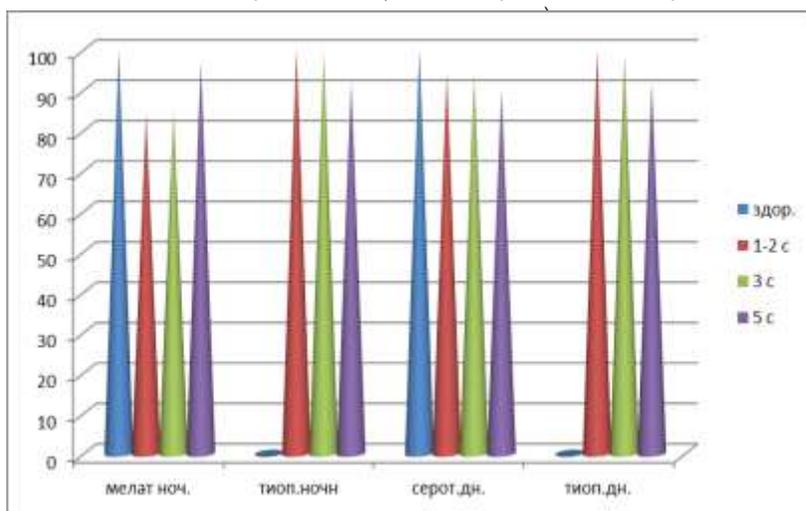


Рис. 9.2. Взаимоотношения между концентрациями мелатонина в ночные часы, концентрации серотонина в дневные часы и дозой тиопентала-натрия в ночные и дневные часы, в %.

Полученные результаты можно обобщить в следующем виде: у пациентов с политравмой снижена секреция серотонина и мелатонина, как в дневное, так и в ночное время суток в течение пяти суток проведения седативной терапии тиопенталом натрия, что является отражением снижения функциональной активности эпифиза. В дневное время суток доза тиопентала натрия, необходимого для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации серотонина в плазме крови, а именно: чем ниже уровень серотонина, тем меньше требуется тиопентала натрия. Происходит истощение серотонин-эргической системы, эффекторные звенья которой заложены не только в эпифизе, но и в желудочно-кишечном тракте.

На следующем этапе был проведен анализ между дозой используемых для седации пропофола и концентрациями в плазме крови серотонина и мелатонина в различное время суток в динамике проведения седативной терапии (табл. 9.10).

На 3-м этапе исследования (120 часов) возникла необходимость к дальнейшему снижению дозы пропофола на 11% от уровня 1-го этапа и на 6% от дозы, которая использовалась на 2-м этапе (до $1439,25 \pm 9,25$ мкг/кг/час, $p < 0,001$, по сравнению с 1-м этапом, $p < 0,01$, по сравнению со 2-м этапом). Концентрация серотонина в плазме крови на 3-м этапе снизилась на 11% по сравнению с 1-м этапом и на 5% по сравнению со 2-м этапом (до $804,09 \pm 10,13$ нмоль/л, $p < 0,001$, по сравнению с 1 этапом, $p < 0,01$, по сравнению со 2-м этапом).

Таблица 9.10

Изменение дозы вводимого пропофола и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в дневное время суток (n=24)

Этапы исследования	Седация в дневное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) (n=24)				
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 $1051,34 \pm 15,48$ нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 12.00 $37,41 \pm 3,12$ нмоль/л (группа сравнения, n=18)
1. 24-48 часов	$1600,9 \pm 11,3$	$969,8 \pm 11,3$	$p < 0,05$	$21,25 \pm 1,96$	$p < 0,05$
2. 72 часа	$1527,2 \pm 10,0$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 этапом	$845,2 \pm 11,0$ $p < 0,05$ по сравнению с 1 этапом	$p < 0,05$	$20,86 \pm 1,48$	$p < 0,05$
3. 120 часов	$1439,3 \pm 9,3$ $p < 0,001$ по сравнению с 1 этапом; $p < 0,01$ со 2 этапом	$804,1 \pm 10,1$ $p < 0,001$ по сравнению с 1 этапом; $p < 0,01$ со 2 этапом	$p < 0,05$	$20,75 \pm 1,76$	$p < 0,05$

Концентрация мелатонина в плазме крови в дневное время суток у пациентов достоверно не отличалась на этапах исследования и от показателей группы 1, оставаясь достоверно ниже показателей у здоровых добровольцев.

Таким образом, как и в группе 1, снижение концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток было связано со снижением дозы вводимого пропофо-

ла, необходимого для достижения целевых значений уровня седации, что наглядно представлено на рис. 9.3.

В ночное время суток у пациентов с политравмой, так же как и у здоровых лиц, концентрация серотонина в плазме крови снижается примерно в 3 раза, тогда как концентрация мелатонина в плазме крови повышается примерно в 3-4 раза. Как видно из данных, представленных в табл. 9.11, у пациентов группы 2, как и у пациентов группы 1 в ночное время суток для обеспечения целевой седации требовалась достоверно меньшая доза пропофола.

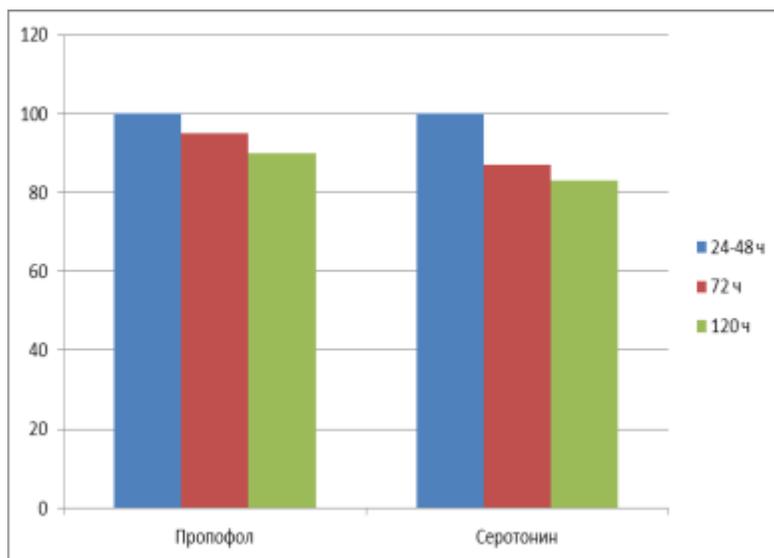


Рис. 9.3. Динамика изменения дозы пропофола и концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток (значения 1 этапа исследования приняты за 100%)

Если днем стартовая доза на 1 этапе составляла $1600,95 \pm 11,28$ мкг/кг/час, то в ночное время стартовая доза пропофола составляла $1516,25 \pm 18,21$ мкг/кг/час ($p < 0,05$). При этом, концентрация мелатонина в плазме крови повышалась в ночное время в 4 раза, но оставалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 9.11).

Характерным для пациентов 2-й группы, было то, что как и в дневное время, уже на 2-м этапе (72 часа) возникала необходимость в снижении дозы пропофола до $1466,05 \pm 13,02$ мкг/кг/час ($p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом), параллельно отмечалось повышение концентрации мелатонина в плазме крови до $92,14 \pm 2,05$ нмоль/л ($p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом).

На 3-м этапе исследования (120 часов) выявлена необходимость дальнейшего снижения дозы пропофола до $1439,25 \pm 9,25$ мкг/кг/час ($p < 0,001$, по сравнению с 1-м этапом, и $p < 0,05$, по сравнению со 2-м этапом). Одновременно было зафиксировано дальнейшее повышение концентрации мелатонина плазмы до $99,84 \pm 1,64$ нмоль/л, ($p < 0,001$, по сравнению с 1-м этапом, и $p < 0,05$, по сравнению со 2-м этапом), однако показатель оставался достоверно ниже показателей группы сравнения и группы 1 (табл. 9.9.). Также, характерным было то, что в отличие от группы 1 (табл. 9.9.), концентрация серотонина плазмы крови не отличалась от показателей группы сравнения и оставалась неизменной на всех этапах исследования.

Таблица 9.11

Изменение дозы вводимого пропофола и концентраций серотонина и мелатонина у пациентов с политравмой в ночное время суток (n=24)

Этапы исследования	Седация в ночное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения) (n=24)				
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 399,56±16,57 нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л	Норма в 24.00 110,43±4,37 нмоль/л (группа сравнения, n=18)
1. 24-48 часов	1516,3±18,2*	370,2±10,1*	–	84,5±2,5*	p<0,05
2. 72 часа	1466,1±13,0* p<0,05 по сравнению с 1 этапом	368,1±9,1*	–	92,1±2,2* p<0,05 по сравнению с 1 этапом	p<0,05
3. 120 часов	1257,2±10,5* p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,01 со 2 этапом	369,2±9,1*	–	99,8±1,6* p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,05 со 2 этапом	p<0,05

Примечание. * – p<0,05 – по сравнению с показателями в дневное время.

Таким образом, проведенный анализ показал, что доза пропофола, необходимая для создания целевой глубины седации в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы пропофола необходимы для достижения целевых значений глубины седации. Для наглядности представления изменения динамики доз пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в течение 5-и суток проведения седативной терапии, показатели первого этапа приняли за 100% (табл. 9.12, рис. 9.4).

Таблица 9.12

Динамика изменения дозы пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов в ночные часы на протяжении пяти суток проведения седативной терапии в %

Показатели	24-48 часов	3-и сутки	5-е сутки
Доза пропофола, %	100	96,7	82,9
Концентрация мелатонина в крови, %	100	108,2	117,6

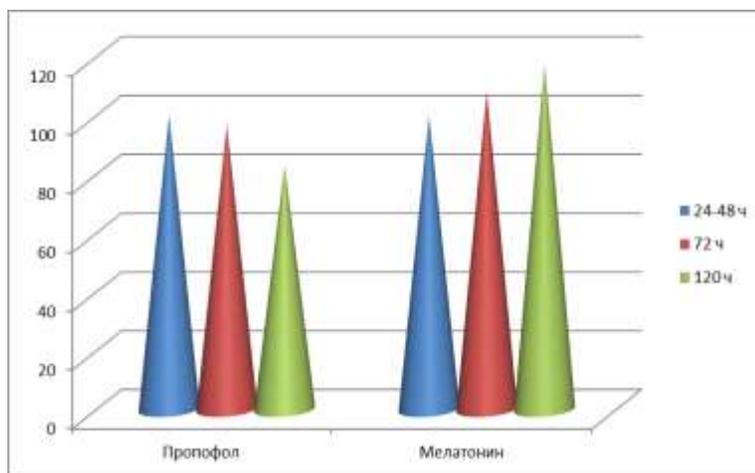


Рис.9.4. Динамика изменения дозы пропофола и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой в ночные часы на протяжении пяти суток проведения седативной терапии, в %.

Полученные результаты можно обобщить в следующем виде:

- у пациентов с политравмой 2-й группы, также снижена секреция серотонина и мелатонина как в дневное, так и в ночное время суток, что является отражением снижения функциональной активности эпифиза. Аналогичные результаты получены нами и у больных 1-й группы;

- в дневное время суток доза пропофола, необходимая для достижения целевого уровня седации зависит от концентрации серотонина в плазме крови – чем выше уровень серотонина, тем больше требуется инфузия пропофола.

- в ночное время суток получено, что чем выше концентрация мелатонина в плазме крови, тем меньше требуется пропофола для достижения целевого уровня седации;

- на 3-и и 5-е сутки проведения седативной терапии снижается концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и, наоборот, повышается концентрация мелатонина в крови в ночное время, что требует уменьшения дозы пропофола для достижения целевых значений седации.

При сравнении концентраций серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время на фоне проведения седативной терапии тиопенталом натрия и пропофолом у пациентов с политравмой в динамике до 5-и суток были сопоставлены полученные данные для используемых в исследовании препаратов (табл. 9.13, 9.14).

По представленным выше данным была получена четкая зависимость в виде того, что в дневное время глубина седации и доза гипнотика зависит от серотонина плазмы крови, а в ночное – от концентрации мелатонина плазмы крови.

По данным табл. 9.13, обращало на себя внимание то, что у пациентов 2-й группы концентрация серотонина в плазме крови была достоверно ниже, чем у пациентов 1-й группы, уже начиная со 2-го этапа исследования (72 часа), не отличаясь друг от друга на первом этапе.

В качестве обсуждения, можно говорить об истощении серотонин-эргической системы у пациентов, как вследствие политравмы, так и вследствие проводимой седативной терапии. При этом, в дневное время суток пропофол будет вызывать более выраженное истощение серотонин-эргической системы, по сравнению с тиопенталом-натрия, уже начиная с 3-х суток проводимой терапии.

Таким образом, доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы. Соответственно, чем ниже будет концентрация серотонина плазмы крови, тем ниже будет доза вводимого препарата и, чем выше концентрация серотонина, тем выше доза препарата для достижения целевого уровня седации. При применении тиопентала-натрия коррекцию дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их.

Таблица 9.13

Изменение доз вводимого пропофола, тиопентала-натрия и концентраций серотонина у пациентов с политравмой в дневное время суток (n=46)

Этапы исследования	Седация в дневное время (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения)				
	Группа 2 (n=24)		Норма в 12.00 1051,34±15,48 нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Группа 1 (n=22)	
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л		Доза тиопентала-натрия в мкг/кг/час	Концентрация серотонина в плазме крови в нмоль/л
1. 24-48 часов	1600,9±11,3	969,8±11,3	p<0,05 (группа 1 и 2)	629,6±11,8	985,6±13,9
2. 72 часа	1527,2±10,0 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	845,2±11,0 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	p<0,05 (группа 1 и 2)	628,2±10,8	987,6±12,7 p<0,05 по сравнению со 2 группой
3. 120 часов	1439,3±9,3 p<0,00 по сравнению с 1 этапом p<0,01 со 2 этапом	804,1±10,1 p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,01 со 2 этапом	p<0,05 (группа 1 и 2)	583,7±9,8 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	946,1±10,1 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом; p<0,001 по сравнению со 2 группой

При анализе показателей групп 1 и 2, полученных в ночное время суток (табл. 9.14), обращало на себя внимание то, что на фоне седативной терапии тиопенталом-натрия к 5-м суткам восстанавливались нормальные значения мелатонина плазмы крови, в отличие от пациентов, получавших седацию пропофолом.

При этом, динамика снижения дозы седативного препарата (которая зависит, как было выяснено, от концентрации мелатонина в ночное время) была выше у пропофола – снижение на 17,1% к 5-м суткам (по сравнению с 1-м этапом), по сравнению с тиопенталом-натрия – снижение на 13% к 5-м суткам (по сравнению с 1-м этапом). В качестве обсуждения данного факта, известно, что мелатонин образуется из серотонина при участии фермента гидроксиндол-О-метилтрансферазы. В проведенном нами исследовании выявлено, что в отличие от тиопентала-натрия, пропофол не вызывает снижения уровня эндогенного серотонина в ночное время. Возможно, пропофол влияет на фермент гидроксиндол-О-метилтрансферазу, препятствуя превращению серотонина в мелатонин, что не влияет на силу его седатирующего эффекта.

Таблица 9.14

Изменение доз вводимого пропофола, тиопентала-натрия и концентраций мелатонина у пациентов с политравмой в ночное время суток (n=46)

Этапы исследования	Седация в ночное (BIS 55-60, Ramsay 4 – целевые значения)				
	Группа 2 (n=24)		Норма в 24.00 110,43±4,37 нмоль/л (группа сравнения, n=18)	Группа 1 (n=22)	
	Доза пропофола в мкг/кг/час	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л		Доза тиопентала натрия в мкг/кг/час	Концентрация мелатонина в плазме крови в нмоль/л
1. 24-48 часов	1516,3±18,2	84,5±2,5	p<0,05 (группа 1 и 2)	593,6±5,1	91,7±5,1
2. 72 часа	1466,1±13,0 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	92,1±2,1 p<0,05 по сравнению с 1 этапом	p<0,05 (группа 1 и 2)	587,6±5,0	92,7±5,0
3. 120 часов	1257,2±10,5 p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,01 со 2 этапом	99,8±1,6 p<0,001 по сравнению с 1 этапом p<0,05 со 2 этапом	p<0,05 (группа 2) p>0,05 (группа1)	547,4±5,1 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом	108,7±4,0 p<0,05 по сравнению с 1 и 2 этапом p< 0,05 по сравнению с группой 2

Таким образом, была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза в виде альтернирующего характера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме здоровых добровольцев. В дневные часы уровень серотонина был выше, чем в ночные (1051,34±15,48 нмоль/л vs 399,56±16,57 нмоль/л), а уровень мелатонина имел обратные показатели: днем ниже, чем ночью (37,41±3,12 нмоль/л vs 110,43±4,37 нмоль/л). Вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую, не взятую в исследование) функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижается. Биоритмологическая активность эпифиза у пациентов с политравмой сохранена, то есть регистрируется снижение секреции серотонина в ночное время суток и повышение секреции мелатонина в ночное время суток, что присуще здоровым лицам.

Проведенный анализ показал, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия, пропофол), необходимая для создания целевой глубины седации (4 уровень по шкале Ramsay, показатель 55-60 BIS-монитор)[6,9]:

- в дневное время суток зависит от уровня эндогенного серотонина в плазме крови: чем ниже уровень серотонина, тем меньшая доза препарата необходима для достижения целевых значений глубины седации. Доза используемого седативного препарата (гипнотика) в дневное время будет зависеть от активности серотонин-эргической системы;

- в ночное время суток зависит от уровня эндогенного мелатонина в плазме крови: чем выше уровень мелатонина, тем меньшие дозы седативного препарата необходимы для достижения целевых значений глубины седации.

Выявленная сниженная секреция серотонина и мелатонина у пациентов, как в дневное, так и в ночное время суток, является отражением снижения функциональной активности эпифиза в целом и серотонин-эргической системы в частности, как

вследствие политравмы, так и вследствие проводимой седативной терапии.

Выявлено, что пропофол вызывает выраженное угнетение серотонин-эргической системы, что проявляется достоверно большим, чем на фоне тиопентала-натрия, снижением концентрации серотонина плазмы крови в дневное время и мелатонина плазмы крови в ночное время.

При применении в качестве базового препарата тиопентала-натрия коррекцию дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их. Существует необходимость коррекции серотонин-эргической системы.

Подбор дозы для постоянной внутривенной седации (тиопентал-натрия или пропофол) должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время [7]. Важная практическая рекомендация – снижать стартовую дозу седации в ночное время. Учитывая циркадный ритм и выявленные фармакологические особенности, возможно, необходимо рассмотреть схему проведения седативной терапии в режиме – пропофол днем, тиопентал-натрия ночью.

Исключением из выявленной закономерности, являются особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), которые следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- чем выше возраст пациента, тем у него ниже концентрация серотонина в плазме крови в дневное время суток и тем меньшая доза гипнотика ему требуется. У пациентов старше 35 лет необходимые для достижения целевой глубины седации дозы гипнотиков достоверно ниже, чем у пациентов, младше 35 лет, у пациентов старше 35 лет также отмечается и достоверно более низкая концентрация серотонина в плазме крови, по сравнению с пациентами, младше 35 лет;

- для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретруется больше мелатонина и для достижения целевых значений седации им требуется меньшие дозы гипнотика, чем у лиц, которые старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше. Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется большее количество гипнотика.

РАЗДЕЛ X

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ, КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СТРАТЕГИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Международные рекомендации 2013 и 2015 г. предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки препаратов для седации в ОИТ. С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается, препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией [5, 8,11]. Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов. В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии, в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии. Гастроэнтеральный путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями, меньшим количеством побочных кардио-респираторных эффектов и, что немаловажно, энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные, с меньшей вероятностью достижения уровня «глубокой седации», не теряя в эффективности [8, 14].

Из пациентов ОРИТ были выбраны 46 пациентов с политравмой с исходным (в начальные 24-48 часов) низким уровнем мелатонина плазмы крови в ночное время (группа 3 – $59,9 \pm 3,1$ нмоль/л; группа 4 – $59,6 \pm 3,2$ нмоль/л), выбор седативной терапии у которых был проведен слепым методом: тиопенталом-натрия или пропофолом. Начиная с 1-го этапа исследования, до 5-х суток (3-го этапа) им через назогастральный зонд или перорально добавляли 6 мг мелатонина (в виде таблеток «Мелаксен»).

3 группа (24 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы (с 22.00 до 23.00 часов) пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток и одновременно проводили седативную терапию тиопенталом-натрия;

4 группа (22 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток (с 22.00 до 23.00) и одновременно проводили седативную терапию пропофолом. Седация проводилась до достижения тех же целевых значений, что и у пациентов группы 1.

Глубину седативной терапии больных, находящихся в ОРИТ, оценивали субъективным методом с использованием шкалы Ramsay и объективным методом путем использования BIS-спектрального анализа деятельности головного мозга при помощи монитора BIS VISTA (COVIDIEN, USA) с авторской методикой модификации оценки глубины седации до 55-60 Ед [6, 9].

Учитывая циркадный ритм, этим пациентам в период с 22.00 до 23.00 гастроэнтерально вводился «Мелаксен» 6 мг (2 таблетки). По данным, приведенным в табл. 4.1. видно, что как в группе 3, так и в группе 4 на фоне приема мелатонина к 5-м суткам достоверно увеличилась концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой.

Если взять исходные данные за 100%, то прирост произошел на 13,39% и 15,92% соответственно, без достоверной разницы от вида препарата, применяемого для се-

датовной терапии (тиопентал-натрия или пропофол).

Интересные с практической точки зрения данные были получены при оценке дозы вводимых препаратов для седации (табл. 10.1) в динамике за 5 суток проводимой терапии на фоне коррекции уровня эндогенного мелатонина экзогенным.

Повторная необходимость в достоверном снижении дозы тиопентала-натрия возникла на 5-е сутки седативной терапии, когда понадобилось снижение дозы на 8,2% от исходной (до 624,15±9,16 мкг/кг/час, $p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом исследования), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 13,39% (до 67,99±3,09 нмоль/л, $p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом исследования).

Таблица 10.1

Изменение концентрации мелатонина в плазме крови в ночное время, доз препаратов для седативной терапии на фоне назначения мелатонина 6 мг на этапах исследования

Группы исследования	Доза препаратов для седации, мкг/кг/ч					Концентрация мелатонина в плазме крови, нмоль/л			
	до назначения мелатонина 6 мг (22.00-23.00)	72 часа	p (между до и 72 часа)	120 часов	p (между до и 120 часов)	до назначения мелатонина 6 мг (22.00-23.00)	72 часа	120 часов	p (между до и 120 ч)
Группа 3 (n=24)	679,92±12,12	648,14±10,05	–	624,15±9,16	<0,05	59,96±3,11	62,14±3,25	67,99±3,09	<0,05
Группа 4 (n=22)	1648,00±18,11	1421,21±13,06	<0,001	1305,05±13,05	<0,001	59,64±3,15	63,04±03,35	69,14±3,19	<0,05
Динамика показателей группы 3, в %	100,0	95,33	-	91,80	<0,05	100,0	103,64	113,39	<0,05
Динамика показателей группы 4, в %	100,0	86,24	<0,05	79,19	<0,05	100,0	105,70	115,92	<0,05
p между 3 и 4 группами	-	<0,05		<0,05		–	–	–	

Хотя данный показатель и оставался достоверно ниже показателей у здоровых добровольцев в ночное время (110,43±4,37 нмоль/л).

В отличие от группы 3, у пациентов группы 4 (табл. 10.1.) необходимость в достоверном снижении дозы пропофола возникла уже на 3-е сутки проводимой терапии. Руководствуясь тем же уровнем глубины седации (показания BIS-монитора на уровне 55-60 ЕД), дозу пропофола необходимо было уменьшать на 13,76% (до 1421,21±13,06 мкг/кг/час, $p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 3). Данному снижению соответствовало повышение уровня эндогенного мелатонина на 5,7% (до 63,04±3,35 нмоль/л, $p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 3).

На 5-е сутки пропофол необходимо было снижать на 20,81% ($p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 3), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 15,92% (до 69,14±3,19 нмоль/л, $p < 0,05$, по сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 3).

Таким образом, применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой приводило к достоверному повышению уровня эндогенного мелатонина

к 5-м суткам проводимой терапии. На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,76 до 20,81% к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,39%, что позволяло избежать истощения серотонин-эргической системы как на фоне исходной политравмы, так и проводимой терапии (рис. 10.1).

При оценке полученных данных было выявлено, что на этапах проведения исследования дозы вводимых тиопентала-натрия и пропофола имеют связь с концентрацией мелатонина плазмы крови (в ночное время суток). Однако на фоне приема в течение 5 суток седативной терапии 6 мг экзогенного мелатонина происходит «уравновешивание» силы двух используемых гипнотиков, таким образом, что тиопентал-натрия становится равным 0,5 пропофолом. Что может быть важным при переходе с одного гипнотика на другой в процессе терапии.

Как видно из данных, представленных на рис. 10.2, динамика концентрации мелатонина в крови у больных двух сравниваемых групп была примерно одинаковой. На пятые сутки концентрация мелатонина в крови была статистически повышена у пациентов обеих сравниваемых групп.

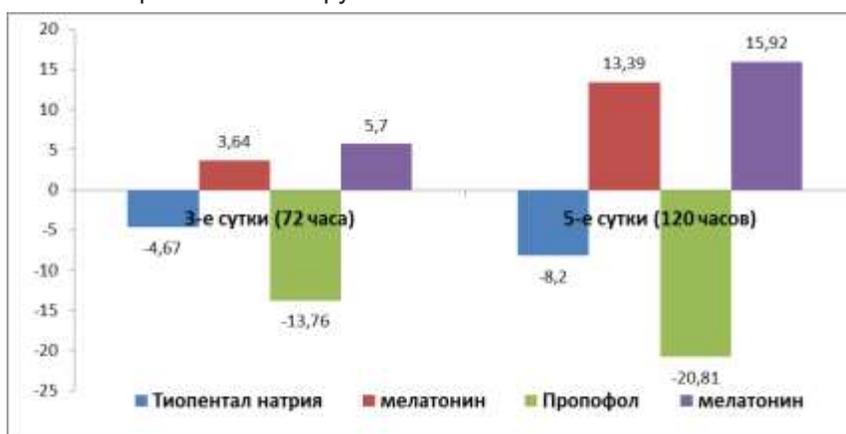


Рис. 10.1. Динамика изменения концентрации мелатонина (%) плазмы крови (ночью) и снижения (%) дозы вводимых гипнотиков на фоне приема мелатонина 6 мг

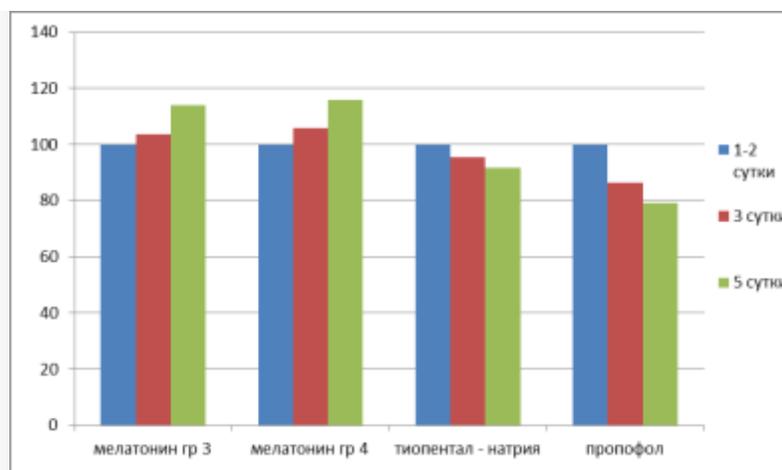


Рис. 10.2. Сравнительная динамика концентрация мелатонина в плазме крови, доз вводимых тиопентала натрия и пропофола, в %.

При сравнительном анализе видно, что на пятые сутки дозы тиопентала натрия для достижения необходимой глубины седации были статистически значимо ниже, чем в 1-2 сутки.

На пятые сутки также были статистически достоверно ниже дозы вводимого пропофола по сравнению с 1-2 сутками наблюдения.

Если сравнивать дозы тиопентала-натрия и пропофола в %, то из данных следует, что дозы пропофола достоверно ниже, чем тиопентала натрия на пятые сутки исследования (рис. 10.2).

Использование экзогенного серотонина у пациентов с политравмой проводили с целью создания условий для оценки неврологических, витальных показателей и условий для экстубации.

Исходя из клинических потребностей (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью «пробуждения» пациентов и нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина у пациентов с политравмой, как правило, на 5-е сутки проводимой терапии, с целью создания условий для оценки неврологических, витальных показателей и условий для экстубации, введение седативного препарата прекращали в 09:00. При показателях BIS-монитора $48,0 \pm 3,1$ начинали внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09:00 до 10:00.

Выявлено, что к 5-м суткам седативной терапии у пациентов отмечается сниженный уровень серотонина плазмы крови (на фоне пропофола – $804,1 \pm 10,1$ нмоль/л; на фоне тиопентала-натрия – $946,1 \pm 10,1$ нмоль/л) по сравнению с показателями здоровых добровольцев ($1051,3 \pm 15,5$ нмоль/л) ($p < 0,05$), что затрудняет пробуждение после длительной ИВЛ. Для сравнения были отобраны по 12 пациентов из каждой группы, у которых проводилась седация тиопенталом-натрия или пропофолом (табл. 10.2). При оценке полученных данных был сделан вывод о том, что серотонин адипинат, который вводится в утренние часы, может обладать пробуждающим действием у седатированных пациентов, которым необходимо создание так называемого «неврологического» окна. При этом у 100% пациентов 5 группы, через 60 минут после введения серотонина адипината отмечалось восстановление неврологических и когнитивных функций, что соответствовало оценке по BIS-монитору $87,9 \pm 6,5$ ЕД.

Таблица 10.2

Динамика изменения неврологического статуса у пациентов 5 и 6 групп на фоне введения серотонина адипината 10 мг (введение с 9:00 до 10:00)

Группы исследования	Динамика неврологического статуса																			
	Реакция на голосовой раздражитель, в %				Открытие глаз по команде, в %				Реакция на интубационную трубку, в %				Общая двигательная реакция, в %				Показатели BIS-монитора, в %			
Минуты	15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60	15	30	45	60
Группа 5 (n=12)	9,1	27,3	36,4	54,6	9,1	18,2	36,4	45,5	18,2	36,4	45,5	54,6	9,1	18,2	27,3	36,4	50,3 ±3,1	59,4 ±3,3	64,4 ±3,8	67,8 ±4,1
Группа 6 (n=12)	25,0	58,3	83,3	100	25,0	41,7	83,3	100	41,7	83,3	100	100	25	58,3	91,7	100	56,3 ±3,8	65,4 ±4,3	84,4 ±5,8	87,9 ±6,5
p (между группами 5 и 6)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

У пациентов 6 группы, через 60 минут положительная реакция отмечалась примерно у 50%, при этом средняя оценка по BIS-монитору составляла $67,8 \pm 4,1$ ЕД. Для данной группы требовалось повторное введение 10 мг серотонина адипината, которое приводило к восстановлению неврологических и когнитивных функций, необходимых для экстубации через 45 минут у 100%.

Оценивали особенности использования серотонина у пациентов, получавших седативную терапию тиопенталом натрия. Для этого у пациентов инфузию тиопентала-натрия прекращали в 09:00. С целью создания «неврологического» окна внутривенно болюсно вводили серотонин адипинат в дозе 10 мг в утренние часы – с 09:00 до 10:00 12 пациентам, которые в течение 4-х суток получали седативную терапию. Неврологический статус оценивали по следующим критериям каждые 15 минут, в общей сумме в течение 60 минут: реакция на голосовой раздражитель; открывание глаз по команде; реакция на интубационную трубку; общая двигательная реакция.

Одновременно проводилась динамическая оценка BIS-активности головного мозга. Введение серотонина начинали при показателях BIS-монитора $48,0 \pm 3,1$. Полученные результаты отражены в табл. 10.3.

Таблица 10.3

Динамика неврологического статуса под влиянием введения первой дозы серотонина у пациентов, получавших седацию тиопенталом натрия (группа 5)

Показатели неврологического статуса	Динамика исследования, в мин			
	15	30	45	60
Реакция на голосовой раздражитель	1/12 (9,1%)	3/12 (27,3%)	4/12 (36,4%)	6/12 (54,6%)
Открывание глаз по команде	1/12 (9,1%)	2/12 (18,2%)	4/12 (36,4%)	5/12 (45,5%)
Реакция на интубационную трубку	2/12 (18,2%)	4/12 (36,4%)	5/12 (45,5%)	6/12 (54,6%)
Общая двигательная реакция	1/12 (9,1%)	2/12 (18,2%)	3/12 (27,3%)	4/12 (36,4%)
Показатели BIS-монитора (при начале введения серотонина адипината: $48,0 \pm 3,1$)	$50,3 \pm 3,1$	$59,4 \pm 3,3$	$64,4 \pm 3,8$ $p < 0,05$	$67,8 \pm 4,1$ $p < 0,05$

Примечание: 1/12 – количество пациентов, у которых был в наличии неврологический признак/общее число пациентов в группе.

Как видно из данных, представленных в табл. 10.3, количество пациентов, у которых можно было полноценно оценить неврологический статус после введения 10 мг серотонина адипината, составляло половину от общего числа пациентов в группе.

6 пациентам, у которых не было признаков пробуждения, повторно внутривенно вводили 10 мг серотонина адипината и также проводили динамическое наблюдение в течение 60 мин. Полученные результаты приведены в табл. 10.4.

Таблица 10.4

Динамика неврологического статуса после повторного назначения серотонина адипината (группа 5)

Показатели неврологического статуса	Динамика исследования, в мин			
	15	30	45	60
Реакция на голосовой раздражитель	2/6 (33,3%)	4/6 (67,7%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Открывание глаз по команде	2/6 (33,3%)	4/6 (67,7%)	5/6 (83,3%)	6/6 (100%)
Реакция на интубационную трубку	3/6 (50,0%)	5/6 (83,3%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Общая двигательная реакция	2/6 (33,3%)	3/6 (50,0%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
Показатели BIS-монитора	67,3±3,4	74,4±4,3	80,4±4,8	87,8±5,5 p<0,05

Как видно из данных табл. 10.4, у всех пациентов, которым повторно вводился серотонин адипинат, через 45 минут неврологический статус оценивался по всем заявленным критериям. Уровень сознания после введения серотонина адипината у пациентов, как правило, удерживался в течение от 45 до 90 минут.

Влияние серотонина у пациентов, получавших седативную терапию пропофолом оценивали введением серотонина адипината для возможного создания «неврологического» окна у пациентов по той же схеме, что и у пациентов, получавших тиопентал-натрия для седации.

Данные, полученные после внутривенного болюсного введения 12 пациентам серотонина адипината в дозе 10 мг представлены в табл. 10.5. Введение серотонина начинали при показателях BIS- монитора 48,6±3,4.

Таблица 10.5

Динамика неврологического статуса под влиянием введения серотонина у пациентов, получавших седацию пропофолом (группа 6)

Показатели неврологического статуса	Динамика исследования, в мин			
	15	30	45	60
Реакция на голосовой раздражитель	3/12 (25,0%)	7/12 (58,3%)	10/12 (83,3%)	12/12 (100%)
Открывание глаз по команде	3/12 (25,0%)	5/12 (41,7%)	10/12 (83,3%)	12/12 (100%)
Реакция на интубационную трубку	5/12 (41,7%)	10/12 (83,3%)	12/12 (100%)	12/12 (100%)
Общая двигательная реакция	3/12 (25,0%)	7/12 (58,3%)	11/12 (91,7%)	12/12 (100%)
Показатели BIS-монитора (при начале введения серотонина адипината: 48,6±3,4)	56,3±3,8	65,4±4,3	84,4±5,8 p<0,05	87,9±6,5 p<0,05

Из результатов табл. 10.5 видно, что болюсное однократное внутривенное введение серотонина адипината создавало «неврологическое» окно через 60 минут у всех пациентов группы 6, которые в качестве седативной терапии получали пропофол.

Таким образом, более эффективно введение серотонина у пациентов, которые в качестве седативного лечения получали пропофол.

В качестве резюме и обсуждения, необходимо указать, что вряд ли целесообразно проводить длительную седативную терапию с глубокой утратой сознания, так как в последнее время появились данные о том, что каждый час продолжительной глубокой анестезии ($BIS < 45$) увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4%, а также увеличивает риск нарушения памяти, удлинняет время пребывания пациента в реанимации. Полученные результаты указывают на необходимость уменьшения доз препаратов для седации в динамике проведения длительной седативной терапии. Снижение доз тиопентала натрия и пропофола в процессе проведения седативной терапии важно с той точки зрения, что при инфузии постоянных дозировок в течение нескольких суток у пациентов регистрируется самопроизвольное углубление сознания, которое может сопровождаться гипоксией мозга. Показано, что назначение экзогенного мелатонина может способствовать уменьшению доз гипнотических препаратов (тиопентал натрия и пропофола) при проведении длительной седативной терапии, а назначение экзогенного серотонина оказывает быстрый пробуждающий эффект.

Следует отметить, что у всех пациентов, которым назначали уже первую дозу серотонина, через 5-10 минут регистрируется бурная перистальтика кишечника, нередко заканчивающаяся актом дефекации. Усиление перистальтики кишечника под влиянием серотонина адипината было продемонстрировано как на изолированной кишке, так и у больных в послеоперационном периоде.

РАЗДЕЛ XI

ПОЧАСОВОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Послеоперационная боль продолжает оставаться актуальной проблемой и в XXI веке – как в нашей стране, так и за рубежом. Мы все являемся свидетелями того, как новейшие разработки в различных областях медицины дают возможность увеличить продолжительность и качество жизни, обеспечить успех при многих заболеваниях, но боль остается глобальной медицинской и общечеловеческой проблемой. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов. Ежегодно во всем мире проводится более 300 млн. хирургических процедур и значительная часть пациентов все еще сообщает о наличии сильной боли в течение первых 24-48 часов. Приводятся результаты исследований, что более 80% хирургических пациентов испытывают острую хирургическую боль, а около 75% расценивают боль как умеренную, сильную или крайне сильную.

Каждый оперированный пациент имеет право на полноценное обезболивание. Право на «облегчение боли, связанной с заболеванием или медицинским вмешательством» отражено в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан. Нормализация положения с послеоперационным обезболиванием в нашей стране - одна из приоритетных задач профессионального сообщества анестезиологов-реаниматологов.

Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит как проблема острой послеоперационной боли, так и проблема хронической послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение как острой, так и хронической послеоперационной боли. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли. Поэтому важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в раннем послеоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли.

В настоящее время довольно полно изучены нейрохимические механизмы как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем. В числе нейрохимических медиаторов антиноцицептивной системы наиболее активными являются эндогенные нейропептиды: эндорфины и энкефалины. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс имеет место выраженный суточный ритм эндорфинов и энкефалинов с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили. Можно предполагать, что активность нейропептидной системы может обуславливать формирование чувства боли в послеоперационном периоде в течение суток. Однако подобных работ в литературе мы также не встретили. Лишь единичные исследования касаются хронофизиологии боли. Можно предположить, что знание суточных ритмов активности нейропептидной системы у пациентов в послеоперационном периоде поможет в планировании эффективного и рационального послеоперационного обезболивания.

Методология оценки биологических циркадных ритмов была предложена в середине 70-х годов прошлого столетия и реализована советскими учеными Н.Л. Асланяном и Р.А. Багдасаряном. Биоритмологические показатели оценивались по частотно-индивидуальному косайнер-методу оценки биологических ритмов [4, 8].

В качестве эталонного времени выбирается полдень местного времени (акрофаза). Акрофаза – пик, время максимального отклонения от мезора в ходе суток. Амплитуда – величина размаха отклонений по вертикальной оси от среднесуточного уровня. Мезор – среднесуточный уровень изучаемого показателя. Исследуемые параметры фиксируются каждые 4 или 6 часов (выбран интервал в 4 часа). Величины показателей (амплитуды ритма) рассчитываются в процентах от акрофазы и могут быть как с положительными (дневная амплитуда), так и с отрицательными значениями (ночная амплитуда), которые могут откладываться как на часовом круге, так и на графике [8].

В разделе представлены данные обследования 259 лиц обоего пола (здоровых и больных) (табл. 11.1).

Таблица 11.1

Обследованные здоровые лица и пациенты

Объект обследования	Количество лиц
Пациенты после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности	191
Пациенты, которым в послеоперационном периоде проводили упреждающую анальгетическую терапию	48
Здоровые лица, у которых в дневное и ночное время суток проводили забор крови для определения нейропептидов и кортизола (контрольная группа)	14
Здоровые лица, у которых в дневное и ночное время суток проводили забор слюны для определения нейропептидов и кортизола (контрольная группа)	6
Всего обследованных лиц	259

Виды оперативных вмешательств приведены в табл. 11.2.

Таблица 11.2

Виды оперативных вмешательств у обследованных пациентов

Вид оперативного вмешательства	Количество пациентов	% от общего количества пациентов
Торакотомия (по поводу опухоли легкого), резекция доли легкого лобэктомия	102	53,4
Гемиколэктомия (по поводу опухоли толстого кишечника)	7	3,7
Панкреатодуоденальная резекция	6	3,1
Артропластика тазобедренного сустава	68	35,6
Артропластика коленного сустава	8	4,2
ИТОГО	191	100

Как видно из данных, приведенных на рис. 11.1, среди пациентов преобладали мужчины, за исключением возрастной группы 48-60 лет.

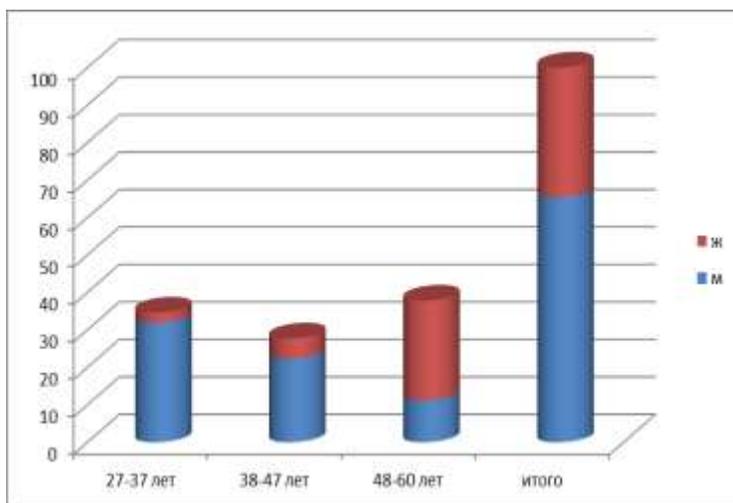


Рис. 11.1. Средний возраст всех пациентов составил $45,6 \pm 5,6$ лет.

Из данных, приведенных в табл. 11.3, видно, что в группе пациентов, оперированных на органах грудной полости, преобладают мужчины среднего и старшего возраста.

Таблица 11.3

Соотношение возрастных групп, пола пациентов в зависимости от области оперативного вмешательства

Область оперативного вмешательства	Возрастной состав	Количество пациентов (%)	Пол
Грудная полость	27-37	17 (9,0)	М-16; Ж-1
	38-47	31 (16,5)	М-20; Ж-11
	48-60	53 (28,2)	М-38; Ж-15
Брюшная полость	27-37	-	
	38-47	5 (1,6)	М-5; Ж-0
	48-60	8 (4,3)	М-7; Ж-1
Артропластика тазобедренного сустава	27-37	4 (2,1)	М-1; Ж-3
	38-47	21 (11,2)	М-1; Ж-20
	48-60	43 (22,9)	М-2; Ж-41
Артропластика коленного сустава	27-37	4 (2,1)	М-4
	38-47	3 (1,6)	М-2; Ж-1
	48-60	1 (0,5)	Ж-1

То же самое регистрируется и у пациентов, оперированных на органах брюшной полости. При операциях на суставах нижних конечностей преобладают женщины, возраст пациентов здесь также в средней и старшей возрастных групп.

Анестезиологическое пособие

В группе пациентов, оперированных на органах грудной клетки, после премедикации за 30 мин до операции промедолом 2% (20 мг) 1,0 мл (внутримышечно) и димедролом 1% (10 мг) 1,0 мл (внутримышечно) вводный наркоз осуществляли диприваном из расчета 2,5 мг/кг массы тела, фентанилом 200 мкг/кг и круароном (0,6 мг/кг). Основной наркоз проводился ингаляцией десфлураном 2-0,4 об % с дробным введением

фентанила 150-200 мкг/кг. Проводилась отдельная интубация трахеи. Искусственная вентиляция легких проводилась по полужакрытому контуру аппаратом Fabiusplus (Dräger, Германия). Осуществлялся мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ монитором MEC 1000 (Mindray). Глубина седации оценивалась с помощью БИС-монитора (BISVISTA) и составляла в процессе проведения анестезиологического пособия 50-45 единиц, согласно рекомендациям [6, 9, 10, 13, 18].

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 186 до 245 минут, в среднем – 208±31 мин. (3-3,5 ч).

В группе пациентов, оперированных на органах брюшной полости, после премедикации за 30 минут до операции (промедолом 2% (20 мг) 1,0 мл внутримышечно) и (димедролом 1% (10 мг) внутримышечно) анестезиологическое пособие проводили ТВА (тотальная внутривенная анестезия) с использованием дипривана 2,5 мг/кг, фентанила 200 мкг/кг и рокурония бромида (кюарон) 0,6 мг/кг. Искусственная вентиляция легких проводилась по полужакрытому контуру аппаратом Fabiusplus (Dräger, Германия). Осуществлялся мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ монитором MEC 1000 (Mindray). Глубина седации оценивалась с помощью БИС-монитора (BISVISTA) и составляла в процессе проведения анестезиологического пособия 50-45 единиц, согласно рекомендациям [6, 9, 10, 13, 18].

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 210 до 250 минут и в среднем составила 243±28 минут (4 часа).

В группе пациентов, оперированных на крупных суставах нижних конечностей, после проведения обычной премедикации за 30 мин до операции (промедолом 2% 20 мг 1,0 мл) и (димедролом 1% 10 мг 1,0 мл внутримышечно) проводили спинномозговую анестезию раствором бупивакаина (маркаин спинал) 0,5% (10-15 мг). Осуществлялся мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ монитором MEC 1000 (Mindray).

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 156 до 210 минут, в среднем составляя 166±20 минут (2,5-3 ч).

Обследование пациентов проводили, начиная с первых суток после окончания оперативного вмешательства и анестезиологического пособия.

Оценку болевых ощущений проводили по 10-балльной визуально-аналоговой шкале ВАШ (VAS – Visual Analogue Scale), а также по Дартмутской болевой анкете [1, 2, 5-7] позволяющей оценивать интенсивность болевого синдрома в течение суток. Согласно принятому протоколу в клиниках ГБОУ ВП Клиническая больница СОГМА МЗ России, при болевом синдроме по шкале ВАШ от 3 до 5 баллов назначался (кеторолак 60 мг внутримышечно) ГБУЗ Республиканский противотуберкулезный диспансер МЗ РСО – Алании, при болевом синдроме по шкале ВАШ от 3 до 5 баллов назначали (перфалган 1 г 100 мл внутривенно) а уже при болевом синдроме по шкале ВАШ 6 и более обезболивание пациентов проводили путем внутримышечного назначения 1,0 мл 2% раствора промедола при интенсивности болевого синдрома 6-7 и выше баллов по шкале ВАШ.

Забор венозной крови с информированного согласия пациента осуществляли 2 раза в сутки: в 12:00; 24:00 часов.

Обследование по шкале ВАШ и лабораторное исследование проводили в течение трех суток после проведения планового оперативного вмешательства.

В образцах венозной крови определялись следующие параметры:

1. Кортизол в крови – коммерческими наборами на иммуноферментном автоматическом анализаторе Alese (Италия).

2. Бета-эндорфин, лей-энкефалин, мет-энкефалин исследовали методом ИФА коммерческими наборами Beacchem Peninsula Laboratories, Inc. на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alese (Италия).

У 8 пациентов после выполнения оперативных вмешательств: эндопротезирования коленного сустава (4 пациента, в том числе: 2 мужчин и 2 женщин в возрасте от 36 до 58 лет) и эндопротезирования тазобедренного сустава (4 пациента – 1 мужчина и 3 женщин в возрасте от 48 до 68 лет) уровень кортизола определяли в порциях слюны, что позволяло избежать излишнего забора крови у пациентов. Доказано, что концентрация кортизола в слюне прямо коррелирует с уровнем кортизола в крови в ответ на стресс и, таким образом, может служить маркером активности глюкокортикоидной функции надпочечников. Образцы слюны забирали в пробирки в те же часы, что и образцы венозной крови по следующей методике: пациент промывал ротовую полость 10 мл дистиллированной воды, после чего собирал в пробирку слюну в течение 3-5 минут.

Дежурная смена врачей по принятому внутри клиники протоколу, назначала пациентам опиатные анальгетики (раствор промедола 2% 1,0 внутримышечно) при уровне боли по шкале ВАШ более 6 баллов.

Этапы исследования

1 этап. Определение потребности в анальгетической терапии (опиоидные анальгетики) у пациентов в первые трое суток после выполнения хирургических вмешательств в 08:00; 12:00; 16:00; 20:00; 24:00; 04:00 часов – 191 пациент;

2 этап. Определение содержания нейропептидов (лей - энкефалина, мет -энкефалина, бета - эндорфина), и кортизол в первые трое суток после выполнения различных хирургических вмешательств в 12:00; 24:00 часов у 101 пациента из 191 пациентов.

3 этап. Определение содержания кортизола в пробах слюны у 8 пациентов в течение трех суток в те же часы, что и у пациентов этапа 2.

4 этап. Упреждающая анальгезия опиоидным анальгетикам (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) пациентам в течение первых суток в 20:00 после выполнения оперативных вмешательств – 48 пациентам: 28 женщинам и 20 мужчинам, средний возраст – 54,3±3,4 года. Оперативные вмешательства: торакотомия – 11 пациентов, операции на органах брюшной полости – 3 пациента, эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей – 34 пациентов.

Анализ суточных биологических ритмов [16, 17]

Оперативное вмешательство и окончание анестезиологического пособия происходило между 13:00 и 14:00. До 20:00 пациенты не предъявляли жалобы на боли. В промежуток с 20:00 до 24:00 боли с интенсивностью более 6 баллов по шкале ВАШ регистрировались у 6 пациентов, что составляло 3,1% от общего количества. В период с 00:00 до 04:00 интенсивный болевой синдром отмечался у 176 пациентов, то есть у 92%. В промежуток времени между 04:00 и 08:00 болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ регистрировался у 9 пациентов (4,8% от общего количества). В утренние часы с 08:00 до 12:00 на появление болей жалоб у пациентов не было. Приведенные результаты сведены в табл. 11.4.

Таблица 11.4

Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	Итого
Абсолютное количество	-	-	6	176	9	-	191
Относительное количество в %	-	-	3,1	92,0	4,8	-	100
Шкала ВАШ			5	6	6		

На вторые сутки послеоперационного периода в период времени с 12:00 до 16:00 на интенсивные боли жаловались 2 пациента (1,0%). Также во временной промежуток с 16:00 до 20:00 на болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ пожаловались также 2 пациентов (1,0%). В вечернее время суток – с 20:00 до 24:00 интенсивный болевой синдром регистрировался у 5 пациентов (2,6% от общего количества). Ночью, то есть с 00:00 до 04:00 часов болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ отмечался у 172 пациентов, что составило 90,2% от общего количества больных. В утренние часы (08:00 до 12:00 часов) на боли не жаловался ни один пациент которым необходимо было введение опиоидных анальгетиков, интенсивность боли по шкале ВАШ не более 3 баллов. Данные суммированы в табл. 11.5.

Таблица 11.5

Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	Итого
Абсолютное количество	2	2	5	172	10	-	191
Относительное количество в %	1,0	1,0	2,6	90,2	5,2	-	100

Следует отметить, что повторно инъекции опиатных анальгетиков (промедол 2% 1,0 внутримышечно) в связи с не купирующимися болями в течение ближайших 2-3 часов получили: 1 больной в период с 20:00 до 24:00 и 8 пациентов в период времени с 00:00 до 04:00.

На третьи сутки послеоперационного периода в обезболивании (опиоидными анальгетиками) на протяжении суток нуждались 183 пациента. Не нуждались в назначении опиоидных анальгетиков в течение третьих суток послеоперационного периода 8 пациентов. В период с 12:00 до 16:00 жалоб на появление болей у пациентов не было. В период с 16:00 до 20:00 жалобы на интенсивные боли были у 3 пациентов, то есть у 1,6% от общего количества, которые нуждались в обезболивании (наркотическими анальгетиками) на третьи сутки послеоперационного периода. С 20:00 до 24:00 часов на интенсивные боли пожаловались 4 пациента, что составляло 2,1% от общего количества больных. В промежуток времени с 00:00 до 04:00 боли отмечали 170 пациентов, что составляло 90,5% от общего числа больных. В ранние утренние часы, то есть с 04:00 до 08:00 жалобы на болевой синдром отмечали 11 пациентов (5,8%). В период с 08:00 до 12:00 жалоб на боли не предъявлял ни один пациент. Данные сведены в табл. 11.6.

Таблица 11.6

Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	Итого
Абсолютное количество	-	3	3	167	10	-	183
Относительное количество в %	-	1,6	1,6	91,7	5,5	-	100

Повторные инъекции промедола 2% 1,0 внутримышечно в связи с не купирующимся болевым синдромом в течение ближайших 2-3 часов получили: 1 пациент с 20:00 до 24:00 и 6 пациентов с 00:00 до 04:00 часов на третьи сутки послеоперационного периода.

Косайнор анализ суточных биологических ритмов обезболивания пациентов на 1-3 сутки послеоперационного периода приведен на рис. 11.1.

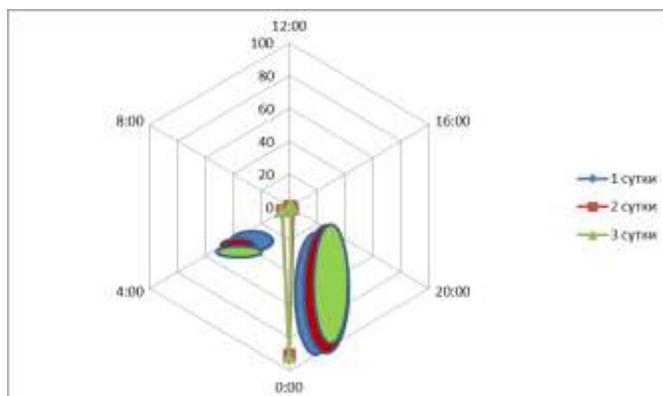


Рис. 11.1. Косайнор-анализ суточных биологических ритмов обезболивания у пациентов в 1-3 сутки послеоперационного периода.

Данные косайнор-анализа показывают, что в первые трое суток послеоперационного периода хронофизиологические сдвиги интенсивности болевого синдрома, требующие обезболивания, были одинаковыми, то есть пик приходился на 00:00 часов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что у подавляющего числа пациентов (92%) в первые трое суток, после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности, интенсивный болевой синдром, по шкале ВАШ боле 6 баллов требующий применения опиатных анальгетиков (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) возникает в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. Далее, по частоте, (4,8%) интенсивная боль у пациентов возникает в ранние утренние часы, то есть в период времени с 04:00 до 08:00. И лишь у небольшого числа пациентов (3,1%) болевой синдром регистрировался в промежуток времени с 20:00 до 24:00 часов. Ни у одного из пациентов болевой синдром не регистрировался с 08:00 до 12:00 часов. Сравнительные данные по суткам приведены на рис. 11.1, 11.2.

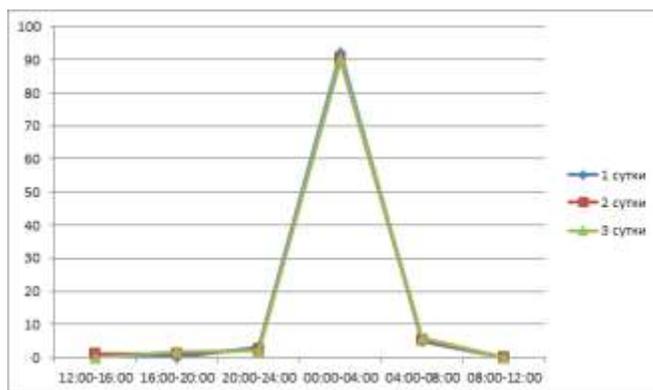


Рис. 11.2. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода.

Из рисунков также видно, что пик интенсивного болевого синдрома у подавляющего большинства пациентов в первые трое суток послеоперационного периода приходился на промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов.

Полученные данные можно считать оригинальными, так как в литературе мы подобных результатов не обнаружили. Лишь в одном исследовании оценивалась хронофизиология возникновения боли, а именно: у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определялся между 8:00 утра и 20:00 вечера. Эти данные отличаются от наших с точностью наоборот. Видимо, это может быть связано с различными механизмами возникновения болевого синдрома. В наших исследованиях имел место висцеральный компонент боли, тогда как в приведенной работе – нейропатический компонент боли.

С чем могло быть связано отсутствие интенсивного послеоперационного болевого синдрома в дневное время суток? Одна из возможных причин, на наш взгляд, заключается в том, что в дневное время суток пациент как-бы активно участвует в жизни палаты, в пределах которой он находится: проведение лечебных и диагностических процедур, обходы медперсонала, посещение родственников и т.д. В ночное время суток пациент резко ограничен в получении обстановочной информации. Конечно, это объяснение не может полностью объяснить суть явления. Должны быть и эндогенные причины нейрохимической природы. На этом мы акцентировали исследование в последующих исследованиях, что мы изложим в третьем кластере полученных данных.

Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от пола [14, 15]

Почасовое обезболивание пациентов мужского пола

Провели анализ времени возникновения болевого синдрома у 123 пациентов мужского пола.

Получены следующие результаты. В первые сутки послеоперационного периода до 20:00 в обезболивании не нуждался ни один пациент мужского пола. С 20:00 до 24:00 часов боли возникли у 2 больных (1,6%). С 00:00 до 04:00 часов ночи на интенсивную боль пожаловались 117 мужчин или 95,2% от общего числа пациентов. В период с 04:00 до 08:00 обезболивание требовалось 4 пациентам мужского пола (3,2%). В промежуток утренних часов – с 08:00 до 12:00 ни у одного из пациентов мужского пола не отмечалось сильных болей.

На вторые сутки послеоперационного периода в промежуток времени с 12:00 до 16:00 и с 16:00 до 20:00 на сильные боли пожаловалось по два пациента (по 1,6% соответственно промежутку времени). Во временной промежуток с 00:00 до 04:00 на интенсивные боли жаловались 108 пациентов мужского пола или 87,8% от общего количества больных. В промежуток от 04:00 до 08:00 на боли жаловались 6 пациентов (4,9%).

Повторные назначения промедола 2% 1,0 мл внутримышечно в связи с отсутствием купирования болевого синдрома, в течение 2-3 часов после первой инъекции получили: 1 пациент в период времени с 20:00 до 24:00 и 7 пациентов в период с 00:04 до 04:00 часов. Более 6 баллов по шкале ВАШ.

На третьи сутки послеоперационного периода в общей сложности жаловались на интенсивные послеоперационные боли в течение суток 122 пациента мужского пола, более 6 баллов по шкале ВАШ. Лишь один пациент не отмечал сильных болей, которые требовали бы обезболивания.

В промежутки с 12:00 до 16:00 и с 16:00 до 20:00 ни один пациент мужского пола не жаловался на интенсивные боли. С 20:00 до 24:00 3 пациентам (2,5%) применя-

ли обезбоживание опиоидными анальгетиками в связи с наличием болевого синдрома более 6 баллов по шкале ВАШ. В промежуток с 00:00 до 04:00 в обезболивании нуждалось 113 пациентов мужского пола или 92,6% от общего числа больных. Во временной промежуток с 04:00 до 08:00 на интенсивные боли жаловалось 6 больных (4,9%) из числа лиц мужского пола. В период с 08:00 до 12:00 ни у одного пациента не регистрировался интенсивный болевой синдром.

Повторные инъекции промедола 2% 1,0 мл внутримышечно в течение 2-3 часов после первого введения потребовали: 1 пациент в промежуток времени с 20:00 до 24:00 и 6 человек в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов.

Из рис. 11.3 видно, что на первые сутки интенсивный болевой синдром у 92,5% числа лиц мужского пола приходится на период с 00:00 до 04:00 часов. На вторые сутки у 87,8% пациентов обезбоживание требовалось в вечернее время (с 20:00 до 00:00 часов) и в ранние утренние часы (с 04:00 до 08:00 часов), на третьи сутки после операционного периода – 92,6%. Структура суточного биоритма обезбоживания приведена на рисунке 11.4 косайнор-анализа.

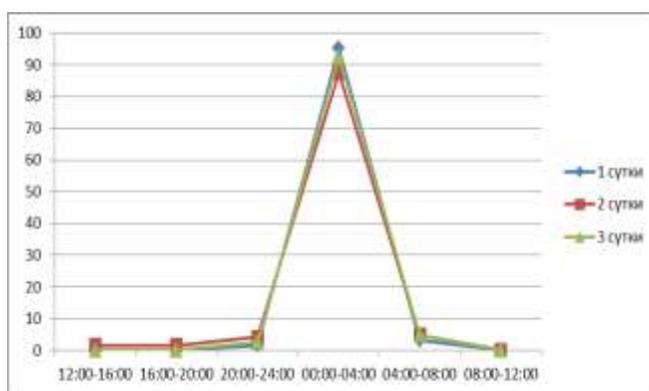


Рис. 11.3. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов мужского пола (в%) в течение первых трех суток послеоперационного периода.

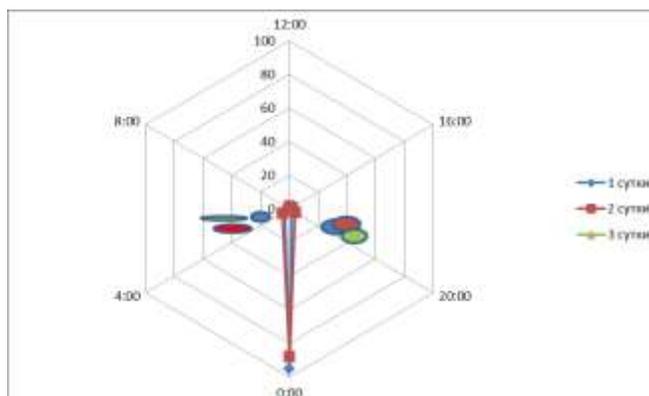


Рис. 11.4. Косайнор анализ биологического ритма обезбоживания пациентов в первые трое суток послеоперационного периода.

Почасовое обезбоживание пациентов женского пола

Провели анализ времени возникновения болевого синдрома у 68-пациентов женского пола в послеоперационном периоде. 6% женщин отмечали возникновение интенсивной послеоперационной боли в период времени суток между 00:00 и 04:00 ча-

сов, а остальные 7,4% женщин – в промежуток времени между 04:00 и 08:00 часами. В остальное время суток интенсивных болей они не отмечали, по шкале ВАШ 3-4 баллов.

В таблице 11.7 приведены результаты почасового обезболивания пациентов женского пола на вторые сутки после выполнения оперативного вмешательства. В обезболивании нуждались все 68 обследуемых лиц.

Из 68 обследуемых 64 или 94,1% женщин сообщали об интенсивной боли в промежутке суток между 00:00 и 04:00 часов, а оставшиеся 4 (5,9%) женщин говорили об интенсивной боли (более 6 баллов по шкале ВАШ) между 04:00 и 08:00 часами утра.

О не купирующемся болевом синдроме в течение ближайших двух часов после первого введения опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 внутримышечно), сообщила 1 пациентка в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов.

На третьи сутки послеоперационного периода в обезболивании наркотическими анальгетиками не требовали 7 пациенток или 10,3%. У оставшихся 61 пациенток интенсивные боли регистрировались в период между 00:00 и 04:00 часов – 58 женщин или 95,1% от общего количества. У 3 пациенток (4,9%) боли появились между 04:00 и 08:00 утра.

В остальное время суток интенсивного болевого синдрома у женщин не регистрировалось, по шкале ВАШ менее 5 баллов.

Повторных назначений опиатов ни одной пациентке не потребовалось.

Данные по всем трем дням послеоперационного наблюдения приведены на рис.

11.5, 11.6.

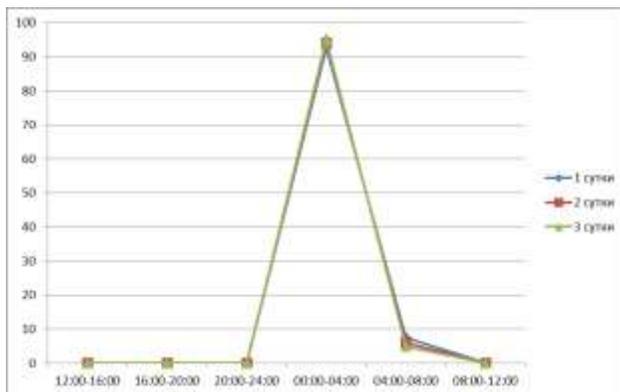


Рис. 11.5. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов женского пола (в%) в течение первых трех суток послеоперационного периода.

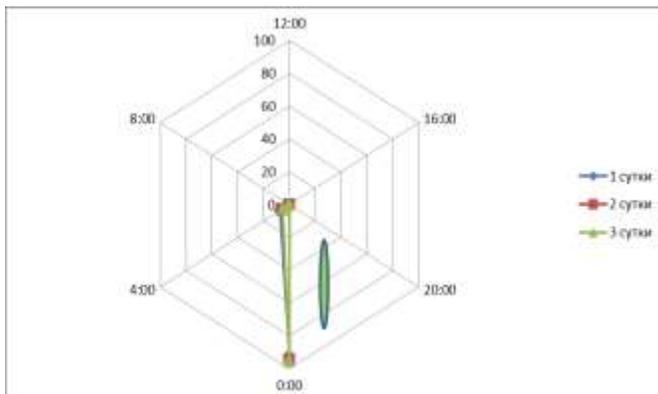


Рис. 11.6. Косайнор-анализ структуры суточных биоритмов обезболивания пациентов женского пола в течение первых трех суток послеоперационного периода.

Видно, что у 95,1% женщин нуждалось в обезболивании в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов. Остальная часть женщин (4,9%) – в промежуток времени между 04:00 и 08:00 часов.

В повторных назначениях опиатных анальгетиков на 2-е сутки послеоперационного периода нуждались 8 пациентов мужского пола (6,5% от общего количества обследуемых) и 1 пациент женского пола (1,5%). На 3-и сутки послеоперационного периода повторное введение анальгетика потребовалось 6 мужчинам (4,9%). Женщинам повторного назначения раствора промедола не требовалось.

Проведенный сравнительный анализ показал, что как у мужчин, так и у женщин (95,1%) пик возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома приходится в промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. У некоторых пациентов как мужского, так и женского пола (от 3,2% до 7,4%) ощущение интенсивной боли приходится на период между 04:00 и 08:00 часов. У больных женского пола в остальное время суток интенсивных болей не отмечались. Следует отметить, что 10,3% пациентов женского пола на третьи сутки вообще не жаловались на интенсивные боли и, соответственно, не нуждались в обезболивании. Среди пациентов мужского пола на третьи сутки не нуждались в обезболивании лишь 0,8% от общего количества наблюдаемых. Также мужчинам чаще требовалось повторное назначение опиатов в связи с продолжающимся болевым синдромом, чем женщинам. Все это укладывается в литературные данные о том, что женщины в 2,7 раза чаще, чем мужчины, испытывают страх перед оперативным вмешательством, но послеоперационный болевой синдром у них выражен менее интенсивно. Не исключено, что это может быть связано с повышенным содержанием прогестерона в крови женщин, так как еще Ганс Селье в своих классических исследованиях по стрессу указывал, что глюкокортикоиды и прогестерон обладают анальгетическими и гипнотическими свойствами. Введение больших доз этих гормонов вызывало у крыс глубокий сон и Ганс Селье назвал это состояние как истинный гормональный наркоз.

Почасовое обезбоживание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от возраста [14]

Возрастной состав обследованных пациентов представлен в табл. 11.7. Пациенты условно разделены нами на 3 возрастные группы.

Таблица 11.7

Возрастной состав обследованных пациентов

Возраст	Количество пациентов	% от общего количества пациентов
27-37 лет	66	34,6
38- 47 лет	53	27,7
48-60 лет	73	37,8
Итого	191	100

Почасовое обезбоживание пациентов в возрасте 27-37 лет

В первые сутки 95,4% пациентов жаловались на интенсивный послеоперационный болевой синдром в промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. И только 4,6% пациентов предъявляли жалобы на болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ в промежуток времени от 04:00 до 08:00 часов.

На вторые сутки основная масса пациентов данной возрастной группы (93,9%) отмечала интенсивный болевой синдром в период времени с 00:00 до 04:00. Далее, по убывающей – болевой синдром возникал у 4,6% пациентов в промежуток времени между 04:00 и 08:00 и у 1,5% пациентов – во временной промежуток между 20:00 и 24:00 часов.

Повторное назначение промедола 2% 1,0 мл внутримышечно потребовалось двум пациентам (2%) в период между 00:00 и 04:00 часов.

На протяжении третьих суток послеоперационного периода интенсивных послеоперационных болей не было у одного из пациентов, что составило 1,5% от общего числа обследуемых лиц.

На третьи сутки у основной массы пациентов данной возрастной группы (95,5%) интенсивный болевой синдром возникал в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. У 3,0% пациентов болевой синдром проявлялся в промежуток времени между 04:00 и 08:00 часов. Лишь у одного больного (1,5%) интенсивный болевой синдром возник в интервале от 20:00 до 24:00 часов.

Повторное назначение опиоидного анагетика промедола 2% 1,0 мл внутримышечно потребовалось на третьи сутки двум пациентам (3,1%) в период времени между 00:00 и 04:00 часов.

Таким образом, послеоперационный болевой синдром в возрастной группе 27-37 лет регистрировался в 95,5% случаев в промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. Второй «пик» приходился на временной промежуток между 04:00 и 08:00 часов, и составило 3% от общего числа пациентов что отражено на рис. 11.7, 11.8.

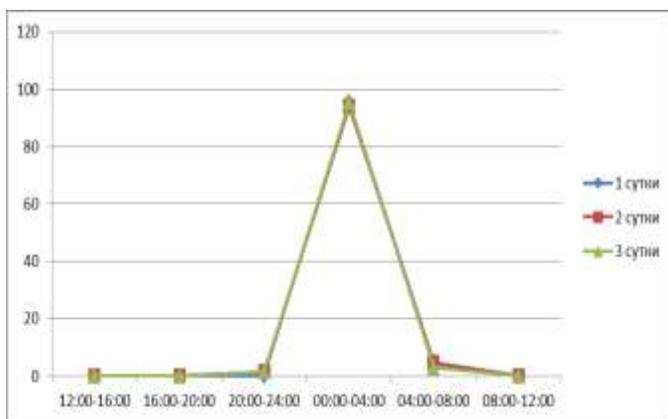


Рис. 11.7. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 27-37 лет (в %) в течение первых трех суток после операционного периода.

Почасовое обезболивание пациентов в возрасте 38-47 лет

У большинства пациентов (96,2%) среднего возраста в течение первых суток послеоперационного периода интенсивный болевой синдром возникал в промежуток между 00:04 и 04:00 часов. Только у двух пациентов (3,8%) интенсивная боль регистрировалась в период с 04:00 до 08:00 часов. Повторного назначения опиатов (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с некупирующимся болевым синдромом в первые сутки послеоперационного периода не понадобилось.

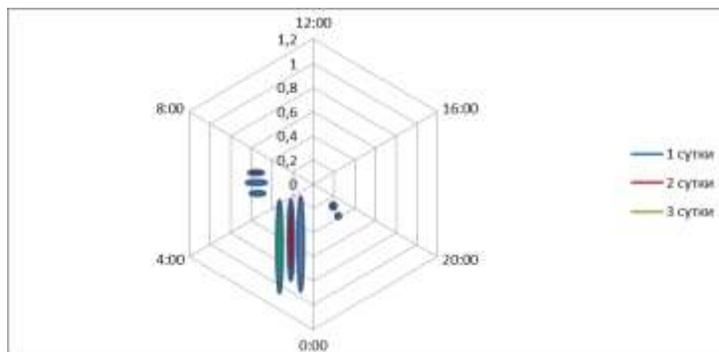


Рис. 11.8. -Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания пациентов у пациентов в возрасте 27-37 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода

На послеоперационные боли в течение суток на вторые сутки не жаловался один пациент из данной возрастной группы.

У 94,3% пациентов среднего возраста интенсивный послеоперационный болевой синдром возникал в ночные часы – с 00:00 до 04:00 часов. У 2 пациентов (3,8%) болевой синдром возникал и требовал обезболивания между 04:00 и 08:00 часов. И у одного пациента (1,9%) болевой синдром регистрировался в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 часов.

В повторном назначении опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с не купируемой в течение 2-3 часов болью понадобилось 2 пациентам (3%) в период с 00:00 до 04:00 часов и 1 пациент (1,5%) в период времени с 04:00 до 08:00 часов.

Один пациент данной возрастной группы на третьи сутки послеоперационного периода не предъявлял жалоб на интенсивные боли и, соответственно, ему не назначались опиоидные анальгетики.

Практически у всех пациентов средней возрастной группы (98,1%) интенсивный послеоперационный синдром возникал в ночные часы – с 00:00 до 04:00 часов и только у одного пациента болевой синдром регистрировался в промежуток с 04:00 до 08:00 часов.

Повторное назначение опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) понадобилось трем пациентам (5,8%) с 00:00 до 04:00 часов.

Таким образом, у основной массы пациентов (98,1%) средней возрастной группы интенсивный послеоперационный болевой синдром на протяжении трех суток наблюдения возникал в ночной период времени, то есть с 00:00 до 04:00 часов и у отдельных пациентов (1,9%) в поздние вечерние (20:00 до 24:00) или ранние утренние (04:00 до 08:00) часы, что отражено на рис. 11.9, 11.10.

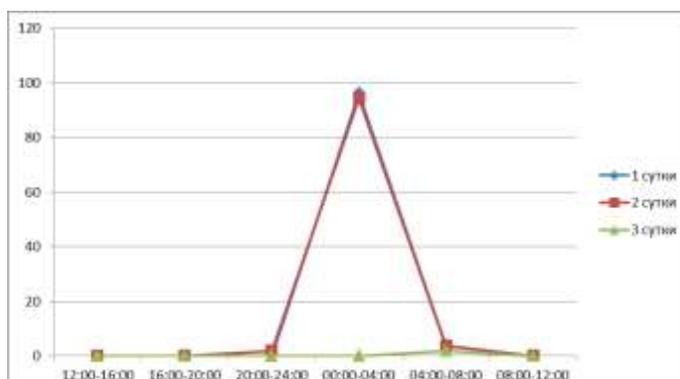


Рис. 11.9. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 38-47 лет (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода.

Почасовое обезболивание возрасте 48-60 лет

У подавляющего числа пациентов старшей возрастной группы (97,3%) в первые сутки послеоперационного периода интенсивный послеоперационный болевой синдром в первые послеоперационные сутки возник в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов. Только у 2 пациентов интенсивный болевой синдром регистрировался во временной промежуток между 04:00 и 08:00 часов.

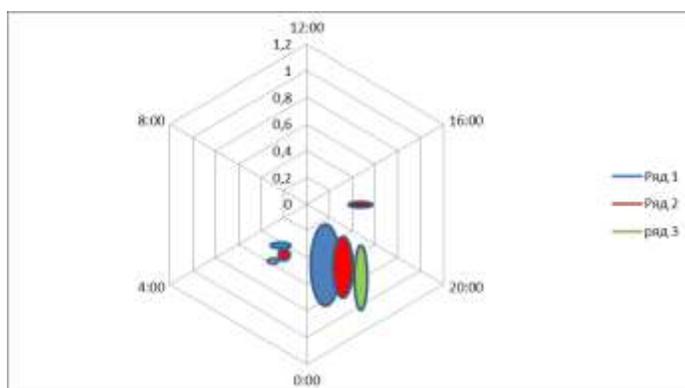


Рис. 11.10. Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у пациентов в возрасте 38-47 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода

В повторном назначении опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) нуждались 2 пациента или 2,7% от общего количества.

Интенсивный болевой синдром на вторые сутки послеоперационного периода отсутствовал у 2 пациентов (2,7% от общего количества обследованных в данной группе) старшей возрастной группы.

У большинства пациентов данной возрастной группы (93,0%) интенсивный болевой синдром на вторые сутки регистрировался в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. У 3 пациентов (4,2%) послеоперационный болевой синдром отмечался в ранние утренние часы – с 04:00 до 08:00 часов и у 2 пациентов - в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 часов.

В повторном обезболивании наркотическими анальгетиками (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) нуждались 8 пациентов (11,3%) в период с 00:00 до 04:00 часов и с 04:00 до 08:00 часов.

На третьи сутки послеоперационного периода не понадобилось в обезболивании наркотическими анальгетиками в течение суток 6 пациентов старшей возрастной группы, что составляло 8,2% от числа всех обследованных в возрасте 48-60 лет.

У 89,6% пациентов старшей возрастной группы появление интенсивного болевого синдрома возникало в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часами. У 6,0% больных интенсивный болевой синдром регистрировался в ранние утренние часы – между 04:00 и 08:00 часами, а у 4,5% пациентов – в поздние вечерние часы, то есть между 20:00 и 24:00 часами.

В повторном обезболивании наркотическими анальгетиками (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) в данной возрастной группе на третьи сутки нуждались 4 пациента или 6,0% от общего количества.

Графическое представление времени возникновения интенсивного болевого синдрома у пациентов старшей возрастной группы в течение трех суток послеоперационного периода представлено на рис. 11.11 и 11.12.

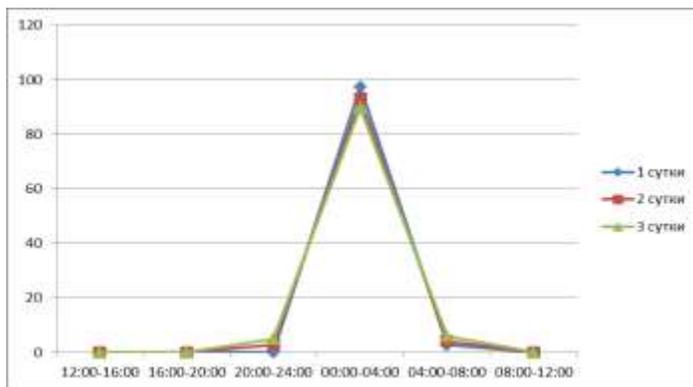


Рис. 11.11. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 48-60 лет (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода.

Из рис. 11.11 и 11.12 видно, что основной пик возникновения интенсивной послеоперационной боли у пациентов старшей возрастной группы на протяжении всех трех суток наблюдения приходится на период времени с 00:00 до 04:00 часов.

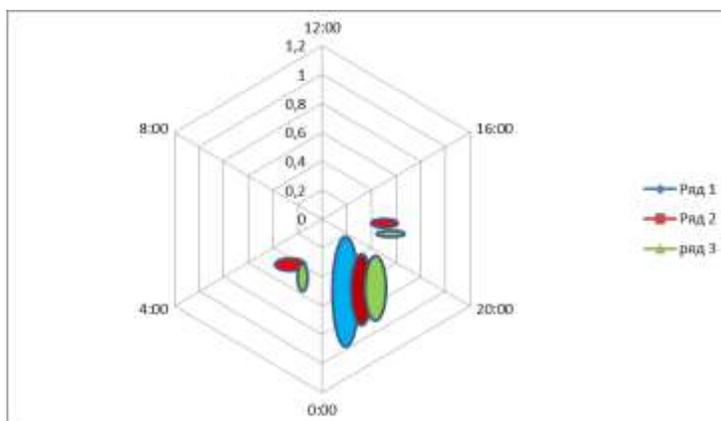


Рис. 11.12. Косайнор-анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у пациентов в возрасте 48-60 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода.

У пациентов возрастной группы 48-60 лет также имеется еще два, хотя и незначительных, пика – в период времени с 20:00 до 24:00 и с 04:00 до 08:00 часов. У пациентов других возрастных групп вторые пики возникновения болевого синдрома практически отсутствуют, что наглядно видно из графика (рис. 11.13), на котором приведены сроки возникновения болевого синдрома у пациентов молодой, средней и старшей возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода. Аналогичные данные схематически дает изображение косайнор-анализа суточных биологических ритмов обезболивания у пациентов различных возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода (рис. 11.14).

Также следует отметить особенность течения болевого синдрома у лиц разных возрастных групп. Чем старше возраст, тем хуже купируется болевой синдром, что требует повторного назначения опиоидного анальгетика, что представлено в табл. 11.8 и на рис. 11.15.

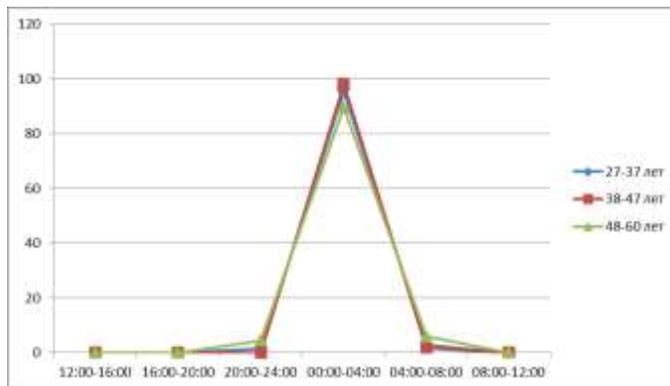


Рис. 11.13. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов различных возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода (в%).

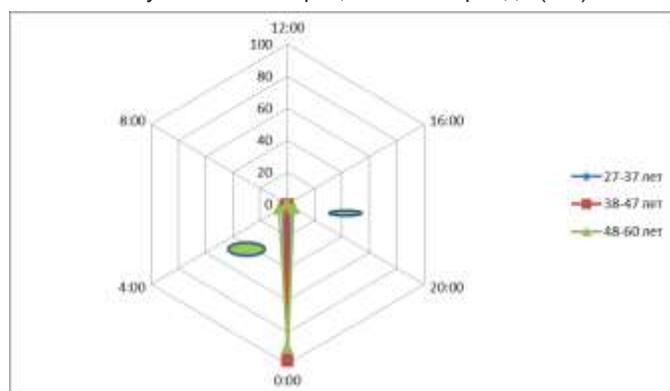


Рис. 11.14. Косайнор-анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у трех возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода.

Проведены расчеты по четырехпольной таблице сопряженных признаков между частотой повторного введения опиоидов в группе лиц возраста 27-37 лет (табл. 11.9) и возраста 38-47 лет и 48-60 лет (табл. 11.10).

Таблица 11.8

Частота повторного введения опиоидного анальгетика лицам различных возрастных групп в послеоперационном периоде (в % от числа пациентов в каждой группе)

Сутки послеоперационного периода	27-37 лет	38-47 лет	48-60 лет
1 сутки	0	0	2,7
2 сутки	3,0	3,8	11,3
3 сутки	3,1	5,8	6,0
Итого, %	6,1	9,6 $p > 0,05$	20,0 $p < 0,05$

Примечание: р по отношению к группе возраста 27-37 лет.

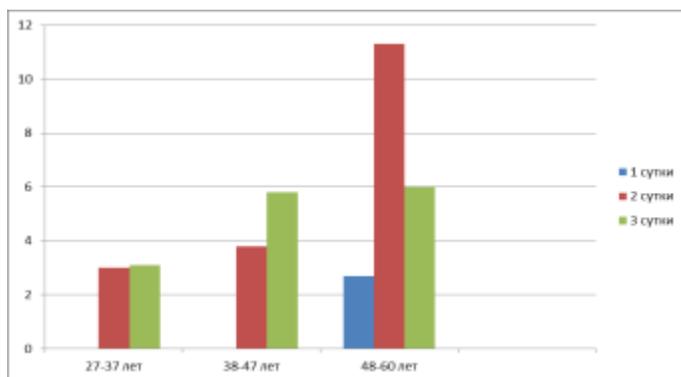


Рис. 11.15. Частота повторного введения опиоидного анальгетика лицам различных возрастных групп в послеоперационном периоде (в% от числа пациентов в каждой группе).

Как видно из данных, приведенных в табл. 11.8-11.10, в группе пожилых пациентов статистически достоверно возрастает частота повторного назначения опиоидных анальгетиков с целью купирования послеоперационного болевого синдрома.

Таблица 11.9

Расчет между частотой повторного назначения опиоидов в группе пациентов возраста 27-37 лет и 38-47 лет

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	9,60%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	6,10%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	2,70
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	2,19
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	14,89 – 4,31
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	10,39 – 1,81
Относительный риск, ОР	1,57
Атрибьютивный риск, АР	3,50
Стандартная ошибка АР	3,48
Пределы 95% для АР	15,68 – 8,68
p>0,05	

Таблица 11.10

Частота повторного назначения опиоидов в группе пациентов возраста 38-47 лет и 48-60 лет

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	20,00%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	6,10%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	3,39
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	2,02

Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	26,64 – 13,36
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	10,06 – 2,14
Относительный риск, ОР	3,28
Атрибьютивный риск, АР	13,90
Стандартная ошибка АР	3,95
Пределы 95% для АР	21,64 – 6,16
$p < 0,05$	

Таким образом, в группе пожилых пациентов появление послеоперационного болевого синдрома как бы растягивается с поздних вечерних (20:00 до 24:00) и до ранних утренних часов (04:00 до 08:00), хотя у 92,3% пик, как и у пациентов более молодых групп, приходится в промежутке времени с 00:00 до 04:00 часов. Также в группе пожилых пациентов (48-60 лет) возрастает частота необходимости повторного введения опиоидных анальгетиков (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) для купирования послеоперационного болевого синдрома. Из литературы известно, что пожилые люди меньше волнуются перед операцией, но послеоперационный болевой синдром у них купируется более медленнее.

Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от вида оперативного вмешательства

Провели изучение почасового появления интенсивных болей у 115 пациентов с полостными оперативными вмешательствами (торакотомия, гемиколэктомия, панкреатодуоденальная резекция) и у 76 пациентов с операциями на крупных суставах (артропластика тазобедренного сустава, артропластика коленного сустава).

Почасовое обезболивание в послеоперационном периоде после выполнения полостных оперативных вмешательств

В основном (95,7% пациентов) интенсивный болевой синдром в первые сутки после выполнения полостных оперативных вмешательств, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками в первые сутки возникал во временной промежуток с 00:00 до 04:00 часов. У 3,5% больных интенсивный болевой синдром проявлялся в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 и у одного пациента (0,9%) – в период с 04:00 до 08:00 утра, при этом интенсивный болевой синдром по шкале ВАШ 6 и более баллов.

Повторное обезболивание наркотическими анальгетиками (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в промежуток с 00:00 до 04:00 требовалось 2 больным (1,8% от общего количества).

У большинства пациентов (92,2%) на вторые сутки послеоперационного периода интенсивные послеоперационные боли возникали в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов ночи, у 3,4% – в промежуток между 20:00 и 24:00 часов. У двух пациентов (1,7%) боли возникали как в дневные (с 12:00 до 16:00), так и ранние вечерние (16:00 до 20:00) часы. У одного пациента боли возникли в ранние утренние часы (с 04:00 до 08:00).

Повторное обезболивание наркотическими анальгетиками было необходимо 8 пациентам (7,0%) в периоды времени: 20:00 – 24:00 – 2 человека; 00:00-04:00 – 6 человек.

Интенсивные послеоперационные боли в данной группе больных на третьи сутки отсутствовали у 1 пациента (0,9% от общего количества).

У подавляющего числа пациентов данной группы (97,3%) на третьи сутки интенсивный послеоперационный болевой синдром возникал в ночные часы – с 00:00 до 00:04. У двух пациентов (1,8%) болевой синдром возник в поздние вечерние часы (20:00-24:00) и у одного пациента – в ранние утренние часы – с 04:00 до 08:00.

В повторном обезболивании наркотическими анальгетиками нуждалось 4 человека (3,5% от общего количества пациентов) в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов.

Таким образом, основная масса (95,6%) пациентов после выполнения плановых полостных оперативных вмешательств нуждалась в обезболивании в связи с появлением интенсивного болевого синдрома в период с 00:00 до 04:00 часов. Но, у ряда пациентов в течение трех суток наблюдения болевой синдром регистрировался и в другие промежутки времени – с 16:00 до 24:00 часов (рис. 11.16).

Ни у одного из наблюдаемых пациентов возникновение интенсивного болевого синдрома не отмечалось в утренние часы, то есть с 08:00 до 12:00.

Почасовое обезбоживание в послеоперационном периоде после выполнения суставных оперативных вмешательств

Большинство пациентов (85,6% от общего количества пациентов данной группы) в первые сутки после выполнения оперативных вмешательств по замене крупных суставов нуждалось в обезболивании (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с наличием интенсивного болевого синдрома в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. У 11,8% пациентов послеоперационный болевой синдром возникал в ранние утренние часы, то есть с 04:00 до 08:00 часов.

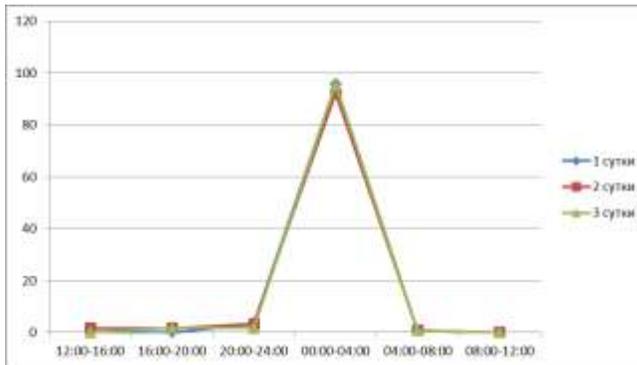


Рис. 11.16. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств в течение трех суток послеоперационного периода (в%).

У 2 больных интенсивный болевой синдром отмечался в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 часов. Повторное обезбоживание опиоидами (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с рецидивом интенсивного болевого синдрома отмечалось: с 00:00 до 04:00 часов – 2 пациентов и с 04:00 до 08:00 – 1 пациент. На вторые сутки в данной группе пациентов не нуждались в обезболивании.

Как и в первые сутки, у пациентов на вторые послеоперационные сутки интенсивный болевой синдром возникал в большинстве случаев (86,3%) в ночные часы – с 00:00 до 04:00 часов. У 12,3% послеоперационный болевой синдром регистрировался в ранние утренние часы – с 04:00 до 08:00 часов. И только у 1 больного интенсивная боль регистрировалась с поздние вечерние часы (20:00 до 24:00).

Повторное обезбоживание наркотическими анальгетиками в связи с рецидивом боли провели 1 пациенту (1,4%) в период с 00:00 до 04:00 часов.

На третьи сутки в данной группе пациентов не нуждались в обезболивании в течение суток пять пациентов, что составляет 7,4% от общего количества.

У большинства пациентов (85,6%) на третьи сутки послеоперационного периода интенсивный болевой синдром отмечался в ночное время суток – с 00:00 до 04:00 часов. У ряда больных (13,2%) болевой синдром регистрировался в ранние утренние часы, то есть с 04:00 до 08:00 часов. По одному пациенту болевой синдром отмечался в период с 16:00 до 20:00 и с 20:00 до 24 часов.

Повторное обезбоживание наркотическими анальгетиками понадобилось 1 пациенту (1,5%) с 00:00 до 04:00 часов.

Таким образом, у пациентов после проведения плановых оперативных вмешательств на крупных суставах нижних конечностей можно отметить две особенности возникновения послеоперационного болевого синдрома, отличающиеся от пациентов, которым проводились полостные плановые оперативные вмешательства. Первая особенность: наличие двух пиков возникновения болевого синдрома: первый (в основной массе – 85-86%) с 00:00 до 04:00 часов и второй (у 12-13% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов, что представлено на рисунке 17. У пациентов после выполнения плановых полостных оперативных вмешательств регистрировался один пик – с 00:00 до 04:00 часов. Сравнительный результат вторых суток графически представлен на рис. 11.7, 11.18.

Вторая особенность: пациенты после выполнения полостных оперативных вмешательств почти в 2 раза чаще нуждались в повторном обезболивании, тогда как ряд пациентов после операций на крупных суставах на вторые и третьи сутки вообще не нуждались в обезболивании, что представлено в табл. 11.11.

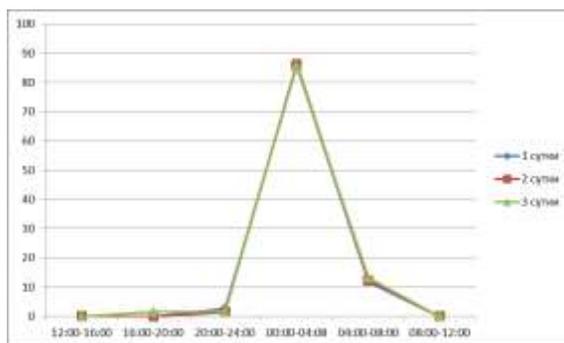


Рис. 11.17. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения оперативных вмешательств на суставах в течение трех суток послеоперационного периода (в%).

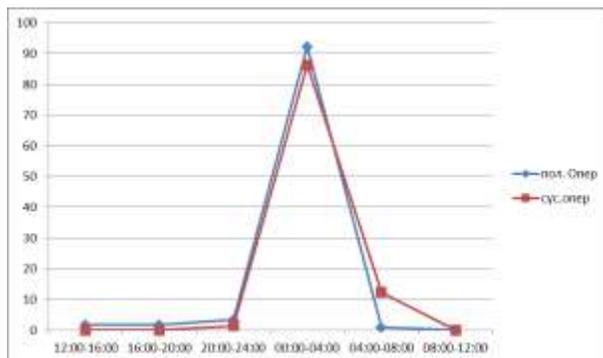


Рис. 11.18. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств и на суставах на вторые сутки послеоперационного периода: пол. опер. – полостные операции; сус. опер. – операции на суставах.

Таблица 11.11

Результаты повторного обезболивания и случаев отказов
в обезболивании у пациентов двух групп, %

Группы пациентов	Необходимость в повторном обезболивании	Отказ от обезболивания в течение послеоперационного периода
После полостных операций (115 пациентов)	12,3	0,9
После операций на суставах (76 пациентов)	5,4 $p < 0,05$	11,5 $p < 0,01$

Примечание: p – по отношению к соответствующей величине в группе после выполнения полостных операций.

Проведенный статистический анализ по четырехпольной таблице сопряженности признаков показал статистически достоверную разницу между сравниваемыми группами пациентов обеих показателей (табл. 11.12, 11.13).

Таблица 11.12

Зависимость частоты в необходимости повторного обезболивания

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	12,3%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	5,4%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	10,11
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	7,31
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	32,10 – 7,50
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	19,70 – 8,91
Относительный риск, ОР	2,78
Атрибьютивный риск, АР	6,90
Стандартная ошибка АР	7,86
Пределы 95% для АР	22,31 – 8,51
	$p < 0,05$

Как видно из данных, приведенных в табл. 11.13, зависимость частоты отказов от обезболивания между сравниваемыми группами очень высока ($p < 0,001$), то есть в группе с операциями на крупных суставах пациенты чаще отказывались от обезболивания наркотическими анальгетиками на вторые и третьи сутки в связи с отсутствием интенсивной боли.

Таблица 11.13

Зависимость частоты в отказе от обезболивания

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	11,5%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	0,90
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	2,18
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	0,22
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	15,70 – 7,22
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	1,33 – 0,47
Относительный риск, ОР	12,78
Атрибьютивный риск, АР	10,60
Стандартная ошибка АР	2,39
Пределы 95% для АР	15,28 – 5,92
$p < 0,001$	

Таким образом, получено, что у 82,6-92,5% от всех обследованных пациентов как на первые, так и на вторые, и на третьи сутки интенсивный болевой синдром регистрировался в ночные и ранние утренние часы. Обнаружены некоторые отличия в часовом промежутке времени наступления послеоперационного обезболивания между пациентами женского и мужского пола, в зависимости от возраста, а также в зависимости от локализации зоны оперативного вмешательства. Наиболее сильные боли испытывали пациенты, оперированные на органах грудной клетки и брюшной полости. Из литературы также известно, что особенно сложно достичь адекватной аналгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% из этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% этих пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, из них 66% постоянно нуждаются в обезболивании.

Содержания компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы

Содержания в крови нейропептидов у здоровых добровольцев

Определение содержания нейропептидов – лей-энкефалина, мет-энкефалина и бета-эндорфина в 12:00 и в 24:00 проведено у 14 здоровых добровольцев в возрасте 28-48 лет ($38,2 \pm 2,3$ года), в том числе у 8 мужчин и 6 женщин (табл. 11.14).

Таблица 11.14

Содержание в крови нейропептидов у здоровых людей
в дневное и ночное время суток

Нейропептид	Содержание в 12:00	Содержание в 24:00
Мет-энкефалин (нг/мл)	$68,36 \pm 5,11$	$43,82 \pm 4,13^*$

Лей-энкефалин (нг/мл)	2,16±0,11	1,13±0,09*
Бета-эндорфин (нг/мл)	37,81±3,26	27,11±2,05*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к соответствующей величине в дневное время суток (12:00).

Как видно из данных табл. 11.14, в ночное время суток (24:00) содержание нейропептидов – мет-энкефалина, лей-энкефалина и бета-эндорфина в крови статистически достоверно ниже по сравнению с дневным временем суток (12:00).

Содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев

Определение содержания кортизола в крови у 14 здоровых добровольцев также проводили в 12:00 и в 24:00. Полученные результаты сведены в таблице 11.15.

Таблица 11.15

Содержание кортизола в крови у добровольцев

Компонент	Содержание в 12:00	Содержание в 24:00
Кортизол (нмоль/л)	78,25±6,11	54,14±4,35*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к содержанию кортизола в 12:00.

Как видно из данных табл. 11.15, содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев статистически достоверно ниже в ночные часы по отношению к дневным часам.

Таким образом, содержание как нейропептидов, так и кортизола у здоровых добровольцев отчетливо снижено в ночное время суток, что наглядно видно на рис.11.19, где данные представлены в %.

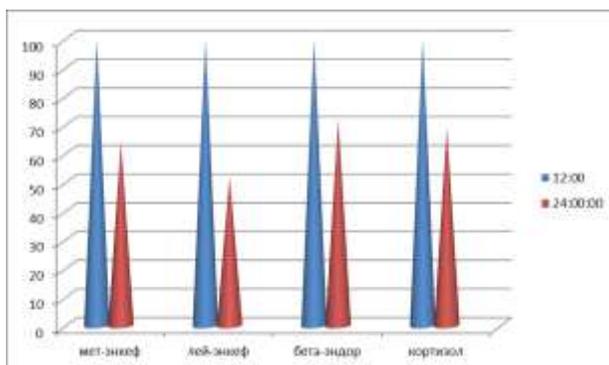


Рис. 11.19. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у здоровых добровольцев в 12:00 и в 24:00.

Примечание: содержание компонентов в 12:00 принято за 100%.

Снижение нейропептидов и кортизола в крови у здоровых добровольцев в ночное время суток может свидетельствовать о снижении активности антиноцицептивной системы.

Если для стероидов были ранее обнаружены выраженные циркадные ритмы у людей с максимум между 6 и 10 утра и минимумом между 8 вечера и 2 часа ночи, то подобных исследований у людей касательно суточного содержания нейропептидов в литературе не обнаружено.

Содержание в крови нейропептидов и кортизола у пациентов в послеоперационном периоде

Динамика содержания нейропептидов и кортизола в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы в сравнении с лицами контрольной группы приведена в табл. 11.16.

Таблица 11.16

Содержание нейропептидов и кортизола в крови пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы

Сутки Время исследования	Мет- энкефалин (нг/мл)	Лей- энкефалин (нг/мл)	Бет-аэндорфин (нг/мл)	Кортизол (нмоль/л)
1 сутки 12:00 24:00	289,38±17,13 ^{^^} 102,36±10,12 [*]	3,58±0,25 [^] 1,21±0,10 [*]	98,58±10,06 ^{^^} 32,79±7,24 [*]	942,65±70,12 ^{^^} 156,11±10,08 ^{**}
2 сутки 12:00 24:00	186,93±10,45 ^{^^} 65,81±9,01 ^{**}	3,28±0,15 [^] 1,08±0,13 ^{**}	89,69±9,31 ^{^^} 30,00±4,69 ^{**}	907,34±67,43 ^{^^} 145,28±10,26 ^{**}
3 сутки 12:00 24:00	113,73±8,02 ^{^^} 47,89±5,05 ^{**}	3,19±0,16 [^] 1,03±0,13 ^{**}	78,58±6,02 ^{^^} 28,14±5,00 ^{**}	617,99±60,15 ^{^^} 117,23±10,03 ^{**}
Контроль здоровые лица 12:00 24:00	68,36±5,11 43,82±4,13	2,16±0,11 1,13±0,09	37,81±3,26 27,11±2,05	78,25±6,11 54,14±4,35

Примечания. 1. * – $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по отношению к соответствующей величине в 12:00.
2. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,001$ по отношению к соответствующей величине у контрольной группы (здоровые лица 14 человек).

Приведенные сравнительные результаты табл. 11.16 наглядно показывают, что у оперированных пациентов на протяжении трех суток послеоперационного периода уровень нейропептидов и кортизола статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц, как в дневное, так и в ночное время суток.

Также видно, что: а) содержание нейропептидов и кортизола в крови значительно ниже в ночное время суток, чем в дневное как у здоровых лиц, так и у пациентов в послеоперационном периоде на протяжении трех суток обследования; б) содержание мет-энкефалина и кортизола в крови статистически достоверно понижается на третьи сутки у пациентов в послеоперационном периоде, тогда как содержание лей-энкефалина и кортизола имеет лишь тенденцию к снижению; в) содержание исследуемых нейропептидов и кортизола статистически достоверно выше у пациентов в дневное время суток на протяжении трех дней послеоперационного периода; г) содержание нейропептидов в крови у пациентов в ночное время суток на третий послеоперационный день сравнимо с содержанием у здоровых лиц, тогда как уровень кортизола у пациентов на третьи сутки остается все еще выше в ночное время по сравнению со здоровыми лицами.

Приведенные результаты хорошо иллюстрируются рис. 11.20 и 11.21, на которых изменения уровня нейропептидов как у здоровых лиц (контрольная группа), так и у пациентов в разное время суток приведены в % (результаты параметров исследования у лиц контрольной группы приняты за 100%).

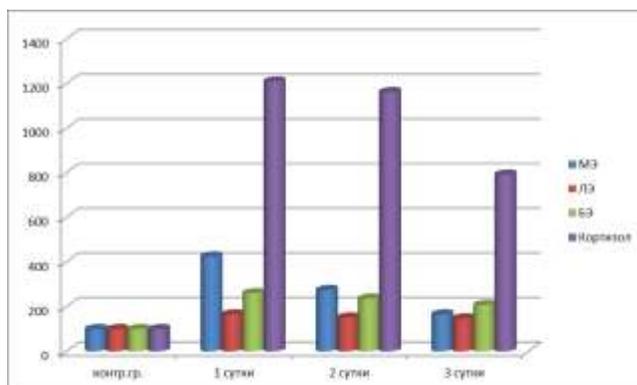


Рис. 11.20. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 12:00

Примечание: МЭ – мет-энкефалин; ЛЭ – лей-энкефалин; ВЭ – бета-эндорфин.

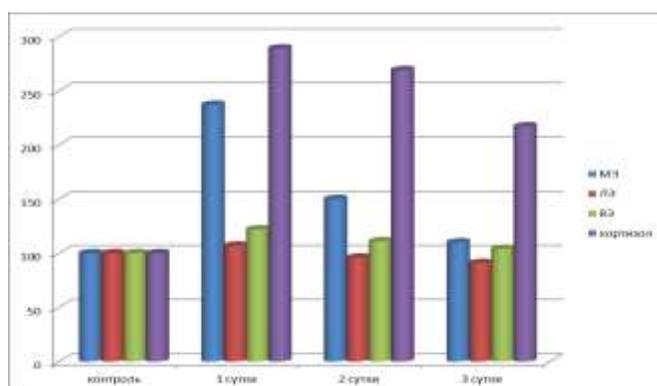


Рис. 11.21. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 24:00.

Примечание: см. те же, что и на рис. 11.20.

Таким образом, мы можем констатировать, что у пациентов в послеоперационном периоде сохраняется такая же тенденция содержания нейропептидов и кортизола в крови, как и у здоровых лиц, а именно – возрастание в дневное время суток и снижение в ночное время суток, что говорит о повышенной активности антиноцицептивной системы в дневное время суток. Обращает на себя внимание, что содержание нейропептидов и кортизола в крови оперированных пациентов значительно выше, чем у здоровых лиц, что мы расцениваем как ответ организма на стресс - реакцию в результате проведения оперативного вмешательства.

Содержание нейропептидов и кортизола в слюне у здоровых лиц и у пациентов в послеоперационном периоде

Динамика содержания нейропептидов и кортизола в порциях слюны у пациентов (8 человек) в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы в сравнении с лицами контрольной группы (6 человек) приведена в табл. 11.17.

Таблица 11.17

Содержание нейропептидов и кортизола в порциях слюны
у пациентов в послеоперационном периоде

Сутки Время исследования	Мет-энкефалин (нг/мл)	Лей-энкефалин (нг/мл)	Бета-эндорфин (нг/мл)	Кортизол (нмоль/л)
1 сутки 12:00 24:00	219,18±14,03 ^{^^} 92,16±11,13 [*]	3,27±0,35 [^] 1,01±0,10 [*]	85,28±11,09 ^{^^} 30,59±5,25 [*]	612,05±60,12 ^{^^} 115,12±10,18 ^{**}
2 сутки 12:00 24:00	134,63±11,45 ^{^^} 55,21±6,01 ^{**}	3,00±0,35 [^] 1,00±0,12 ^{**}	69,52±8,41 ^{^^} 25,06±2,69 ^{**}	507,14±57,44 ^{^^} 94,18±9,26 ^{**}
3 сутки 12:00 24:00	67,83±6,02 ^{^^} 27,99±2,08 ^{**}	2,29±2,16 [^] 1,00±0,11 ^{**}	58,18±5,09 ^{^^} 24,24±3,09 ^{**}	317,09±30,55 ^{^^} 97,23±9,03 ^{**}
Контроль здоровые лица 12:00 24:00	52,16±5,01 23,86±3,12	2,00±0,21 1,03±0,19	0,41±4,26 20,01±2,15	58,26±6,01 54,14±4,35

Как видно из результатов исследования биологически активных веществ, в слюне, приведенные в табл. 11.17, содержание компонентов антиноцицептивной системы (нейропептидов, кортизола) в количественном отношении меньше, чем в крови. Однако динамика определяемых компонентов слюны у пациентов в послеоперационном периоде полностью повторяет таковую, отмеченную у пациентов в крови и характеризуется следующими моментами: а) содержание нейропептидов и кортизола в порциях слюны значительно ниже в ночное время суток, чем в дневное как у здоровых лиц, так и у пациентов в послеоперационном периоде на протяжении всех трех суток наблюдения; б) содержание мет-энкефалина и кортизола в крови статистически достоверно снижается на третьи сутки послеоперационного периода, тогда как содержание лей-энкефалина и кортизола имеет только тенденцию к снижению; в) содержание всех исследуемых нейропептидов и кортизола статистически достоверно выше у пациентов в дневное время суток на протяжении трех суток послеоперационного периода; г) содержание нейропептидов в крови у пациентов в ночное время суток на третий послеоперационный день сравнимо с содержанием у здоровых лиц, тогда как уровень кортизола у пациентов на третьи сутки все еще остается выше в ночное время по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что определение нейропептидов – мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина и кортизола может служить маркером стрессорной реакции организма на экстремальные раздражители, так и маркером активности антиноцицептивной системы. Определение указанных компонентов в слюне является более простым и неинвазивным исследованием, при котором нет необходимости многократного забора крови у пациента.

Из литературы известно, что содержание бета-эндорфина, лей-и мет-энкефалина возрастает у больных с острым инфарктом миокарда, у больных после выполнения различных хирургических вмешательств, у пациентов с острой геморрагией различного генеза, у людей после острого переохлаждения, у кроликов после огнестрельного ранения груди, иначе говоря – после стрессогенных факторов различного генеза. Увеличение нейропептидов при различных видах стрессорной реакции идет параллельно активации нейрогормональной реакции на стресс, то есть, сопровождается увеличением продукции АКТГ (адренокортикотропный гормон) и кортикостероидов.

Увеличение секреции нейропептидов и кортизола как компонентов антиноцицептивной системы, особенно в дневное время суток, способствует тому, что в дневное время пациенты в послеоперационном периоде не жалуются на интенсивный болевой синдром и не требуют назначения им анальгетической терапии. В ночное время суток концентрация нейропептидов и кортизола в крови снижается, соответственно снижается активность антиноцицептивной системы и пациенты чувствуют интенсивную боль, требующую проведения анальгетической терапии, включая наркотическими анальгетиками.

Представляет интерес работа, в которой показано, что у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определяется между 8:00 утра и 20:00 вечера. Эти данные отличаются от наших с точностью наоборот. Видимо, это может быть связано с различными механизмами возникновения болевого синдрома. В наших исследованиях имел место висцеральный компонент боли, тогда как в приведенной работе – нейропатический компонент боли.

В ночное время суток в организме продуцируется больше «гормона сна» – мелатонина. Селективные рецепторы мелатонина MT2 являются лигандами для модулирования нейропатической боли за счет снижения активности антиноцицептивной системы. Возможно, что и данный механизм лежит в основе феномена снижения интенсивности болевого синдрома у больных с нейропатической болью преимущественно в ночные часы. Тем более что недавно опубликованы данные о том, что мелатонин используется в качестве анальгетического средства для лечения хронической боли в спине, то есть опять таки боли нейропатического происхождения.

Пребывание больных в отделении реанимации сопровождается у пациентов нарушением ритма «день-ночь» за счет искусственного освещения, постоянного шумового раздражителя. Также использование светодиодных осветителей в отделениях реанимации снижает уровень секреции мелатонина, что может являться одной из важных причин нарушений сна в ночное время у больных, находящихся в отделении реанимации. Все эти факторы дополнительно провоцируют наступление висцерального компонента интенсивного болевого синдрома у оперированных пациентов в ночное время суток.

Упреждающая аналгезия опиоидами

Исходя из вышеприведенных результатов, пациентам в послеоперационном периоде в течение трех послеоперационных суток инъекции 2% раствора промедола 20 мг внутримышечно проводили в 23:00 часов, за исключением тех лиц, которым при наличии интенсивного болевого синдрома обезболивание понадобилось по шкале ВАШ более 6 баллов, в более ранние часы.

Интенсивный болевой синдром (несмотря на проведение упреждающего обезболивания в 23:00) в первые сутки послеоперационного периода зарегистрирован у 8 из 48 пациентов, то есть в 14,7% случаев.

Интенсивный болевой синдром на вторые сутки послеоперационного периода возник у 13 больных (27,1%) пациентов в послеоперационном периоде, несмотря на проведение упреждающей терапии наркотическими анальгетиками в 23:00 часов.

В анальгетической терапии наркотическими анальгетиками на третьи сутки послеоперационного периода нуждались 11 пациентов или 23,0%, несмотря на проведение упреждающей анальгетической терапии наркотическими анальгетиками в 23:00. При проведении упреждающей анальгетической терапии в ночные часы гораздо меньше было обращений за повторным обезболиванием (рис. 11.22).

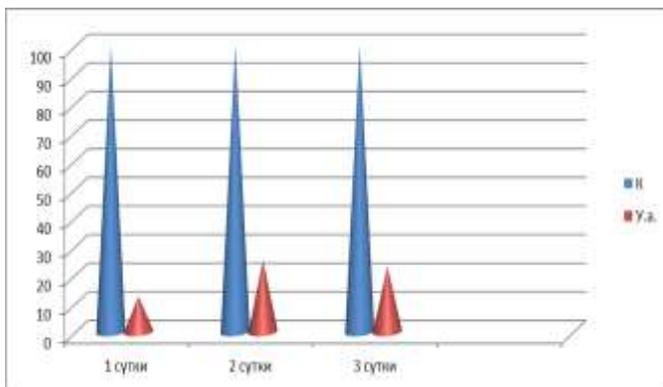


Рис. 11.22. Количество пациентов, нуждающихся в обезболивании «по требованию» (К), и которым проводилась упреждающая анальгезия в ночные часы (у.а.).

Сравнительные результаты частоты обезболивания пациентов в послеоперационном периоде, просчитанные по четырехпольной таблице, приведены в табл. 11.18.

Таблица 11.18

Статистическая достоверность между частотой обезболивания в группе «по требованию» и в группе с упреждающей анальгезией в ночные часы

Наименование параметра статистики	Результат		
	1 сутки	2 сутки	3 сутки
Частота в основной группе, ЧОГ	100,0%	100,0%	100,0%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	14,7%	27,1%	23,0%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	0,62	0,62	0,62
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	2,06	2,69	2,61
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	111,22 – 98,78	111,22 – 98,78	111,22 – 98,78
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	16,63 – 8,57	30,37 – 19,83	28,12 – 17,88
Относительный риск, ОР	7,94	3,98	4,35
Атрибьютивный риск, АР	87,40	74,90	77,00
Стандартная ошибка АР	2,15	2,77	2,69
Пределы 95% для АР	91,91 – 83,19	80,33 – 69,47	82,27 – 71,73
P	<0,001	<0,001	<0,001

Как видно из результатов, приведенных в табл.11.18, частота обезболивания в группе с упреждающей анальгезией пациентов в ночные часы в течение трех послеоперационных дней существенно ниже, чем в группе пациентов, которые получали обезболивание «по требованию».

Исходя из вышеприведенных результатов о том, что интенсивный послеоперационный болевой синдром у подавляющего числа пациентов возникает в период между

00:00 и 04:00 часами, пациентам в послеоперационном периоде в течение трех суток инъекции 2% раствора промедола внутримышечно проводили в 23:00, за исключением тех лиц, которым при наличии интенсивного болевого синдрома обезболивание понадобилось ранее.

Назначение такой упреждающей анальгезии (то есть до появления интенсивной боли) в ночное время суток показало, что у большинства пациентов интенсивный болевой синдром не развивается, то есть послеоперационный период протекает более комфортно.

В целом можно отметить, что знание хронофизиологического аспекта возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома позволяет оптимизировать обезболивание в плане снижения количества опиоидных анальгетиков, повышения комфортности пациента, оптимизации работы среднего медицинского персонала.

Полученные нами данные хронофизиологических исследований о циркадном возникновении острого болевого синдрома может служить основой для изучения возникновения боли другого характера, например нейропатического, смешанного генеза в неврологии, онкологии и, соответственно – разработки схем упреждающей анальгетической терапии [3, 11, 12, 18].

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА ПО РАЗДЕЛАМ

Использованная литература к разделу I

1. Абрамов, В. В. Асимметрия полушарий головного мозга и долей тимуса в процессе реализации гуморального иммунного ответа у мышей / В. В. Абрамов, В. А. Козлов, И. А. Гонтова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 1. – С. 78–80.
2. Актуальные проблемы патофизиологии : избранные лекции / под ред. Б. Б. Мороза. – Москва : Медицина, 2001. – 424 с.
3. Алгоритм диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии при полиэтиологическом поражении центральной нервной системы методами искусственного интеллекта / В.И. Черний [и др.]. – Донецк: ИПШ «Наука і освіта», 2009. – 252 с.
4. Антистрессорная защита в анестезиологии и хирургии / И. П. Назаров [и др.]. – Красноярск, 2000. – 252 с.
5. Арутюнов, Н. В. Изучение ликвотока на основе магнитно-резонансной томографии / Н. В. Арутюнов, А. В. Петряйкин, В. Н. Корниенко // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. – 2000. – № 3. – С. 29–32.
6. Бараш, П. Клиническая анестезиология / П. Бараш, Б. Куллен, Р. Стэлтинг. – 3-е изд. – Москва : Медицинская литература, 2004. – 592 с.
7. Бейн, Б. Н. Лечение эпендимомы конского хвоста, ассоциированной с повторными субарахноидальными кровоизлияниями и гидроцефалией / Б. Н. Бейн, С. В. Ларионов, И. О. Рясик // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. – 2003. – № 1. – С. 56–58.
8. Бейн, Б. Н. Противоопухолевый иммунитет и его нарушения при церебральных опухолях: учебное пособие для клинических ординаторов / Б.Н. Бейн, В.И. Шардаков, М. В. Селюкова. – Киров : КГМА, 2005. – 50 с.
9. Бейн, Б. Н. Характеристика иммунного статуса при глиомах и менингиомах полушарий головного мозга / Б. Н. Бейн, В. И. Шардаков, М. В. Селюкова // Пермский медицинский журнал. – 2006. – Т. 23, № 3. – С. 76–79.
10. Белкин, А. А. Мониторинг краниоспинального комплайенса при церебральной недостаточности / А. А. Белкин, Б. Д. Зислин, Д. С. Доманский // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 2. – С. 34–36.
11. Белова, А. Н. Шкалы и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. – Москва, 2004. – 432 с.
12. Белоглазова, Т. А. Анализ жалоб у детей при симптоматической эпилепсии опухолевой этиологии / Т. А. Белоглазова, А. А. Телегина, В. П. Берснев // Нейрохирургия детского возраста : материалы III съезда нейрохирургов России, 4–8 июня 2002 г. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 550.
13. Боброва, В. И. Оксигенотерапия при острых поражениях головного мозга и ее значение на догоспитальном этапе / В. И. Боброва, С. Н. Никифоров // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 4 (11). – С. 58–61.
14. Буданцев, А. Ю. Стереотаксический атлас мозга крыс (фронтальные сечения) [Электронный ресурс]. – Пуццино : Аналитическая микроскопия, 2002. – Режим доступа: <http://www.twirpx.com/file/1507959>.
15. Ватолин, К. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К. В. Ватолин. – 2-е изд. – Москва : издательский дом Видар, 2000. – 129 с.

16. Велижева, Н. П. CD4+/CD25+ T-регуляторные клетки и адоптивная ИЛ-2/ЛАК-терапия злокачественных опухолей / Н. П. Велижева, И. Ж. Шубина, М. В. Киселевский // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 4.
17. Верещагин, Е. И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме / Е. И. Верещагин // *Медицина неотложных состояний*. – 2009. – № 2. – С. 6–15.
18. Виноградов, В. Л. Протокол общей анестезии на основе пропофола при операциях у тяжелообожженных III-IV класса ASA / В. Л. Виноградов, И. Ю. Ларионов, В. Г. Дулуб // *Анестезиология и реаниматология*. – 2002. – № 3. – С. 44–48.
19. Власов, А. С. Модуляция компонентов стресс-ответа при гистерэктомии у больных миомой матки : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Власов Александр Сергеевич. – Москва, 2011. – 23 с.
20. Волков, С. Г. Нейропротекция кетаминем в составе комплексной терапии в остром периоде спинномозговой травмы [Электронный ресурс] / С. Г. Волков, Е. И. Верещагин // *Медицина и образование Сибири*. – 2012. – № 6. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=879.
21. Волошенко, Е. В. Антистрессорная защита адренеганглиолитиками и клофелином от хирургической агрессии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Волошенко Евгений Викторович. – Красноярск, 2000. – 44 с.
22. Гайдар, Б. В. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме / Б. В. Гайдар, Д. В. Свистов, К. Н. Храпов // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2000. – № 6. – С. 38–40.
23. Гвак, Г. В. Профилактика альтерирующего стресса у детей с абдоминальной патологией / Г. В. Гвак, В. Г. Еременко // *Анестезиология и реаниматология*. – 2003. – № 4. – С. 11–13.
24. Гвак, Г. В. Стресс-лимитирующие системы и улучшение качества и безопасности антиноцицептивной защиты у детей при хирургической агрессии / Г. В. Гвак // *Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов*. – Иркутск, 2004. – С. 65–66.
25. Гец, Л. Руководство для преподавателей и врачей общей практики / Л. Гец, С. Вестин. – Санкт-Петербург : СПбМАПО, 2005. – 352 с.
26. Гидроцефалия при опухолях головного и спинного мозга / В. А. Хачатрян [и др.]. – Москва : Десятка, 2008. – 256 с.
27. Глумчер, Ф. С. Шок / Ф. С. Глумчер // *Руководство по интенсивной терапии / под ред. А. И. Трещинского, Ф. С. Глумчера*. – Киев : Вища школа, 2004. – С. 417–455.
28. Голуб, И. Е. Хирургический стресс и обезболивание / И. Е. Голуб, Л. В. Сорокина. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Иркутск : ИГМУ, 2006. – 209 с.
29. Гришанова, Т. Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров / Т. Г. Гришанова, А. В. Будаев, Е. В. Григорьев // *Медицина неотложных состояний*. – 2011. – № 1–2 (32–33). – С. 86–90.
30. Гришина, Т. И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах / Т. И. Гришина // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2000. – № 4. – С. 1–14.
31. Губина-Вакулик, Г. И. Морфологическая оценка действия кетамина и нейропротекторных свойств пираретама и сульфата магния на кортикальные нейроны у крыс / Г. И. Губина-Вакулик, У. А. Фесенко // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2010. – № 1. – С. 50–56.

32. Гудак, П. С. Супратенторіальні пухлини: диференційна діагностика та досвід лікування / П. С. Гудак // V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2013. – С. 164.
33. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей с последствиями черепно-мозговой травмы / С. А. Немкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 54–60.
34. Долгих, В. Т. Метаболические нарушения в головном мозге при тяжелой черепно-мозговой травме и методы их коррекции / В. Т. Долгих, И. В. Захаров // Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи : сборник научных трудов, посвящённых 70-летию НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и 20-летию отдела (клиники) сочетанной травмы. – Санкт-Петербург : НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2002. – С. 210–219.
35. Евдокимов, Д. В. Влияние хронического введения антидепрессантов на повреждение нейронов гиппокампа и коры крысы, вызываемое действием на НМДА / Д. В. Евдокимов, И. И. Абрамец, А. Н. Талалаенко // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42, № 1. – С. 20–27.
36. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://uristu.com/library/konventsii/konvenciy_571/.
37. Ельскийкий, В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельскийкий, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
38. Зиненко, Д. Ю. Новая классификация гидроцефалии у детей / Д. Ю. Зиненко // V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2013. – С. 211.
39. Изменения вегетативного тонуса при внутричерепном гипертензионном синдроме / Ю. В. Добрынина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 3. – С. 67–71.
40. Иммуитет в хирургии : в 2-х т. / И. П. Назаров [и др.]. – Красноярск, 2006. – Т. 1. – 288 с.
41. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий [и др.]. – Киев : Здоров'я, 1995. – 211 с.
42. Иммунопрофилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при ранениях груди и живота / Г. В. Булава [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2002. – № 7. – С. 4–11.
43. Кабаков, Б. А. Кетамин и ВЧД: краткий исторический обзор / Б. А. Кабаков, Ю. П. Федоров, Ю. А. Гречишкина // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4 (35). – С. 114–118.
44. Кислицын, Ю. В. Изменения иммунологических показателей крови у больных с глиальными опухолями головного мозга / Ю. В. Кислицын // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 3. – С. 55–60.
45. Китиашвили, И. З. Периоперационные изменения показателей гомеостаза под влиянием операции и анестезии с применением ксенона : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Китиашвили Иракли Зурабович. – Москва, 2006. – 51 с.
46. Коматозные состояния / Ю. В. Думанский [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 4 (43). – С. 146–150.
47. Комплексная активация стресс-лимитирующих систем организма в сочетании с пилобактом в терапии острых гастродуоденальных кровотечений / И. Е. Голуб [и др.] // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 76–78.

48. Кондратьев, А. Н. Сочетанное введение фентанила и клофелина для индукции наркоза у больных с внутрочерепной гипертензией : информационное письмо / А. Н. Кондратьев. – Санкт-Петербург, 1992. – 8 с.
49. Кондратьев, А. Н. Сочетанное воздействие на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы в анестезиологическом обеспечении нейроонкологических операций : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Кондратьев Анатолий Николаевич. – Санкт-Петербург, 1992. – 27 с.
50. Коновалов, А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме : в 3-х т. / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – Москва : Антидор, 2001. – Т. 2. – 674 с.
51. Короткоручко, А. А. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии / А. А. Короткоручко, Н. Е. Полищук. – Киев : Четверта хвиля, 2004. – 525 с.
52. Костюченко, В. Л. Внутривенный наркоз и антинаркотики / В. Л. Костюченко, П. К. Дьяченко. – Санкт-Петербург : Деан, 1998. – 194 с.
53. Крыжановский, Г. Н. Нейроиммунопатология / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров. – Москва, 1997. – 283 с.
54. Крыжановский, Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – Москва : Медицина, 1997. – 345 с.
55. Куликов, А. С. Пероральная премедикация мидазоламом и кетамином у детей с нейрохирургической патологией / А. С. Куликов, В. С. Сорокин, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 1. – С. 6–10.
56. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с английского под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
57. Лубнин, А. Ю. Практические проблемы современной нейроанестезиологии / А. Ю. Лубнин // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. – 2011. – Т. 75, № 1. – С. 47–56.
58. Лубнин, А. Ю. Применение регионарных методов анестезии в нейрохирургии / А. Ю. Лубнин, В. И. Салалыкин // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. – 2008. – № 1. – С. 29–36.
59. Меерсон, Ф. З. Высшие адаптационные реакции организма / Ф. З. Меерсон, Р. И. Кругилов // Физиология адаптационных процессов / Ф. З. Меерсон [и др.]. – Москва, 1986. – С. 492–520.
60. Мінов, С. В. Особливості прогнозування і профілактики ранньої поліорганної недостатності при черепно-мозковій травмі : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30 «Анестезіологія» / Мінов Сергій Вікторович. – Київ, 2011. – 23 с.
61. Морган, Д. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган-мл., Мэгид С. Михаил ; пер. с англ. под ред. А. А. Бунятына. – 2-е изд., испр. – Москва : Бинум, 2001. – Кн. 2. – 351 с.
62. Моцев, Д. А. Применение современных ингаляционных анестетиков (изофлурана и севофлурана) при нейрохирургических вмешательствах : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 «Нейрохирургия» / Моцев Дмитрий Александрович. – Москва, 2005. – 24 с.
63. Назаров, И. П. Стресспротекторная и индивидуальная премедикация в анестезиологии / И. П. Назаров, В. Т. Гололобов, И. Г. Инжутова. – Красноярск, 2000. – 290 с.
64. Нарушение адаптации больных церебральной опухолью / Б. Н. Бейн [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – № 11. – С. 54–64.
65. Нейроонкология детского возраста: (введение в предмет) / В. В. Белопасов [и др.]. – Астрахань : АГМА, ГУП ИПК «Волга», 2002. – 188 с.

66. Нейропсихологическое исследование детей с опухолями головного мозга, локализованными в задней черепной ямке, в катамнезе / Е. В. Андреева [и др.] // Нейрохирургия детского возраста : материалы III съезда нейрохирургов России, 4–8 июня 2002 г. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 547.

67. Осипова, Н. А. Наука о боли, как составная часть концепции развития отечественной анестезиологии-реаниматологии // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 248–249.

68. Особенности иммунных реакций при общей анестезии в отоларингологии / А. А. Старченко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 4. – С. 46–48.

69. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – Санкт-Петербург : МЕДпресс, 2006. – 256 с.

70. Парахонский, А. П. Эффективность иммунокоррекции при раке желудка / А. П. Парахонский // Современные наукоёмкие технологии. – 2007. – № 4. – С. 82–83.

71. Педаченко, Е. Г. Современные подходы и инновационные технологии в лечении черепно-мозговой травмы / Е. Г. Педаченко // V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2013. – С. 52–53.

72. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд. перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 168 с.

73. Применение графических методов в психодиагностике нарушений умственного развития и нейрокогнитивного дефицита у детей: методическое пособие для врачей / под ред. Л.И. Вассермана. – Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – 52 с.

74. Прогноз летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста / А. Н. Ткаченко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 304–308.

75. Профилактическая иммунология / А. А. Михайленко [и др.]. – Москва : Альфа-дизайн, 2004. – 448 с.

76. Реакция иммунной системы на анестезию и операционную травму у детей / А. Д. Сепбаев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 1. – С. 37–40.

77. Руководство по интенсивной терапии : пособие для врачей-анестезиологов, реаниматологов, врачей отделений интенсивной терапии / под ред. А. И. Трещинского, Ф. С. Глумчера. – Киев : Вища школа, 2004. – 586 с.

78. Саввина, И. А. Система анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций и диагностических процедур у детей : автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Саввина Ирина Александровна. – Санкт-Петербург, 2002. – 35 с.

79. Скоромец, А. А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – Санкт-Петербург : Политехника, 2007. – 399 с.

80. Смит, Й. Тотальная внутривенная анестезия / Й. Смит, П. Уайт ; пер. с англ. – Москва : Бином, 2006. – 176 с.

81. Содержание активированных лимфоцитов у онкологических больных в зависимости от интраоперационной анестезии / С. З. Танатаров [и др.] // Медицинские и фармацевтические науки. – 2012. – № 6. – С. 25–30.

82. Сорокина, М. Н. Бактериальные менингиты у детей / М. Н. Сорокина, В. В. Иванова, Н. В. Скрипченко. – Москва : Медицина, 2003. – 298 с.

83. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы и когнитивных функций пациентов, перенесших плановые абдоминальные операции в условиях разных ме-

- тодов общей анестезии / И. Н. Пасечник [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2009. – № 4. – С. 50–54.
84. Старченко, А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А.А. Старченко. – Санкт-Петербург : СПб мед. изд-во, 2001. – 328 с.
85. Таранова, И. И. Прогнозирование и ранняя диагностика церебральной ишемии у больных с нейрохирургической патологией : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», 14.00.28 «Нейрохирургия» / Таранова Ирина Ильинична. – Новосибирск, 2004. – 21 с.
86. Файзуллин, А. Р. Иммунный статус у пациентов с гидроцефалией различного генеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 «Неврология» / Файзуллин Артем Ринатович. – Уфа, 2004. – 24 с.
87. Фармакологическая защита мозга во время операций у больных с гигантскими артериальными аневризмами церебральных сосудов / А. Ю. Лубнин [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2000. – № 4. – С. 25–27.
88. Фармакологическая защита органов-мишеней от эфферентного патогенного стимула супраспинальных структур при хирургической агрессии / З. З. Надирадзе [и др.] // *Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов*. – Иркутск, 2004. – С. 219–220.
89. Фесенко, У. А. Дія тіопенталу на нейрони гіпокампа щурів та оцінка нейропротекторних властивостей пірацетаму і сульфату магнію / У. А. Фесенко, Г. І. Губіна-Вакулік // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2010. – № 2–3. – С. 47–48.
90. Фесенко, У. А. Нейрональний апоптоз у гіпокампі щурів під впливом пропофолу та оцінка захисної дії пірацетаму та сульфату магнію / У. А. Фесенко, Г. І. Губіна-Вакулік // *Патологія*. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 107–111.
91. Функциональная межполушарная асимметрия головного мозга как предиктор иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях / Л.Л. Клименко [и др.] // *Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: материалы второй всероссийской научной конференции*. – Москва : ГУ НИИ МОЗГА РАММ, 2003. – С. 5–9.
92. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – Москва: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
93. Хачатрян, В. А. Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных осложнений ликворшунтирующих операций у больных с гидроцефалией : пособие для врачей / В. А. Хачатрян, А. Н. Кондратьев. – Санкт-Петербург, 2001. – 184 с.
94. Хирургический стресс. Клинико-лабораторные параллели в условиях активации естественных стресс-лимитирующих систем / Г. В. Гвак [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2005. – № 4. – С. 33–35.
95. Царенко, С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С. В. Царенко. – Москва : Медицина, 2005. – 352 с.
96. Царенко, С. В. Успешное лечение травматической злокачественной внутричерепной гипертензии / С. В. Царенко, А. Р. Ситников, Х. Т. Гусейнова // *Нейрохирургия*. – 2004. – № 3. – С. 46–50.
97. Шкала оценки и терапевтическая стратегия у больных с повреждением ствола головного мозга / А. С. Горячев [и др.] // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко*. – 2006. – № 4. – С. 24–28.
98. Шнайдер, Н. А. Послеоперационная когнитивная дисфункция: профилактика, диагностика, лечение : методическое пособие для врачей / Н. А. Шнайдер, В. В. Ширах, А. Б. Салмина. – Красноярск : Оперативная полиграфия, 2005. – 95 с.
99. Эпидемиологические показатели динамики опухолей головного мозга у детей в Украине / Ю. А. Орлов [и др.] // *V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей*. – Ужгород, 2013. – С. 219–220.

100. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – 3-е изд., доп. – Санкт-Петербург : ВмедА, 2011. – 318 с.
101. A comparison of the ability of the EEGo and BIS monitors to assess emergence following neurosurgery / R.J. Pauls [et al.] // *Can.J. Anaesth.* 2009. – Vol. 56, №5. – P. 366–373.
102. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy / J. J. Ke [et al.] // *Anaesth. Intensive Care.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 74–78.
103. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies / L. H. Sansing [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 291–296.
104. A putative sigma1 receptor antagonist NE-100 attenuates the discriminative stimulus effects of ketamine in rats / M. Narita [et. al.] // *Addict. Biol.* – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 373–376.
105. A speedy recovery: amphetamines and other therapeutics that might impact the recovery from brain injury / A. Harbeck-Seu [et al.] // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 144–153.
106. Accuracy of intracranial pressure monitoring: systematic review and meta-analysis / L. Zacchetti [et al.] // *Crit. care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 420.
107. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? / S. Uezono [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, № 4. – P. 909–919.
108. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. R204– R212.
109. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, № 7. – P. 813–818.
110. Adachi, N. Brain protection by anesthetics / N. Adachi // *Masui.* – 2006. – Vol. 55, № 5. – P. 542–551.
111. Adenosine A2A receptors and metabotropic glutamate 5 receptors are co-localized and functionally interact in the hippocampus: a possible key mechanism in the modulation of N-methyl-D-aspartate effects / M. T. Tebano [et al.] // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 95, № 4. – P. 1188–1200.
112. Aggarwal, B. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases / B. B. Aggarwal, K. B. Harikumar // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 40–59.
113. Alterations in adipose tissue during critical illness: An adaptive and protective response? / L. Langouche [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 4. – P. 507–516.
114. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation / M. A. Ruda [et al.] // *Science.* – 2000. – Vol. 289, № 5479. – P. 628–631.
115. Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and down modulates T helper 1 responses and immunopathology / D. R. Herbert [et al.] // *Immunity.* – 2004. – Vol. 20, № 5. – P. 623–635.
116. Anand, K. J. Anesthetic neurotoxicity in newborns: should we change clinical practice? / K. J. Anand // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107, № 1. – P. 2–4.
117. Anand, K. J. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit / K. J. Anand // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27, suppl. 1. – P. S4–S11.

118. *Anesthesia and neurodevelopment in children: time for an answer?* / L. S. Sun [et al.] // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 109, № 5. – P. 757–761.
119. *Anesthesia awareness and the bispectral index* / M. S. Avidan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 11. – P. 1097–1108.
120. *Anesthesia for awake craniotomy: a retrospective study* / P. K. Sinha [et al.] // *Neurol. India*. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 376–381.
121. *Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways* / J. H. Yon [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 135, № 3. – P. 815–827.
122. *Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans?* / J. W. Olney [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 273–275.
123. *Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery* / T. G. Monk [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 100, № 1. – P. 4–10.
124. *Anesthetic-induced oxidative stress and potential protection* / C. Wang [et al.] // *Sci. World J.* – 2010. – Vol. 10. – P. 1473–1482.
125. *Anesthetic-induced preconditioning delays opening of mitochondrial permeability transition pore via protein Kinase C-epsilon-mediated pathway* / D. Pravdic [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111, № 2. – P. 267–274.
126. *Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital* / M. C. Newland [et al.] // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 97, № 1. – P. 108–115.
127. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients* / R. M. Berman [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 351–354.
128. *Antidepressant-like effects of low ketamine dose is associated with increased hippocampal AMPA/NMDA receptor density ratio in female Wistar–Kyoto rats* / Y. Tizabi [et al.] // *Neuroscience*. – 2012. – Vol. 213. – P. 72–80.
129. *Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal* / T. Iizuka [et al.] // *Neurology*. – 2008. Vol. 70, № 7. – P. 504–511.
130. *Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies* / J. Dalmau [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7, № 12. – P. 1091–1098.
131. *Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents* / N. R. Florance [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 11–18.
132. *Apoptotic and antiapoptotic mechanisms after traumatic brain injury* / R. W. Keane [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2001. – Vol. 21, № 10. – P. 1189–1198.
133. *Apoptotic insults to human HepG2 cells induced by S-(1)-ketamine occurs through activation of a Bax-mitochondria-caspase protease pathway* / S. T. Lee [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102, № 1. – P. 80–89.
134. *Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury* / J. B. Ochoa [et al.] // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233, № 3. – P. 393–399.
135. *Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial* / M. D. Kertai [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 112, № 5. – P. 1116–1127.
136. *Aston-Jones, G. Brain structures and receptors involved in alertness* / G. Aston-Jones // *Sleep. Med.* – 2005. – Vol. 6, suppl. 1. – P. s3–s7.
137. *Balancing paediatric anaesthesia: preclinical insights into analgesia, hypnosis, neuroprotection, and neurotoxicity* / R. D. Sanders [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101, № 5. – P. 597–609.
138. *Ben-Ari, Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture* / Y. Ben-Ari // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2002. – Vol. 3, № 9. – P. 728–739.

139. Bergsneider, M. How Shunts Affect Postural Intracranial Pressure: Experience with the Hakim Programmable Valve in Adult-Onset Hydrocephalic Patients / M. Bergsneider, J. H. Nieto // AANS Annual Meeting-San Francisco, 2000. – P. 342–346.
140. Berridge, C. W. Noradrenergic modulation of arousal / C. W. Berridge // *Brain Res. Rev.* – 2008. – Vol. 58, № 1. – P. 1–17.
141. Berry, D. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC / D. Berry, C. Millington // *Ther. Drug Monit.* – 2005. – Vol. 27, № 4. – P. 451–456.
142. Bethea, J. R. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury / J. R. Bethea, D. W. Dietrich // *Curr. Opin. Neurol.* – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 355–360.
143. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline // M. T. Chan [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 33–42.
144. Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children / K. S. Powers [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1666–1674.
145. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial / M. D. Kertai [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 545–556.
146. Bjornstrom, K. The difference between sleep and anaesthesia is in the intracellular signal: propofol and GABA use different subtypes of the GABA A receptor beta subunit and vary in their interaction with actin / K. Bjornstrom, C. Eintrei // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 157–164.
147. Blalock, J. E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems / J. E. Blalock // *Physiol. Rev.* – 1989. – Vol. 69, № 1. – P. 1–32.
148. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain / C. Ikonomidou [et al.] // *Science.* – 1999. – Vol. 283, № 5398. – P. 70–74.
149. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture / C. Wang [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2006. – Vol. 91, № 1. – P. 192–201.
150. Boulanger, L. M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity / L. M. Boulanger // *Neuron.* – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 93–109.
151. Bowery, N. G. Gamma-aminobutyric acid (B) receptors: first of the functional metabotropic heterodimers / N. G. Bowery, S. J. Enna // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 292, № 1. – P. 2–7.
152. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics / S. L. Bianchi [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 1002–1010.
153. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression / I. Goshen [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 13, № 7. – P. 717–728.
154. Brain nor epinephrine and anaesthesia: behavioural and electrophysiological evidence / S. T. Mason [et al.] // *Neuroscience.* – 1983. – Vol. 10, № 1. – P. 177–185.
155. Bramlett, H. M. Патолофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия / H. M. Bramlett, W. D. Dietrich // *Медицина неотложных состояний.* – 2006. – № 4 (5). – С. 22–34.
156. Brummel, N. Are we sedating more than just the brain? / N. Brummel, T. Girard // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 163.
157. Bullock, M. R. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Editor's Commentary / M. R. Bullock, J. T. Povlishock // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, suppl. 1. – P. s1–s2.

158. Burow, B. K. *Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors* / B. K. Burow, M. F. Johnson, D. L. Packer // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 1. – P. 239–241.
159. Calvey, N. *Principles and practice of pharmacology for anaesthetists* / N. Calvey, N. E. Williams. – 5th ed. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2008. – 376 p.
160. Capuron, L. *Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha* / L. Capuron, A. H. Miller // *Biol. psychiatry*. – 2004. – Vol. 56, № 11. – P. 819–824.
161. Carrascal, Y. *Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future* / Y. Carrascal, A. L. Guerrero // *Neurologist*. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 152–164.
162. *Cation-chloride co transporters and neuronal function* / P. Blaesse [et al.] // *Neuron*. – 2009. – Vol. 61, № 6. – P. 820–838.
163. *Caveolins: targeting pro-survival signaling in the heart and brain* / C. M. Stary [et al.] // *Front. Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 393.
164. *CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin* / D. J. Schaer [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 1. – P. 373–380.
165. *Cell-age specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity* / R. D. Hofacer [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 73, № 6. – P. 695–704.
166. *Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly* / J. H. Silverstein [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 622–628.
167. *Cerebral blood flow in immediate and sustained anxiety* / G. Hasler [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 23. – P. 6313–6319.
168. *Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery* / J. P. Slater [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 36–45.
169. *Cerebral oxygenation in wake and during sleep and its relationship to cognitive function in community-dwelling older adults with outsleep disordered breathing* / B. W. Carlson [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 66, № 1. – P. 150–156.
170. *Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study* / S. J. Mitchell [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87, № 3. – P. 820–825.
171. *Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery* / S. Holinski [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2008. – Vol. 14, № 11. – P. 153–157.
172. *Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery* / L. Manetti [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163, № 5. – P. 783–791.
173. *Characterization and quantification of isoflurane-induced developmental apoptotic cell death in mouse cerebral cortex* / G. K. Istaphanous [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2013. – Vol. 116, № 4. – P. 845–854.
174. *GABA-Activated ligand gated ion channels: medicinal chemistry and molecular biology* / M. J. Chebib, G. A. Johnston // *Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 8. – P. 1427–1447.
175. *Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions* / R. Stupp [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 26. – P. 4127–4136.
176. *Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex* / J. J. Radley [et al.] // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 125, № 1. – P. 1–6.
177. *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance* / H. Xu [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1821–1830.
178. *Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of prefrontal cortex and hippocampus* / K. Mizoguchi [et al.] // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 119, № 3. – P. 887–897.

179. Chronic stress induce simpairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction / K. Mizoguchi [et al.] // *J. neurosci.* – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 1568–1574.
180. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) plus soluble CNTF receptor α increases cyclooxygenase-2 expression, PGE2release and interferon- γ -induced CD40 in murine microglia / H. W. Lin [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2009. – Vol. 6. – P. 7.
181. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies / K. E. Saatman [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 719–738.
182. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update / S. M. Green [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 449–461.
183. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury / M. Lauritzen [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 17–35.
184. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyric acid-positive interneurons / L. Vutskits [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 970–976.
185. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery / O. A. Selnes [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 3. – P. 250–257.
186. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia / P. R. Eastwood [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 470–477.
187. Comparative evaluation of Narcotrend, BIS, and classical EEG variables during induction and maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia / G. N. Schmidt [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98. – P. 1346–1353.
188. Comparison of stress hormone response, interleukin-6 and anaesthetic characteristics of two anaesthetic techniques: volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanil / C. H. Ihn [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2009. – Vol. 37, № 6. – P. 1760–1771.
189. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice / G. K. Istaphanous [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 578–587.
190. Confirming the drugs administered during anaesthesia: a feasibility study in the pilot National Health Service sites, UK / R. Evley [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 105, № 3. – P. 289–296.
191. Confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / M. Klugkist [et al.] // *Der. Anaesthesist.* – 2008. – Vol. 57. – P. 464–474.
192. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glyemic control with intensive insulin therapy / D. Mesotten [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 1. – P. 219–226.
193. Cook, S. C. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex / S. C. Cook, C. L. Wellman // *J. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 60, № 2. – P. 236–248.
194. Cottrell, J. E. Anesthesia and neurosurgery / J. E. Cottrell, D. S. Smith. – 4th ed. – Mosby, 2001. – 784 p.
195. Cottrell, J. E. Brain protection in neurosurgery / J. E. Cottrell // *ASA Refresher Courses in Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 26. – P. 35–44.
196. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference / M. N. Diringer [et al.] // *Neurocrit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 211–240.

197. Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury / I. R. Chambers [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77, № 2. – P. 234–240.
198. Cumulative adversity and smaller gray matter volume in medial refrontal, anterior cingulate, and insula regions / E. B. Ansell [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, № 1. – P. 57–64.
199. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study / J. F. Payen [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106, № 4. – P. 687–695.
200. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation / J. P. Kress [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 20. – P. 1471–1477.
201. De Kloet, E. R. Hormones and stressed brain / E. R. DeKloet // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1018, № 1. – P. 1–15.
202. De Kloet, E. R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E. R. DeKloet, M. Joëls, F. Holsboer // *Nat. rev. neurosci.* – 2005. – Vol. 6, № 6. – P. 463–475.
203. De Koninck, Y. Altered chloride homeostasis in neurological disorders: a new target/ Y. De Koninck // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 93–99.
204. Decision making in anesthesiology / L. L. Bready [et al.]. – 4th ed. – Philadelphia : Mosby Inc., 2007. – 368p.
205. Deiner, S. Postoperative delirium and cognitive dysfunction / S. Deiner, J. H. Silverstein // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 103, suppl. 1. – P. i41–i46.
206. Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats / J. Shih [et al.] // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116, № 3. – P. 586–602.
207. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients / J. F. Peterson [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – Vol. 54, № 3. – P. 479–484.
208. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness / T. D. Girard [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 7. – P. 1513–1520.
209. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / E. W. Ely [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286, № 21. – P. 2703–2710.
210. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review / S. Sockalingam [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 560–567.
211. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery / J. L. Rudolph [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2010. – Vol. 58, № 4. – P. 643–649.
212. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction / J. Steinmetz [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol. 54, № 2. – P. 162–168.
213. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery / J. P. Desborough // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 1 – P. 109–117.
214. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons / A. C. Scallet [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2004. – Vol. 81, № 2. – P. 364–370.
215. Developmental stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex / A. Briner [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, № 2. – P. 282–293.
216. Dexamethasone induces limited apoptosis and extensive sub lethal damage etospecific subregions of the striatum and hippocampus: implications for mood disorders / L.E. Haynes [et al.] // *Neuroscience*. – 2001. – Vol. 104, № 1.– P. 57–69.
217. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability / N. Kanaya [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98, № 1. – P. 34–40.

218. Differential neurotoxic effects of propofol on dissociated cortical cells and organotypic hippocampal cultures / I. Spahr-Schopfer [et al.] // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92, № 5. – P. 1408–1417.
219. Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in Ras-ERK signaling and AMPA receptor trafficking / M. J. Kim [et al.] // *Neuron*. – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 745–760.
220. Distinct long-term neurocognitive outcomes after equipotent sevoflurane or isoflurane anaesthesia in immature rats / T. M. Ramage [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 110, suppl. 1. – P. i39–i46.
221. Distinct roles for Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras GRF1) and Ras-GRF2 in the induction of long-term potentiation and long-term depression / S. Li [et al.] // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 1721–1729.
222. Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus / J. M. Encinas [et al.] // *Cell Stem. Cell*. – 2011. – Vol. 8, № 5. – P. 566–579.
223. Dobbing, J. Comparative aspects of the brain growth spurt / J. Dobbing, J. Sands // *Early Hum. Dev.* – 1979. – Vol. 3, № 1. – P. 79–83.
224. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? / J. W. Peters [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 114, № 3. – P. 444–454.
225. Does using the bispectral index (BIS) during craniotomy affect the quality of recovery? / N. Boztuğ [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 1–4.
226. Dooley, D. J. Inhibition of K⁺-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin / D. J. Dooley, C. A. Mieske, S. A. Borosky // *Neurosci. Lett.* – 2000. – Vol. 280, № 2. – P. 107–110.
227. Dooley, D. J. Stimulus-dependent modulation of [(3)H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin / D. J. Dooley, C. M. Donovan, T. A. Pugsley // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 295, № 3. – P. 1086–1093.
228. Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain / R. K. Hofbauer [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 100, № 2. – P. 386–394.
229. Dranovsky, A. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants / A. Dranovsky, R. Hen // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1136–1143.
230. Drummond, J. C. Editorial Board reproached for publication of BIS-mortality correlation / J. C. Drummond, P. M. Patel // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 4. – P. 1238–1239.
231. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro / M. O. Cunningham [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 20, № 6. – P. 1566–1576.
232. Duman, R. S. A neurotrophic model for stress-related mood disorders / R. S. Duman, L. M. Monteggia // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1116–1127.
233. Dungan, K. M. Stress hyperglycaemia / K. M. Dungan, S. S. Braithwaite, J. C. Preiser // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373, № 9677. – P. 1798–1807.
234. Early and persistent high level of PS 100β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100β threshold for SAH prognosis? / H. H. Quintard [et al.] // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20. – P. 33.
235. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population based birth cohort / R. T. Wilder [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 796–804.
236. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits / V. Jevtovic-Todorovic [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 876–882.

237. *Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions* / H. F. Lingsma [et al.] // *Lancet. Neurol.* – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. 543–554.
238. *Edgar, N. A putative functional role for oligodendrocytes in mood regulation* / N. Edgar, E. Sibille // *Transl. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 2, № 5. – P. 109–115.
239. *Edmonds, H. L. Jr. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery* / H. L. Jr. Edmonds // *Heart Surg. Forum.* – 2002. – Vol. 5, № 3. – P. 225–228.
240. *Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury* / D. N. Hertle [et al.] // *Brain.* – 2012. – Vol. 135, pt. 8. – P. 2390–2398.
241. *Effect of hypercarbia and isoflurane on brain cell death and neurocognitive dysfunction in 7-day-old rats* / G. Stratmann [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 849–861.
242. *Effect of insulin therapy on coagulation and fibrinolysis in medical intensive care patients* / L. Langouche [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 1475–1480.
243. *Effect of ketamine on apoptosis by energy deprivation in astrogloma cells using flow cytometry system* / S. J. Choi [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 113–120.
244. *Effect of nitrous oxide on spike activity during epilepsy surgery* / Y. Sato [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2001. – Vol. 143, № 12. – P. 1213–1216.
245. *Effect of oral ketamine on secondary hyperalgesia, thermal and mechanical pain thresholds, and sedation in humans* / S. Mikkelsen [et al.] // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2000. – Vol. 25, № 5. – P. 452–458.
246. *Effect of remifentanil infusion rate on stress response to the pre-bypass phase of paediatric cardiac surgery* / N. K. Weale [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92, № 2. – P. 187–194.
247. *Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension* / G. Bar-Joseph [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 40–46.
248. *Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study* / M. D. Schmittner [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 257–262.
249. *Effects of ketamine and pentobarbital on nor epinephrine release from the medial prefrontal cortex in rats* / T. Kubota [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 46, № 4. – P. 388–392.
250. *Effects of ketamine/xylazine on expression of tumor necrosis factor-alpha, inducible nitric oxide synthase, and cyclo-oxygenase-2 in rat gastric mucosa during endotoxemia* / K. S. Helmer [et al.] // *Shock.* – 2003. – Vol. 20, № 1. – P. 63–69.
251. *Effects of magnesium sulfate on neuron apoptosis and expression of caspase-3, bax and bcl-2 after cerebral ischemia-reperfusion injury* / H. Zhou [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2003. – Vol. 116, № 10. – P. 1532–1534.
252. *Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers* / B. A. Chizh [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 98, № 2. – P. 246–254.
253. *Effects of pregabalin on the activity of glutamate transporter type 3* / J. H. Ryu [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 234–239.
254. *Effects of propofol on recombinant AMPA receptor channels* / K. Krampfl [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 511, № 1. – P. 1–7.
255. *Effects of propofol and fentanyl anesthesia on heart rate variability using two analytical methods* / Y. Hamada [et al.] // *Eur. J. Anesth.* – 2004. – Vol. 21, suppl. 32. – P. 98–106.

256. *Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans* / J. W. Långsjö [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 99, № 3. – P. 614–623.
257. *Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial* / T. D. Girard [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9607. – P. 126–134.
258. *Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering* / D. Dal [et al.] // *Br. J. Anesth.* – 2005. – Vol. 95, № 2. – P. 189–192.
259. *Eichhorn, J. H. The Anesthesia Patient Safety Foundation at 25: a pioneering success in safety, 25th anniversary provokes reflection, anticipation* / J. H. Eichhorn // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114, № 4. – P. 791–800.
260. *Einsatz von ketamin bei sepsis und systemischen entzündungsreaktionen* / M. Lange [et al.] // *Der Anaesthesist*. – 2006. – Vol. 55, № 8. – P. 883–891.
261. *Elbabaa, S. K. Slit-ventricle syndrome symptom resolution through incremental pressure adjustments* / S. K. Elbabaa // *AANS/CNS Pediatric Section*. – N. Y., 2001. – P. 236–238.
262. *Elia, N. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomized trials* / N. Elia, M. R. Tramer // *Pain*. – 2005. – Vol. 113, № 1–2. – P. 61–70.
263. *Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit* / C. Lepoué [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 6. – P. 747–753.
264. *Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action* / H. C. Jr. Hemmings [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 503–510.
265. *Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery* / M. Winterhalter [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 326–335.
266. *Engelhard, K. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies?* / K. Engelhard, C. Werner // *Curr. Opin. Anaesth.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 504–508.
267. *Enna, S. J. GABAB receptor signaling pathways* / S. J. Enna // *Pharmacology of GABA and glycine neurotransmission: handbook of experimental pharmacology* / H. Möhler. – Vol. 150. – Berlin: Springer, 2001. – P. 329–342.
268. *Errante, L. D. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations* / L. D. Errante, O. A. Petroff // *Seizure*. – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 300–306.
269. *Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function* / L. M. Monteggia [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101, № 29. – P. 10827–10832.
270. *Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)* / E. W. Ely [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1370–1379.
271. *Experimental and preliminary clinical evidence of an ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression* / A. I. Oliveira-Ferreira [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, № 8. – P. 1504–1519.
272. *Expression of Bax and Bcl-2 proteins during hypoxia in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets: effect of administration of magnesium sulfate* / S. Ravishankar [et al.] // *Brain Res.* — 2001. – Vol. 901, № 1–2. – P. 23–29.
273. *Fitzgerald, M. Prenatal growth offline-diameter primary afferents into the rat spinal cord: a trans ganglionic tract study* / M. Fitzgerald // *J. Comp. Neurol.* – 1987. – Vol. 261, № 1. – P. 98–104.

274. GABA(A) receptor blockade antagonizes the immobilizing action of propofol but not ketamine or isoflurane in a dose-related manner / J. M. Sonner [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 96, № 3. – P. 706–712.
275. Gaspar, P. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics / P. Gaspar, O. Cases, L. Maroteaux // *Nat. rev. neurosci.* – 2003. – Vol. 4, № 12. – P. 1002–1012.
276. General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain / L. X. Lu [et al.] // *Apoptosis.* – 2006. – Vol. 11, № 9. – P. 1603–1615.
277. General anesthesia causes long-lasting disturbances in the ultrastructural properties of developing synapses in young rats / N. Lunardi [et al.] // *Neurotox. Res.* – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 179–188.
278. General anesthesia causes long-term impairment of mitochondrial morphogenesis and synaptic transmission in developing rat brain / V. Sanchez [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 115, № 5. – P. 992–1002.
279. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit / R. Jurd [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 250–252.
280. Genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice / D. Y. Liang [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104, № 5. – P. 1054–1062.
281. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study / P. E. Vos [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, № 20. – P. 1786–1793.
282. Gibbs, N. Anaesthetic mortality rates in Western Australia 1980–2002 / N. Gibbs, P. Rodoreda // *Anaesth. Intensive Care.* – 2005. – Vol. 33, № 5. – P. 616–622.
283. Glia mechanisms in mood regulation: a novel model of mood disorders / Y. Lee [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2007. – Vol. 191, № 1. – P. 55–65.
284. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma / L. E. Pelinka [et al.] // *J. Trauma.* – 2004. – Vol. 57, № 5. – P. 1006–1012.
285. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments / J. H. Krystal [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7, suppl. 1 – P. s71–s80.
286. Goal-directed hemodynamic optimization in high-risk cardiac surgery patients: a tale from the past or a future obligation? / M. Heringlake [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 74, № 6. – P. 251–258.
287. Gordon, S. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions / S. Gordon, F. O. Martinez // *Immunity.* – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 593–604.
288. Goto, T. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent / T. Goto, Y. Nakata, S. Morita // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 97, № 5. – P. 1129–1132.
289. Graham, S. H. Programmed cell death in cerebral ischemia / S. H. Graham, J. Chen // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 99–109.
290. Grunau, R. E. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months / R. E. Grunau, J. Weinberg, M. F. Whitfield // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114, № 1. – P. e77–e84.
291. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 11. Use of hyperosmolar therapy in the management of severe pediatric traumatic brain injury / P. D. Adelson [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 4, № 3 (suppl. 3). – P. S40–S44.
292. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / E. S. Connolly [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 1711–1737.

293. Hans, P. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia / P. Hans, V. Bonhomme // *Curr. Opin. Anaesth.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 498–503.
294. Hardingham, G. E. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways / G. E. Hardingham, Y. Fukunaga, H. Bading // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5, № 5. – P. 405–414.
295. Heymann, A. Prävention und Therapie / A. Heymann, C. Spies // *Anesthesiol Intensiv. Med. Notfallmed Schmerzther.* – 2010. – Vol. 45, № 2. – P. 112–116.
296. Himmelseher, S. Ketamine for Perioperative pain management / S. Himmelseher, M. E. Durieux // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102, № 1. – P. 211–220.
297. Himmelseher, S. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? / S. Himmelseher, M. E. Durieux // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 3. – P. 524–534.
298. Hippocampal nor epinephrine-like voltammetric responses following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus / V. S. Palamarchouk [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2000. – Vol. 51, № 4. – P. 319–326.
299. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 2. – P. 138–150.
300. Howren, M. B. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis / M. B. Howren, D. M. Lamkin, J. Suls // *Psychosom. Med.* – 2009. – Vol. 71, № 2. – P. 171–186.
301. Hsp72 over expression prevents early postoperative memory decline after orthopedic surgery under general anesthesia in mice / M. P. Vizcaychipi [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 4. – P. 891–900.
302. Hudetz, J. A. Neuroprotection by ketamine: are view of the experimental and clinical evidence / J. A. Hudetz, P. S. Pagel // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 131–142.
303. Hudson, A. E. Are anaesthetics toxic to the brain? / A. E. Hudson, H. C. Jr. Hemmings // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 30–37.
304. Hurley, L. L. Neuroinflammation, neurodegeneration and depression / L. L. Hurley, Y. Tizabi // *Neurotox. Res.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 131–144.
305. Identification of stimulating and inhibitory epitopes within the heat shock protein 70 molecule that modulate cytokine production and maturation of dendritic cells / Y. Wang [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 6. – P. 3306–3316.
306. Identification of the haemoglobin scavenger receptor / M. Kristiansen [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 409, № 6817. – P. 198–201.
307. Ikonomidou, C. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? / C. Ikonomidou, L. Turski // *Lancet Neurol.* – 2002. – Vol. 1, № 6. – P. 383–386.
308. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies / A. K. Shintani [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 11. – P. 2939–2945.
309. Immunologic consequences of hypoxia during critical illness / H. D. Kiers [et al.] // *Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 125, № 7. – P. 237–249.
310. Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats / D. J. Culley [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99, № 5. – P. 1393–1397.
311. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: results from The IPDACS Study / J. Kazmierski [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2010. – Vol. 69, № 2. – P. 179–185.
312. Incidence and trends pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. Surveillance Epidemiology and End Results / D. E. McNeil [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2002. – Vol. 39, № 3. – P. 190–194.

- 313 Increase dincidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly / D. Rohan [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 137–142.
- 314 Inflammatory response to nitrous oxide in the central nervous system / J. Lehmborg [et al.] // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1246. – P. 88–95.
- 315 Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey / X. Zou [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 592–597.
- 316 Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex / K. Fink [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2002. – Vol. 42, № 2. – P. 229–236.
- 317 Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isofluranemediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system / B. P. Head [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 813–825.
- 318 Inhibitory effects of ketamine on lipopolysaccharide-induced microglial activation / Y. Chang [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 705379.
- 319 Injectable midazolam as oral premedicant in pediatric neurosurgery / L. D. Mishra [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2005. – Vol. 17, № 4. – P. 193–198.
- 320 Insulin as an anti-inflammatory and antiatherosclerotic hormone / P. Dandona [et al.] // *Clin. Cornerstone.* – 2003. – Suppl. 4. – P. s13–s20.
- 321 Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels / T. K. Hansen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 3. – P. 1082–1088.
- 322 Intensive insulin therapy in the medical ICU / G. Van den Berghe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 5. – P. 449–461.
- 323 Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients / L. Langouche [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 8. – P. 2277–2286.
- 324 Interactions of inflammatory pain and morphine in infant rats: long-term behavioral effects / A. T. Bhutta [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2001. – Vol. 73, № 1–2. – P. 51–58.
- 325 Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor / K. W. Moore [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 683–765.
- 326 International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid (B) receptors: structure and function / N. G. Bowery [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 247–264.
- 327 Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery / O. Ahlers, I. Nachtigall, J. Lenze [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101, № 6. – P. 781–787.
- 328 Involvement of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine / J. Mazar [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102, № 10–11. – P. 1174–1181.
- 329 Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction / M. L. Monje [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8, № 9. – P. 955–962.
- 330 Isoflurane and sevoflurane affect cell survival and BCL-2/BAX ratio differently / H. Wei [et al.] // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1037, № 1–2. – P. 139–147.
- 331 Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells / L. Zhang [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 110, suppl. 1. – P. i82–i91.
- 332 Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents / C. Zhu [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 1017–1030.
- 333 Isoflurane exerts antinociceptive and hypnotic properties at all ages in Fischer rats / R. D. Sanders [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 95, № 3. – P. 393–399.
- 334 Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of protection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stemcells / A. Sepac [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113, № 4. – P. 906–916.

335. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain / A. M. Brambrink [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 525–535.
336. Jenkins, K. Consent and anaesthetic risk / K. Jenkins, A. Baker // *Anaesthesia.* – 2003. – Vol. 58, № 10. – P. 962–984.
337. Joëls, M. LTP after stress: up or down? / M. Joëls, H. J. Krugers // *Neural plast.* – 2007. – Vol. 2007, № 2007. – P. 93202
338. Johnson, S. A. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of nonhypoglycemic mice / S. A. Johnson, C. Young, J. W. Olney // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 20, № 1. – P. 21–28.
339. Joshi, I. Pregabalin action at a model synapse: binding to presynaptic calcium channel alpha2-delta subunit reduces neurotransmission in mice / I. Joshi, C. P. Taylor // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 553, № 1–3. – P. 82–88.
340. Kager, H. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations / H. Kager, W. J. Wadman, G. G. Somjen // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 88, № 5. – P. 2700–2712.
341. Kalkman, C. J. Pick up the pieces: depth of anesthesia and long-term mortality / C. J. Kalkman, L. M. Peelen, K. G. Moons // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 485–487.
342. Kambayashi, T. IL-4 and IL-13 modulate IL-10 release in endotoxin-stimulated murine peritoneal mononuclear phagocytes / T. Kambayashi, C. O. Jacob, G. Strassmann // *Immunol.* – 1996. – Vol. 171, № 1. – P. 153–158.
343. Kehlet, H. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J. B. Dahl // *Lancet.* – 2008. – Vol. 362, № 9399. – P. 1921–1928.
344. Ketamine activates cell cycle signaling and apoptosis in the neonatal rat brain / S. G. Soriano [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112, № 5. – P. 1155–1163.
345. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys / M. G. Paule [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 220–230.
346. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery / J. A. Hudetz [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 864–872.
347. Ketamine differentially blocks sensory afferent synaptic transmission in medialis nucleus tractus solitarius (mNTS) / Y. H. Jin [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98, № 1. – P. 121–132.
348. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain / K. J. Anand [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 283–290.
349. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kappaB expression / T. Sakai [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 47, № 10. – P. 1019–1024.
350. Ketamine-induced apoptosis is not stereospecific and mediated via the mitochondrial pathway / M. F. Stevens [et al.] // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107. – P. A179.
351. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey / W. Jr. Slikker [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2007. – Vol. 98, № 1. – P. 145–158.
352. Kissin, I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring / I. Kissin // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 90, № 5. – P. 1114–1117.
353. Kleihues, P. World Health Organization classification of tumors / P. Kleihues, W. K. Cawance // *Pathology and genetics of the tumors of the central nervous system.* – Lyon, France : International Agency for Research on Cancer Press, 2000. – P. 208–241.
354. Kloet, E. R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E. R. De Kloet, M. Joëls, F. Holsboer // *Nat. rev. neurosci.* – 2005. – Vol. 6, № 6. – P. 463–475.
355. Koyner, J. L. Mechanical ventilation and the kidney / J. L. Koyner, P. T. Murray // *Blood Purif.* – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 52–68.

356. Kühl, J. Embryonic tumors / J. Kühl, F. Doz, R. Taylor // *Brain and spinal Tumors of childhood* / D. A. Walker [et al.]. – Arnold, 2004. – P. 314–330.
357. Lactic acidosis during propofol–remifentanil anesthesia in an adult / J. C. Salengros [et. al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 241–243.
358. Lamsa, K. Use-dependent shift from inhibitory to excitatory GABAA receptor action in SP-O interneurons in the rat hippocampal CA3 area / K. J. Lamsa, T. Taira // *Neurophysiol.* – 2003. – Vol. 90, № 3. – P. 1983–1995.
359. Lewis, D. W. Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department / D. W. Lewis, F. Qureshi // *Headache*. – 2000. – Vol. 40, № 3. – P. 200–203.
360. Lipopolysaccharide induces both a primary and a secondary phase of sensitization in the developing rat brain / S. Eklind [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 58, № 1. – P. 112–116.
361. Lobo, F. Propofol and remifentanil effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery / F. Lobo, A. Beiras // *J. Neurosurg. Anesth.* – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 183–189.
362. Loepke, A. W. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function / A. W. Loepke, S. G. Soriano // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106, № 6. – P. 1681–1707.
363. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery / M. F. Newman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, № 6. – P. 395–402.
364. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences / C. Hermann [et al.] // *Pain*. – 2006. – Vol. 125, № 3. – P. 278–285.
365. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction / J. Steinmetz [et. al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 110, № 3. – P. 548–555.
366. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients / P. Pandharipande [et al.] // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, № 1. – P. 21–26.
367. Lumeng, C. N. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization / C. N. Lumeng, J. L. Bodzin, A. R. Saltiel // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 1. – P. 175–184.
368. Lunberg, N. The saga of the Monro-Kellie doctrine / N. Lunberg // *Intracranial Pressure* / S. InIshii, H. Nagai. – Berlin : Springer-Verlag, 1983. – P. 68–76.
369. MAC-awake of sevoflurane in children / A. J. Davidson [et al.] // *Paediatr. Anaesth.* – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 702–707.
370. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance / J. I. Odegaard [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 447, № 7148. – P. 1116–1120.
371. Magnesium pretreatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia / C. Turkyilmaz [et al.] // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 955, № 1–2. – P. 133–137.
372. Maier, C. M. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders / C. M. Maier, P. H. Chan // *Neuroscientist*. – 2002. – Vol. 8, № 4. – P. 323–334.
373. Mambula, S. S. Heat shock protein 70 is secreted from tumor cells by a nonclassical pathway involving lysosomal endosomes / S. S. Mambula, S. K. Calderwood // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 11. – P. 7849–7857.
374. Maneuf, Y. P. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K(+)-evoked release of [(3)H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices / Y. P. Maneuf, J. Hughes, A. T. McKnight // *Pain*. – 2001. – Vol. 93, № 2. – P. 191–196.

375. Martin, L. J. Apoptosis and necrosis occur in separate neuronal populations in hippocampus and cerebellum after ischemia and are associated with differential alternations in metabotropic glutamate receptor signaling pathways / L. J. Martin, F. E. Sieber, R. J. Traystman // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 153–167.
376. Mashour, G. A. *Neuroscientific foundation of anesthesiology* / G.A. Mashour, R. Lydic. – Oxford : University Press, Inc., 2011. – 283 p.
377. Mashour, G. A. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery / G. A. Mashour, A. M. Shannks, S. Kheterpal // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 6. – P. 1289–1296.
378. McEwen, B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stressmediators / B. S. McEwen // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 583, № 2–3. – P. 174–185.
379. McNally, L. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review / L. McNally, Z. Bhagwagar, J. Hannestad // *CNS Spectr.* – 2008. – Vol. 13, № 6. – P. 501–510.
380. Mechanisms for Hsp70 secretion: crossing membranes without a leader / S. S. Mambula [et al.] // *Methods.* – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 168–175.
381. Memory deficits induced by inflammation are regulated by alpha5-subunit-containing GABA-A receptors / D. S. Wang [et al.] // *Cell Rep.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 488–496.
382. Meregalli, A. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients / A. Meregalli, R. P. Oliveira, G. Friedman // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 60–65.
383. MGMT promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma / A. M. Donson [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2007. – Vol. 48, № 4. – P. 403–407.
384. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses / D. Filliol [et al.] // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 195–200.
385. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis / A. Sierra [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 483–495.
386. MicroPET/CT imaging of [18F]-FEPPA in the nonhuman primate: a potential biomarker of pathogenic processes associated with anesthetic-induced neurotoxicity / X. Zhang [et al.] // *ISRN Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 2012, № 2012. – P. 11.
387. Ming, G. L. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system / G. L. Ming, H. Song // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 28. – P. 223–250.
388. Minimum alveolar concentration of volatile anesthetics in rats during postnatal maturation / G. Orliaguet [et al.] // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 95, № 3. – P. 734–739.
389. Mitochondrial injury and caspase activation by the local anesthetic lidocaine / M. E. Johnson [et al.] // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 101, № 5. – P. 1184–1194.
390. Mixed-effects modeling of the intrinsic ventilatory depressant potency of propofol in the non-steady state / T. Bouillon [et al.] // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 100, № 2. – P. 240–250.
391. Modafinil shifts human locus coeruleus to low-tonic, high-phasic activity during functional MRI / M. J. Minzenberg [et al.] // *Science.* – 2008. – Vol. 322, № 5908. – P. 1700–1702.
392. Moinard, C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J. P. de Bandt // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24, № 2. – P. 184–197.
393. Mortality associated with anesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors / M. S. Arbous [et al.] // *Anaesthesia.* – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1141–1153.
394. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease / M. L. Lindholm [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108, № 2. – P. 508–512.

395. Müller, N. *The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression* / N. Müller, M. J. Schwarz // *Mol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12, № 11. – P. 988–1000.
396. *Multimodal system designed to reduce errors in recording and administration of drugs in anaesthesia: prospective randomised clinical evaluation* / A. F. Merry [et al.] // *B. M. J.* – 2011. – Vol. 343. – P. d5543.
397. Munder, M. *Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system* / M. Munder // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158, № 3. – P. 638–651.
398. Munford, R. S. *Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive* / R. S. Munford, J. Pugin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 316–321.
399. Nagele, P. *Nitrous oxide (N₂O) requires the N-methyl-D-aspartate receptor for its action in Caenorhabditis elegans* / P. Nagele, L. B. Metz, C. M. Crowder // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101, № 23. – P. 8791–8796.
400. Nandi, R. *Opioid analgesia in the newborn* / R. Nandi, M. Fitzgerald // *Eur. J. Pain*. – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 105–108.
401. *Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia* / S. Kreuer [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 99, № 1. – P. 34–41.
402. *Nature of myeloid cells expressing arginase 1 in peripheral blood after trauma* / J. A. Bryk [et al.] // *J. Trauma*. – 2010. – Vol. 68, № 4. – P. 843–852.
403. Neeman, E. *Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement* / E. Neeman, S. Ben-Eliyahu // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – Vol. 30, suppl. – P. s32–s40.
404. *Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory* / M. Kodama [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, № 5. – P. 979–991.
405. *Neonatal exposure to a combination of N-methyl-d-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits* / A. Fredriksson [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 427–436.
406. *Neonatal inflammation and primary afferent terminal plasticity in the rat dorsal horn* / S. M. Walker [et al.] // *Pain*. – 2003. – Vol. 105, № 1–2. – P. 185–195.
407. *Neurocognitive outcomes are not improved by 17 β -estradiol in postmenopausal women undergoing cardiac surgery* / C. W. Jr. Hogue [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 7. – P. 2048–2054.
408. *Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study* / S. Mondello [et al.] // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. R156.
409. *Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review* / N. Stocchetti [et al.] // *Crit. Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 186.
410. *Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury* / A. B. Roehl [et al.] // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 97.
411. Newman, M. F. *Perioperative medicine. Managing for outcome* / M. F. Newman, L. A. Fleisher, M. P. Fink. – Philadelphia : Saunders, 2008. – 723 p.
412. *Nitrous oxide anesthesia and plasma homocysteine in adolescents* / P. Nagele [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 113. – P. 843–848.
413. *Nitrous oxide exerts age-dependent antinociceptive effects in Fischer rats* / Y. Ohashi [et al.] // *Pain*. – 2002. – Vol. 100, № 1–2. – P. 7–18.

414. Nitrous oxide lacks the antinociceptive effect on the tail flick test in newborn rats / M. Fujinaga [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 91, № 1. – P. 6–10.
415. NMDA receptor subunit shave differential role sinmediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo / Y. Liu [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2846–2857.
416. Nociceptive stimuli enhance anesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain / Y. Shu [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2012. – Vol. 45, № 2. – P. 743–750.
417. Norepinephrine systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies / M. Tanaka [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 405, № 1–3. – P. 397–406.
418. Noxious stimulation attenuates ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain / J. R. Liu [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117, № 1. – P. 64–71.
419. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1796–1808.
420. Odegaard, J. I. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance / J. I. Odegaard, A. Chawla // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4, № 11. – P. 619–626.
421. Olsen, R. W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update / R. W. Olsen, W. Sieghart // *Pharmacol. Rev.* – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 243–260.
422. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase / E. Celerier [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104, № 3. – P. 546–555.
423. Osterloh, A. Heat shock proteins: linking danger and protein recognition / A. Osterloh, M. Breloer // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 197, № 1. – P. 1–8.
424. Ottevaere, J. A. Awareness during anesthesia / J. A. Ottevaere // *Anesthesia sekrets / J. Duke.* – 2nd ed. – Philadelphia, Pa : Hanleyand Belfus, 2000. – P. 65–168.
425. Oxidative stress-dependent release of mitochondrial cytochrome c after traumatic brain injury / A. Lewén [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2001. – Vol. 21, № 8. – P. 914–920.
426. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest / I. S. Balan [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37, № 12. – P. 3008–3013.
427. Pannu, N. Effect of mechanical ventilation on the kidney / N. Pannu, R. L. Mehta // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 189–203.
428. Paolo Martorano, P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia / P. Paolo Martorano, G. Falzetti, P. Pelaia // *J. Neurosurg. Anesth.* – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 205–210.
429. Pathobiology of dynorphins in trauma and disease / G. Hasler [et al.] // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol. 10. – P. 216–235.
430. Perioperative cardiac arrest: a study of 53,718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital / L. G. Braz [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 5. – P. 569–575.
431. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation promotes infiltration of alternatively activated macrophages into adipose tissue / R. Stienstra [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 33. – P. 22620–22627.
432. Petrie, R. X. The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity, and depressive disorder. A critical review / R. X. Petrie, I. C. Reid, C. A. Stewart // *Pharmacol. ther.* – 2000. – Vol. 87, № 1. – P. 11–25.

433. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function / E. J. Randinitis [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43, № 3. – P. 277–283.
434. Pharmacological mechanisms mediating phencyclidine-induced apoptosis of striatopallidal neurons: the roles of glutamate, dopamine, acetylcholine and corticosteroids / M. R. Griffiths [et al.] // *Brainres.* – 2000. – Vol. 855, № 1. – P. 1–10.
435. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials / F. Bilotta [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 110, suppl. 1. – P. i113–i120.
436. Pittenger, C. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms / C. Pittenger, R. S. Duman // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 88–109.
437. Pizer, B. The potential impact of tumor biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials / B. Pizer, S. Clifford // *Br. J. Neurosurg.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 364–375.
438. Platz, E. A. Second cancer / E. A. Platz, H. H. Nelson, K. T. Kelsey // *Cancermedicine/ S. F. Holland, R. C. Bastet.* – 4th ed. – Philadelphia : Williamand Wilkins, 1997. – Vol. 2. – P. 3283–3300.
439. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain / D. Maulik [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 890, № 1. – P. 130–136.
440. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme / S. De Vleeschouwer [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. 3098–3104.
441. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients / T. Johnson [et al.] // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96, № 6. – P. 1351–1357.
442. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine mediated inflammation in the hippocampus / Y. Wan [et al.] // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 436–443.
443. Postoperative mortality in children after 101,885 anesthetics at a tertiary pediatric hospital / B. F. van der Griend [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 6. – P. 1440–1447.
444. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain / C. Young [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 146, № 2. – P. 189–197.
445. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system / E. Gascon [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2007. – Vol. 24, № 3. – P. 213–224.
446. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics / E. W. Steyerberg [et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, № 8. – P. e165.
447. Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly / Y. Morimoto [et al.] // *J. Anesth.* – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 51–56.
448. Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients / A. Afonso [et al.] // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 212–217.
449. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures / S. Arroyo [et al.] // *Epilepsia.* – 2004. – Vol. 45, № 1. – P. 20–27.
450. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats / K. Y. Ha [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 864–872.
451. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders / D. M. Tassone [et al.] // *J. Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29, № 1. – P. 26–48.
452. Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury / O. W. Sakowitz [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 8. – P. e519– e522.

453. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery / M. Heringlake [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 1. – P. 58–69.
454. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis / S. Wilne [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2007. – Vol. 8, № 8. – P. 685–695.
455. Presynaptic inhibition of diverse afferents to the locus ceruleus by kappa-opiate receptors: a novel mechanism for regulating the central norepinephrine system / A. Kreibich [et al.] // *J. Neurosci*. – 2008. – Vol. 28, № 25. – P. 6516–6525.
456. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome / T. Skandsen [et al.] // *J. Neurosurg*. – 2010. – Vol. 113, № 3. – P. 556–563.
457. Preventing chronic postoperative pain / D. Reddi // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71, suppl. 1. – P. 54–71.
458. Prognostic implication of clinical and pathologic features in patients with glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide / V. Donato [et al.] // *Tumori*. – 2007. – Vol. 93, № 3. – P. 248–256.
459. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain / X. Zou [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci*. – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 727–731.
460. Propofol anesthesia enhances the pressor response to intravenous ephedrine / N. Kanava [et al.] // *Anesth. Analg*. – 2002. – Vol. 94, № 5. – P. 1207–1211.
461. Propofol inhibits phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits in neurons / S. Kingston [et al.] // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, № 4. – P. 763–769.
462. Propofol syndrome in children / M. W. Crawford [et al.] // *CMAJ*. – 2003. – Vol. 168, № 3. – P. 669–670.
463. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 987–996.
464. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery / J. P. Mathew [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 3. – P. 880–887.
465. Ravussin, P. General anaesthesia for supratentorial neurosurgery / P. Ravussin, O. Wilder-Smith // *CNS Drugs*. – 2001. – Vol. 15, № 7. – P. 527–535.
466. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex / B. Bosche [et al.] // *Ann. Neurol*. – 2010. – Vol. 67, № 5. – P. 607–617.
467. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? / Morelli [et al.] // *Curr. Drug Targets*. – 2009. – Vol. 10, № 9. – P. 863–871.
468. Regional cerebral bloodflow after cortical impact injury complicated by a secondary insult in rats / B. K. Giri [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 961–967.
469. Region-specific developmental specialization of GABA-glycine cosynapses in laminae I–II of the rat spinal dorsal horn / A. F. Keller [et al.] // *J. Neurosci*. – 2001. – Vol. 21, № 20. – P. 7871–7880.
470. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice / S. Fujisaka [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 2574–2582.
471. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial / E. L. Whitlock [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1209–1218.
472. Reorganization of actin in neurons after propofol exposure / A. Oscarsson [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2001. – Vol. 45, № 10. – P. 1215–1220.
473. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus / H. Shimazaki [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. – 2007. – Vol. 78, № 3. – P. 324–325.

474. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – a randomized controlled trial / M. Gamberini [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 5. – P. 1762–1768.
475. Rivera, C. Two developmental switches in GABAergic signalling: the K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 and carbonic anhydrase CAVII / C. Rivera, J. Voipio, K. Kaila // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 562, pt. 1. – P. 27–36.
476. Role of coerulean noradrenergic neurones in general anaesthesia in rats / T. Kushikata [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 924–929.
477. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction / M. Cibelli [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 360–368.
478. Rood, B. Pediatric high-grade glioma: molecular genetic clues for innovative therapeutic approaches / B. Rood, T. MacDonald // *J. Neurooncol.* – 2005. – Vol. 75, № 3. – P. 267–272.
479. Rosczyk, H. A. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery / H. A. Rosczyk, N. L. Sparkman, R. W. Johnson // *Exp. Gerontol.* – 2008. – Vol. 43, № 9. – P. 840–846.
480. Rudolph, U. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics / U. Rudolph, B. Antkowiak // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2004. – Vol. 5, № 9. – P. 709–720.
481. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil / A. Bourgoin [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 3. – P. 711–717.
482. Sameshima, H. Effect of long-term, postasphyxial administration of magnesium sulfate on immunostaining of microtubule-associated protein-2 and activated caspase-3 in 7 day old rat brain / H. Sameshima, T. Ikenoue // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2002. – Vol. 9, № 4. – P. 203–209.
483. Sanders, R. D. Anaesthesia induced neuroprotection / R. D. Sanders, D. Ma, M. Maze // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 461–474.
484. Sara, S. J. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition / S. J. Sara // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 211–223.
485. Saugstad, O. D. Hyperoxia in the term newborn: more evidence is still needed for optimal oxygen therapy / O. D. Saugstad // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 464. – P. 34–38.
486. Schmidt, A. Racemic, S(+)- and R(–)-ketamine do not increase elevated intracranial pressure / A. Schmidt, I. Øye, J. Akesson // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52, № 8. – P. 1124–1130.
487. Schummers, J. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex / J. Schummers, H. Yu, M. Sur // *Science.* – 2008. – Vol. 320, № 5883. – P. 1638–1643.
488. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial / T. Strøm [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. R119.
489. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials / D. J. Roberts [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 12. – P. 2743–2751.
490. Sedation in PACU: the role of benzodiazepines / A. Arcangeli [et al.] // *Curr. Drug Targets.* – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 745–748.
491. Selective overexpression of excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) in astrocytes enhances neuroprotection from moderate but not severe hypoxia-ischemia / M. L. Weller [et al.] // *Neuroscience.* – 2008. – Vol. 155, № 4. – P. 1204–1211.
492. Selim, M. Perioperative stroke / M. Selim // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 7. – P. 706–713.

493. Sequential activation of p75 and TrkB is involved in dendritic development of subventricular zone-derived neuronal progenitors in vitro / E. Gascon [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 69–80.
494. Sevoflurane anesthesia does not impair acquisition learning or memory in the Morris water maze in young adult and aged rats / J. K. Callaway [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117, № 5. – P. 1091–1101.
495. Sevoflurane preconditioning induces neuroprotection through reactive oxygen species-mediated up-regulation of antioxidant enzymes in rats / Q. Yang [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 4. – P. 931–937.
496. Shibuta, S. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide / S. Shibuta, S. Varathan, T. Mashimo // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 97, № 4. – P. 517–524.
497. Shors, T. J. Learning during stressful times / T. J. Shors // *Learn. mem.* – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 137–144.
498. Short-term memory impairment after isoflurane in mice is prevented by the $\alpha 5$ γ -aminobutyric acid type A receptor inverse agonist L-655,708 / B. J. Saab [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113 № 5. – P. 1061–1071.
499. Shulman, R. G. Baseline brain energy supports the state of consciousness / R. G. Shulman, F. Hyder, D. L. Rothman // *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* – 2009. – Vol. 106, № 27. – P. 11096–11101.
500. Skibuta, S. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide / S. Skibuta, S. Varathan, T. Mashimo // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 97, № 4. – P. 517–524.
501. Sleigh, J. W. Depths of anesthesia: perhaps the patient isn't a submarine / J. W. Sleigh // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1149–1150.
502. Sleigh, J. W. Mechanisms of general anesthesia / J. W. Sleigh // *LARS. Review Course Lectures.* – 2007. – P. 85–89.
503. Slow endogenous activity transients and developmental expression of K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 in the immature human cortex / S. Vanhatalo [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 22, № 11. – P. 2799–2804.
504. Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection / S. W. Koo [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol. 103, № 6. – P. 444–447.
505. Sneyd, J. R. Comparison of propofol/remifentanil and sevoflurane/remifentanil for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery / J. R. Sneyd, C. J. H. Andrews, T. Tsubokawa // *Br. J. Anaesthesia.* – 2005. – Vol. 94, № 6. – P. 778–783.
506. Soriano, S. G. Neuroanesthesia. Innovative techniques and monitoring / S. G. Soriano, M. E. McCam, P. C. Laussen // *Anesthesiol. Clin. North. America.* – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 137–151.
507. Sou, J. H. Ketamine, but not propofol, anaesthesia is regulated by metabotropic glutamate 5 receptors / J. H. Sou, M. N. Chen, H. H. Chen // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 5. – P. 597–601.
508. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study / J. A. Hartings [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10, № 12. – P. 1058–1064.
509. Spreading depolarisations and traumatic brain injury: time course and mechanisms / R. C. Tasker [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 389–390.
510. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions / H. Nakamura [et al.] // *Brain.* – 2010. – Vol. 133, pt. 7. – P. 1994–2006.
511. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma / J. A. Hartings [et al.] // *Brain.* – 2011. – Vol. 134, pt. 5. – P. 1529–1540.

512. Steinmetz, J. Peri-operative cognitive dysfunction and protection / J. Steinmetz, L. S. Rasmussen // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71, suppl. 1. – P. 58–63.
513. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin and noradrenaline release and uptake in rat brain slices / M. M. Tso [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 1–7.
514. Stern, Y. Cognitive reserve / Y. Stern // *Neuropsychologia*. – 2009. – Vol. 47, № 10. – P. 2015–2028.
515. Strøm, T. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial / T. Strøm, T. Martinussen, P. Toft // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9713. – P. 475–480.
516. Sung, B. Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats / B. Sung, G. Lim, J. Mao // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 2899–2910.
517. Taketo, M. Developmental change of GABA(A) receptor-mediated current in rat hippocampus / M. Taketo, T. Yoshioka // *Neuroscience*. – 2002. – Vol. 96, № 3. – P. 507–514.
518. Tang, Y. N. Expression of caspase-3 mRNA in the hippocampus of seven day old hypoxic-ischemic rats and the mechanism of neural protection with magnesium sulfate / Y. N. Tang, F. L. Zhao, H. M. Ye // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2003. — Vol. 41, № 3. — P. 212–214.
519. The abolishment of anesthesia-induced cognitive impairment by timely protection of mitochondria in the developing rat brain: the importance of free oxygen radicals and mitochondrial integrity / A. Boscolo [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2012. – Vol. 45, № 3. – P. 1031–1041.
520. The antiinflammatory effects of ketamine in endotoxemic rats during moderate and mild hypothermia / T. Taniguchi [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98, № 4. – P. 1114–1120.
521. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability / N. N. Win [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 1. – P. 97–102.
522. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial / K. Leslie [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110, № 3. – P. 816–822.
523. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans / B. Zhang [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114, № 2. – P. 410–415.
524. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety / M. Maes [et al.] // *Cytokine*. – 1998. – Vol. 10, № 4. – P. 313–318.
525. The endogenous danger signals HSP70 and MICA cooperate in the activation of cytotoxic effector functions of NK cells / L. Eisner [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 992–1002.
526. The erythropoietin neuroprotective effect assessment in CABG surgery (TENPEAKS): a randomized, double-blind, placebo controlled, proof-of-concept clinical trial / G. Haljan [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 8. – P. 2769–2775.
527. The glutaminergic, GABAergic, dopaminergic but not cholinergic neurons are susceptible to anaesthesia-induced cell death in the rat developing brain / Z. W. Zhou [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 174. – P. 64–70.
528. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF- α , IL-6, and IL-1 β / X. Wu [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2010. – Vol. 33, № 7. – P. 1364–1378.
529. The mitochondrial pathway of anesthetic isoflurane-induced apoptosis / Y. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 6. – P. 4025–4023.

530. The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? / A. Nieoullon [et al.] // *J. Neurochem.* – 2006. – Vol. 98, № 4. – P. 1007–1018.
531. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity / S. Hayley [et al.] // *Neuroscience.* – 2005. – Vol. 135, № 3. – P. 659–678.
532. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress / J. J. Cerqueira [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2781–2787.
533. The role of the N-methyl-D-aspartate receptor in ketamine-induced apoptosis in rat forebrain culture / C. Wang [et al.] // *Neuroscience.* – 2005. – Vol. 132, № 4. – P. 967–977.
534. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–710.
535. Thees, C. Monitoring of cerebral perfusion pressure during intracranial hypertension / C. Thees, K. M. Scheufler, J. Nadstawek // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 3. – P. 386–390.
536. Todd, M. M. Anesthetic neurotoxicity: the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine / M. M. Todd // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 272–273.
537. Torsney, C. J. Spinal dorsal horn cell receptive field size is increased in adult rats following neonatal hindpaw skin injury / C. J. Torsney, M. Fitzgerald // *Physiol.* – 2003. – Vol. 550, pt. 1. – P. 255–261.
538. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery / C. D. Cole [et al.] // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 61, № 5 (suppl. 2). – P. 369–378.
539. Transcranial Doppler ultrasound study of the effects of nitrous oxide on cerebral autoregulation during neurosurgical anesthesia: a randomized controlled trial / D. G. Iacopino [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 99, № 1. – P. 58–64.
540. Transient changes in cortical glucose and lactate levels associated with peri-infarct depolarisations, studied with rapid-sampling microdialysis / S. E. Hopwood [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 391–401.
541. Traumatic mechanical injury to the hippocampus in vitro causes regional caspase-3 and calpain activation that is influenced by NMDA receptor subunit composition / M. N. DeRidder [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 165–176.
542. Treatment of early childhood medulloblastoma / S. Rutkowski [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 978–986.
543. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology / A. O. von Bueren [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 669–679.
544. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline / N. Terrando [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2010. – Vol. 107, № 47. – P. 20518–20522.
545. Tumors of central nervous system / S. Blaney [et al.] // *Principles and practices of pediatric oncology* / P. A. Pizzo, D. G. Poplack. – 5th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams-Wilkins, 2006. – P. 786–864.
546. 20 years German Childhood Cancer Registry. Annual report 1999. [Electronic resource] / Institute for Medical Statistics and Documentation of the University. – Access mode : <http://www.unimedizin-mainz.de/index.php?id=22662>.
547. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading? / G. G. Fan [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2006. – Vol. 79, № 944. – P. 652–658.

548. Van Bockstaele, E. J. *The locus coeruleus: a key nucleus where stress and opioids intersect to mediate vulnerability to opiate abuse* / E. J. Van Bockstaele, B. A. Reyes, R. J. Valentino // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1314. – P. 162–174.
549. van der Jagt, M. *Fluid management of the neurological patient: a concise review* / M. van der Jagt // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 126.
550. Verbny, Y. I. *Modulation of γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor-mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam and Isoflurane* / Y. I. Verbny, E. B. Merriam, M. I. Banks // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 962–969.
551. Vlisidts P.E., Ioannidis J.P.F., Avidan S. *Hypnotic depth and postoperative death^ a Bayesian perspective and independent Discussion of a clinical trial*//BJA.- 2019.-Vol.4- .P.421-427.
552. *Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis* / A. Briner [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112, № 3. – P. 546–556.
553. Vos, P. E. *Biomarkers of focal and diffuse traumatic brain injury* / P. E. Vos // *Critical Care.* – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 183.
554. Wang, D. D. *Defining the role of GABA in cortical development* / D. D. Wang, A. R. Kriegstein // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587, pt. 9. – P. 1873–1879.
555. Wang, R. F. *Regulatory T cells and innate immune regulation in tumor immunity* / R. F. Wang // *Springer Semin. Immunopathol.* – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 17–23.
556. Warner-Schmicht, J. L. *Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant* / J. L. Warner-Schmicht, R. S. Duman // *Hippocampus.* – 2000. – Vol. 16, № 3. – P. 239–249.
557. Watkins, J. *Trauma, stress and immunity in anaesthesia and surgery* / J. Watkins, M. Salo. – London, 1982. – 378 p.
558. *Web-based method for translating neurodevelopment from laboratory species to humans* / B. Clancy [et al.] // *Neuroinformatics.* – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 79–94.
559. White, S. M. *Anaesthetists' attitudes to intraoperative death* / S. M. White, O. Akerele // *Eur. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 22, № 12. – P. 938–941.
560. Wooltorton, E. *Propofol contraindicated for sedation of pediatric intensive care patients* / E. Wooltorton // *CMAJ.* – 2002. – Vol. 167, № 5. – P. 507.
561. Xanthos, D. N. *Norepinephrine-induced nociception and vasoconstrictor hypersensitivity in rats with chronic post-ischemia pain* / D. N. Xanthos, G. J. Bennett, T. J. Coderre // *Pain.* – 2008. – Vol. 137, № 3. – P. 640–651.
562. *Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats* / D. Ma [et al.] // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 100, № 5. – P. 1313–1318.
563. *Xenon inhibits but N(2)O enhances ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices* / A. Nagata [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 92, № 2. – P. 362–368.
564. Yad, F. S. F. *Yao & Artusio's Anesthesiology. Problem-oriented management* / F. S. F. Yad, V. Malhorta, M. L. Fontes. – 6th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2008. – 1348 p.
565. Yehuda, R. *Biology of posttraumatic stress disorder* / R. Yehuda // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, suppl. 17. – P. 41–46.
566. Zhou, M. *Developmental changes in NMDA neurotoxicity reflect developmental changes in subunit composition of NMDA receptors* / M. Zhou, M. D. Baudry // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, № 11. – P. 2956–2963.
567. Zhu, C. B. *The proinflammatory cytokines interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters* / C. B. Zhu, R. D. Blakely, W. A. Hewlett // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31, № 10. – P. 2121–2131.

568 Zurek, A. A. *Inhibition of $\alpha 5 \gamma$ -aminobutyric acid type A receptors restores recognition memory after general anesthesia* / A. A. Zurek, E. M. Bridgwater, B. A. Orser // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114, № 4. – P. 845–855.

Использованная литература к разделу II

1. A systematic analysis of the peripheral and CNS effects of systemic LPS, IL-1 β , [corrected] TNF- α and IL-6 challenges in C57BL/6 mice. / D.T. Skelly [et al.] // *PLoS One.* - 2013. - Vol.8, № 7. - E69123. Doi: 10.1371/journal.pone.0069123.

2. Abbott, N. J. *Blood–brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery* [Electronic resource]/ N. J. Abbott // *Brains for Brain Meeting*, 9–11 March 2012. - Frankfurt, Germany, 2012. – Access mode: <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9608-0>

3. Abbott, N.J. *Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier* // N.J. Abbott, L. Ronnback, E.Hansson. // *Nat. Rev. Neurosci.* - 2006. – Vol. 7. – P.41–53.

4. *Adrenomedullin improves the blood-brain barrier function through the expression of claudin-5* / M. Honda [et al.] // *Cell Mol Neurobiol.* – 2006. – Vol.26. – P.109–118.

5. Banks, W.A. *The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation* / W.A. Banks // *Brain, Behavior, and Immunit.* - 2015. – Vol. 44. – P. 1-8

6. *Bentivoglio, M. Circumventricular Organs and Parasite Neurotropism: Neglected Gates to the Brain?* / M. Bentivoglio, K. Kristensson, M. E. Rottenberg // *Front. Immunol.*- 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02877>

7. *Blockage of transient receptor potential vanilloid 4 inhibits brain edema in middle cerebral artery occlusion mice* / P. Jie // *Front. Cell. Neurosci.* – 2015. – Vol.9. Doi:141.10.3389/fncel.2015.00141.

8. *Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders* / D. Melanie [et al.] // *Nat Rev Neurol.* - 2018. – Vol.14, № 3. – P.133–150.

9. *Blood-brain barrier disruption leads to postoperative cognitive dysfunction* / B. Wang [et al.] - PMID: 28990533 DOI:10.2174/1567202614666171009105825

10. *Blood-spinal cord barrier pericyte reductions contribute to increased capillary permeability* / E.A. Winkler [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.*- 2012. – Vol.32. - P.1841–1852.

11. *Cascella, M. The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extra-hippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative cognitive dysfunction*/ M. Cascella, S. Bimonte. // *Neural Regen Res.* – 2017.- Vol.12, № 11. – P.1780–1785. doi:10.4103/1673-5374.219032

12. *Chronic overexpression of proinflammatory cytokines and histopathology in the brains of rats infected with Trypanosoma brucei* / N. Quan [et al.] // *J Comp Neurol.* – 1999. – Vol. 414. – P.114–130. Doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19991108)414:1<114::AID-CNE9>3.0.CO;2-G

13. *Daneman, R. The Blood–Brain Barrier* / R.Daneman, A.Pratt // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015. - Vol. 7, № 1. - a020412. Doi: 10.1101/cshperspect.a020412.

14. *Daneman, R. The blood–brain barrier in health and disease* / R. Daneman // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – P. 648–672.

15. *Débora, B. Gamarra Getting into the brain: liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood–brain barrier* / B. V. Débora, F. Lionel // *Int J Nanomedicine.* – 2016. – Vol. 11. – P. 5381–5414. Doi: 10.2147/IJN.S117210

16. *Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview* / S Prasad [et al.] // *J Pharmacovigil.* – 2014. – Vol.2, № 2. – P.125.

17. Disruption of Intracellular ATP Generation and Tight Junction Protein Expression during the Course of Brain Edema Induced by Subacute Poisoning of 1,2-Dichloroethane/ Gaoyang Wang [et al.] // *Front Neurosci.* – 2018. – Vol. 12. – P.12.Doi:10.3389/fnins.2018.00012.
18. Duvernoy, H.M. *The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization* / H.M. Duvernoy, P.Y.Risold // *Brain Res Rev.* – 2007. – Vol. 56. – P.119–147. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.002
19. Early major histocompatibility complex (MHC) class I antigen induction in hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei in trypanosome-infected rats / M. Schultzberg [et al.] // *J Neuroimmunol.* -1989. –Vol. 24.- P.105–112. Doi: 10.1016/0165-5728(89)90104-5
20. Effects of surgery and propofol-remifentanyl total intravenous anesthesia on cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation, Alzheimer's disease, and neuronal injury in humans: a cohort study / Pikwer A [et al.] // *J Neuroinflammation.* – 2017.- Vol.14, № 1. – P.193. doi: 10.1186/s12974-017-0950-2.
21. Feldman, G.J. Occludin: Structure, function and regulation / G.J. Feldman, J.M. Mullin, M.P. Ryan // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2005. - Vol.57. – P.883–917.
22. Feng-tao Ji. Propofol post-conditioning protects the blood brain barrier by decreasing matrix metalloproteinase-9 and aquaporin-4 expression and improves the neurobehavioral outcome in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion injury / Feng-tao Ji, Jian-Jun Liang, Ming-hui Cao // *Molecular medicine reports.* - 2015. DOI:10.3892/mmr.2015.3585
23. Glial and neuronal control of brain blood flow / D. Attwell [et al.] // *Nature* 2010. – Vol. 468. - P. 232–243.
24. Hamilton, N.B. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease / N.B. Hamilton, D. Attwell, C.N. Hall // *Front Neuroenergetics.* – 2010. - Vol. 2.
25. Hawkins, B.T. *The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease* / B.T. Hawkins, T.P. Davis // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – Vol. 57. – P.173–185.
26. Hervé, F. CNS delivery via adsorptive transcytosis / F. Hervé, N. Ghinea, J-M. // *Schermann AAPS J.* – 2008. –Vol.10, № 3/ - P.455–472.Doi.org/10.1208/s12248-008-9055-2.
27. Herz, J. Therapeutic antiviral T cells noncytopathically clear persistently infected microglia after conversion into antigen-presenting cells / J. Herz, K.R. Johnson, D.B. McGavern // *J Exp Med.* – 2015.- Vol.212. – P.1153–1169. Doi: 10.1084/jem.20142047
28. Hofer, H. Zur Morphologie der circumventrikulären organe des Zwischenhirne der Säugetiere / H.Hofer // *Verhandl.Deut Zool Ges.* – 1958.- Vol. 8.- P.202–251.
29. Hypoxia-inducible factor-1 α is involved in isoflurane-induced blood-brain barrier disruption in aged rats model of POCD / Y. Cao [et al.] // *Behav Brain Res.* – 2018. – Vol.339. – P.39-46. Doi: 10.1016/j.bbr.2017.09.004.
30. Inflammatory regulation of ATP binding cassette efflux transporter expression and function in microglia / C.J. Gibson [et al.] // *Pharmacol Exp Ther.* – 2012. - Vol. 343, № 3. – P.650-660.
31. Insights from an integrated physiologically based pharmacokinetic model for brain penetration / P.E. Trapa [et al.] // *J Pharm Sci.* – 2016. – Vol.105. № 2. – P.965–971. Doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.005.
32. Itoh, Y. Control of brain capillary blood flow / Y. Itoh, N.Suzuki // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 2012. – Vol. 32. – P.1167–1176.
33. Kang, S.S. Lymphocytic choriomeningitis infection of the central nervous system / S.S. Kang, D.B. McGavern // *Front Biosci.* – 2008.- Vol.13. – P.4529–4543. Doi: 10.2741/3021
34. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes / I.Guijarro-Muñoz [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2014. – Vol.289. – P.2457– 2468.

35. Malara, N. *Blood-Brain Barrier Breakdown by Combined Detection of Circulating Tumor and Endothelial Cells in Liquid Biopsy* / N. Malara, G. Donato. - 2018. DOI: 10.5772/intechopen.80594.
36. Montagne, A. *Alzheimer's disease: A matter of blood-brain barrier dysfunction?* / A. Montagne, Z. Zhao, B.V. Zlokovic // *J Exp Med.* – 2017. – Vol.214, № 11. - P.3151-3169. Doi: 10.1084/jem.20171406.
37. Muoio, V. *The neurovascular unit – concept review* / V. Muoio, P. B. Persson, M. M. Sendeski // *Acta Physiol.* – 2014. – Vol. 210. P. 790–798.
38. Nakagawa, S. *Infection of human pericytes by HIV-1 disrupts the integrity of the blood-brain barrier* / S. Nakagawa, V. Castro, M.Toborek // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – Vol.16. – P.2950–2957.
39. *Neurovascular Unit: Basic and Clinical Imaging with Emphasis on Advantages of Ferumoxytol* // J. Prola Netto [et al.] // *Neurosurgery.*- 2018.- Vol. 82, № 6. - P.770–780.
40. Olson, L.E. *PDGFR β signaling regulates mural cell plasticity and inhibits fat development* / L.E. Olson, P.Soriano // *Dev. Cell.* – 2011. – Vol. 20. – P.815–826.
41. *Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging* / R.D. Bell [et al.] // *Neuron.* – 2010. – Vol.68. – P.409–427.
42. *Plasma microparticles in Alzheimer's disease: The role of vascular dysfunction* / S. Hosseinzadeh [et al.] // *Metab Brain Dis.* – 2018.-Vol.33, №1. – P. 293-299. Doi: 10.1007/s11011-017-0149-3.
43. *Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning* / I.B. Hovens [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2014. Vol.38. – P.202-210. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.002.
44. Price, L. *Blood–Brain Barrier Pathophysiology following Traumatic Brain Injury* / L.Price, C. Wilson, G. Grant // *Translational Research in Traumatic Brain Injury.* – 2016.- ISBN-13: 978-1-4665-8491-4
45. *Recent advancements in liposomes targeting strategies to cross blood-brain barrier (BBB) for the treatment of Alzheimer's disease* / M. Agrawal [et al.] – *J. Control Release.* – 2017. – Vol.260. – P.61-77. Doi: 10.1016/j.jconrel.2017.05.019.
46. Restin T. *Sevoflurane protects rat brain endothelial barrier structure and function after hypoxia-reoxygenation injury* / T. Restin, M. Schläpfer // *PLoS ONE* 12. – 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0184973
47. *Role of vasodilator stimulated phosphoprotein in VEGF induced blood-brain barrier permeability in endothelial cell monolayers* / B. Davis [et al.] // *Int J Dev Neurosci.* – 2010. – Vol.28, № 6. – P.423-428.
48. Rosenstein, J.M. *VEGF in the nervous system* / J.M. Rosenstein, J.M. Krum, C. Ruhrberg // *Organogenesis.* – 2010. – Vol. 6, № 2. – P.107-114.
49. Schinkel, A.H. *P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier* / A.H. Schinkel // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1999. – Vol. 36. - P.179–194.
50. *Structure and function of the blood-brain barrier* / N. J. Abbott // *Neurobiol.* – 2010. – Vol. 37. – P.13–25. Doi. 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
51. *The blood brain barrier-regulation of fatty acid and drug transport* / S. Dalvi [et al.] // In: Heinbockel T, editor. *Neurochemistry.* - Chap. 1. - Rijeka: IntechOpen; 2014. <https://doi.org/10.5772/57604>.
52. *The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches* // E.Ramos-Fernández [et al.] // *Molecular Membrane Biology.* - 2014.
53. *The need for mathematical modelling of spatial drug distribution within the brain* / Esmée Vendel [et al.] // *Fluids and Barriers of the CNS.* – 2019. – Vol. 16, №12.
54. *Tight junction proteins* / L. Gonzalez-Mariscal [et al.] // *Prog Biophys Mol Biol.* – Vol. 2003. – Vol.81. – P.1–44.

55. Transporters at CNS Barrier Sites: Obstacles or Opportunities for Drug Delivery? / L. Sanchez-Covarrubias [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2014. – Vol. 20, № 10. – P.1422–1449.
56. Urquhart, B.L. Blood–brain barrier transporters and response to CNS-active drugs/ B.L. Urquhart, R.B. Kim // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65, № 11. – P.1063. Doi.org/10.1007/s00228-009-0714-8.
57. Vagal nerve stimulation decreases blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury // Lopez N.E. [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2012. – Vol. 72, № 6. – P.1562-1566.
58. Victor, M. Pulgar Transcytosis to Cross the Blood Brain Barrier / Victor, M. // *New Advancements and Challenges Front. Neurosci.* – 2019. Doi.org/10.3389/fnins.2018.01019
59. William, M. P. Drug transport across the blood–brain barrier / M. P. William // *J. Cereb Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol.32, № 11ю –P. 1959–1972. doi: 10.1038/jcbfm.2012.126
60. Winkler, E.A. Central nervous system pericytes in health and disease / E.A. Winkler, R.D.Bell, B.V. Zlokovic // *Nat. Neurosci.* – 2011. – Vol. 14. – P.1398–1405.
61. Zlokovic, B.V. The blood–brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders / B.V Zlokovic // *Neuron.* – 2008. – Vol. 57. P. 178–201.

Использованная литература к разделу III

1. Анализ эффективности применения мелатонина в качестве препарата для премедикации в сравнении с пероральным приемом мидазолама [Текст]/ В.М. Женило [и др.] // *Вестник интенсивной терапии.* – 2011.– №5.– С.74-76.
2. Анисимов, В. Н. Антиоксидантная роль эпиталамина и мелатонина [Текст]/ В.Н.Анисимов, А.В.Арутюнов, В.Х. Хавинсон // «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». – СПб: Наука, 1996. – С. 15.
3. Арушанян, Э.Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин и деятельность сердечно-сосудистой системы. Сообщение 2. Влияние мелатонина на сердечную деятельность в норме и при патологии [Текст] / Э.Б. Арушанян, Э.В.Бейер// *Медицинский вестник Северного Кавказа.*– 2011.– №2. –С.90 - 95.
4. Ассоциации концентраций цитокинов, катехоламинов и серотонина сыворотки периферической крови и гемодинамика в системе эпидуральных вен у пациентов с вертеброгенными пояснично-крестцовыми радикулопатиями [Текст] / М.В.Горячева [и др.] // *Аллергология и иммунология.*–2015.– Т. 15 – №3. – С.299.
5. Беляков, В.И. Влияние препарата «Мелаксен» на поведенческий статус крыс, подвергающихся воздействию измененного фотопериода[Текст] / В.И.Беляков, Д.С. Громова // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2012. – Т.14. – №1. – С.200.
6. Березова, Д.Т. Коррекция мелатонином патологических десинхронозов у студентов-медиков [Текст] / Д.Т. Березова, Л.Т. Урумова, Ф.С. Датиева // *Владикавказский медико-биологический вестник.* – 2015. – Т.XXI, Вып.4 (34). – С.7-12.
7. Брин, В.Б. Антиоксидантная активность мелатонина в условиях экспериментального отравления тяжелыми металлами [Текст] / В.Б. Брин, А.К. Митцеев, К.Г. Митцеев // *Владикавказский медико-биологический вестник.* – 2015. – Т. XXI, Вып.4 (34). – С. 12-16.
8. Бурлуцкий, А.П. Опухоли шишковидной железы [Текст] / А.П.Бурлуцкий. – М.: Медгиз, 1962. – 168 с.
9. BIS мониторинг в контроле глубины анестезии у детей при операциях средней продолжительности [Текст] / М.Ф. Ермаченко [и др.]. // *Актуальные вопросы интенсивной терапии.* – 2007. – №22. – С.22-24.

10. Ващенко, В.Г. Мониторинг вызванных потенциалов и BIS -индекса в абдоминальной хирургии [Текст] / В.Г.Ващенко, В.М.Женило, М.В. Женило // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – №5. – С.14.
11. Влияние Мелаксена (мелатонина) на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных с сердечно-сосудистой патологией в период магнитных бурь [Текст] / А.В. Смирнова [и др.]. //1 Всероссийский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. –Владикавказ, 2008. – С. 126-127.
12. Влияние мелатонина на энергообеспеченность тканей в динамике экспериментального травматического шока [Текст] / И.В. Егоров [и др.]. // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 1998. – №1. – С. 29-31.
13. Гологорский, В. А. Проблема седации в интенсивной терапии [Текст] / В.А. Гологорский // Вестник интенсивной терапии (приложение). – 1998. – С.7-13.
14. Дейнего, В.Н. Гигиена труда врачей хирургов. Современные проблемы [Текст]/ В.Н. Дейнего, В.А. Капцов // Профилактическая и клиническая медицина. –2014. – №1. – С.26-28.
15. Демещенко, В.А. Нозокомиальная пневмония у пациентов с абдоминальным сепсисом: факторы риска и пути профилактики [Текст] / В.А.Демещенко, В.А.Багин, В.А. Руднов// Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С.52.
16. Джериева, И.С. Оксидативный стресс и секреция мелатонина [Текст] / И.С.Джериева, Н.И.Волкова, А.Л. Зиборов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №6. – С.67-68.
17. Джериева, И.С. Мелатонин как регулятор метаболических процессов [Текст]/ И.С.Джериева, Н.И.Волкова, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2012. – Т.90, № 10. – С.31-33.
18. Егоров, И.В. Влияние мелатонина на состояние тканевого метаболизма при гиповолемическом шоке [Текст]: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», 14.00.16 «Патологическая физиология»/ Егоров Илья Владимирович. – Кемерово, 1999. – 22 с.
19. Егоров, И.В. Влияние мелатонина на активность антиоксидантной системы и процессы перекисного окисления липидов при травматическом шоке [Текст]/ И.В.Егоров, В.Д. Слепушкин// Вестник интенсивной терапии. – 1999. – №2. – С.24-26.
20. Ермоленко, К.С. Секреция мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста [Текст] / К.С.Ермоленко, М.Л.Максимова, В.Г. Кукес // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т.4, №2. – С. 67-68.
21. Заболотских, И.Б. Седация в интенсивной терапии [Текст] / И.Б.Заболотских, Е.В. Песняк. – Петрозаводск: ООО «ИнтелТек», 2007. – 80 с.
22. Захарчук, А.И. Мелатонин и геронтологические аспекты сезонной структуры циркадианных ритмов неспецифического иммунитета [Текст] / А.И.Захарчук, Л.Л. Кадельник // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т.15, №1-4. – С. 67-69.
23. Изменение уринарной концентрации метаболита мелатонина при применении противозипептических средств [Текст] / О.М. Олейникова [и др.]// Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т.16, №3. – №1-33.
24. Карев, Л.М. Биспектральный анализ ЭЭГ в анестезиологии [Текст] / Л.М.Карев, А.Ф.Лопатин, П.Н. Старухин // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2004. – №4. – С.80.
25. Келли, С.Д. Мониторинг состояния сознания при проведении анестезии и седации (Руководство для врачей по использованию технологии биспектрального индекса) [Текст] / С.Д. Келли.–М.: Изд-во Aspect, 2009. – 141 с.

26. Ковальзон, В. М. Мелатонин без чудес [Текст] / В.М. Ковальзон // Природа. – 2004. – №2. – С.12-19.
27. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутречерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016.- 40 с.
28. Концентрация 6-гидроксимелатонина-сульфата (6-COMT) и активность антиоксидантной системы [Текст] / И.С.Джериева[и др.]// Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. –Т.16, №2. – С.53-55.
29. Концентрация 6-гидроксимелатонин-сульфата (6-COMT) и параметры окислительного стресса [Текст] / Джериева И.С [и др.]// Здоровье и образование в XXI веке.- 2014.- Т.16.-№2.- С.31-33.
30. Кортюева, Р.А. Влияние гипнотиков на глубину седации по данным BIS – спектрального анализа и кислородный баланс у критических больных[Текст]: автореф. дис.кандидата медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология»/ Кортюева Рашида Алихановна. – Ростов-на-Дону, 2012. – 24 с.
31. Курганова, Ю.М. Роль мелатонина в терапии хронической боли в спине [Текст] / Ю.М.Курганова, А.Б. Данилов // Российский журнал боли. – 2017. – №1. – С.40-41.
32. Ларионов, Л.П. Влияние мелатонина на биологические ритмы чувствительности мышей к термическому раздражению в различные периоды суток [Текст] / Л.П. Ларионов, Г. Ф. Филлипова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т.16, №3. – С.54-56.
33. Левин, Я.И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга [Текст] / Я. И.Левин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, № 26. – С. 1732-1734.
34. Мелатонин и его роль в нейроиммуноэндокринных механизмах формирования полиморбидности при метаболическом синдроме, ассоциированном с климаксом [Текст] / Н.М.Позднякова [и др.]// Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т.16,№1.–С.13-15.
35. Мелатонин и ритм функций почек [Текст] / В.П. Пишак [и др.]// Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т.15, №1-4. – С.5-7.
36. Мерденова, Л.А. Мелатонин-межклеточный нейроэндокринный регулятор жизнедеятельности организма [Текст] / Л.А. Мерденова, З.Ю. Созаева, Л.Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 8, Вып.14. – С. 34-40.
37. Место BIS-мониторинга в современной анестезиологии [Текст] / В.В. Мясникова [и др.]// Вестник интенсивной терапии. – 2016. – Приложение 1. - С. 42-45.
38. Милин, Р. Загадки эпифиза [Текст] / Милин Р. - М.: Изд-во «Знание». 1974.- С. 200-213.
39. Михайлис, А.А. Хронобиологические аспекты сосудистых катастроф и возможные пути их профилактики [Текст] / А.А. Михайлис, Ю.К. Костоглодов // ЗдоровьеиобразованиевXXIвеке. – 2016. –Т. 18, №1. – С.277-283.
40. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст]/В.Д. Слепушкин [и др.]. – Владикавказ-Ростов-на-Дону-Назрань, 2014. – 202 с.
41. Недбитова, Р.А. Современное состояние проблемы седативной терапии и ее мониторинг в отделении реанимации у детей [Текст] / Р.А. Недбитова // Новости анестезиологии и реанимацию. – 2009. – №3. – С.3-18.
42. Овечкин, А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии [Текст] / А.М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 1. – С.21-26.

43. Оптимизация анестезиологического обеспечения экстренных хирургических вмешательств с позиции хронофизиологии [Текст] / И.С. Абазова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – Приложение 2. – С.5-6.
44. Осканова, М.Ю. Пути оптимизации седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, с позиций хронофизиологии [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / М. Ю. Осканова. – Санкт-Петербург, 2017. – 30 с.
45. Политов, М.Е. Послеоперационные когнитивные нарушения [Текст] / М.Е. Политов // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – №4. – С.3-15.
46. Потиевская, В.И. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клинические рекомендации ФАР [Текст] / В.И. Потиевская, И.Е. Гридчик, А.И. Грицан // Анестезиология-реаниматология / под ред. И.Б. Заболотских, И.Е. Шифман. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016. – С.833-858.
47. Пригородов, М. В. Механизмы формирования послеоперационных осложнений. Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов [Текст] / М.В. Пригородов, Д.В. Садчиков, А.М. Вирста // XIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы докладов. – С.-Петербург, 2012. – С.99.
48. Пригородов, М.В. Взаимосвязь кислородно-энергетического обмена циркадианных ритмов с интраоперационными осложнениями [Текст] / М.В. Пригородов, Д.В. Садчиков, А. М. Вирста // XIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы докладов. – С.-Петербург, 2012. – С. 99-100.
49. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных [Текст] / А.П. Симоненков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №1. – С.53-57
50. Применение серотонина адипината для улучшения оксигенирующей функции легких у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [Текст] / А.П. Симоненков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №2. – С.64-66.
51. Применение серотонина адипината у больных кардиохирургического профиля с «вторичным» СОПЛ/ОРДС [Текст] / Н.А. Карпун [и др.] // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2006. – №1. – С.61-62.
52. Прум, И.А. Роль эпифиза в патогенезе нарушений водно-солевого равновесия при хронической недостаточности кровообращения в эксперименте [Текст]: автореф. дис. канд. биол. наук / И.А.Прум. – Томск, 1985. – 16 с.
53. Роль циркадных биоритмов в оценке состояния больных и эффективности лечения [Текст] / В.Г. Пашинский [и др.] // XVIII Всесоюзный съезд терапевтов: тезисы докладов. – М., 1981. – С. 86-88.
54. Сафонова, О.А. Влияние мелатонина на содержание диеновых конъюгатов и активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации [Текст] / О.А. Сафонова, М.М. Свиридов, Т. Н. Попова // 1 Всероссийский съезд по хронобиологии и хрономедицине: материалы съезда. – Владикавказ, 2008. – С. 125-127.
55. Сепиашвили, Р.И. Физиология иммунной системы [Текст] / Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2015. – 352 с.
56. Слепушкин, В. Д. Освещенность и седация больных в ОРИТ. Роль мелатонина [Текст] / В.Д. Слепушкин // X1 съезда анестезиологов и реаниматологов РФ: сборник материалов. – С.-Петербург, 2008. – С.662.
57. Слепушкин, В.Д. Эпифиз и адаптация организма [Текст] / В.Д. Слепушкин, В.Г. Пашинский. – Томск: Издательство Томского университета, 1982. – 210 с.
58. Созоева, З.Ю. Опыт применения препарата мелатонина в лечении подростков с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [Текст] / З.Ю. Созоева, Ф.С.

- Дзедисова, Ф.В. Базрова // *Владикавказский медико-биологический вестник*. – 2015. – Т. XXI, Вып. 4(34). – С. 23-27.
59. Соотношение концентрации 6-гидроксимелатонин-сульфата (6-COMT) в моче и психозмоционального статуса [Текст] / И.С. Джериева [и др.]. // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2014. – Т. 16, №3. – С. 43-44.
60. Степанчук, В.В. Иммунизационный стресс и хроноритмы гуморального иммунитета у крыс [Текст] / В.В. Степанчук // *Здоровье и образование в XXI век*. – 2013. – Т. 15, №1-4. – С. 67-69.
61. Фролова, М. Ю. Серотонин сыворотки крови и тромбоцитов как маркер тяжести тревожно-депрессивных расстройств у ликвидаторов аварии на ЧАЭС [Текст] / М.Ю. Фролова, Е.В. Бутырина // *Многопрофильная клиника XXI века: передовые медицинские технологии: материалы Междунар. научно-практич. конференции*. – С.-Петербург, 2011. – С. 210.
62. Хелимский, А. М. Эпифиз [Текст] / А.М. Хелимский. – М.: Медицина, 1969. – 183 с.
63. Хоменко, В.Г. Мелатонин-как продукт шишковидной железы в регуляции физиологических функций организма [Текст] / В.Г. Хоменко // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2013. – Т. 15, №1-4. – С. 21-23.
64. Хронобиология инсульта в Екатеринбургe [Текст] / О.С. Стародубцева [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2016. – №10 (143). – С. 59-61.
65. Цориев, Г.В. Нейроэндокринные механизмы формирования послеоперационной боли в хронобиологическом аспекте [Текст] / Г.В. Цориев // *Вестник интенсивной терапии*. – 2016. – Приложение 1. – С. 179-182.
66. Чазов, Е.И. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции [Текст] / Е.И. Чазов, В.А. Исаченков. – М.: Издательство «Наука», 1974. – 238 с.
67. Шумко, Н.Н. Коррекция экзогенным мелатонином нарушений функций почек, вызванных иммобилизационным стрессом [Текст] / Н.Н. Шумко // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2013. – Т. 15, №1-4. – С. 17-19.
68. Эпифиз, иммунитет и рак [Текст] / В. Д. Слепушкин [и др.]. – Томск: Издательство Томского университета, 1990. – 147 с.
69. «Inadarkplace, we find ourselves»: light intensity in critical care units [letter] [Text] / H. J. Durrington [et. al.] // *Intensive Care Med. Exp.* – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 9.
70. A comparison of the ability of the EEGo and BIS monitors to assess emergence following neurosurgery [Text] / R.J. Pauls [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 56, Is. 5. – P. 366-373.
71. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients? [Text] / M. G. Ibrahim [et al.] // *Crit. Care Resusc.* – 2006. – Vol. 8. – P. 187-191.
72. A light/dark cycle in the NICU accelerates body weight gain and shortens time to discharge in preterm infants [Text] / S. Vásquez-Ruiz [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol. 90. – P. 535-540.
73. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit [Text] / N.S. Freedman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. P. 451-457.
74. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients [Text] / K. Olofsson [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2004. – Vol. 48. – P. 679-684.
75. Absalom, A.R. Effects of the auditory stimuli of an auditory evoked potential system on levels of consciousness and on the bispectral index [Text] / A.R. Absalom, N. Sutcliffe, G.N. Kenny // *Brit. J. Anaesthesiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 778-780.

76. Arendt, J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology [Text] / J. Arendt // *Rev. Reprod.* – 1998. – Vol.3. – P. 13–22.
77. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock [Text] / D.Brealey[et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol.360. – P.219–223.
78. Bellapart, J. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill [Text] / J.Bellapart, R. Boots // *Br. J.Anaesth.* – 2012. – Vol.108, № 4. – P.572-580.
79. Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation [Text] / G. L.Weinhouse[et al.]// *Crit. Care.* – 2009. – Vol.13. – P.234.
80. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients [Text] / M. Umbrello[et al.]// *J. Crit. Care.* – 2012. – Vol.27, № 6. – P. 662-672.
81. BIS as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children [Text] / K.S. Powers[et al.] // *Pediatrics.* – 2005. –Vol.115. – P.1666-1674.
82. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline [Text] / M.T. Chan[et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2013. –Vol.25. – P.33–42.
83. Blacher, R.S. “Minor” psychological hazards of critical care [Text] / R.S. Blacher // *Crit. Care Med.* – 1980. – Vol.8. – P.365-366.
84. Bourne, R.S. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial [Electronic resource] / R.S. Bourne, G.H. Mills, C. Minelli // *Crit. Care.* – 2008. –Vol.12. – R52. – Access mode: <https://doi.org/10.1186/cc6871>.
85. Bourne, R.S. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient [Text] / R.S.Bourne, G. H.Mills // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol.32, № 3. – P. 371-379.
86. Broussard, J.L. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity [Text] / J.L.Broussard, E. Van Cauter // *Curr.Opin.Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2016. – Vol.23.– P. 353-359.
87. Chen, Y. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intrauterine fetal death and growth retardation in mice [Text] / Y.Chen, D.X.Xu, J.P.Wang. // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol.40. – P. 40-47.
88. Chronobiology of sepsis. 1. Relationship between sepsis course and urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin [Text] / C.Acuna Fernandez [et al.]// *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2017. –Vol.34. – P.317.
89. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing [Electronic resource] / N. P.Hoyle [et al.]// *Sci. Transl. Med.* – 2017. –Vol.9, Is.415.– Access mode: .
90. Circadian clock NAD⁺ cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice [Text] / C.B.Peeck [et al.]// *Science.* – 2013. – Vol.342.Doi: 10.1126/science.1243417.
91. Circadian rhythms in gastrointestinal health and diseases [Text] / F. Bishehsari[et al.]// *Gastroenterology.* – 2016.– Vol.151. – E. 1-5. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.036.
92. Circadian rhythms: from basic mechanisms to the intensive care unit [Text] / M.C. Chan [et al.]// *Crit. Care Med.* – 2012. –Vol.40. – P.246-253.
93. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine / H. McKenna [et al.]// *Critical Care.*– 2018. –Vol.22. –P. 124.Doi: 10.1186/s13054-018-2041-x.
94. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients [Text] /E.Celis-Rodriguez [et al.] // *Med. Int.* – 2013. – Vol.37, № 8. – P. 519-574.
95. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit [Text] / J.Barr [et al.]// *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol.41, № 1. – P. 263-306.

96. Combined effects of shift work and life-style on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness [Text] / M. Härmä[et al.]// *Scand. J. Work Environ. Health.* – 1998. –Vol.24. – P.300-307.
97. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept [Text] / J.L.Vincent [et al.]// *Intensive Care Med.* – 2016. –Vol.42, № 6. – P.962-971.
98. Comparative evaluation of Narcotrend, BIS, and classical EEG variables during induction and maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia [Text] / G.N. Schmidt [et al.]// *Anesth. Analg.* – 2004. –Vol.98. – P.1346-1353.
99. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient [Text] / M. Cigada[et al.] // *J. Crit. Care.* – 2008. – Vol.23, № 3. – P.349-353.
100. Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy[Text] / T. Miyazaki [et al.] // *Surgery.* – 2003. – Vol.133. – P. 662-668.
101. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients [Text] / E. B.Milbrandt[et al.]// *Crit. CareMed.*– 2004. –Vol.32. –P. 955-962.
102. Dallmann, R. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications [Text] / R.Dallmann, S. A.Brown, F. Gachon // *Annu. Rev.Pharmacol.Toxicol.* – 2014. – Vol.54. – P. 339-361.
103. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population [Text] / M. A.Pisani[et al.]// *Am. J.Respir. Crit. Care Med.*– 2009. –Vol.180. – P. 1092-1097.
104. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erbalpha antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study [Text] / D.Montaigne [et al.]// *Lancet.* – 2017. –Vol.391. – P. 59-69.
105. DELIRIA-J Group: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial [Text] / K.Hatta[et al.]// *JAMA Psychiatry.* – 2014. –Vol.71. – P. 397-403.
106. Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of a weaning trial [Text] / A. M.Dessap[et al.]// *Chest.* – 2015. –Vol.148. – P. 1231-1241.
107. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit [Text] / E.W.Ely [et al.] // *JAMA.* – 2004. –Vol.291. – P.1753-1762.
108. Depth of consciousness by non anaesthesiologist in a childrens hospital [Text] / D.Motas[et al.]// *Paediatr. Anaesth.* – 2004. –Vol.14. – P.256-260.
109. Desflurane vs. propofol for postoperative sedation in ICU [Text] / A.Meiser[et al.]// *Eur.J. Anatsthesiol.* – 2000. – Suppl.20. – P.5-6.
110. Devlin, J. W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults [Text] / J. W. Devlin // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2008. –Vol.14, № 4. –P. 403-407.
111. Does using BIS during craniotomy affect the quality of recovery [Text] / N. Botzug[et al.]// *J. Neurosurg. Anesth.* – 2006. – Vol.18. – P.1-4.
112. Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: a randomised controlled trial [Text] / K. S.Simons [et al.]// *Lancet Respir. Med.* –2016. –Vol.4. – P. 194-202.
113. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival [Text] / F.Balzer[et al.]// *Crit. Care.* – 2015. –Vol.19. – P. 197.
114. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients [Text] / Y.Shehabi[et al.]// *Am. J.Respir. Crit. Care Med.* – 2012.–Vol.186, № 8. – P. 724-731.
115. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study [Text] / L. M.Tanaka [et al.] // *Crit. Care.* – 2014. – Vol.18, № 4. – R156. doi: 10.1186/cc13995.

116. Eckle, T. Delirium - a dysfunctional circadian rhythm [Text] / T. Eckle // *Int. J. Anesth. Res.* –2016. – Vol.4. – P. 1–3.
117. Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial [Text] / M. Nishikimi[et al.]// *Critical Care Medicine.* –2018. –Vol. 46, №7. –P. 1099- 1105.
118. Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial [Text] / H. N.Vijayakumar[et al.]// *Indian J. Anaesth.* – 2016. –Vol.60. – P. 814-820.
119. Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis [Text] / M.Takahiro [et al.]// *Europ. J. Anaesthesiol.* – 2015. –Vol.32, № 12. – P.862-871.
120. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study / E. Kondili[et al.]// *Intensive Care Med.* – 2012. –Vol.38. – P. 1640-1646.
121. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cell [Text] / J.Born [et al.]// *J. Immunol.* – 1997. –Vol.158. – P. 4454-4464.
122. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial [Text] / T.D.Girard [et al.]// *Lancet.* –2008. –Vol.371, № 9607. – P. 126-134.
123. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials[Text] / F. Yousal[et al.]// *Anesthesiology.* – 2010. –Vol.113, № 4. – P.968- 976.
124. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial [Text] / G.Mistraletti[et al.]// *Critical Care.* – 2019.–Vol.23. – P. 3.
125. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version [Text] / R.Baron [et al.]// *Ger. Med. Sci.* – 2015.–Vol.13. –Doc19.doi: 10.3205/000223.
126. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance [Text] / A.Carrillo-Vico[et al.]// *FASEB J.* – 2004. – № 3. – P.537-539.
127. Fifel, K. Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients / K. Fifel // *Mov.Disord.*– 2017. – Vol.32. – P.682-692.
128. Fitch, W. Monitoring the brain: old concepts, new techniques [Text] / W.Fitch // *European Society of Anaesthesiologists: Refresher Course Lectures.* –1994. – P.58-60.
129. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients [Text] / H. Svenningsen[et al.]// *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2013. – Vol.57, № 3. – P.288-293.
130. Frequency and clinical impact of preserved bispectral index activity during deep sedation in mechanical ventilation ICU patients [Text] / P. Trouiller[et al.]// *Intensive Care Med.* – 2009. – № 12. –P.2096-2014.
131. Galano, A. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites. AFMK and AMK [Text] / AGalano, D.X.Tan, R. J.Reiter // *J. Pineal Res.* – 2013. – Vol.54. – P. 245-257.
132. Gentamicin-induced ototoxicity and nephrotoxicity vary with circadian time of treatment and entail separate mechanisms [Text] / M. A.Blunston[et al.]// *Chronobiol. Int.* – 2015. –Vol.32. –P. 1223-1232.
133. Gitto, E. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates [Text] / E.Gitto, C.Romeo, R. J.Reiter // *J.Pediatr. Surg.* – 2004. –Vol.39. – P. 184-189.

134. Gotts, J.E. Sepsis: pathophysiology and clinical management [Text] / J.E.Gotts// *BMJ*. – 2016. – Vol.353. – i1585.doi: 10.1136/bmj.i1585.
135. Guerrero, J.M. Melatonin-immune system relationships [Text] / J.M.Guerrero, R.J. Reiter // *Curr. Top Med. Chem.* – 2002. – № 2. – P.167-179.
136. Halberg, F. Chronobiology [Text] / F. Halberg // *Ann. Rev. Physiol.* – 1969. – Vol.31. – P.675 – 725.
137. Herxheimer, A. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag [Text] / A Herxheimer, KJ Petrie. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – № 1. – CD001520.doi: 10.1002/14651858.CD001520.
138. Holzman, D.C. What's in a color? The unique human health effects of blue light [Text] / D. C.Holzman// *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol.118. – A22-27.doi:10.1289/ehp.118-a22.
139. Hoyt, J. W. A new day is coming: Sedation issues in critical care [Text] / J. W. Hoyt// *Care Med.* – 1999. – Vol.27, № 11. – P.2584.
140. Immunoregulatory actions of melatonin and zinc during chronic Trypanosomacruzi infection [Text] / V. Brazao[et al.]// *J. Pineal Res.* – 2015. – Vol.58: – P. 210-218.doi: 10.1111/JPI.12207.
141. Impact of sedation on cognitive function in mechanically ventilated patients [Text] / J.Porhomayon[et al.]// *Lung.* – 2016. – Vol.194, № 1. – P. 43-52.
142. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedation critically ill patients with severe sepsis [Text] / G.Mundigler[et al.]// *Critical Care Med.* – 2002. – Vol.30, № 3. – P.536-541.
143. Implementation of the Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines and promoting patient mobility to prevent post-intensive care syndrome [Text] / J. E.Davidson [et al.]// *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol.41. – S. 136-345.
144. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin [Text] / D. Garfinkel[et al.]// *Lancet.* – 1995. – Vol.346. – P. 541-544.
145. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients [Text] / B.Bily[et al.]// *Anesteziol. Intenzivni Med.* – 2015. – Vol.26. – P. 319-327.
146. Inouye, S.K. Delirium in older persons [Text] / S.K. Inouye // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354. – P. 1157-1165.
147. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation [Text] / S. Nseir[et al.]// *Crit. Care.* – 2010. – Vol.14, № 2. – R30.doi:10.1186/cc8907.
148. Intrinsic period and light intensity determine the phase relationship between melatonin and sleep in humans [Text] / K. P. Wright Jr. [et al.]// *J. Biol. Rhythm.* – 2005. – Vol.20. – P. 168-177.
149. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patient & [Text] / D.Frenzel [et al.]// *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 178-183.
150. Kennaway, D.J. Pitfalls in saliva melatonin measurement [Text] / D.J.Kennaway, M.D. Salked// *ChronobiologyIntern.* – 2017. – Vol.34, № 3. – P.297-299.
151. Ketamin and pentobarbital administered at day or night differentially affect the circadian rhythms of pineal melatonin [Text] / T.Mihara[et al.] // *Europ.J.Anaesthesiol.* – 2012. – Vol.291, Suppl.501.– P.114.
152. Ko, C.H. Molecular components of the mammalian circadian clock [Text] / C. H.Ko, J. S.Takahashi // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol.15, № 2. – R271-277.
153. Kuch, K. Anxiety disorder and the ICU [Text] / K. Kuch // *Clin. Intens. Care.* – 1990. – Vol.1, № 1. – P.7-11.
154. Kushnir, O.Y. The effect of melatonin on antioxidant system during diabetes mellitus [Text] / O.Y.Kushnir, N. Yaremii // *Здоровьеиобразование XXI веке.* – 2013. – T.15, №1-4.– C. 131-133.

155. Lamia, K.A. *Ticking time bombs: connections between circadian clocks and cancer*[Text] / K. A. Lamia// *F1000Res.* – 2017. – Vol.6. – P. 1910.doi: 10.12688/f1000research.11770.1.
156. Lennart, W. *Clinical importance of melatonin*[Text] / “The pineal gland”/ W. Lennart// *Europ. Pineal Study Group: proc. 1 Colloq.* – Netherlands, 1978. – P.539-547.
157. Lerch, C. *Sedation and analgesia* [Text] / C.Lerch, G.R. Park // *Brit. Med. Bull.* – 1999. – Vol.55, № 1. – P.76-95.
158. *Light suppresses melatonin secretion in humans*[Text] / A.J.Lewy[et al.] // *Science.* – 1980. –Vol.210. – P. 1267-1269.
159. Lloid-Thomas, A. *Pain treatment and sedation after surgery in children*[Text] / A.Lloid-Thomas // *European Society of Anaesthesiologists: Refresher Course Lectures.*– 1994. – P.87-88.
160. Lobo, F. *Propofol and remifentanil effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery* [Text] / F. Lobo, A. Beiras // *J. Neurosurg. Anesth.* – 2007. – Vol.19. – P.183-189.
161. Longo, V.D. *Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan* [Text] / V. D.Longo, S.Panda // *Cell.Metab.* – 2016. –Vol.23. – P. 1048-1059.
162. *Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients* [Text] / P.Pandharipande[et al.]// *Anesthesiology.* – 2006. –Vol.104. – P. 21-26.
163. *Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines* [Text] / F.Benedetti [et al.]// *Int. Clin. Psychopharmacol.* –2004. – Vol.19. – P. 311-317.
164. *Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock* [Text] / L. B.Holst [et al.]// *N. Engl. J. Med.* – 2014. –Vol.371. – P. 1381-1391.
165. Maestroni, G. J. *The immunoregulatory role of melatonin* [Text] / G. J.Maestroni, A. Conti // *Neuro Endocrinology Letters.* – 1987. –Vol.9, № 5. – P.285.
166. *Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms* [Text] / G. T.van der Horst [et al.]// *Nature.* – 1999. –Vol.398. – P. 627-630.
167. Manberg, P. *What about the BIS?* [Text] / P.Manberg// *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2000.– Suppl. 18. – P.82-84.
168. Marik, P.E. *Feeding critically ill patients the right “whey”: thinking outside of the box. A personal view* [Text] / P. E.Marik // *Ann. Intensive Care.* – 2015. –Vol.5. P.51.
169. Martorano P. *BIS and spectral entropy in neuroanesthesia* [Text] / P. Martorano, G. Falzetti, P.Pelaia // *J. Neurosurg. Anesth.* – 2006. – Vol.18. – P.205-210.
170. *Measurement of serum melatonin in intensive care unit patients: Changes in traumatic brain injury, trauma, and medical conditions* [Text] / M.A Seifman[et al.] // *Front. Neurol.* – 2014. –Vol.5. – P.237.
171. *Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats* [Text] / C. SWong[et al.]// *Neuroscience.* – 2014. – Vol.267. – P.147-156.
172. *Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers* [Text] / R. J.Reiter [et al.]// *J. PinealRes.* – 2016. –Vol.61. – P. 253-278.
173. *Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial* [Text] / T.Al-Aama[et al.]// *Int. J.Geriatr. Psychiatry* – 2011. –Vol.26. – P. 687-694.
174. *Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in under nourished pregnancy* [Text] / H. G.Richter [et al.]// *J. Pineal Res.* – 2009. –Vol.46. – P. 357-364.
175. *Melatonin is required for the circadian regulation of sleep* [Text] / A. V.Gandhi [et al.]// *Neuron.* – 2015. –Vol.85. – P. 1193-1199.

176. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta [Text] / R.Nagai [et al.]// *J. Pineal Res.* – 2008. –Vol.45. – P. 271-276.
177. Melatonin prevents abnormal mitochondrial dynamics resulting from the neurotoxicity of cadmium by blocking calcium-dependent translocation of Drp1 to the mitochondria [Text] / S. Xu [et al.]// *J. Pineal Res.* – 2016. – Vol.60. – P. 291–302.doi: 10.1111/JPI.12310.
178. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy [Text] / S.Liu [et al.]// *J. Pineal Res.* – 2015 – Vol.59. – P. 508-517.doi: 10.1111/JPI.12282.
179. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial [Text] / G.Mistraletti[et al.]// *Minerva Anestesiol.* – 2015. –Vol.81, № 2. – P. 1298-1310.
180. Mo, Y. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients [Text] / Y.Mo, C. E.Scheer, G. T.Abdallah. // *J. Intensive Care Med.* – 2016. –Vol.31. – P. 451-455.
181. Mohawk, J.A. Central and peripheral circadian clocks in mammals [Text] / J. A.Mohawk, C. B.Green, J. S.Takahashi. // *Annu. Rev.Neurosci.* – 2012. –Vol.35. – P. 445-462.
182. Nuttall, G.A. No difference exists in the alteration of circadian rhythm between patients with and without intensive care unit psychosis [Text] / G. A.Nuttall, M.Kumar, M. J.Murray // *Crit. Care Med.* –.1998. –Vol.26. – P. 1351-1355.
183. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes [Text] / F. L. Facco[et al.]// *Am. J. Obstet. Gynecol.* –2017. –Vol.217, № 4. – P. 447. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.066.
184. Oldham, M.A. Circadian rhythm disruption in the critically ill: an opportunity for improving outcomes [Text] / M. A.Oldham, H. B.Lee, P. H.Desan // *Crit. Care Med.* – 2016.– Vol.44. – P. 207-217.
185. Opal, S.M. Endotxin desynchronizes biological clocks [Text] / S.M. Opal // *Critical Care Med.* – 2010. –Vol.38, № 3. – P.977-978.
186. Optimizing sedation in patients with acute brain injury [Text] / M.Oddo[et al.]// *Crit. Care.* – 2016. –Vol.20, № 1. – P. 128.
187. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin [Text] / E. Gitto[et al.]// *J. Pineal Res.* – 2009. –Vol.46. – P. 128-139.
188. Pandharipande, P. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill [Text] / P.Pandharipande, E.W.Ely / *Crit. Care Clin.* – 2006. –Vol.22. –P. 313-327.
189. Pang, S.F. Diurnal activities of melatonin and N-acetylserotonin in the rat serum [Text] / S.F. Pang // *Fed. Proc.* – 1980. –Vol.39, № 3. – P.3784.
190. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit [Text] / A.Rotondi[et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.30. –P. 746-752.
191. Paul, T. Disturbance of circadian rhythms in analgosedated intensive care unit patients with and without craniocerebral injury[Text] / T.Paul, B.Lemmer // *Chronobiol. Int.* – 2007. –Vol.24. – P. 45-61.
192. Peyro, R. Circadian variability of invasive blood pressure in patients interned in a critical care unit [Text] / R.Peyro, R.C.Hermida, J.R. Fernandes // *Pap. It Meet.8th Int. Conf. Chronopharmacol. And Chronoter. and Amer. Assoc. Med. Chronobiol. And Chronoter Williamsburg Chronobiol. Int.* – 1999. –Vol.16, Suppl.1.– P.85.
193. Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients [Text] / G.Mistraletti [et al.]// *J. Pineal Res.* – 2010. –Vol.48, №2. – P. 142-147.
194. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults [Text] / K. E.Sprecher[et al.]// *Neurology.* –2017. –Vol.89. –P. 445-453.

195. Ramelet, A.S. Communication of sedation in the intensive care unit : is the real issue? [Text] / A.S. Ramelet // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol.38, № 8. – P.1748-1749.
196. Ramelton for the treatment of delirium in elderly patients: A consecutive case series study [Text] / A.Tsuda[et al.]// *Int. J. Psychiatry Med.* – 2014.–Vol..47.–P. 97-104.
197. Raviglione, M.C. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic [Text] / M. C.Raviglione, D. E. J.Snider, A.Kochi // *JAMA.* – 1995. – Vol.273. – P. 220-226.
198. Reade, M. C. Sedation and delirium in the intensive care unit [Text] / M. C.Reade, S.Finfer // *N. Engl. J. Med.* – 2014. –Vol.370. – P. 444-454.
199. Recovery from serotonin syndrome after the use of propofol / L.Alhamda[et al.]// *Europen. J. Anaesth.* – 2012. –Vol.291, Suppl. – P.137.
200. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness—crossing the quality chasm [Text] / E. E.Vasilevskis[et al.]// *Chest.* – 2010. –Vol.138, № 5. – P. 1224-1233.
201. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin [Text] / C.Rodriguez [et al.]// *J. Pineal Res.* – 2004. –Vol.36. – P. 1-9.
202. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial [Text] / R.Wanzuita[et al.]// *Crit. Care.* – 2012. –Vol.16, № 2. – R49. doi: 10.1186/cc11250.
203. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rat[Text] / S.Yamazaki [et al.]// *Science.* – 2000. –Vol.288.–P. 682-685.
204. Rosselot, A.E. Rhythm and bugs: circadian clocks, gut microbiota, and enteric infections [Text] / A. E.Rosselot, C. I.Hong, S. R.Moore // *Curr.Opin.Gastroenterol.* – 2016. –Vol.32. – P. 7-11.
205. Sanchez-barcelo, E.J. Clinical uses of melatonin in pediatrics [Text] / E. J.Sanchez-barcelo, M. D.Mediavilla, R. J.Reiter // *Int. J.Pediatr.* – 2011. –892624. doi: 10.1155/2011/8982624.
206. Schenkman, K.A. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy [Text]/ K. A.Schenkman, S. Yan // *Crit. Care Med.* – 2000. –Vol.28. –P.172-177.
207. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation [Text] / J.Martin [et al.]// *IntensiveCareMed.* – 2006. –Vol.32, № 8. – P. 1137-1142.
208. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index[Text] / M.L. Reis [et al.]// *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2002. –Vol.19. – P.18-22.
209. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients [Text] / Y.Shehabi[et al.]//*Crit. Care Med.* – 2010. –Vol.38. – P. 2311-2318.
210. Selective melatonin MT2 receptor ligands relieve neuropatic pain through modulation of brainstem descending antinociceptive pathways [Text] / M. Lopez-Canul[et al.]// *Pain.* – 2015. –Vol.156, № 2. – P.305-317.
211. Shah, F.A. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome - time to wake up [Text] / F.A. Shah, T. D. Girard, S. Yende // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2017. –Vol. 23, № 1. – P. 45-51.
212. Shapiro, B.A. Bispectral index: Better information for sedation in the intensive care unit? [Text] / B.A. Shapiro // *Crit. Care Med.* – 1999. –Vol.27. – P.1663-1664.
213. Sigl, J.C. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram [Text] / J.C.Sigl, N.G. Chamoun // *Journal of Clinical Monitoring.* – 1994. –Vol.10, № 3. –P. 392-404.

214. *Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association [Text] / M. P. St-Onge[et al.]// Circulation. –2016. –Vol.134. – e367–386. doi: 10.1161/cir.0000000000000444.*
215. *Sleep-wake cycle disturbances in elderly acute general medical inpatients: longitudinal relationship to delirium and dementia [Text] / J. M.FitzGerald [et al.]// Alzheimers Dement (Amst). – 2017. – Vol.7. – P. 61-68.*
216. *Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-beta levels [Text] / Y. S. Ju[et al.]// Brain. –2017. – Vol.140. –P. 2104-2111.*
217. *Social jetlag and obesity [Text] / T.Roenneberg[et al.]// Curr. Biol. – 2012. –Vol.22. – P. 939-943.*
218. *Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk [Text] / P. M.Wong [et al.]// J.Clin.Endocrinol.Metab. – 2015. –Vol.100. – P. 4612-4620.*
219. *Sound level intensity severely disrupts sleep in ventilated ICU patients throughout a 24-h period: a preliminary 24-h study of sleep stages and associated sound levels [Text] / M.Elbaz[et al.]// Ann. Intensive Care. – 2017. –Vol.7. – P. 25.*
220. *Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: a cluster randomised trial [Text] / T. S. Walsh [et al.]// Lancet Respir. Med. – 2016. –Vol.4, № 10. – P807-817.*
221. *Sultan, S. S. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly [Text] / S.S. Sultan // Saudi J.Anaesth. – 2010. –Vol.4. – P. 169-173.*
222. *Sustained, neuron-specific IKK/NF-KB activation generates a selective neuroinflammatory response promoting local neurodegeneration with aging [Text] /A.Maqbool[et al.]// MolNeurodegener. – 2013. – Vol.8. – P. 40.Doi: 10.1186/1750-1326-8-40.*
223. *Takahashi, J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock [Text] / J.S. Takahashi // Nat. Rev. Genet. – 2017. –Vol.18. – P. 164-179.*
224. *The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients [Text] / J.Patel [et al.]// Anaesthesia. – 2014. –Vol.69. – P. 540-549.*
225. *The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay [Text] / E. W.Ely [et al.]// Intensive Care Med. – 2001. –Vol. 27. – P. 1892-1900.*
226. *The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients [Text] / C. N.Sessler[et al.]// Am. J.Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol.166, № 10. – P. 1338-1344.*
227. *Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: a randomized clinical trial [Text] / A. Videnovic[et al.]// JAMANeurol. –2017. – Vol.74. – P. 411-418.*
228. *Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges [Text] / A.Chaix[et al.]// Cell Metab. – 2014. –Vol.20. – P. 991-1005.*
229. *Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet[Text] / M.Hatori[et al.]// Cell Metab. – 2012. –Vol.15. – P. 848-860.*
230. *Tosini, G. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology [Text] / G.Tosini, I.Ferguson, K.Tsubota // Mol. Vis. – 2016. – Vol.22. – P. 61-72.*
231. *Update on the use of melatonin in pediatrics [Text] / E.Gitto[et al.]// J. Pineal Res. – 2011. –Vol.50. – P. 21-28.*
232. *Vincent, J.L. Give your patient a fast hug (at least) once a day / J. L.Vincent // Crit. Care Med. – 2005. –Vol.33, № 6. – P. 1225-1229.*
233. *Walker, C.K. Melatonin receptor agonists for delirium prevention[Text] / C. K.Walker, M. A.Gales // Ann.Pharmacother. – 2017. –Vol.51. – P. 72-78.*

234. Wang, S. Long-term continuous infusion of propofol as a means of sedation for patients in intensive care unit: relationship between dosage and serum concentration [Text] / S.Wang, K.Hsu, Y. Uang // *ActaAnaesthesiol.Sin.* – 1998. –Vol.36. – P.93-98.
235. Watson, B.D. Sedation assessment in critical ill adults: 2001-2004 update [Text] / B.D.Watson, S.L. Kane-Gill // *Ann. Pharmacother.* – 2004. –Vol.38, № 11. – P.1898-1906.
236. Weaver, D.R. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective [Text] / D. R. Weaver // *J. Biol. Rhythm.* – 1998. –Vol. 13. – P.100-112.
237. What are the barriers to mobilizing intensive care patients [Text] / I. A.Leditschke[et al.] // *Cardiopulm. Phys. Ther. J.* – 2012. –Vol.23. – P. 26-29.
238. Xie, H. Clinical review: The impact of noise on patients' sleep and the effectiveness of noise reduction strategies in intensive care units [Text] / H Xie, J Kang, GH Mills. // *Crit Care.* 2009;Vol.13:208.
239. Yon, J. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain[Text] / J.Yon, L.Carter, R. J.Reiter // *Neurobiol. Dis.* – 2006. –Vol.21. –P. 522-530.
240. Young, M.E. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction [Text] / M. E. Young, M. S.Bray // *Sleep Med.* – 2007. –Vol.8. – P. 656-667.
241. Zhang, H.M. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions [Text] / H. M.Zhang, Y.Zhang // *J. Pineal Res.* – 2014. –Vol.57. – P. 131-146.

Использованная литература к разделу IV

1. Абазова И.С., Оптимизация анестезиологического обеспечения экстренных хирургических вмешательств с позиций хронофизиологии [Текст] / И.С Абазова, В.Д. Слепушкин, Э.М. Беказиева // *Вестник интенсивной терапии.* - 2016.- Приложения. - С.5-6
2. Алисов А.П. Содержание бета-эндорфина, метэнкефалина и АКТГ в плазме крови при электромедикаментозной анестезии. [Текст]/ А.П. Алисов, Д.Х. Биккинеева, Л.И. Винницкий [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*-1996.-№3.- С.9-14
3. Асланян Н.Л. (под ред.). Косайнор- анализ биологических ритмов[Текст] /Н.Л. Асланян. // *Ереван, 1979.* - 20 с.
4. Андрюшкин В.Н., Даларгин- дополнительное средство защиты при хирургических операциях. [Текст] / В.Н. Андрюшкин, М.И. Руденко, С.Ю Залетов.// *Матер. Всесоюзн. симпозиума «применение малых регуляторных пептидов в анестезиол. и интенсив. тер.».* Москва, 1991. - С.4-6
5. Багдасарян Р.А. Частотно-индивидуальный косайнор-анализ. Частота биоритмов – критерий раннего выявления патологии. [Текст] /Р.А. Багдасарян // (*Методические рекомендации*). Ереван, 1980. - 30 с.
6. Багомедов В.Р. Особенности анестезиологического пособия у курящих больных [Текст]./В.Р. Багомедов, В.Д. Слепушкин, М.Б. Тотикова //В кн.: «Актуальн. вопр. современной медицины». Матер.научно-практич. конф. Владикавказ, 2012.- С.10
7. Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий [Текст] /Е.Р. Баранцевич // *Managerain.*-2017.- №2.- С.3-7
8. Беляков В.А., Наркотические анальгетики.[Текст] /В.А Беляков, И.К Соловьев // - *Н.Новгород, 2001.*-112с.
9. Бобков А.И., Влияние даларгина на глюкокортикоидную активность надпочечников при стрессе [Текст] /А.И. Бобков, В.В. Семенова // *Бюллетень Всесоюзн. кардиол. Научного центра АМН СССР.*-1986.-№2.- С.59-62

10. Богданов А.И., Стресс- вызванная аналгезия и кортикостероиды. [Текст] /А.И. Богданов, Н.И Ярушкина. // В кн.: «Патофизиология и фармакология боли». Тезисы Всерос. конф. М., 1993.-С.93
11. Болякина Г.К. Клиническая эпидемиология. Доказательная медицина. [Текст] / Г.К. Болякина // Критические состояния Клиническая анестезиология и реаниматология.-2008.-Т.5.- №3.- С.48-62
12. Бунятян А.А. Лекарственные препараты, применяемые в анестезиологии. [Текст] / А.А. Бунятян //Москва «Медицина», 1977.-127 с.
13. Буров Н.Е. Послеоперационная региональная аналгезия в урологии и ортопедии-травматологии [Текст]/ Н.Е. Буров, А.А. Акопян, М.Ф. Расулов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 1988. - № 1. - С.45-47.
14. Бутров А.В. Комбинированный анальгетик Залдиар -новое в лечении послеоперационной боли[Текст]/ А.В. Бутров, А.Ю. Борисов // Рус. мед. журн.: РМЖ. - 2005. - Т.13,№5.-С.1647-1649.
15. Военнов О.В. Способ оценки интенсивности послеоперационных болей [Текст]/ О.В. Военнов, Г.А. Бояринов//Новости анестезиологии и реаниматологии.-2009.-№1.- С.105
16. Волчков В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии [Текст] В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшинов. //Москва «МЕДпресс-информ», 2006.-320 с.
17. Голосков Н.П. Влияние электроанестезии и нейролептаналгезии на концентрацию бета - эндорфина в плазме крови при оперативных вмешательствах в онкологии [Текст] / Н.П. Голосков, А.И. Салтанов, Н.Е. Мистакопуло [и др.] // Анестезиология и реаниматология. -1989.-№3.- С.49-51
18. Горобец Е.С. Основы современного представления о послеоперационном обезболивании [Текст]/ Е.С. Горобец //Материалы сателлит. симп. в рамках 7-го Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., 2000. - С.3-13.
19. Дарбинян Т.М. Концентрация бета - эндорфина в крови как критерий адекватности общей анестезии [Текст] /Т.М. Дарбинян, М.В. Затевахина, Б.А. Кузнецова.[и др.] // анестезиология и реаниматология. -1993.-№2.- С.9-12
20. Дейнего В.Н. Гигиена труда врачей хирургов[Текст]/ В.Н. Дейнего, В.А. Капцов Современные проблемы //Профилактическая и клиническая медицина.-2014.-№1.- С.26-28
21. Дильман В.М. Большие биологические часы. [Текст]/ В.М. Дильман //Изд-во «Знание». М., 1986.- 255 с.
22. Ельский В.Н. Роль опиоидной системы в регуляции функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при травматическом шоке [Текст] /В.Н. Ельский, В.Д. Слепушкин, Р.А. Самсоненко [и др.] //Патол. физиол. и эксперим. тер.-1985.- №6.-С.15-19
23. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. Статистический анализ и моделирование. [Текст]/ И.П. Емельянов// Издательство «Наука». Сибирское отделение. Новосибирск, 1986.- 180 с.
24. Женило В.М. Современные представления о функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма [Текст] /В.М. Женило, П.А. Азнаурьян, Ю.Б. Абрамов // Вестник интенсивной терапии. - 2000.-№2.- С.30-35
25. Женило В.М. Современные представления о фармакогенетике боли и ее лечен2. [Текст] /В.М. Женило, О.А. Махарин (обзор литературы)// Новости анестезиологии и реаниматологии. - 2015.-№3.- С.71-74
26. Загорулько О.И. Проблема хронической послеоперационной боли в России [Текст] /О.И. Загорулько, Л.А. Медведева, Ю.В. Белов // Российский журнал боли.- 2017.- №1.- С.67-68

27. Захарова Л.А. Опиоидэргическая система в сочетании регуляции боли и иммунитета [Текст] / Л.А. Захарова, А.М. Василенко // Известия РАН. Сер.биол.-2001.- №3. - С.339-352
28. Золоев Г.К. Концентрация бета-эндорфина, мет-энкефалина в крови хирургических больных при критических состояниях [Текст] / Г.К. Золоев, Ю.И. Янгаев, В.Д. Слепушкин с соавт. // Анестезиология и реаниматология. - 1988.-№6.-С.21-24
29. Золоев Г.К., Концентрация бета-эндорфина и мет-энкефалина в плазме крови больных инфарктом миокарда [Текст] / Г.К. Золоев, В.Д. Слепушкин, Е.С. Аргинтаев [и др.] // Кардиология- 1989ю - Т.29.-№5. - С.85-86
30. Иванов Н.А. Особенность обезболивания больных пожилого и старческого возраста при операциях на тазобедренном суставе [Текст] / Н.А.Иванов, М.С. Шайх-Заде, О.П. Лисовский [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. - 2006. - №5. - С.44-45.
31. Игнатов. Новые возможности применения центральных адренопозитивных препаратов в анестезиологии [Текст] / Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов, А.А.Зайцев // анестезиология и реаниматология.-1994-№4.- С.33-36
32. Калоева С.К. Специфика анестезиологического пособия у опиоидзависимых больных при операциях на бронхо-легочной системе. [Текст] / С.К. Калоева, Б.М. Малиев // В кн.: «Молодые ученые-медицине». Матер. VI научн. Конф. молодых ученых. Владикавказ, 2016. - С.126-128
33. Карелов А.Е. Фармакологический подход к диагностике механизмов болевого синдрома [Текст] / А.Е. Карелов // Вестник интенсивной терапии.-2009.-№5.- С.123-125
34. Карпов И.А. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение [Текст] / И.А. Карпов, А.М. Овечкин // Новости анестезиологии и реаниматологии.- 2005.- №4.-С.1-15
35. Касавина Б.С. Суточные ритмы в железах внутренней секреции [Текст] / Б.С. Касавина, Ю.А. Романов // Успехи современной биологии.-1966.- Т.62.-Вып 2(5).- С.248-264
36. Катинас Г.С. Аналитическая хронобиология. [Текст] / Г.С. Катинас, С.М. Чибисов, Г.М. Халаби, [и др.]. // Москва-Бейрут, 2017.- 238 с.
37. Капустинская Н.Б. Выбор методов анестезиологического обеспечения в детской стоматологии [Текст] / Н.Б. Капустинская, П.А. Железный, Н.И. Прутовых // Вестник интенсивной терапии.-2003.- №3.- С.62-63
38. Кобыченкова С.А. Особенности проведения анестезиологического пособия у женщин различного возраста [Текст] / С.А. Кобыченкова, В.Д. Слепушкин, Л.В. Цаллагова [и др.] // Успехи современного естествознания.-2015.-№8.- С.18-20
39. Колесников А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико - экспериментальное исследование). Автореф. дис. доктора медицинских наук. Донецк, 2016.-40 с.
40. Курганова Ю.Б. Роль мелатонина в терапии хронической боли в спине [Текст] / Ю.Б. Курганова, А.Б. Данилов // Российский журнал боли.- 2017.-№1.- С.40-41
41. Ланг Т. Как описывать статистику в медицине [Текст] / Т.Ланг, М. Сесик М. // Практика и медицина, 2016.- 480 с
42. Лихванцев В.В. Основные направления применения малых регуляторных пептидов в анестезиологии [Текст] / В.В. Лихванцев // Матер. Всесоюзн. симпозиума «применение малых регуляторных пептидов в анестезиол. и интенсив. тер.». Москва, 1991.- С.28-30
43. Лихванцев В.В. Роль некоторых современных препаратов для анестезии в интраоперационной защите пациента [Текст] / В.В. Лихванцев А.В.Ситников, В.В. Субботин [и др.] // В кн.: « Человек и лекарство». Российский национальный конгресс.М., 1995.- С.41

44. Лихванцев В.В. Перспективы использования ненаркотических анальгетиков в современных методах общей анестезии [Текст] / В.В. Лихванцев, В.И. Смирнова, А.В. Ситников, О.А. Гребенчиков // *Анестезиология и реаниматология*. - 1994. - №5. - С.17-21
45. Лишманов Ю.Б. Исследование антистрессорного эффекта D-а-ла2-лей5-араб-энкефалина [Текст] / Ю.Б. Лишманов, Е.Н. Амосова, В.Д. Слепушкин, [и др.] // *Бюллетень эксперим. биол. и мед.* - 1984. - №8. - С.199-200
46. Лишманов Ю.Б. Энкефалины и гормонально-метаболические реакции при различных по тяжести видах стресса в эксперименте [Текст] / Ю.Б. Лишманов, Т.В. Ласукова, Л.А. Алекминская // *Бюллетень эксперим. биол. и мед.* - 1985. - №3. - С.269-271
47. Малышев Ю.П. Зависимость гемодинамики от использования даларгина в условиях разных видов анестезии при абдоминальных операциях у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / Ю.П. Малышев, К.А. Долмова Матер. // *Плеума правления ФАР. Геленджик*, 2011. - С.98-99
48. Малышев Ю.П. Использование даларгина в анестезиологии [Текст] / Ю.П. Малышев, И.Б. Заболотских, С.В. Чуприн С.В. [и др.]. // *Вестник интенсивной терапии*. - 2012. - №5. - С.91-93
49. Морган Д.Э. Клиническая анестезиология [Текст] / Д.Э. Морган, Б.С. Михаил, М.Д. Мерри // *Клиническая анестезиология*. 4-е издание. Книга первая. Москва. Издательство БИНОМ, 2011. - 457 с.
50. Муравьева А.А. Критерии адекватности регионарной анестезии при операциях на прямой кишке: автореф. дисс.... канд. мед. Наук: 14.01.20/ Муравьева Алла Анатольевна. Ростов-на-Дону, 2012. - 24 с.
51. Овечкин А.М., Обезболивание и управляемая седация в послеоперационный период [Текст] / А.М. Овечкин, Д.В. Морозов, И.П. Жарков реалии и возможности // *Вестник интенсивной терапии*. - 2001. - №4. - С.1-14
52. Осипова Н.А. Нерешенные проблемы опиоидной терапии послеоперационной боли в России [Текст] / Фокус на налбуфин // *Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербургю-2012*. - С.277
53. Потапов А.Л. Послеоперационная анальгезия в онкологическом стационаре: современное состояние и перспективы [Текст] / Потапов А.Л., Бояркина А.В., Костюк И.П., Иванов С.А., Галкин В.Н. // *Вопросы онкологии*. 2017. т. 63. № 1. с. 95-98.
54. Потапов А.Л. Полиморфизм генов μ 1-опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками [Текст] / Потапов А.Л., Бояркина А.В. // *Анестезиология и реаниматология*. 2015. т. 60. № 3. с. 48-51
55. Пузин М.Н. Роль биологически активных веществ в реализации болевого синдрома [Текст] / М.Н. Пузин, Н.Е. Кушинский, М.И. Рушанов [и др.] (обзор) // *Невропатол. и психиатрии*. - 1989. - Т.89. - № 11. - С.129-135
56. Потапов А.Л. Роль Послеоперационная анальгезия опиоидами и биопсихосоциальная модель боли [Текст] / Потапов А.Л. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015. т. 12. № 3. с. 15-18
57. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О.Ю. Реброва // *Изд-во «Медиа Сфера»*. М., 2003. - 305 с.
58. Селье Г. Некоторые аспекты учения о стрессе [Текст] / Г. Селье // *Природаю-1970*. - №1. - С.35-45
59. Селье Г. На уровне целого организма [Текст] / Г. Селье // *Издательство «Наука»*. Москва, 1972. - 122 с.

60. Ситников А.В. Синтетический аналог лей-энкефалинадаларгин потенцирует и пролонгирует анальгетический эффект фентанила во время общей анестезии [Текст] / А.В.Ситников, В.В. Лихванцев, В.И Смирнова [и др.]. В кн.: «Патофизиология и фармакологии боли» //Тезисы конференции. М., 1993.- С 145
61. Слепушкин В.Д. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии [Текст] / В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев, В.А. Виноградов [и др.]. // Издательство Томского университета. Томск, 1988.-143 с.
62. Слепушкин В.Д. Содержание мет-энкефалина в плазме крови людей и крыс, подвергшихся охлаждению [Текст] /В.Д. Слепушкин, Г.К Золоев, Е.С. Аргинтаев [и др.].// В кн.:«Нейрогуморальные механизмы висцеральных органов и систем». Тез. Всесоюз. Конф. Томск, 1989.-С.223-224
63. Слепушкин В.Д. Содержание бета-эндорфина, мет - и лей-энкефалина в плазме крови больных с геморрагией [Текст]/ В.Д. Слепушкин Ю. Гросслер // Анестезиология и реаниматология.- 1990.-№6.- С.15-17
64. Слепушкин В.Д. Теоретические и клинические аспекты использования энкефалинов в реаниматологии и анестезиологии / [Текст] В.Д. Слепушкин // Матер. Всесоюз. симпозиума «применение малых регуляторных пептидов в анестезиол. и интенсив. тер.». Москва, 1991.- С.4-6
65. Слепушкин В.Д. Современные представления о механизмах развития общего адаптационного синдрома [Текст] / Ю.Б. Лишманов, Г.К. Золоев, И.А. Прум Современные представления о механизмах развития общего адаптационного синдрома//Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР.- 1983.- №6.- С.91-100
66. Слепушкин В.Д. Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса [Текст] /В.Д. Слепушкин, Ю.Б. Лишманов, Г.К Золоев [и др.] //Успехи физиологических наук.- 1985.- Т.16.-№4.- С.106-118
67. Слепушкин В.Д. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии[Текст]/В.Д. Слепушкин, С.В. Васильев, А.Н. Шестера [и др.]. // В Кн.: «Патофизиология и фармакология боли». Тезисы Всесоюз. конф. М., 1993.- С.146
68. Слепушкин В.Д. Нейропептиды в анестезиологии и реаниматологии[Текст]/В.Д. Слепушкин // Анестезиология и реаниматологияю-1997.-№2.-С.83-84
69. Слепушкин В.Д. Освещенность и седация больных в ОРИТ. Роль мелатонина[Текст]/ В.Д. Слепушкин//Сборник материалов X1 съезда анестезиологов и реаниматологов РФ. С.-Петербург, 2008.- С.662
70. Слепушкин В.Д. BIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии[Текст]/ В.Д. Слепушкин, М.Ю. Осканова, М.А. Дзуцев [и др.]// Владикавказ, 2011.-70 с.
71. Слепушкин В.Д. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии[Текст]/ В.Д. Слепушкин, В.М. Женило, М.Ю. Осканова, М.В.Женило // Владикавказ-Ростов-на-Дону – Назрань, 2014.-202 с.
72. Слепушкин В.Д. Факторы, направленные на снижение у пациентов анестезиолого-операционного риска [Текст]/В.Д. Слепушкин, Г.Г. Бестаев, Р.З. Саламов с соавт. // (Учебно-методическое пособие). Владикавказ, 2017.- 19 с.
73. Смагин В.Г. Лиганды опиатных рецепторов[Текст]/В.Г. Смагин, В.А Виноградов, С.А. Булгаков // Москва. Издательство «Наука», 1983.- 271 с.
74. Созиева А.К. Факторы, влияющие на активность ноцицептивной системы у больных в послеоперационном периоде[Текст]/ А.К. Созиева, В.Д. Слепушкин // Вестник интенсивной терапии.- 2014.-Приложение к №5.- С.56
75. Спасова А.П. Хронические болевые синдромы как последствие перенесенного критического состояния[Текст]/А.П. Спасова, В.В. Мальцев клиническая физиология, диагностика, лечение// Вестник интенсивной терапии.-2017.-№4.-С.19-28

76. Терениус Л. Роль эндорфинов в эндогенном обезболивании [Текст] / Л. Терениус // В кн.: « Эндорфины». М.: Мир, 1981.- С.315-325
77. Тихова Г.П. Четырехпольная таблица частот -Бритва Оккама в мире статистики [Текст] / Г.П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение боли.-2012.-Т.6.-№3.- С.69-75
78. Чумаченко Е.Д. Послеоперационная боль и ее мониторинг с помощью индекса ANI [Текст] / Е.Д. Чумаченко // Новости анестезиологии и реаниматологии.- 2015.- №3.- С.63-66
79. Чурюканов М.В. Лечение невропатической боли с позиций доказательной медицины / М.В. Чурюканов, Э.А. Катушкина М., // 2016.-10 с
80. Шень Н.П. Послеоперационная боль с точки зрения врача и больного (многочетное проспективное наблюдение) [Текст] / Н.П. Шень, В.В. Логвиненко, П.Б. Василенко [и др.]. // Регионарная анестезия и лечение острой боли.-2010.- Т VI.- №1.- С.18-21
81. Шлозников Б.М. Даларгин - основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения новый метод анестезии [Текст] / Б.М. Шлозников, В.В. Лихванцев, А.Ю. Кузнецов [и др.]. // Анестезиология и реаниматология.-1989.- №4.- С.21-25
82. Яснев Д.С. Оптимизация анестезиологического обеспечения при операциях на стопе [Текст] / Д.С. Яснев, А.В. Забусов, С.В. Ларионов [и др.] // Общая реаниматология.- 2006.- Т.2.- №2.- С.48-53
83. Alimian M. Analgesic effects of paracetamol and morphine after elective laparotomy surgeries [Text] / M. Alimian, A. Pourmajidian, A. Kholdebarin [et al.] // Anesthesiol. Pain Med.-2014.-V.4.- N2.- P.12912
84. Althaus A. Development of a risk index for the prediction of chronic postsurgical pain [Text] / A. Althaus, A. Hinrichs-Rocker, R. Chapman [et al.] // Eur. J. Pain.-2012.-V.16.- P.901-910
85. Apfelbaum J.L. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged [Text] / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta, T.J. Gan // Fntsth. Analg.-2003.-V.97.- P.534-54067
86. Apfelbaum J.L. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged [Text] / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta, T.J. Gan // Department of Anesthesia and Critical Care, The University Chicago Hospitals, Chicago, Illinois 60637, USA, 2004
87. Aslanian N.L. In the methodology of chronobiological investigation in clinical medicine [Text] / N.L. Aslanian, E.M. Krishchian, D.G. Assatrian // Social Diseases and Chronobiology.-1987.- V.3.-P.156-161.
88. Beloeil H. Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain [Text] / H. Beloeil, B. Sion, C. Rousseau [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol.-2017.-V.34.-N10.- P.652-657
89. Berge D.J. Pre – operative and post-operative effect of a pain management programme prior to hip replacement: a randomized controlled trial [Text] / D.J. Berge, S.J. Dokin, I.J. Gilmour // Pain.-2004.-V.110.-N1-2.- P.33-39
90. Bonato M. Salivary cortisol concentration after high-intensity interval exercise^ Time of day and chronotype effect La/ M. Bonato, A. Torre, M. Seresella [et al.] // Chronobiology Intern.- 2017.- V.34.-N6.- P.698-707
91. Brennan F. Pain management: a fundamental human right [Text] / F. Brennan, D.B. Carr, M. Cousins // Anesth. Analg.-2007.-V.105.-N1.-P.205-221
92. Brewer R. Diabetic thoracic radiculopathy: an unusual cause of post-thoracotomy pain [Text] / R. Brewer // Hain.-2003.-V.103.-N1-2.-P.221-223

93. Brodner G. Acute pain management: analysis, implication and consequence after prospective experience with 6349 patient [Text] / G. Brodner, N. Mertes, Buerkle [et al.] // *Eur. J. Anaesth.*, 2000.-V.13.- N9.- P.566-575
94. Cepeda M.S. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain [Text] / M.S. Cepeda, J.M. Africano, R. Polo [et al.] // *Pain*.-2003.-V.105.- N1-2.-P.151-157
95. Cheeseman JF, The effect of time of day on the duration of neuromuscular blockade elicited by rocuronium [Text] / J.F. Cheeseman, A.F. Merry M.D. Pawley de R.L. Souza, G.R. Warman Эффект времени суток на продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной рокурониумом. // *Обезболивание. Anaesthesia*. -2007; 2007.- V. 62 : 1114-1120. 62. - P.1114-1120.
96. Cgoi J.C. Testosterone and cortisol modulate pain sensation [Text] / J.C. Cgoi, J. Eur. // *Anesth.*-2012.-June 9-12.- P.209
97. Chou R. Guidelines on the Management of Postoperative Pain Management of Postoperative Pain [Text] / R. Chou, D.B. Gordon, O.A. Leon-Casasola [et al]: a Clinical Practice Guideline // *J.Pain*.-2016.-V.17.-N2.-P.131-157
98. Cornet C.L. anesthésiste - réanimateur et la douleur postopératoire [Text] / C. L. Cornet Fnn. Med. // *Nancy et Lorraine*.-1999.-V.38.-N3.- P.109-112
99. Duale C. Investigating Group. Neurohathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow [Text] / C. Duale, L. Ouchchane, P. Schoeffler [et al]. EDONIS: -up // *J. Pain*.-2014.-V.15.-P.24-26
100. Dubois M. [et al.] Surgical stress in humans is accompanied by an increase in plasma beta-endorphin immunoreactivity [Text] / M. Dubois // *Life Sci*.-1981.-V.29.-N12.-P.1249-1254
101. Edwards R.R. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults [Text] / R.R. Edwards, R.B. Fillingim, T.J. Ness // *Pain*-2003/-V.101.-N1-2/-P.155-165
102. Eisenbarth H. Sensitation to bradykinin B1 and B2 receptor activation in UV-B irradiated human skin [Text] / H. Eisenbarth, R. Rukwied, M Petersen, M. Schmelz // *Pain*-2004.-V.110.-N1-2/-P/197-204
103. Eisenberg E. Post-surgical neuralgia [Text] / E. Eisenberg // *Pain*.-2004.-V.111.-N1-2.-P.3-7
104. European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain.- 1988
105. Fletcher D. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study [Text] / D. Fletcher, U.M. Stamer, E. Pogatzki-Zahn [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol*.-2015.-V.32.- P.725-734
106. Flores J.A. Opiate antinociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D1 (not D2) dopamine receptors [Text] / J.A. Flores, F.E. Banoua, B. Galan-Rogrigues, E. Fernandez-Espejo // *Pain*-2004/-V/110/-N1-2/- P/205-214
107. Institute of Medicine. Relieving pain in America: a blue print for transforming prevention, care, education and research. Washington, DC: National Academy of Sciences, 2011
108. Gan T.J. patient satisfaction, and perceptions of postsurgical pain: Results from a US national survey [Text] / T.J. Gan, A.S. Habib, T.E. Miller [et al.] Incidence // *Curr Med Res Opin*.-2014.-V.30.- P.1490160
109. Gerbershagen K., Pain prevalence and risk distribution among in-patients in a German teaching hospital [Text] / K. Gerbershagen, H. Gerbershagen, J. Lutz [et al.] // *Clin. J. Pain*.-2009.-V.25.-N5.- P.431-437
110. Gilron I. Chronobiological Characteristics of Neuropathic Pain^ Clinical Predictors of Diurnal Pain Rhythmicity [Text] / I. Gilron, J. Bailey, E. Vandernkerkhof // *Clin. J. Pain*.-2013.-V.29.-N9.-P.755-759

111. Grinevich V. Oxitocin: pain relief in skin [Text] / V. Grinevich A. Charlet // PAIN.-2017.-V.158.- Issue 11.- P.2061-2063
112. Guillemin R. Endorphines, peptides, d'origine hypothalamus et neurohypophysaire a activite morphinomimetique. Isolement structure moleculaire de β -endorphine [Text] / R. Guillemin, N. Ling, R. Burgs // C.r. Acad. Sci. (P0.-1976.-V.283.- P.783-785
113. Halberg F. Chronobiology. [Text] // Ann. Rev. Physiol.- 1969.- V.31.- P. 675 – 725.
114. Halberg F. Chronobiologic glossary of the Intern Soc for the Study of Biologic Rhythms [Text] / F. Halberg, G.S. Katinas, Y. Chiba, Garcia Sainz [et al.] // Intern. J. Chronobiol.-1973.-N 1.- P.31-36
115. Halberg F. Feedsideways: intermodulation (strictly) among time structures, chronomes, in and around us. and cosmo-vasculo-neuroimmunity/ [Text] F. Halberg, G. Cornelissen, S. Katinas [et al.] // Fnn. NY Acad. Sci.-2000.-N 917.- P.348-376
116. Halberg F. Time structures (chronomes) in us and around us. [Text] / F. Halberg, S. Chibisov, I. Radysh [et al.] // Moscow: PFUR, 2005.- 186 p
117. Hodges P.W. Interaction between pain, movement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment [Text] / P.W. Hodges, R.J. Smeets, // Clin. J. Pain.-2015.-V.321.- P.97-107
118. Hughes J. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonists activity [Text] / J. Hughes, T.W. Smith, H.W. Kosterlitz [et al.] // Nature.-1975.-V.258.- P 577-579
119. Hurley R. On a mission to relieve the global epidemic of untreated pain // BMG.-2017.-V.358.-P.4022
120. Jones A.K. Cerebral decrease in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [¹¹C] diprenorphine binding and PET [Text] / A.K. Jones, H. Watabe, V.J. Cunningham, T. Jones // Eur. J. Pain.-2004.-V.8.-N5.-P. 479-485
121. Jones T.L. Afferent fiber-selective shift in opiate potency following targeted opioid receptor knockdown [Text] / T.L. Jones, S.M. Sweitzer, S.P. Wilson, D.C. Yeomans // Pain.-2003.-V.106.-N3.- P.365-371
122. Julius D. Molecular mechanisms of noniception [Text] / D. Julius, A.I. Basbaum // Nature.-2001.-V.413.-N13.- P.203-210
123. Katakami H. Involvement of gamma- Aminobutyrate Release Induced by a Met5-Enkephalin Analog in Conscious Rats [Text] / H. Katakami, Y. Kato, N. Matsushita [et al.] Possible // Endocrinology.-1981.-V.109.-N4.-P.1033-1036
124. Kehlet H. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention [Text] / H. Kehlet, T. Jensen, C. Woolf // Lancet.-2006.-V.367.-P.1618-1625
125. Kim D.H. Smoking May Increase Postoperative Opioids Consumption in Patients Who Underwent Distal Gastrectomy With Gastraduodenostomy for Early Stomach Cancer: A Retrospective Analysis [Text] / D.H. Kim, J.Y. Park, M.H. Karm // Clin. J. Pain.-2017.-33(10).- P.905-911
126. Koge A. Circadian and episodic variation in plasma corticotrophin and adrenal steroid hormones in healthy men [Text] / A. Koge, B. Weber, M. Schoneshofer // Z. Clin. And. Clin. Biochem.-1980.-V.18.-N10.- P.740-742
127. Kopp S. Anesthesia and Analgesia Practice Pathway Options for Total Knee Arthroplasty: An Evidence-Based Review by the American and European Societies of Regional Anesthesia and Pain Medicine [Text] / S. Kopp, J. Borglum, A. Buvanendram [et al.] // Regional Anesthesia and Pain Medicine.- 2017.-V.42.-Issue 6.- P.683-697
128. Lim A.T.W. Stress-induced changes in plasma, pituitary and hypothalamic immunoreactive β -endorphin: effects of diurnal variational, adrenalectomy, corticosteroids, and opiate agonists and antagonists [Text] / A.T.W. Lim, J.W. Funder // Neuroendocrinology.-1983.-V.36.-N3.-P.225-234

129. Lord J.A.F. Endogenous opioid peptides[^] multiple agonists and receptor [Text] / J.A.F Lord, A.A. Water field, J. Hughes // *Nature*.-1977.-V.267.-P.495-499
130. Lutz L.J., Lamer T.J. Management of postoperative pain: review of current techniques and methods// *Mayo Clinic Proceedings*.-1990.-V.65.- P.584-596
131. Ma Z., Go {., Zhang W., Ran B. The effect of cannabinoid receptor 2 agonist JWH015 on the hyheralgnesia induced by remifentanil [Text] /*Eur.J.Anaesthesiol*.-2012.-V.291.-Suppl.501.- P.195
132. McIntosh T.K. Prolonged disruption of plasma beta-endorphin dynamics after trauma in the nonhuman primate [Text] // *Endocrinology*.-1987.-V.120.-N5.- P.1734-1741
133. Mehlisch D.R. The combination of low dose naloxon and morphine in patient-controlled (PCA) does not increase opioid requirement in the postoperative period [Text] // *Pain*.-2003.-V.101.-N1-2.-P.209-211
134. McCracken L.M. Social context and acceptance of chronic pain: the role of solicitous and punishing responses [Text] // *Pain*.-2005.-V.113.-N1-2.-P.197-204
135. Montes A. Chronic post-surgical pain hemiorhaphy, hysterectomy and thoracotomy ^ iycindence of pain at 3 and 12 months [Text] / A. Montes, G. Roca, S. Sabate, J.[et al.] // *Eur. J. Anaesth*.-2012.-.Suppl.501.-P. 187
136. Morgan M.M. Ciccuietry Linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord rostral ventromedial medulla [Text] / M.M. Morgan, M.M. Heinricher, H.L. Fields // *Neurosci*.-1992.-V.47.-N4.- P.863-871
137. Pflug A.E. Physiology and control of postoperative pain [Text] / A.E. Pflug, J.J. Bonica // *Arch.Surg*.-1977.- V.112.-P 773
138. Pickar J.J. Response of plasma cortisol and b-endorphin immunoreactiviti to syrgical stress [Text] / J.J. Pickar, M.R. Cohen, M. Dubous,[et al.] // *Psychopharmacol.Bull*.-1982.-V.18.-N3.-P.2080211
139. Prigent H. Stress and hormones [Text] / H. Prigent, V. Maxime, D. Annane // *Ann. Franc. Anesth. Rean*.-2003.-V.22.-P.CO16-CO31
140. Rai P.P.//Epidemiology of pain. In: *Practical Management of Pain*. [Text] / Rai P.P. (Ed). Chicago, Year Book Medical Publishers.-1986.- pp.14-19
141. Rodgers A. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials [Text] / A. Rodgers, N. Walker, S. Schug [et al.] // *Br. Med. J*.-2000.-V.321.-N16.- P.1-12
142. Roemer D. Asinteticenkephalin with prolouget parenteral and oral analgesic activity [Text] / D. Roemer, H.H. Buescher, R.C. Hill [et al.] // *Nature*.-1977.-V.268.- P.547-549
143. Seifman M.A. Measurement of serum melatonin in intensive care unit patients: Changes in traumatic brain injury, trauma, and medical conditions [Text] / M.A. Seifman, K. Gomes, P.N. Nguyen [et al.] // *Front. Neurol*.- 2014.-V.5.- P.237
144. Simonds W.F. Solubilization of active opiate receptors [Text] / W.F. Simonds, G. Koski, R.A. Sreaty [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. US*.-1980.-V.77.-P.4623-4627
145. Slepushkin V.D. Opioid peptides in pathological states [Text] / V.D. Slepushkin, G.K. Zoloev, V.I. Kun // *Z.med. Lab. Diagn*.-1989.-V.30.-N5.- P.281-282
146. Steyaert A. Acute and chronic neuropathic pain after surgery: Still alot to learn [Text] / A. Steyaert, P. Lavandhomme // *Eur. J. Anaesthesiol*.-2017.- V.34.- N10.- P.650-651
147. Stone A.B. The US Opioid Crisis. A role of Enhanced Recovery After Surgery [Text] / A.B. Stone, E.C. Wick, C.L. Wu // *Anesthesia and Analgesia*.-2017.- V.125.- N5.- P.1803-1805
148. Tao Deng-Chun Disi junyi daxue xuebao [Text] / Deng-Chun Tao, Wei-Yong Liu, Wei-Yong, Cai Jian-Hui [et al.] // *J.Forrh.Milit.Med.Univ*.-2002.-V.23.- N6.- P.486-488
149. Taylor A.M. Assesment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT [Text] / OMERACT recommendations/ A.M. Taylor, K. Phillips, K.V. Patel [et al.] // *Pain*.-2016.-V.157.-P.1836-1850

150. Treede R-D. A classification of chronic pain for ICD-11 [Text] / R-D. A Treede, W. Rief, A. Barke [et al.] // *Hain.* -2015. -V.156. -P.1003-1007
151. Turk D.C. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendation / D.C. Turk, R.H. Dworkin, R. R. Allen [et al.] // *Pain.* -2003. -V.108. -N1-2. -P.137-147
152. Urca G. Morphine and encephalin[^] fnglgesic and epileptic proprtries [Text] / G.Urca, H. Fzenk, J.C. Liebeskind, A.N. Taylor // *Science.* -1977. -V.197. - P.83-86
153. Vandenkerkhof E. Epidemiology of chronic post surgical pain in Canada [Text] / E.Vandenkerkhof, D. Goldstein // *Abstr. Fnn. Franc/Anesh.Reanim.* -2003. -P.665
154. Vetter T.R. UAB perioperative Surgical Home Group An analysis of methodologies that can be used to validate if a perioperative Surgical Home improves the patients-ctnteredness, evidence-based practice, quality, safety, and value of patient care [Text] / T.R. Vetter, N.V. Ivankova, L.A. Goeddel, [et al.] // *Anaesthesiol.* -2017. -V.119. -P.1261-1274
155. Wanderer J.P. Molecular Targets for Pain Management: More Than [Text] / J.P. Wanderer, MU, Just, N. MPhil, M.D. Naveen // *Anesthesia and Analgesia.* -2017. -V.125. -N5. -P.1427
156. Xu G.Y. Activation of silent mechanoreceptive cat C and Aq sensory neurons and their substance P expression following peripheralinflamaition [Text] / G.Y.Xu, M.L. Huang, Z.Q. Zhao // *J/Phesiol.* -2000. -V.528. -N3. -P.339-348
157. Zaccagnina The perioperative Surgical Home: A New Role for the Acute Pain Service [Text] / M.P. Zaccagnina, A.M. Bader, C.N. Sang, D.J. Carrell // *Anaesthesia a. Analgesia.* -2017. -V.125. -N4. -P.1394-1402
158. Zimmermann K. S(+)-flurbiprofen but not 5-HT1 agonists suppress basal and stimulated CGRP and PGE2releas from isolated rat dura mater[Text] / K. Zimmermann, P.W. Reeh, B. Averbek // *Pain.* -2003. -V.103. -N3. -P.313-320
159. Lirk P. It is too early to adopt opioid free anaesthesia today [Text] / Lirk P., Rathmell J.P. // *European journal of Anaesthesiology (EJA).* -2019. -V.36. -N4. -p. 250-254
160. Lavand'homme P. Damned if you don't use opioids during surgery[Text] / Lavand'homme P. // *European journal of Anaesthesiology (EJA).* -2019. -V36. -N4. -p.247-249
161. Veyckemans F. Still a debate ? [Text] / Veyckemans F. // *European journal of Anaesthesiology (EJA).* -2019. -V36. -N4. -p.245-246

Использованная литература к разделу V

1. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016. - 40 с.
2. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016. - том 1(468 с.) и том 2 (231 с.).
3. Колесников, А. Н. Экспериментальная модель внутричерепной гипертензии опухолевой этиологии у лабораторных животных / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин // *Эфферентная терапия.* – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 62–63
4. Пат. 68684 Україна, МПК G09В 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання внутрішньочерепної гіпертензії / Черній В. І., Колесніков А. М., Гайдарова О. В., Хайліуліна Г.

- С., Худолій С. О., Мустафін Т. А., Колеснікова В. В., Колеснікова А. Г., Колесніков М. Є.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u201110187; заявл. 19.08.2011; опубл. 10.04.2012, Бюл. № 7. – 2 с
5. Kolesnikov, A. The original model of intracranial hypertension tumor etiology in laboratory rats / A. Kolesnikov, T. Mustafin // EANS Tumor Section, Annual International Neuro-Oncology Updates. – Tel Aviv, Israel, 2013. – P. 103. 0,06 п.л. (0,05 а.п.л.).
6. Model of intracranial hypertension of tumor etiology in laboratory rats / A. N. Kolesnikov, V. I. Cherniy, K. A. Kardash, T. A. Mustafin, V. N. Stasyuk, I.V. Koktishhev // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 459. doi:10.1186/cc13649. 0,06 п.л. (0,05 а.п.л, impact factor 4,72)

Использованная литература к разделу VI

1. Алгоритм диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии при полиэтиологическом поражении центральной нервной системы методами искусственного интеллекта / В. И. Черний, А. И. Шевченко, Г. А. Городник, А. Н. Колесников. – Донецьк: ИПШ „Наука і освіта”, 2009. – 252 с.
2. Алгоритм малообъемной реанимации у пациентов с нейротравмой и травматическим шоком / А. Н. Колесников, А. И. Серединская, М. М. Симаков, А. С. Бутко, В. Н. Стасюк, В. Н. Высочин, Р. С. Лозовский, Т. В. Андреева, А. А. Файрушин // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2 (д). – С. 113–115.
3. Влияние синдрома внутричерепной гипертензии на стрессовый ответ у детей и взрослых, как предиктор для выбора компонентов анестезии / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин, А. Г. Колесникова, Н. А. Колесникова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 2Д. – С. 232–235.
4. Выявление нарушений ауторегуляции мозгового кровообращения и методики их коррекции у больных нейрореанимационной группы / В. И. Черний, А. Н. Колесников, В. Н. Стасюк, С. О. Чернуцкий, Д. В. Дергунов // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. – 2012. – № 4 д (15). – С. 394–399.
5. Выявление нарушений ауторегуляции мозгового кровообращения и методика их коррекции у больных нейрореанимационной группы / В. И. Черний, А. Н. Колесников, В. Н. Стасюк, Д. В. Дергунов, С. О. Чернуцкий // Эфферентная терапия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 74–75.
6. Диагностика патологии стрессового ответа у детей с новообразованиями головного мозга и разработка новых методов анестезии и интенсивной терапии / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Г. А. Городник, Т. А. Мустафин, К. А. Кардаш, А. Г. Колесникова // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 4-с. – С. 121–128.
7. Диагностика патологии стрессового ответа у пациентов с новообразованиями ЦНС головного мозга и разработка новых направлений анестезиологической защиты в нейрохирургии / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Себаи Слим, Т. А. Мустафин // Сборник материалов Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов XI съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб, 2008. – С. 174.
8. Колесников, А. Н. Вариант анестезиологического обеспечения у пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин, К. В. Поляков // 4 стихии : сборник тезисов Российского нейрохирургического фестиваля. – Екатеринбург, 2016. – С. 234–235.
9. Колесников, А. Н. Интраоперационная стабилизация вегетативного дисбаланса комбинацией препаратов для общей анестезии у пациентов с субтентори-

альными новообразованиями центральной нервной системы / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин, К. В. Поляков // 4 стихии : сборник тезисов Российского нейрохирургического фестиваля. – Екатеринбург, 2016. – С. 235–236.

10. Колесников, А. Н. Интраоперационная стабилизация вегетативного дисбаланса комбинацией препаратов для общей анестезии у пациентов с супратенториальными новообразованиями центральной нервной системы / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин, К. В. Поляков // 4 стихии : сборник тезисов Российского нейрохирургического фестиваля. – Екатеринбург, 2016. – С. 236–237.

11. Колесников, А. Н. Нейропротекция в интенсивной терапии у пациентов с полиэтиологическим поражением ЦНС (по материалам конгресса анестезиологов Украины и России, 24-26 мая 2012, Одесса) / А. Н. Колесников // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 4 (43). – С. 84–86.

12. Колесников, А. Н. Оценка состояния стресс-системы у пациентов с внутричерепной гипертензией по формуле стрессовой активности и концепция выбора компонентов анестезии / А. Н. Колесников // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 3Д. – С. 76–81.

13. Колесников, А. Н. Проблема выбора компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с полиэтиологическим поражением центральной нервной системы / А. Н. Колесников // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2011. – № 2 (д). – С. 100–102.

14. Колесников, А. Н. Прогнозирование осложнений в интра- и послеоперационном периоде у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (взрослые и дети) / А. Н. Колесников // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 6 (53). – С. 89–94.

15. Колесников, А. Н. Различия стресс-системы у детей и взрослых с синдромом внутричерепной гипертензии / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин // Эфферентная терапия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 54–55.

16. Колесников, А. Н. Роль воспаления в оценке нейродегенерации и нейропластичности / А. Н. Колесников // Острые и неотложные состояния в практике врача: материалы «Шостого Британсько-Українського Симпозіума». – Киев, 2014. – С. 24–25.

17. Колесников, А. Н. Роль нейровоспаления в оценке нейропластических и нейродегенеративных изменений в ЦНС у детей с опухолями головного мозга / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин // Эфферентная терапия. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 17.

18. Колесников, А. Н. Целевая коррекция гемодинамики при анестезиологическом пособии у пациентов нейрохирургической группы / А. Н. Колесников, В. Н. Стасюк // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. – № 1Д. – С. 218–221.

19. Колесников, А. Н. Экспериментальная модель внутричерепной гипертензии опухолевой этиологии у лабораторных животных / А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин // Эфферентная терапия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 62–63.

20. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016.- 40 с.

21. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016.- том 1(468 с.) и том 2 (231 с.).

22. Колесников, А.Н. Особенности показателей гемодинамики у детей с полиэтиологическим поражением центральной нервной системы / А.Н. Колесников, Т. А. Мустафин // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2007. – № 3-д. – С. 73–75.
23. Комплексная оценка неврологического и нейрогуморального статуса у пациентов с гидроцефалией в предоперационном периоде / А. Н. Колесников, Г. А. Городник, А. Г. Колесникова, Н. Е. Колесников, Т. А. Мустафин, С. О. Чернуцкий, И. В. Коктышев, Е. А. Дружинская, А. С. Прилуцкий // 15-й съезд федерации анестезиологов и реаниматологов, 17-20 сентября 2016 г. : сборник тезисов. – М., 2016. – С. 115–117.
24. Комплексная оценка неврологического и нейрогуморального статуса у пациентов у пациентов без синдрома внутричерепной гипертензии / А. Н. Колесников, Г. А. Городник, А. Г. Колесникова, Н. Е. Колесников, Т. А. Мустафин, С. О. Чернуцкий, И. В. Коктышев, Е. А. Дружинская, А. С. Прилуцкий // 15-й съезд федерации анестезиологов и реаниматологов, 17-20 сентября 2016 г. : сборник тезисов. – М., 2016. – С. 113–115.
25. Комплексная оценка неврологического и нейрогуморального статуса у пациентов с субтенториальными новообразованиями / А. Н. Колесников, Г.А.Городник, А.Г. Колесникова, Н.Е.Колесников, Т.А. Мустафин, С. О. Чернуцкий, И. В. Коктышев, Е. А. Дружинская, А. С. Прилуцкий // 15-й съезд федерации анестезиологов и реаниматологов, 17-20 сентября 2016 г. : сборник тезисов. – М., 2016. – С. 117–119.
26. Комплексная оценка неврологического и нейрогуморального статуса у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. Н. Колесников, Г. А. Городник, А. Г. Колесникова, Н. Е. Колесников, Т. А. Мустафин, С. О. Чернуцкий, И. В. Коктышев, Е. А. Дружинская, А. С. Прилуцкий // 15-й съезд федерации анестезиологов и реаниматологов, 17-20 сентября 2016 г. : сборник тезисов. – М., 2016. – С. 119–122.
27. Мустафин, Т. А. Опыт анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у детей с новообразованиями задней черепной ямки / Т. А. Мустафин, А. Н. Колесников // *Эфферентная терапия*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 55–56.
28. Новые направления анестезии в детской нейрохирургии с позиции стресс-лимитирующей концепции / В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник, Н. Н. Смирнова // *Вестник интенсивной терапии*. – 2006. – № 6. – С. 80–83.
29. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Г. А. Городник, Т. А. Мустафин // *Медицина неотложных состояний*. – 2008. – № 3 (16). – С. 81–85.
30. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Г. А. Городник, Т. А. Мустафин // *Украинский химиотерапевтический журнал*. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 326–330.
31. Новые подходы к анестезии у детей в нейрохирургии / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Н. Н. Смирнова, Г. А. Городник // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2005. – № 2 (д). – С. 59–61.
32. Операция/анестезия у пациентов с субтенториальными новообразованиями ЦНС и ответ функциональных систем у взрослых и детей / А. Н. Колесников, Г. А. Городник, Т. А. Мустафин, А. С. Прилуцкий, С. О. Чернуцкий, И. В. Коктышев, А. Г. Колесникова, Н. Е. Колесников // *Вестник здравоохранения : сборник научно-практических работ*. – Донецк, 2016. – Вып. 1, ч. 2. – С. 213–222.
33. Особенности оказания анестезиолого-реаниматологической помощи гражданскому населению в военном конфликте (сообщение первое) / А. Н. Колесников, Е. А. Дружинская, А. С. Бутко, М. М. Симаков, В. Н. Стасюк, Т. А. Мустафин, С. О.

Чернуцкий, С. А. Дубов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 36-41.

34. Особенности оказания анестезиолого-реаниматологической помощи гражданскому населению в военном конфликте (сообщение второе) / А. Н. Колесников, Е. А. Дружинская, А. С. Бутко, М. М. Симаков, В. Н. Стасюк, Т. А. Мустафин, С. О. Чернуцкий, С. А. Дубов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 53–56.

35. Особенности патогенеза и клинической диагностики новообразований центральной нервной системы у детей. Проблемы и перспективы анестезиологического обеспечения / В. И. Черный, А. Н. Колесников, Себаи Слим, Т. А. Мустафин, О. С. Антропова, Г. И. Ермилов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007.– № 2. – С. 7–21.

36. Острая церебральная недостаточность / В. И. Черный, В. Н. Ельский, Г. А. Городник, А. Н. Колесников. – Донецк: ООО ИПП «Промінь», 2007. – 514 с.

37. Оценка адекватности анестезии у пациентов, оперированных по поводу субтенториальных новообразований головного мозга/В. И Черный, А. Н. Колесников, Себаи Слим, Т. А Мустафин, Г. И Лебедева, К. А Кардаш, А. Г. Колесникова // Травма. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 363–370.

38. Оценка реакции стресс-системы на компоненты общего обезболивания у пациентов с синдромом внутречерепной гипертензии (ВЧГ) различной этиологии /А. Н. Колесников, Г. А. Городник, А. Г. Колесникова, Н. Е. Колесников, Т. А. Мустафин, И. В. Коктышев, А. С. Прилуцкий // II конгресс военных анестезиологов-реаниматологов, 2-3 ноября 2016 года : сборник тезисов. – М., 2016. – С. 97–100.

39. Оценка стрессового воздействия в интраоперационном периоде у больных с новообразованиями головного мозга / А. Н. Колесников, Себаи Слим, Т. А. Мустафин, Г. И. Лебедева // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – № 3-д. – С. 75–76.

40. Пат. 12775 Україна, МПК (2006) А61К 31/00. Спосіб стрес-лімітуючої анестезії/ Черний В. І., Колесніков А. М., Смирнова Н. М., Городнік Г. А., Колеснікова В. В., Антропова О. С., Гайдаренко О. А. ; заявник та патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. – № u200511788 ; заявл. 12.12.2005 ; опубл. 15.02.2006, Бюл. № 2. – 4 с.

41. Пат. 36539 Україна, МПК (2006) А61К 35/00. Спосіб корекції підвищеного внутрішньочерепного тиску / Черний В.І., Колесніков А.М., Городнік Г.А., Мустафін Т. А., Колеснікова В. В., Колеснікова А. Г. ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u 200807880 ; заявл. 10.06.2008; опубл. 27.10.2008, Бюл. № 20. – 2 с.

42. Пат. 45909 Україна, МПК А61В 5/02 (2006.01). Спосіб оцінки адекватності анестезії при операціях з приводу новоутворень головного мозку різної локалізації / Черний В. І., Колесніков А. М., Себаї Слім, Мустафін Т. А., Колеснікова В. В. ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u200907794 ; заявл. 24.07.2009 ; опубл. 25.11.2009, Бюл. № 22. – 2 с.

43. Пат. 46955 Україна, МПК А61В 5/0205 (2006.01). Спосіб ранньої реєстрації патологічних реакцій стовбура головного мозку під час видалення пухлин задньої черепної ямки у дітей / Черний В. І., Колесніков А. М., Мустафін Т. А., Антропова О. С., Колесніков М. Є., Колеснікова В. В., Кузнецов С. М. ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u200907797 ; заявл. 24.07.2009 ; опубл. 11.01.2010, Бюл. № 1. – 2 с.

44. Пат. 47739 Україна, МПК (2009) А61К 31/00 А61К 31/33 (2006.01). Спосіб корекції ранніх патологічних реакцій стовбура головного мозку під час видалення пух-

лин задньої черепної ямки у дітей / Черній В. І., Колесніков А. М., Мустафін Т. А., Антропова О. С., Колесніков М. Є., Колеснікова В. В., Кузнецов С. М. ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u200907797 ; заявл. 24.07.2009 ; опубл. 25.02.2010, Бюл. № 4. – 2 с.

45. Пат. 68684 Україна, МПК G09В 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання внутрішньочерепної гіпертензії / Черній В. І., Колесніков А. М., Гайдарова О. В., Хайліуліна Г. С., Худолій С. О., Мустафін Т. А., Колеснікова В. В., Колеснікова А. Г., Колесніков М. Є. ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u201110187 ; заявл. 19.08.2011 ; опубл. 10.04.2012, Бюл. № 7. – 2 с.

46. Проблемы оказания неотложной помощи пациентам с травматическим шоком и основные направления организации и интенсивной терапии / А. Н. Колесников, А. И. Серединская, М. М. Симаков, А. С. Бутко, В. Н. Стасюк, В. Н. Высочин, Р. С. Лозовский, Т. В. Андреева // Травма. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 42–53.

47. Проблемы разработки стандартов анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии у детей с нейрохирургической патологией / В. И. Черный, А. Н. Колесников, Г. А. Городник, Н. Н. Смирнова, А. А. Пузик, Н. Е. Колесников // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – № 1 (д). – С. 14–16.

48. Рациональная инфузионная терапия / В. И. Черный, А. Н. Колесников, К. Н. Олейников, А. А. Егоров, В. И. Белошапка. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2012. – 184 с.

49. Современные методы диагностики нарушений витального статуса у пациентов с новообразованиями головного мозга и разработка новых направлений анестезиологической защиты / В. И. Черный, А. Н. Колесников, Себаи Слим, К. А. Кардаш, Г. И. Ермилов, Г. И. Лебедева // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 4-с. – С. 129–134.

50. Сравнительная комплексная оценка состояния функциональных систем организма у пациентов без внутричерепной гипертензии и с сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмой / А. Н. Колесников, Г. А. Городник, А. Г. Колесникова, Н. Е. Колесников, Т. А. Мустафин, С. О. Чернуцкий, И. В. Коктышев, Е. А. Дружинская, А. С. Прилуцкий // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2016. – № 1. – С. 100–101.

51. Стратегия активации стресслимитирующих систем в нейроанестезиологии / В. И. Черный, А. Н. Колесников, Н. Н. Смирнова, Г. А. Городник, Н. Е. Колесников // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 132.

52. Стресс-лимитирующая анестезия и интенсивная терапия у детей при нейрохирургических вмешательствах / В. И. Черный, А. Н. Колесников, Н. Н. Смирнова, Г. А. Городник, О. А. Гайдаренко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2005. – № 3 (д). – С. 65–69.

53. Черный, В. И. Антибактериальная терапия в медицине критических состояний / В. И. Черный, А. Н. Колесников, И. В. Кузнецова. – Донецк : Новый мир, 2005. – 386 с.

54. Черный, В. И. Выбор метода анестезии у детей с полиэтиологическим поражением центральной нервной системы / В. И. Черный, А. Н. Колесников, Т. А. Мустафин // Біль знеболювання і інтенсивна терапія. – 2008. – № 2-д. – С. 348–350. 0,2 п.л. (0,15 а.п.л.).

55. Autoregulation of blood cerebral circulation and methods of its correction in patients with polyetiology increased intracranial pressure / A. N. Kolesnikov, V. I. Cherny, V. N. Stasyuk, D. V. Dergunov, S. O. Chernutsky, O. U. Voronin // EANS Tumor Section, Annual International Neuro-Oncology Updates. – Tel Aviv, Israel, 2013. – P. 93.

56. Features of septic diseases in patients with neoplasms of the central nervous system / A. Kolesnikov, V. Cherniy, K. Kardash, T. Mustafin, V. Stasiuk, I. Koktishev // European

Congress of Clinical Microbiology and Infection Diseases : abstract and poster session (P 0259). – Barcelona, 2014. – P. 142.

57. Kolesnikov, A. The original model of intracranial hypertension tumor etiology in laboratory rats / A. Kolesnikov, T. Mustafin // EANS Tumor Section, Annual International Neuro-Oncology Updates. – Tel Aviv, Israel, 2013. – P. 103.

58. Model of intracranial hypertension of tumor etiology in laboratory rats / A. N. Kolesnikov, V. I. Cherniy, K. A. Kardash, T. A. Mustafin, V. N. Stasyuk, I.V. Koktishhev // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 459. doi:10.1186/cc13649.

59. Postoperative complication in children and adults with sub- and supratentorial brain tumors / A. Kolesnikov, V. Cherny, K. Kardash, T. Mustafin., V. Stasyuk // European Journal of Anaesthesiology. – 2014. – Vol. 31, suppl. 52. – P. 111. (7AP2-3).

Использованная литература к разделу VII

1. Колесников А.Н., Городник Г.А. Изменение уровня стрессовых гормонов у пациентов с новообразованиями задней черепной ямки при различных вариантах многокомпонентной внутривенной анестезии// I Российско-Китайский конгресс нейрохирургов. Сборник тезисов. 18-20 октября 2017 года, Уфа, с.73-74.

2. Колесников А.Н., Городник Г.А., Кардаш А.М., Мустафин Т.А. Сравнительная оценка жалоб и полиорганных нарушений у взрослых и детей с новообразованиями центральной нервной системы// Научно-практический журнал «Неоплазма». №1 (16) – 2017, с. 42-51.

3. Колесников А.Н., Городник Г.А., Колесникова А.Г., Мустафин Т.А. Влияние модифицированной тотальной внутривенной анестезии на послеоперационную летальность у пациентов с субтенториальными новообразованиями // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. «Анестезиологическое и реанимационное обеспечение концепции быстрого выздоровления в хирургии». 27-28 января 2017, Владикавказ, с. 59-65.

4. Колесников А.Н., Городник Г.А., Колесникова А.Г., Мустафин Т.А. Влияние модифицированной тотальной внутривенной анестезии на послеоперационную летальность у пациентов с гипертезионно-гидроцефальным синдромом // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. «Анестезиологическое и реанимационное обеспечение концепции быстрого выздоровления в хирургии». 27-28 января 2017, Владикавказ, с. 65-70.

5. Колесников А.Н., Городник Г.А., Колесникова А.Г., Мустафин Т.А. Влияние модифицированной тотальной внутривенной анестезии на послеоперационную летальность у пациентов с супратенториальными новообразованиями // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. «Анестезиологическое и реанимационное обеспечение концепции быстрого выздоровления в хирургии». 27-28 января 2017, Владикавказ, с. 70-75.

6. Колесников А.Н., Городник Г.А., Колесникова А.Г., Мустафин Т.А. Влияние модифицированной тотальной внутривенной анестезии на послеоперационную летальность у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. «Анестезиологическое и реанимационное обеспечение концепции быстрого выздоровления в хирургии». 27-28 января 2017, Владикавказ, с. 75-80.

7. Колесников А.Н., Городник Г.А., Мустафин Т.А. Анестезиологическое обеспечение лечебно-диагностических манипуляций в амбулаторных условиях у детей.

// VII международная конференция. «Проблема безопасности в анестезиологии». 1-3 октября 2017, Москва, с. 22-23.

8. Колесников А.Н., Городник Г.А., Мустафин Т.А. Разработка способа оценки интраоперационной нейропротекции на основе динамики нейроспецифических белков: белок S100 и цилиарный нейротрофический фактор// Экстренная медицина, 2017. Т. 6, №3. С. 388-389.

9. Колесников А.Н., Городник Г.А., Мустафин Т.А., Колесников Н.Е. Влияние вида анестезии на развитие когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у пациентов с супратенториальными новообразованиями ЦНС. // VII международная конференция. «Проблема безопасности в анестезиологии». 1-3 октября 2017, Москва, с. 23-25.

10. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016. - 40с.

11. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016. - том 1(468 с.) и том 2 (231 с.).

12. Колесніков А.Н., Городнік Г.А., Колеснікова А.Г., Мустафін Т.А. Спосіб оцінки ефективності нейропротекторної терапії у дітей та дорослих // Реєстраційний номер заявки μ 2017 07426. Дата подання 13.07.2017/

13. Kolesnikov A.N., Gorodnik G.A., Grigorenko A.P., Mustafin T.A., Kolesnikov N.E., Koktishhev I.V. The main directions for pharmacological correction (combinations of drugs for general anesthesia) of neurological and cognitive disorders in patients with neoplasms of the central nervous system// Reserch result: pharmacology and clinical pharmacology. Vol. 3, №2 (2017):79-89.

14. Kolesnikov A.N., Ignatenko G.A., Gorodnik G.A., Grigorenko A.P., Kolesnikova A.G., Koktishhev I.V. Evaluation of the influence of combinations of drugs for general anesthesia on change of activity of stress-limiting and stress-realising links on the clinical model of acute stress damage// Reserch result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017 3(3):71-88.

Использованная литература к разделу VIII

1. Колесников А.Н., Городник Г.А., Мустафин Т.А. Разработка способа оценки интраоперационной нейропротекции на основе динамики нейроспецифических белков: белок S100 и цилиарный нейротрофический фактор// Экстренная медицина, 2017. Т. 6, №3. С. 388-389.

2. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016. - 40 с.

3. Колесников, А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Колесников Андрей Николаевич. - Донецк, 2016. - том 1(468 с.) и том 2 (231 с.).

4. Колесніков А.Н., Городнік Г.А., Колеснікова А.Г., Мустафін Т.А. Спосіб оцінки ефективності нейропротекторної терапії у дітей та дорослих // Реєстраційний номер заявки μ 2017 07426. Дата подання 13.07.2017

Использованная литература к разделу IX и X

1. Ахильгова Л.И. Мелатонин и серотонин в стратегии фармакологической регуляции циркадного ритма при проведении седативной терапии [Текст]: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Ахильгова Лидия Ильясовна. - Донецк, 2019. - 24 с.

2. Циркадные ритмы в лечении реанимационных больных / А. Н. Колесников, Л. И. Ахильгова, В. Д. Слепушкин, Е. И. Гридасова, Е. А. Кучеренко, Л. Г. Кварацхелия // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – №1. – С. 73-79 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, выводы исследования 0,1 а.п.л.).

3. Фармакологическая коррекция функциональной недостаточности эпифиза у пациентов с политравмой как составная часть стратегии седативной терапии / В. Д. Слепушкин, А. Н. Колесников, Л. И. Ахильгова, Е. А. Кучеренко, Т. А. Мустафин // Университетская клиника. – 2019. – №1 (30). – С. 18-25 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).

4. «Спокойный, сознательный и сотрудничающий» пациент в реанимации как стратегия фармакологической регуляции циркадного ритма (обзор литературы) / А. Н. Колесников, Л. И. Ахильгова, В. Д. Слепушкин, Е. А. Кучеренко, Е. И. Гридасова, Л. Г. Кварацхелия // Университетская клиника. – 2019. – №1 (30). – С.72-79 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, поиск литературы 0,1 а.п.л.).

5. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время при проведении седативной терапии у пациентов отделения интенсивной терапии / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова, Т. А. Мустафин // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Том 4 (№1). – С.66-76 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,2 а.п.л.).

6. Выбор седативных препаратов и изменение режима дозирования в отделении интенсивной терапии в зависимости от функциональной активности эпифиза, времени суток и возраста пациентов / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова, Т. А. Мустафин, Е. А. Кучеренко // Архив экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Том 28 (№2). – С.129-138 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.).

7. Хронобиологические параметры при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии / В. Д. Слепушкин, Г. В. Цориев, А. Х. Кишев, Л. М. Ахильгова, И. С. Абазова, М. Ю. Осканова // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т.18 (№4). – С.243 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы 0,09 а.п.л.).

8. Седативная терапия с использованием мелатонина у больных, находящихся в критическом состоянии / Осканова М.А., Ахильгова Л.И., Слепушкин В.Д. // Аллергология и иммунология. - 2012. - Т.13 (№1). – С.68 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы 0,09 а.п.л.).

9. Слепушкин, В. Д. Хронобиологические аспекты интенсивной терапии у больных, находящихся на лечении в ОРИТ / В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – С.55-56 (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы 0,09 а.п.л.).

10. Мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии / В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова, С. С. Собаев, О. Ю. Бирюкова. – 2-е изд., исправленное и дополненное. – Владикавказ-Москва: изд. ООО «Ковидиен Евразия», 2013. – 80 с (диссертанту принадлежит клинический материал, выводы, 2 а.п.л.).

11. Слепушкин, В. Д. BIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии / В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова. – Владикавказ-Москва: изд. ООО «Ковидиен Евразия», 2011. – 70 с. (диссертанту принадлежит клинический материал, выводы, 2 а.п.л.).

12. Мелатонин и серотонин как факторы, обуславливающие глубину седации у пациентов в ночное и дневное время суток / Л. И. Ахильгова, А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, М. Ю. Осканова // «Новые технологии в неотложной хирургии и анестезиологии-реаниматологии»: матер. межрегион. научно-практич. конф. с международным участием. – 2018. – С.6-8.

13. Слепушкин, В. Д. Седативная терапия у больных в критических состояниях с четом биологических ритмов / В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова // «Жизнеобеспечение при критических ситуациях»: тезисы докладов XVII Всероссийской конференции с международным участием. – 2015. – С.70.

14. Слепушкин, В. Д. Хронобиологические аспекты использования современных нутриционных смесей у критических больных / В. Д. Слепушкин, Л. И., М. Х. Тетов // «Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии»: материалы международной научно-практической конференции. – Цхинвал, 2015. – С.81-82.

15. Оптимизация интра- и послеоперационного обезболивания с позиций хронофизиологии / В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова, И. С. Абазова, Г. В. Цориев // Материалы первого конгресса анестезиологов-реаниматологов Юга России. – Ростов-на-Дону, 2014. – С.105-106.

16. Слепушкин, В. Д. Биоритмологические аспекты седативной терапии у критических больных / В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова // Вестник Российского университета дружб народов. – 2012. – №7. – С. 198.

17. Слепушкин, В. Д. Мелатонин как компонент седации у критических больных / В. Д. Слепушкин, Л. И. Ахильгова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2011. – С. 71-72

Использованная литература к разделу XI

1. Хронобиологическая характеристика послеоперационной боли и механизм ее возникновения / Слепушкин В.Д., Цориев Г.В., Плиева А.Б. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014.Т.16. №5 (4). – С.1418-1421.

2. Хронобиологические параметры при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии. / В.Д. Слепушкин, Г.В. Цориев, А.Х. Кишиев, Л.И.Ахильгова, И.С. Абазова, М.Ю. Оксанова. // Аллергология и иммунология. 2017.Т.18.№4. - С 243.

3. Хронофизиологическая активность антиноцицептивной системы как фактор формирования послеоперационной боли. / Слепушкин В.Д., Цориев Г.В. //Международный научно- исследовательский журнал. 2018. № 3(69)-С.131-133.

4. Многоцентровые исследования по вопросам хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии / Слепушкин В.Д., Абазова И.С., Кишев А.Х., Цориев Г.В., Бестаев Г.Г., Оксанова М.Ю., Ахильгова Л.И. // Курортная медицина. 2018.№3 - С. 81-83.

5. Парацетамол и/или НПВС в мультимодальном послеоперационном обезболивании у ортопедических пациентов? / В.Д. Слепушкин, Г.Г. Бестаев, Г.В. Цориев, Р.З Саламов //Российский журнал боли.2018№4- С.65-67

6. Слепушкин В.Д., Цориев Г.В. Эндогенные механизмы формирования послеоперационной боли в хронобиологическом аспекте //21 век: фундаментальная наука и технологии. North Charleston, USA. 2014.Т.2.- С.17-19.
7. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д. Хронобиологические аспекты болевого синдрома у хирургических больных в послеоперационном периоде // «Малоинвазивная и бескровная хирургия - реальность XXI века». Материалы научно - практической конференции с международным участием. - Владикавказ, 2014. - С.77-79.
8. Слепушкин В.Д, Цориев Г.В. Оптимизация интра - и послеоперационного обезболивания с позицией хронофизиологии / Слепушкин В.Д, Цориев Г.В. Абазова И.С., Оксанова М.Ю., Ахильгова Л.И.// «Безопасность больных в анестезиологии – реаниматологии, высокотехнологичные и инновационные методы интенсивной терапии». Первый конгресс анестезиологов и реаниматологов ЮГА России. - Ростов-на - Дону, 2014. - С.105-106.
9. *Caratteristiche cronobiologiche del dolore postoperatorio* / Slepushkin V.D., Tsoriev G.V.// *Italian Science Review*.-2014.-9 (18).-P.89-93.
10. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д., Плиева А.Б. Хронофизиология послеоперационной боли //«Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии» Материалы международной научно-практической конференции. - Цхинвал, 2015- С.137-140.
11. Слепушкин В.Д., Цориев Г.В. Хронобиологическая характеристика послеоперационной боли и механизм ее возникновения // «Актуальные вопросы железнодо­рожной медицины в условиях реформирования здравоохранения». Материалы I межрегиональной научно - практической конференции. - Владикавказ, 2016.- С181-183.
12. Слепушкин В.Д., Абазова И.С., Цориев Г.В., Тетов Х.М. Результаты совместных исследований сотрудников СОГМА и КБГУ по хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии // «Актуальные вопросы современной медицины». Материалы международной научно - практической конференции, посвященной 50-летию медицинского факультета КБГУ. Нальчик, 2016.- С131-132.
13. В.Д. Слепушкин, Г.К. Мильдзихов, Д.П. Доев, Г.Г. Бестаев, Г.В. Цориев, С.А. Кобыченкова, Г.З. Саламов, А.М. Сейсенгалиева // «Интеллектуализация –основная концепция обучения врачей на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБОУ ВПО СОГМА. Владикавказ,2016.-С59-60.
14. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д. Хронобиологические нейроэндокринные механизмы формирования болевого синдрома у хирургических больных в послеоперационном периоде// «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний» г. Донецк 2017.-С178-180.
15. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д. Хронобиологические особенности послеоперационного обезболивания пациентов в зависимости от пола и возраста. //«Новые технологии в неотложной хирургии и анестезиологии-реаниматологии». Материалы межрегиональной научно - практической конференции с международным участием. - Владикавказ, 2018.- С.62-65.
16. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д., Степин В.С., Асяева Р.О. Концепция хронофизиологии послеоперационной боли // «Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого - реанимационной помощи в Российской федерации». XVII съезд федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт – Петербург, 2018.С.246-247.
17. Слепушкин В.Д., Абазова И.С., Цориев Г.В., Оксанова М.О. Хронофизиология в анестезиологии реаниматологии //«Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого - реанимационной помощи в Российской федерации». XVII съезд федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт – Петербург, 2018.С.217-218.
18. Слепушкин В.Д. Шульга Е.В., Цориев Г.В., Обедин А.Н. Методы оценки интенсивности болевого синдрома (*Methods of pain intensity syndrome assessment*) / (учебно-методическое пособие). Владикавказ, Ставрополь -2018 г. 26 с.

**Колесников А.Н., Слепушкин В.Д.,
Городник Г.А., Мустафин Т.А.**

**Адаптационная анестезиология
и реаниматология**

Худож. оформление обложки - *Н.А. Колесникова*