



# НАРКОЗ:

## СТРЕСС, ДИСТРЕСС ИЛИ АДАПТАЦИЯ

---

Руководство для врачей

*ПОД РЕДАКЦИЕЙ*

*Колесникова А.Н. Слепушкина В.Д.*



Издательство ООО «КЕП»

Назрань

2022

УДК 616-089.5-031.81/616.45-001.1/3]-003.96  
ББК 54.51:52.525я7  
Н 29

**Наркоз:** стресс, дистресс или адаптация (руководство для врачей). / Под ред. Колесникова А.Н.,  
Н29 Слепушкина В.Д. / DOI: 10.55359/w6027-1142-2111-у. Назрань: ООО «КЕП», 2022.– 632 с.

ISBN 978-5-4482-0125-7

Врач, особенно анестезиолог – реаниматолог, должен знать и понимать причинно – следственную связь, как минимум, патофизиологии, биохимии, фармакологии, со всей патологией, при которой надо проводить общую анестезию. В руководстве представлены некоторые практические данные по разработке адаптационных вариантов анестезии у пациентов.

Для студентов, ординаторов, врачей анестезиологов - реаниматологов, медицины неотложных состояний и врачей других специальностей.

УДК 616-089.5-031.81/616.45-001.1/3]-003.96  
ББК 54.51:52.525я7

ISBN 978-5-4482-0125-7

© Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Саламов Р.З.,  
Цориев Г.В., Осканова М.Ю., Колесникова Н.А.,  
Городник Г.А., Алексеенко А.А., Поляхова Ю.Н.,  
Гридасова Е.И., Андропова И.А. Дзеранов В.М.,  
Ахильгова Л.И., Гасиев З.Т., Клочков Д.А.,  
Кучеренко Е.А., Скоробогатый Р.В., Дубовая А.В.,  
Колесникова А.Г., Колесникова В.В., Матиева Л.М.,  
Кварацхелия Л.Г., 2022 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Авторы  
Предисловие  
Введение

<b>ГЛАВА I .....19</b>	<b>ГЛАВА III .....63</b>
<b>«Одни рождаются великими, другие достигают величия, к третьим оно приходит»: Поклонимся Гансу Селье!</b>	<b>«Порой в великой книге тайн природы Мне удастся кое-что прочесть..»: как измерить (оценить) стресс?</b>
Слепушкин В.Д, Колесников А.Н.	Колесников А.Н.
1.1. Поклонимся Гансу Селье!....21	3.1. Как измерить (оценить) стресс?.....65
1.2. Строение стресс-системы....23	3.2. Формула стресса.....68
<b>ГЛАВА II .....38</b>	3.3. Что мы получили от формулы стресса и что с этим делать анестезиологу?.....79
<b>«Счастья целиком без примеси страдания не бывает»: ноцицепция</b>	<b>ГЛАВА IV.....100</b>
Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Дзеранов В.М.	<b>«Когда о худшем слышать не хотите, - Оно на вас обрушится неслышно»: препараты для общей анестезии</b>
2.1. Физиология ноцицептивной системы.....39	Колесников А.Н.
2.2. Физиология антиноцицептивной системы.....41	4.1. NOL, BIS, TOF, метабологграф и церебральный оксиметр, а анестезиолог «ждет слезу».....101
2.3. Системное введение компонентов антиноцицептивной системы.....50	4.2. Особенности стрессового – противострессового взаимодействия препаратов для общей анестезии.....108
2.4. Местное применение компонентов антиноцицептивной системы.....51	4.2.1. Наркотические аналгетики.....110

4.2.2. Агонисты ГАМК – рецепторов (тиопентал натрия, пропофол, ЦИПРОФОЛ, КЕТОФОЛ, мидазолам, натрия оксидат, ингаляционные анестетики).....	111
4.2.3. Агонисты центральных альфа2-адренорецепторов (дексмедетомидин).....	127
4.2.4. Блокаторы NMDA – рецепторов (кетамин).....	130
4.2.5. Адьюванты в анестезиологии: парацетамол, парекоксиб, дексаметазон, кетамин, лидокаин и магний, альфа-2-агонисты (клонидин, дексмедетомидин), габапентиноиды и бета-блокаторы.....	132
4.3. Препараты для общей анестезии и «второй мозг» (ЖКТ).....	137
4.3.1. Препараты для общей анестезии, стресс, критические состояние и ЖКТ.....	138
4.4. Принципы возможного сочетания препаратов для общей анестезии.....	142

## ГЛАВА V.....159

**«Злодейство дружит с темнотой  
ночной, чем гуще тьма,  
тем жди страшнее бед!»:  
ночь – стресс не только для  
анестезиолога, но и для пациента**

Слепушкин В.Д.,  
Колесников А.Н.,  
Осканова М.Ю., Ахильгова Л.И.

5.1. ГАМК - ергическая система и архитектура циркадной системы.....	161
5.2. Мелатонин, серотонин и препараты для общей анестезии.....	164
5.3. Направления клинического применения (авторские данные).....	167

## ГЛАВА VI.....180

**«Природа слабодушна и  
рыдает, Но разум тверд,  
и разум побеждает»:  
хронофизиологические  
особенности антиноцицептивной  
системы с позиции  
анестезиолога**

Цориев Г.В.

6.1. Нейропептиды, гормоны и стресс.....	182
6.2. Хронофизиологические аспекты боли.....	183
6.3. Содержания компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы.....	185
6.3.1. Содержания в крови нейропептидов у здоровых добровольцев.....	185
6.3.2. Содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев.....	186
6.3.3. Содержание в крови нейропептидов и кортизола у пациентов в	

послеоперационном периоде....190	<b>(Даларгин, Магния сульфат и Окситоцин)</b>
6.3.4. Содержание нейропептидов и кортизола в слюне у здоровых лиц и у пациентов в послеоперационном периоде.....191	Саламов Р.З.
6.4. Клинические аспекты с позиции анестезиолога.....191	8.1. «Боль – это ощущение страдания!».....324
<b>ГЛАВА VII.....200</b>	8.2. Определение параметров эндогенной антиноцицептивной системы в крови у пациентов в предоперационном периоде.....326
<b>«Коль сердце и разум затеяли спор, не жди для себя добра... сердце и разум сильны лишь тогда, когда они за одно» или особенности влияния препаратов для общей анестезии на тканевой и церебральный кровоток, ЭЭГ паттерны и многое другое</b>	8.3. Параметры мониторинга, характеризующие уровень седации (BIS), ноцицепции (NOL) и миорелаксации (TOF) при проведении анестезиологического пособия ( авторские данные).....330
Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., Осканова М.Ю., Городник Г.А., Андропова И.А.	8.4. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА. Расход опиоидного анальгетика фентанила, необходимого для адекватного обезболивания.....331
7.1. Особенности влияния препаратов для общей анестезии.....202	8.5 Влияние введения даларгина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА.....332
7.2. Методология проведенного исследования.....208	8.6. Влияние введения сернокислой магнелии на течение анестезиологического пособия по методу ТВА.....337
7.3. Тиопентал натрия.....213	8.7. Влияние внутривенного введения окситоцина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА.....343
7.4. Пропофол.....243	8.8. Проведение спинномозговой анестезии без использования адьювантов.....351
7.5. Мидазолам.....268	8.8.1. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта даларгина.....352
7.6. Дексмететомидин.....294	
<b>ГЛАВА VIII.....322</b>	
<b>«Умнее ты не можешь говорить, Но, право же, умнее и не надо..»: активация эндогенной антиноцицептивной системы</b>	

8.8.2. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта сульфата магния.....	353
8.8.3. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта внутривенного введения окситоцина.....	354
8.8.4. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта интраназального введения окситоцина.....	355

## ГЛАВА IX.....364

### **«Не отвергайте сна. Сон — лучший утешитель.» Как подготовить ребенка к наркозу.**

Колесникова Н.А., Дубовая А.В.,  
Колесникова А.Г.

9.1. Преоперационная подготовка.....	366
9.2. Оценка состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса.....	367
9.3. Реакция стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы у подростков.....	379
9.4. Разработка комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с включением $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида.....	386

## ГЛАВА X.....397

### **«Я трепещу, чего-то ожидая..»: безопиоидная анестезия**

Алексеенко А.А.

10.1. Адаптационный синдром в амбулаторной анестезиологии.....	399
10.2. Адьюванты для премедикации в амбулаторной практике.....	401
10.3. Трехмерное и аудиовизуальное отвлечение.....	403
10.4. Этапы проведения общей анестезии в хирургической стоматологии у взрослых и детей.....	406
10.5. Мультимодальная анестезия без опиоидов в хирургической стоматологии, имплантологии.....	408

## ГЛАВА XI.....420

### **«Чем лучше цель, тем целимся мы метче»: нарушение общего а даптационного синдрома у детей с нейроинфекцией**

Поляхова Ю.Н.

11.1. Нейроинфекция и адаптация.....	421
11.2. Собственные исследования общего адаптационного синдрома у детей с инфекционным поражением ЦНС.....	428
11.2.1. Бактериальные поражения ЦНС.....	433

11.2.2. Вирусные поражения ЦНС.....435	13.3. «Поломанная» иммуносупрессивная терапия.....488
11.2.3. Поражение ЦНС на фоне COVID-19.....436	13.4. Иммуносупрессивная проблема.....493
11.2.4. Особенности общего адаптационного синдрома на фоне течения COVID-19 у пациентов с MIS-C.....439	
<b>ГЛАВА XI.....445</b>	<b>ГЛАВА XIV (вместо эпилога) .....496</b>
<b>«Если это безумие, то и в нем есть система»: ковид-инфекция, как частное проявление дистресса</b>	<b>Влияние медикаментозной терапии на процессы адаптации и дезадаптации или «ОДИН РАЗМЕР ПОДХОДИТ НЕ ВСЕМ»</b>
Колесников А.Н., Кучеренко Е.А.	Колесников А.Н., Гридасова Е.И.
12.1. А если наркоз? У страха глаза велики!.....447	14.1. Адаптационная медицина.....497
12.2 Стресс и общий адаптационный синдром.....450	14.2. Осложнения во время операции и периоперационная адаптация/ дезадаптации, с позиции вегетативной нестабильности...498
12.3 Новая коронавирусная инфекция и особенности ее течения.....452	14.2.1. Некоторые собственные данные, характеризующие интраоперационные осложнения и направления коррекции вегетативной нестабильности....506
12.4 Результаты собственных исследований.....455	14.3. Анальгоседация и коррекция нейрокognитивных расстройств. Коррекция ятрогенных осложнений!.....512
<b>ГЛАВА XIII.....483</b>	14.4. Ошибки оксигенотерапии.....521
<b>«Не стой между драконом и яростью его»: антицитокиновая терапия при ковид инфекции как фактор дезадаптации</b>	14.5. Ятрогенные эффекты инфузионной терапии.....523
Скоробогатый Р.В.	14.6 Гемостатическая реанимация.....525
13.1 Стресс-реакция и цитокиновый баланс.....485	14.7. Трансфузионно - ассоциированные
13.2 Патогенез «цитокинового шторма».....487	

повреждения.....	527	с тяжелым течением новой	
14.8. Антибактериальная терапия		коронавирусной инфекцией на	
и HAI (health care-associated		фоне проводимой интенсивной	
infectin).....	530	терапии (СОБСТВЕННЫЕ	
14.9 Деземульгаторы жира.....	535	ДАННЫЕ).....	582
14.10. Полипрагмазия.....	536	16.3. Пандемия SARS-CoV-2	
<b>ГЛАВА XV.....</b>	<b>548</b>	16.4. Сепсис, гипериммунное	
<b>«О, женщины, вам имя —</b>		состояние или неадекватная	
<b>вероломство!» или «болезнь без</b>		реакция (почему?).....	586
<b>названия»-гестоз</b>		16.5. АКТГ, кортизол и	
		центральная активированная	
		гипоталамо–	
		гипофизарно–адренокортикальная	
		ось при сепсисе и	
		сепсисоподобных	
		состояниях.....	597
Колесников А.Н.,		16.6. Почему при НКИ – от	
Колесникова В.В.		гипоергии до цитокинового	
		шока?.....	600
15.1. «...Без названия...».....	549	16.7. Нейроиммуномодуляция...602	
15.2. Гестоз – как болезнь		16.8. COVID-19 и эндокринная	
адаптации в широком смысле....	552	поджелудочная железа.....	603
15.3. Гестоз – как истощение		16.9. COVID-19 и	
стрессовых резервов.....	558	надпочечники.....	604
<b>ГЛАВА XVI.....</b>	<b>571</b>	16.10. COVID-19 и гипоталамус –	
<b>COVID-19: «Вбирай все мненья,</b>		гипофиз.....	605
<b>но храни своё».</b>		16.11. Как COVID-19 и	
		дисфункция щитовидной железы	
		повлияют друг на друга?.....	606
		16.12. Гипокортизолизм у лиц,	
		переживших тяжелый острый	
		респираторный	
		синдром (SARS).....	608
		16.13. Подострый тиреоидит	
		после инфекции Sars-COV-2 .....	610
Колесников А.Н.,		Закключение.....	625
Слепушкин В.Д.,			
Колесникова В.В.,			
Осканова М.Ю.,			
Цориев Г.В., Саламов Р.З.,			
Матиева Л.М., Кварацхелия Л.Г.			
16.1. Способы снижения			
гипоксемии у пациентов с НКИ			
(АВТОРСКИЕ			
ДАННЫЕ И ПАТЕНТЫ).....	573		
16.2. Динамика показателей			
работы гипоталамо-гипофизарной			
и тиреоидной систем у пациентов			



---

**АВТОРЫ**


---

**Колесников Андрей  
Николаевич,**

доктор мед  
наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Слепушкин Виталий  
Дмитриевич,**

доктор мед.  
наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
анестезиологии,  
реанимации и  
интенсивной терапии  
ФГБОУ ВО СОГМА,  
Заслуженный  
деятель науки РФ,  
Заслуженный врач  
Республик Северная  
Осетия, Южная  
Осетия, Ингушетия,  
Лауреат национальной  
премии «Призвание  
2009», Лауреат премии  
комсомола Кузбасса

**РСО, РФ**

**Саламов Рустам  
Заурбекович,**

кандидат  
медицинских наук,  
ассистент кафедры  
анестезиологии,  
реанимации и  
интенсивной терапии  
СОГМА

**РСО, РФ**

**Осканова Марет  
Юсуповна,**

доктор мед.наук,  
доцент кафедры  
госпитальной  
хирургии ИНГУУ, зав.

ОАРИТ Ингушской  
республиканской  
клинической  
больницы,  
Заслуженный врач  
РФ, Заслуженный  
врач РИ, Отличник  
здравоохранения РФ

**РИ, РФ**

**Цориев Георгий  
Владимирович,**

кандидат  
медицинских наук,  
ассистент кафедры  
анестезиологии,  
реанимации и  
интенсивной терапии  
СОГМА, Лауреат  
премии Главы  
Республики РСО-  
Алания

**РСО, РФ**

**Колесникова  
Наталья Андреевна,**

кандидат мед.  
наук, ассистент  
кафедры физиологии  
с лабораторией  
теоретической  
и прикладной  
нейрофизиологии  
им. акад. В.Н.  
Казакова ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

---

**Городник Георгий  
Анатольевич,**

доктор мед.  
наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
анестезиологии, ИТ и  
МНС ФПО ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Алексеев Алексей  
Алексеевич,**

кандидат мед. наук,  
врач анестезиолог,  
ассистент кафедры  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Поляхова Юлия  
Николаевна,**

Врач анестезиолог  
РММЦ, аспирант  
кафедры  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РЮО**

**Гридасова Елена  
Ивановна,**

кандидат мед наук,  
с.н.с., доцент кафедры  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Андропова Ирина  
Анатольевна,**

кандидат мед.  
наук, с.н.с., кафедра  
анестезиологии, ИТ и  
МНС ФПО ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Дзеранов Вадим  
Магометович,**

аспирант кафедры  
анестезиологии,  
реанимации и  
интенсивной терапии  
СОГМА

**РСО, РФ**

**Ахильгова Лидия  
Ильясовна,**

кандидат  
медицинских наук,  
врач анестезиолог-  
реаниматолог,  
старший  
преподаватель  
кафедры нормальной  
анатомии человека  
медицинского  
факультета  
Ингушского  
государственного  
университета.

Отличник  
здравоохранения РФ

**РИ, РФ**

**Гасиев Заурбек  
Тамерланович,**

аспирант кафедры  
анестезиологии,  
реанимации и  
интенсивной терапии  
СОГМА

**РСО, РФ**

---

**Клочков Денис  
Андреевич,**

ассистент кафедры  
анестезиологии,  
реанимации и  
интенсивной  
терапии СОГМА,  
подполковник  
медицинской службы

**РСО, РФ**

**Кучеренко Елена  
Александровна,**

ассистент кафедры  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Скоробогатый  
Руслан  
Владиславович,**

ассистент кафедры  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Дубовая Анна  
Валерьевна,**

доктор мед  
наук, профессор,  
заведующая кафедрой  
педиатрии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Колесникова Анна  
Гер-беровна**

кандидат мед.  
наук, доцент,  
доцент кафедры  
эпидемиологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

**Колесникова  
Виктория  
Васильевна,**

заведующая  
отделением  
анестезиологии и  
ИТ, Перинатальный  
Центр, г.Макеевка

**ДНР, РФ**

**Матиева Лиана  
Магометовна,**

врач анестезиолог,  
аспирант кафедры  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**РИ, РФ**

**Кварацхелия Лиана  
Гиглаевна**

врач анестезиолог,  
соискатель кафедры  
анестезиологии,  
реаниматологии  
и неонатологии  
ДОННМУ  
ИМ.М.ГОРЬКОГО

**ДНР, РФ**

---

## Предисловие

---

Назревшая необходимость издания данного руководства связана с проблемой «потерявшегося больного». Ведь даже в научных работах изучаются «предмет» или «явление» (прописано в требованиях). Мы продолжаем лечить болезни, а не больного. Недаром в последние годы возобновилась тенденция, присущая русской медицине, - «Индивидуализация подходов», хотя озвученная профессором Жан Луи Винсентом. С этой точки зрения, наша позиция: «Поклонимся Гансу Селье!».

Стресс – жизнеспасаящая реакция! Но человек, особенно врачи последнего поколения, борются со всем, включая стресс. Вот это не всегда приемлемо (но значительно проще «загнуть» в протокол). Нормальная реакция испугавшегося человека – подавить (и убежать). Вот мы и давим: центральную ось КРГ-АКТГ (нейролептиками, глюкокортикоидами и др.), иммунный ответ (иммунодепрессантами), иммунную активацию стресс-системы (антицитокиновыми препаратами), боль (обезболивающими) и т.д. (подробно в главе I, II, VI и VIII). Но ведь есть индивидуальная реакция, в данный момент суток (глава V и VI), реакция в норме и болезни – «норма патологии» (глава I и III).

Наркоз или общее обезболивание, аналгоседация – необходимое зло, направленное на защиту больного. Разве плохи препараты для общей и местной (комбинированной) анестезии – нет, но они созданы все в прошлом столетии. Их опасность состоит в том, что они воздействуют как раз на «центры принятия решений» и вот тут вопрос комбинаций, дозировок имеет подоплеку в виде стадии стресса у пациента (эу-, гипер- или дистресс), времени суток, самого заболевания (главы IV, VII и VIII). Механизм развития анестезии раскрыт – поляризация-деполяризация мембраны, а вот почему и как «совмещается разомкнутая сеть» - до сих пор не понятно, но время играет решающую роль («чтобы концы не подгорели»). Мы имеем дело с динамически меняющейся сложной системой организма пациента, когда ответ организма на вводимые препараты зависит от времени суток, состояния стресс-системы, уровня электролитов, стадии воспаления, КОС и метаболического синдрома (глава VII). А если остановиться и подумать? Ведь действие всех седативных препаратов (ингаляционных и внутривенных) осуществляется через ГАМК систему – основную стресс-лимитирующую систему организма. Но это же не все, например, центральный циркадный генератор, расположен в супрахиазматическом ядре (SCN) гипоталамуса и состоит

---

из 10000 ГАМК-ергических нейронов и необходимо учитывать это.

Сложно! Но поэтому Анестезиология – это не только наука, но и искусство! Предвидеть, предугадать, предупредить и не дать развиваться осложнению – это образование и опыт анестезиолога! Зачем созданы и внедрены протоколы? Это защита врача и пациента, это азбука или ПДД. Но знание ПДД не освобождает нас от маневров на дороге для исключения аварийных ситуаций. Ведь недаром, симуляционные программы для обучения анестезиологов сходны с программами подготовки пилотов для авиации.

Проблема обезболивания – с 2015 года, негласно, в мире объявлена пандемия наркозависимости, причем, чаще всего ятрогенной! Возможна ли стратегия безопиоидной анестезии? (глава IV и X) – безусловно да, везде-ли? – безусловно нет! Разрабатываются новые стратегии и препараты, направленные на активацию эндогенной системы КРГ (как наиболее физиологичный вариант) вызывающей повышение уровня  $\beta$ -эндорфина, создан экспериментальный препарат «Stressin 1» - но это пока эксперимент. Возможны ли другие варианты – безусловно (глава VIII), это даларгин, кетамин, магний, лидокаин и все под контролем NOL – технологий.

Так плохи ли препараты для общей анестезии? Нет! Виноват человек, его недомыслие (необразованность – «спасибо Болонской системе»): обезболивающие препараты бездумно превратил в наркотик и наркозависимость; решил лечить наркозависимость – перешел в крайность легализации каннабиоидов (еще не известно, что хуже); попробовал внедрить НПВС – получил рост печеночной недостаточности (пересадка), и ту же зависимость (ведь парацетамол проявляет свое действие в ЦНС через каннабиоидные рецепторы); натрия оксibuтират и габапентины – превратил в «клубный наркотик» и анаболик для «качалок»; дроперидол отправил в «черный ящик»; даже мелатонин, как корректор эндогенного мелатонина, по данным JAMA от 27 июля 2022 года, стал бесконтрольно использоваться, с огромной долей рынка и осложнений (опять жадность фармкомпаний)(глава XIV). Использование мелатонина, как фармакологического агента, связано, в том числе и с проблемой COVID – инфекции, поэтому некоторые особенности протекания этой инфекции с позиции нарушения адаптации у взрослых и детей также представлены в руководстве (главы XI-XIII).

Так что, коллеги, приятного прочтения и размышления!  
С уважением, коллектив авторов.

---

## Введение

---

Последние два десятилетия наша страна переживает не только экономический, но и интеллектуальный спад. Это касается и медицины. Вспомним, что 60-70-е годы прошлого века были «золотыми» для развития фундаментальной науки в СССР, которую признавали во всем мире. Достаточно сказать, что около 10 советских медицинских журналов репрентировались, переводились за рубежом, индексировались в международной системе медицинской информатики Index Medicus, а советские авторы статей получали за публикацию валюту! (правда – ее эквивалент в чеках). В СССР были сотни (!) научно-исследовательских институтов медицинского профиля, в том числе и для развития фундаментальной науки. И Мы, ученые-медики тех лет, знали и читали зарубежные издания, хотя тогда и не было интернета.

В связи с так называемой перестройкой количество фундаментальных работ в отечественной медицине снизилось в десятки, если не в сотни раз. Приведем такой пример из нашей анестезиологии и реаниматологии. На последнем 10 съезде анестезиологов-реаниматологов СССР (Одесса, 1989 год) из общего числа публикаций 16% были из области фундаментальных разработок с использованием экспериментальных моделей. В последних сборниках съездов ФАР среди сотен публикаций встретить 1- 2 работы фундаментально-экспериментального плана.

Страшно, что нас заставляют забывать фундаментальные работы прошлых лет. Яркий пример - в диссертациях рекомендуют проработку уровня литературы на глубину не более 10 лет. Другое, не менее страшное явление – отвергание научных разработок без глубочайшей и суперизысканной математической проработки. Вспомним: «Даже если биологическое явление может быть выражено математически, это не даст ничего, кроме перевода определенного количества данных с языка биолога на язык математика. Гипотеза же тем изобретательней, чем больше она вынуждена опираться на воображение ввиду отсутствия фактов». Кто это написал? Выдающийся патофизиолог 20 века Ганс Селье (Г. Селье «На уровне целого организма», 1972). А многие молодые анестезиологи знают Это имя – Ганс Селье? И смогут ли сказать, чем он знаменит? ( хотя и дважды номинировался на Нобелевскую премию, но так и не получил ее). Что он дал для развития в том числе и для нашей специальности?

В настоящей монографии мы попытаемся именно с точки зрения адаптационной теории Г.Селье обосновать подходы к адекватности

---

проведения анестезиологического пособия, реанимационных мероприятий. Неправильно трактуют понятие стресс, как нечто ужасное, что надо избегать или подавлять. Как писал сам Г.Селье – «Стресс-это аромат и вкус жизни» ( Г.Селье «Стресс без дистресса»,1979).

Второе фундаментальное учение, на котором должно базироваться грамотно проводимое анестезиологическое пособие и которое мы попытаемся обосновать в нашей монографии – учение об ноцицептивной и антиноцицептивной систем. И это учение широко развивалось советскими учеными в 70-х годах прошлого века под руководством патофизиолога академика АМН ССР Г.С. Крыжановского и возглавляемого им НИИ патофизиологии АМН СССР. Именно развитие данного учения также много дало для понимания процессов обезболивания и управления процессом обезболивания не только в анестезиологии, но и в неврологии, хирургии. И сейчас отдельные элементы концепции по активации антиноцицептивной системы начала широко использоваться в частных клиниках лечения боли, но подчас без системно из-за незнания самого фундаментального учения.

С чего же начать касательно конкретики в отношении анестезиологии? Наверное, с того, что «глубина наркоза» и «адекватность анестезии» не тождественные понятия и базируются они на понятиях стресс, дистресс, ноцицепция и антиноцицепция.

Безусловно, оценить качество (глубину?) наркоза мы можем. Так, например, уровень седации мы оцениваем при помощи BIS-монитора (кстати, в нашей стране, одним из первых ученых – практиков, применивших, оценивших и внедривших BIS-мониторинг является профессор Слепушкин В.Д.). Ноци- и антиноцицептивная система, то есть, собственно «боль», мы можем оценить при помощи NOL-технологии (см. монографию «Интраоперационный мониторинг» Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., 2022 год), или по комплексу гормональных изменений (также, нужна отсылка к монографии В.Д.Слепушкина «Эпифиз и адаптация организма», 1982 года). Степень релаксации при помощи технологии (мониторов) TOF-Watch, очень удобно, в цифровом эквиваленте. Просто базовые показатели при помощи анестезиолого-хирургических мониторов, при помощи которых мы можем оценить не только АД, среднее АД, ЭКГ, сердечный ритм и его нарушения, а также реактивность вегетативной нервной системы при помощи методологии оценки вариабельности сердечного ритма по Баевскому, с оценкой симпатико- или парасимпатикотонии. Вариабельность пульсовой волны (характеристики кривой пульсоксиметра), также бесценный вариант

---

оценки микроциркуляции, степени шока, наряду с банальной пробой «белого пятна», без которой не обходится ни один осмотр пациента (особенно без сознания или с признаками шока). И уровень глюкозы, как бесценного маркера не только биохимических процессов, но и стресса и боли. Безусловно, оценка параметров центральной гемодинамики: сердечного выброса (СВ), общего периферического сопротивления (ОПСС), ударного объема (УО), также используется, применима и является рутинной, хотя, большинство показателей, которые «выдаются» исследователю, являются расчетными, то есть не истинными.

Это сродни проблемы расчета осмолярности мочи и плазмы крови. Без этих показателей невозможно проводить адекватную (то есть без ятрогенных осложнений) инфузионную терапию. Но, кто спрашивал в лаборатории – «откуда берутся цифры в ответах?» Это измерено осмометром или расчетным методом по показателям мочевины, натрия и глюкозы? А разница существенная!

Или проблема повсеместного (рутинного и, даже, чересчур) внедрения лучевых методов диагностики: СКТ, МРТ, ПЭТ и тд. Но что мы видим? Мы видим серию рентген-снимков, обработанных компьютерной программой – то есть фильм, снятый режиссером (программистом), без медицинского образования. И почему тогда, иногда во время операции или, во время вскрытия (плохой, конечно, пример) все оказывается не совсем так (или совсем не так)? Поэтому профессионалы неврологи, нейрохирурги, терапевты (так называемая, «old school») предпочитают «постучать молоточком» или поперкутировать, поаускультировать и тд. Наверное, поэтому, усилился интерес к УЗИ-диагностике и максимальному расширению мест ее применения.

То есть, все сводится к тому, что врач, особенно анестезиолог – реаниматолог, должен знать и понимать причинно – следственную связь, как минимум, патофизиологии, биохимии, фармакологии, со всей патологией, при которой надо проводить общую анестезию.

Отсюда становится понятно, что в ближайшее время не стоит ждать (и желать) автоматических станций проведения общей анестезии. Почему?

Наверное, это руководство будет об этом. Ведь правильно заданный вопрос демонстрирует глубину проблемы!





# ГЛАВА I

**«ОДНИ РОЖДАЮТСЯ ВЕЛИКИМИ,  
ДРУГИЕ ДОСТИГАЮТ ВЕЛИЧИЯ,  
К ТРЕТЬИМ ОНО ПРИХОДИТ»:**

**ПОКЛОНИМСЯ ГАНСУ СЕЛЬЕ!**

---

*Слепушкин В.Д., Колесников А.Н.*

<b>1.1. Поклонимся Гансу Селье!</b>	<b>с.21</b>
<b>1.2. Строение стресс-системы</b>	<b>с.23</b>



## 1.1. Поклонимся Гансу Селье!

Давайте вспомним классику стресс-реакции по Г. Селье.

В конце 40-х годов прошлого столетия Г. Селье установил, что различные по своей природе раздражители (аллергены, яды, шок, острая кровопотеря и т.д.) вызывают одинаковый ответ: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и язвы желудочно-кишечного тракта за счет выработки в гипоталамусе АКТГ-релизинг фактора, который, в свою очередь, стимулирует секрецию АКТГ в гипофизе, под влиянием которого увеличивается секреция кортикостероидов в корковом слое надпочечников. Эта реакция была им впервые описана в 1936 году и в последствие получила известность как *общий адаптационный синдром* или *синдром биологического стресса* [Г.Селье, 1972; 1982]. Данный синдром является неспецифической защитной реакцией организма на возмущающие факторы и протекает в 3 стадии :1) стадия тревоги; 2) стадия резистентности; и 3) стадия истощения (Рис.1).

*Стадия тревоги* по Г. Селье представляет собой соматическое выражение общего «призыва к оружию» защитных сил организма. Но, ни один организм не может постоянно находиться в состоянии тревоги. Если агент настолько силен, что значительное воздействие его становится несовместимым с жизнью, организм погибает еще в стадии тревоги в течение первых часов или дней. Если организм выживает, то следует стадия резистентности, которая характеризуется гиперсекрецией глюкокортикоидов, усилением в тканях процессов анаболизма (в стадию тревоги регистрируется катаболизм). Если наблюдается длительное воздействие повреждающего агента, то организм переходит в третью фазу – «*стадию истощения*».

Таким образом, исходя из приведенной адаптационной теории Г. Селье, врач, в том числе и анестезиолог-реаниматолог, должен стремиться к тому, чтобы перевести организм из стадии тревоги в стадию резистентности. Наиболее неблагоприятным симптомом стресс-реакции является поражение желудочно-кишечного тракта в виде язв или неспецифического колита.

Именно после работ Г. Селье хирурги стали использовать термин стрессовые или стероидные язвы и понимать, что технически хорошо выполненная операция может вдруг через несколько суток вдруг осложниться прободением язвы, что вновь и вновь потребует оперативных вмешательств. И здесь, теперь тоже стало ясно, огромная роль принадлежит анестезиологу, который должен грамотно обеспечить антрестрессорную и нтраоперационную защиту.

Здесь следует привести и наши многочисленные и многолетние

наблюдения за ранеными, которые поступали из зон террористических актов,



Рисунок 1. Стадии стресс-реакции по Г. Селье

ограниченных военных конфликтах, спецоперации. Они заключаются в том, что примерно у 30% раненых с относительно не тяжелыми повреждениями различной локализации в ближайшие дни развиваются желудочно-кишечные кровотечения язвенного характера, что является результатом стрессовой реакции с массивным выбросом глюкокортикоидов. Причем, эти осложнения чаще проявляются у лиц молодого возраста (18-28 лет), которые имеют высокую реактивность и лабильность.

Засчет каких эндогенных механизмов формируется стадия резистентности? Нами в 80-90-х годах прошлого столетия, исходя из многочисленных экспериментальных и клинических исследований, было сформулировано представление, что стадию резистентности общего адаптационного синдрома формируют нейропептиды (энкефалины и эндорфины) и гормоны эпифиза (мелатонин и серотонин), под влиянием которых «нормализуется» (переходит на адекватно необходимый стрессорного ответа) активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, других желез внутренней секреции. В этом случае повышается иммунорезистентность организма, нормализуется метаболизм – углеводный, водно-солевой, а также гемопоэз [Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г., 1982; Слепушкин В.Д. с соавт, 1985; 1988; 1990]. И теперь, спустя много лет, проводимые нами исследования позволяют подтвердить роль энкефалинов, эндорфинов, серотонина, мелатонина в лимитировании стрессовых воздействий или,

---

по Г. Селье – необходимость перевести организм из стадии тревоги в стадию резистентности. Это важно как в анестезиологической, так и в реаниматологической практике, о чем мы говорили ранее [Колесников А.Н. с соавт., 2020] и будем постоянно говорить в данной монографии.

Всегда преклоняясь перед гением Г. Селье хочется еще довести до сведения молодых, а может быть и не совсем молодых анестезиологов-реаниматологов, что в 1941 году он открыл «гормональный наркоз», показав наркотическое действие стероидных гормонов. В 70-х годах у нас на вооружении был стероидный препарат для проведения внутривенного наркоза «Виадрил Г» [Бунятян А.А., 1977], который был хорош как базовый гипнотик и частично-анестетик, но действие его после введения последней дозы продолжалось до 60 мин, что было отнесено к его отрицательным свойствам. Но, в последние годы вновь активно стали использовать синтетические глюкокортикоиды в качестве адьювантов в различных схемах анестезиологических пособий- от внутривенной до проводниковых анестезий? Хорошо это или плохо? Нужен анализ и синтез! Соответственно качественно решенные задачи, поставленные перед анестезией, могут значительно расширить границы дозволенности для оперативного вмешательства.

## 1.2. Строение стресс-системы

**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. При анализе научных публикаций, посвященных проблеме анестезии было выявлено, что 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 (рис.2). 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 адренкортикотропного 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 гипофизарно-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.

**Стресс-лимитирующие системы организма.** Физиологическим спутником стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая, основная задача которой заключается в модуляции эффектов симпатoadреналовой, вагоинсулярной, гипофизарно-адренкортикальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Стресс-лимитирующая система организма включает в себя центральные, относительно медленные ГАМК-ергические и опиоидергические факторы, и периферические составляющие: аденозин, простагландины и антиоксидантную систему. 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 опиоидной, пролактинергической. А в роли стресс-лимитирующих систем, действующих преимущественно в периферических органах и тканях, функционируют системы простагландинов,

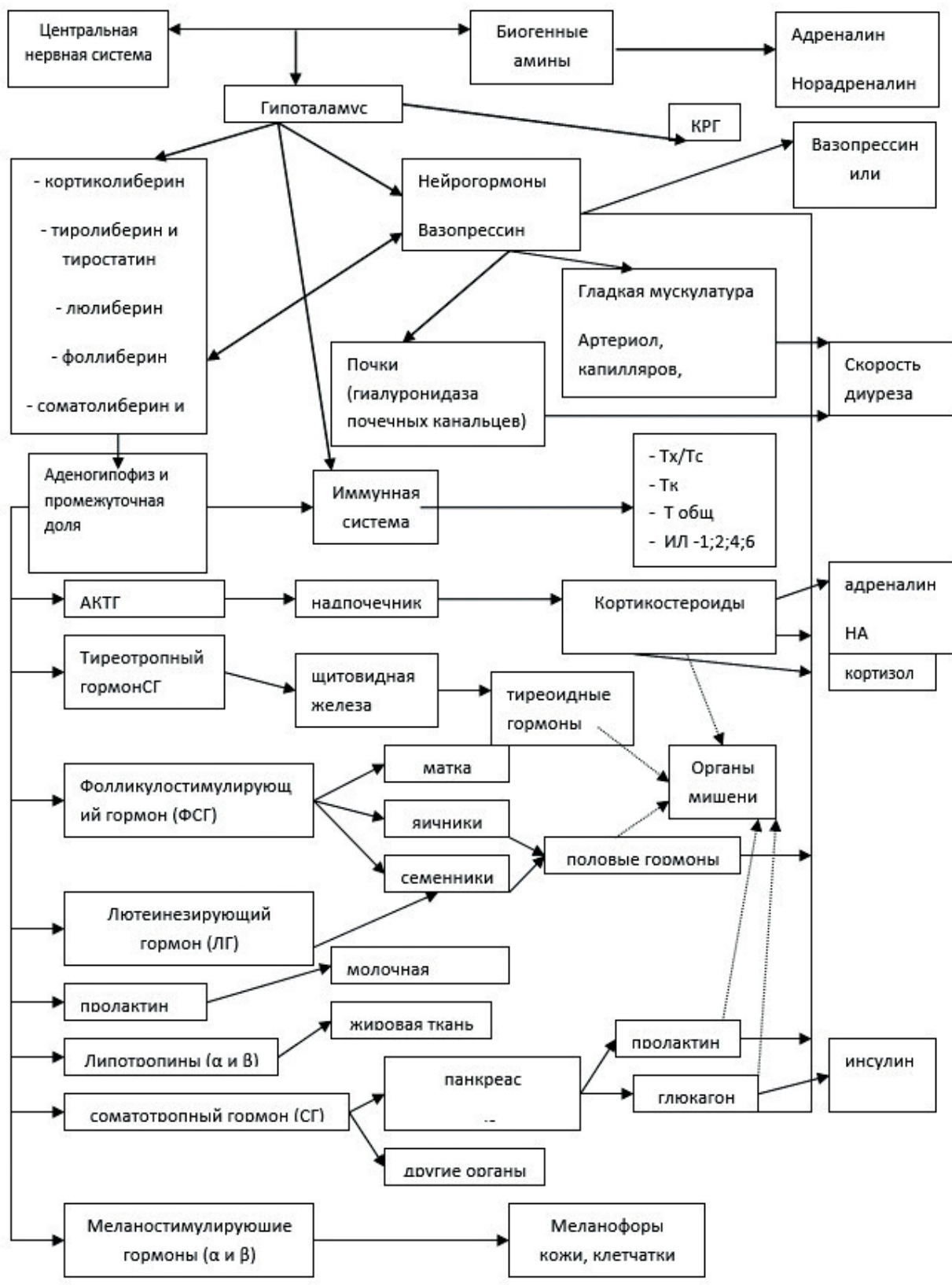


Рис.2. Примерная схема взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в контексте стрессового ответа (А.Н.Колесников, 2013)

---

лимитирующих систем - ГАМК-ергической, дофаминергической, серотонинергической, антиоксидантная система. 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.

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. Выявлена прямая активация ГАМК-ергической системы катехоламинами, выделяющимися при стресс-реакции. 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. 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. 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. 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. 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 передней доли гипофиза, 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. 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. 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, лабильзацию лизосом, гиперферментемию, 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. В настоящее время выделено и идентифицировано свыше 20 эндогенных лигандов опиоидных пептидов. Все опиоидные пептиды в зависимости 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. 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 скорости удаления медиатора из глутаматергических синапсов и концентрация глутамата во внеклеточных пространствах мозга достигает токсического уровня. С другой стороны, в связи с дисфункцией глиальных элементов в структурах переднего мозга уменьшается продукция ко-агониста NMDA-рецепторов – D-серину. 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. Информация о нейропротективных свойствах активации синаптических NMDA-рецепторов, содержащих NR2A субъединицу, и блокады NMDA-рецепторов субъединичной композиции NR1/NR2B подтверждены и в других исследованиях. 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. 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.

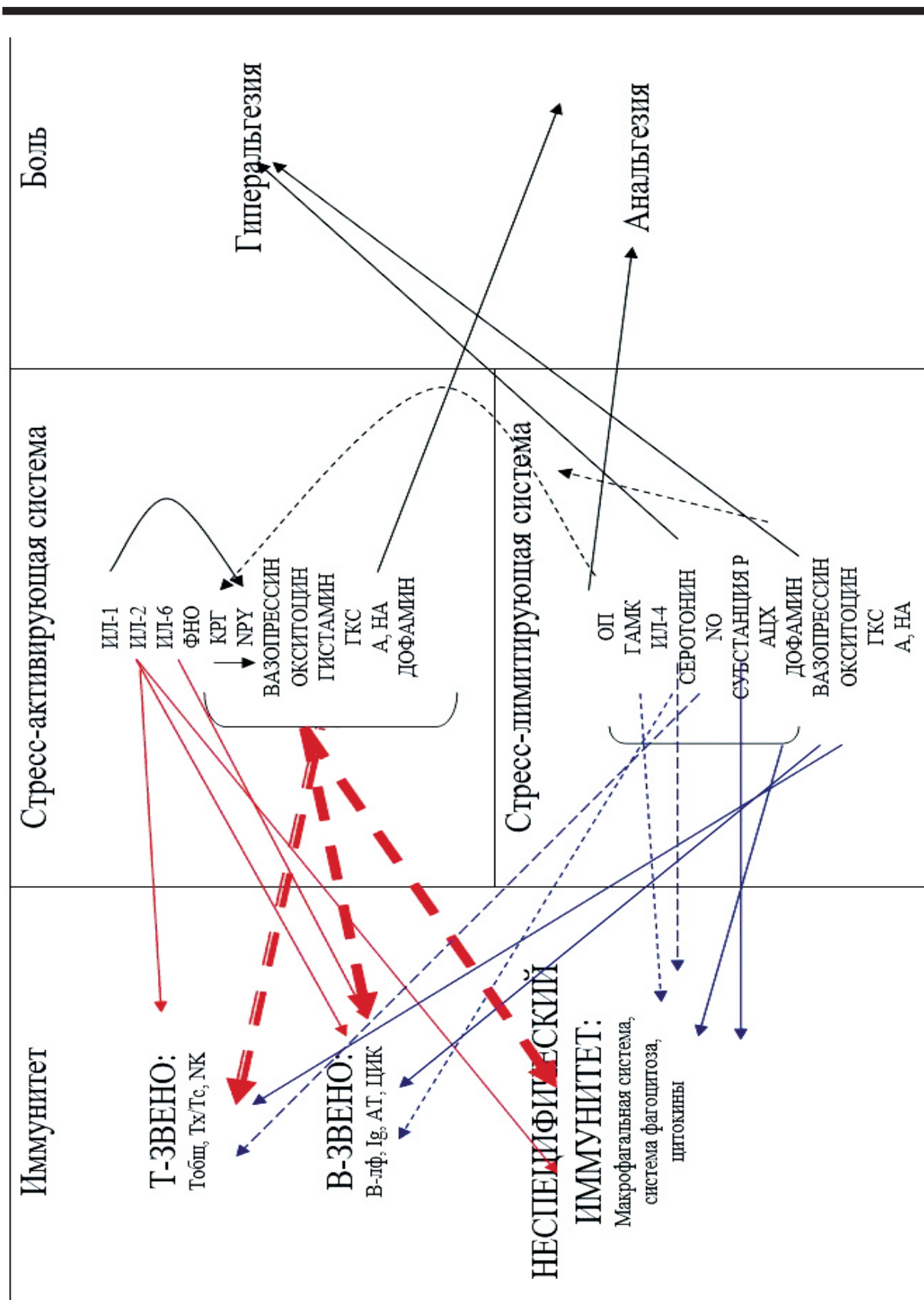


Рис.3. Примерная схема взаимодействия стресс-активирующей, стресс-лимитирующей, иммунной и ноци- антиноцицептивной систем (А.Н.Колесников, 2013)

## Цитированная литература

1. Селье Г. На уровне целого организма. Издательство «Наука». Москва. 1972:122 с.
2. Селье Г. Стресс без дистресса. Москва. «прогресс». 1982:125 с.
3. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. Издательство Томского университета. Томск. 1982:208 с.
4. Слепушкин В.Д., Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. и др. Эпифиз, иммунитет и рак. Издательство Томского университета. Томск.1990:147 с.
5. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. Издательство Томского университета. Томск. 1988:143 с.
6. Слепушкин В.Д., Лишманов Ю.Б., Золоев Г.К., Прум И.А. Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса. Успехи физиологических наук. 1985;4:106-118
7. Абрамов В. В. Интеграция иммунной и нервной системы, бирск, 1991. — 165 с.
8. Адо А.Д. О взаимодействии нервной и иммунной систем (к механизмам влияния нервной системы на лимфоциты)//Вестн. РАМН. — 1993. №7. -С. 48-51.
9. Акмаев И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной//Успехи физиол. наук. — 1996. — № 1. — С. 3—20.
10. Андреев Б.В., Ипатов Ю.Д., Никитина З.С., Сытинский И.А. Анти-стрессорная роль ГАМК ергической системы мозга//Журн. высш. нервн. деят. - 1982. — Т. 32, вып. 3. — С. 511—519.
11. Анохина И.Л. Нейрохимическая характеристика специфических патологических синдромов, возникающих в условиях стрессовых состояний//Вестн. АМН СССР. - 1975. - № 8. - С. 34-43.
12. Архипенко Ю.В., Каган В.Е., Козлов Ю.П. Модификация ферментной системы транспорта Са в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов, молекулярные механизмы изменений активности Са-АТФазы//Биохимия. — 1983. — Т. 48, № 3. — С. 433-441.
13. Бадыштов Б.А. Фенотипы реакций здоровых добровольцев на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 47 с.
14. Белкина Л. М., Мациевский Д.Д., Меерсон Ф.З. Влияние перенесенного эмоционально-болевого стресса на резистентность к

---

ишемии//Бюлл. exper. биол. мед. — 1983. — № 6. — С. 35—38.

15. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии//Materia Medica. — 1996. - № 1 (9). - С. 29-56.

16. Бородин П.М., Шюлер Л., Беляев Д.К. Проблемы генетики стресса. Сообщение 1. Генетический анализ поведения мышей в стрессирующей ситуации//Генетика. - 1976. - Т. XII, № 12. - С. 62-71.

17. Бульон В.В. Центральные механизмы развития нейрогенного повреждения желудка и его фармакологическая коррекция//Пат. физиол. — 1995. -№ 1. -С. 21-23.

18. Ведяев Ф.П. Лимбическая система мозга, эмоциональный стресс и его эндокринно-вегетативные проявления//Вестн. АМН СССР —.1975- № 8. - С. 57-65.

19. Ведяев Ф.Л., Витриченко Е.Е., Мищенко В.П., Тарасенко Л.М. Зависимость ульцирогенного действия эмоционального стресса от индивидуально-типологических особенностей крыс//Пат. физиол.— 1985 — №5.-С. 21-23.

20. Вейн А.М. Клинические аспекты эмоционального стресса// Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/Под ред К.В.Судакова, В.И.Петрова. — Волгоград, 1997. — С. 138—148, 154—157.

21. Виру А.А., Эйлер А.К. Адренокортикальная регуляция белкового обмена при длительных физических нагрузках//Бюлл. exper. биол. —1975- № 12. - С. 1436-1439.

22. Вихерт А.М., Галахов И.Е., Матова Е.Е. и др. Гистопатология миокарда в случаях внезапной смерти//Внезапная смерть/Под ред. А.М.Вихерта, Б.Лауна. — М.: Медицина. — 1982. — С. 130—150.

23. Владимиров Ю.А., Арнаков АИ. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.

24. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности гидазепама и его место среди известных транквилизаторов//Гидазепам/Под ред. С.А.Андронати, Т.А.Вороной, Н.Я.Головенко и др. — Киев: Нау-кова думка, 1992. — С. 63—75.

25. Воронина Т.А., Смирнов А.Д. Перспективы применения мексидола в экстремальных ситуациях//Новые технологии, новые лекарственные средства при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного происхождения. — М., 1999. — С. 3—9.

26. Глазачев О.С. Клинические аспекты интервальной гипоксической тренировки при реабилитации стресс-индуцированных психосоматических нарушений//Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/Под ред. К.В.Судакова, В.И.Петрова. —

---

Волгоград, 1997.-С. 148-152.

27. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.

28. Голодец Г.Г., Пучков ИВ. О влиянии медиаторов на фагоцитарную деятельность лейкоцитов. Сообщение I и II//Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. - 1948. - Т. 34, №1. - С. 135-150.

29. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоеза. — Томск: Изд-во Томск. Ун-та, 1997. -218 с.340

30. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. — М: Медицина, 1983. — 293 с.

31. Девойно Л.В. Центральный механизм допамин-, серотонин-, ГАМК-и пептидергической иммуномодуляции//Бюлл. СО РАМН. — 1994. — №4.-С. 19-25.

32. Динзбург А.Л., Чирков А.М., Чиркова С. К. Стресспротективный эффект нейропептидов у обезьян//Пат. физиол.— 1995.— № 1.— С. 19—21.

33. Дорофеев Г.И., Шанин Ю.Н., Ефимов И.В., Ивашкин В.Т. Диагностическое и прогностическое значение определения циклических нуклеотидов при нарушениях сердечного ритма//Воен.-мед. журн. — 1985. - № 2. - С. 59-63.

34. Клименко В.М. Анализ процессов перестройки организации импульсной активности нейронов гипоталамических структур в процессе реакции на антиген//Имунофизиология/Под ред. Е.А. Корневой. — Л.: Наука, 1993. - С. 113-129.

35. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев И.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет. — Харьков: Основа, 1995. — 368 с.

36. Корнева Е.А. Нарушения нейрогуморальной регуляции функций иммунной системы//Вестн. АМН СССР. — 1990. - № 4. — С. 36—42.

37. Корнева Е.А., Шекоян В.А. Регуляция защитных функций организма. - Л.: Наука, 1982. — 138 с.

38. Косицкий Г.И., Михайлова С.Д., Горожанин С.Л., Семушкина Т.М. Влияние раздражения сенсомоторной зоны коры на развитие ишемических аритмий сердца//Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 12. — С. 64-69.

39. Котов А.В. Мотивационно-эмоциональный конфликт в структуре поведенческого акта//Психофизиология. — 1999. — Т. 20, № 6. — С 62-71.

40. Крыжановский Г.И. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 450 с.

- 
41. Крыжановский Г.Н., Магаева СВ., Макаров СВ. Нейроиммунопатология. - М., 1997. - 283 с.
  42. Лишанов Ю.Б., Грифонов Ж.В., Цибин А.И. и др. р-Эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состоянии напряжения и адаптации// Бюл. exper. биол. — 1987. — № 4. — С. 380—383.
  43. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота// Биохимия. - 1998. - Т. 63, 7. - С. 992-1006.
  44. Манухина Е.Б. Портальная вена и ее сократительная функция норме и патологии//Успехи физиол. наук. — 1988. — Т 19 № 1 С. 45-66.
  45. Манухина Е.Б., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Предупреждение острой гипотензии и гиперактивации эндотелия при тепловом шоке с помощью адаптации к стрессорным воздействиям// Бюл. exper биол. - 1997. - Т. 124, № 10. - С. 380-383.
  46. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука 1981.-278 с.
  47. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
  48. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М: Нурохиа Medical LTD. — 1993. — 331 с.
  49. Меерсон Ф.З., Заяц В.И., Пшенникова М.Г., Михалева И.И. Предупреждение нарушений сократительной функции миокарда при длительном стрессе с помощью пептида дельта-сна и его циклического производного//Кардиология. — 1985. — № 8. — С 104— 106.
  50. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
  51. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии. — М.: НПО Союзмединформ, 1989. — 72 с.
  52. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., Кузнецова Б.А. и др. Развитие адаптации к стрессу в результате курса транскраниальной электростимуляции//Бюл. exper. биол. — 1994. — № 1. — С. 16—18.
  53. Меерсон Ф.З., Сухих Г Т. Стрессорные нарушения в системе противоопухолевого иммунитета и их ограничение стресс-лимитирующими факторами//Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 8. — С. 23—29.
  54. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П.; Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. — М.: Наука, 1989. -70 с.
  55. Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Манухина Е.Б. и др. Различия в стимуляции синтеза NO при тепловом шоке у крыс генетически



различных популяций//Бюл. exper. биол. — 1996. — Т. 121, № 6. — С. 634— 637.

56. Орлова Э.Х., Пшенникова М.Г, Дмитриев А.Д., Меерсон Ф.З. Увеличение содержания иммунореактивных опиоидных пептидов в головном мозге и надпочечниках крыс под влиянием адаптации к физической нагрузке//Бюл. exper. биол. — 1988. — Т. 105, № 2. — С. 145-148.

57. Петров В.И. Фармакологическая коррекция эмоционального стресса//Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/ Под ред. К.В.Судакова, В.И.Петрова. — Волгоград, 1997. — С. 127— 134.

58. Постное Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987.

59. Прилипко Л.Л., Орлов ОМ., Иванова СМ. и др. Активация перекисного окисления липидов при стрессе у человека, оцениваемая по содержанию пентана в выдыхаемом воздухе//Докл. АН СССР. — 1982. — Т. 265, №4. -С. 1010-1013.

60. Пшенникова М.Г Адаптация к физическим нагрузкам// Руководство по физиологии. Физиология адаптационных процессов. — М.: Наука, 1986.-С. 124-221.

61. Пшенникова М.Г Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс//Пат. физиол. - 1987.— № 3. — С. 85-90.

62. Пшенникова М.Г Защитная роль простагландинов при повреждающих воздействиях//Пат. физиол. — 1991. — № 6. — С. 54— 58.

63. Пшенникова М.Г Сходство и различия адаптации к гипоксии и физическим нагрузкам и их защитных эффектов//Nurox 1a Med. J. — 1994. - № 3. - P. 3-10.

64. Пшенникова М.Г, Бондаренко НА., Шимкович МВ. и др. Различия в поведении и устойчивости к язвенному поражению желудка при стрессе у крыс линии Август и Вистар, адаптированных и неадаптированных к гипоксии//Бюл. exper. биол. —1999. — Т. 128, № 12. — С 638-641.

65. Пшенникова М.Г, Голубева Л.Ю., Кузнецова Б.А. и др. Различия в стресс-реакции и формировании адаптации к стрессу у крыс Август и Вистар//Бюл. exper. биол. -1996. - Т. 122, № 8. - С. 156-159.

66. Пшенникова М.Г, Кузнецова Б.А., Копылов ЮН. и др. Роль системы простагландинов в кардиопротекторном действии адаптации к гипоксии при стрессе//Кардиология. — 1992. — Т. 32, № 3. — С. 61— 64.

67. Пшенникова М.Г., Попкова ЕВ., Бондаренко НА. и др.

---

Катехоламины оксид азота и устойчивость к стрессорным повреждениям: влияния адаптации к гипоксии//Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова 2001 (в печати).

68. Пшенникова М.Г., Смирин Б.В., Бондаренко О.Н. и др. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в анти-стрессорном эффекте адаптации к гипоксии//Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2000. - Т. 86, № 2. - С. 174-181.
69. Ратсак Р., Оеме П., Роске И. и др. Изменения уровня субстанции Р в организме при различных функциональных состояниях животных и человека//Экспериментальные и клинические неврозы. — Берлин 1984.- С. 130.
70. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. — М БЭБиМ, 1998. - 200 с.
71. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медгиз — 1960. - 254 с.
72. Середенин СБ., Бадыштов Б.А. Изучение наследственных различий в содержании циклических нуклеотидов в плазме крови мышечной после стрессорных воздействий и введения феназепам//Бюл. эксперим. биол. - 1985. -Т. 100, № 11. - С. 586-588.
73. Симонов П. В. Лимбические структуры мозга и патогенез неврозов//Журн. невропатол. и психиатр.— 1984.— Т. 84, № 11.— С. 1665— 1670.
74. Соколова Е.Б., Березин Ф.Б., Барлас Т.В. Эмоциональный стресс: психологические механизмы, клинические проявления, терапия//Materia Medica. - 1996. - № 1(9). - С. 5-25.
75. Судаков КВ. Церебральные механизмы эмоционального стресса// Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/Под ред. К.В.Судакова, В.И.Петрова. — Волгоград, 1997. — С. 59—74.
76. Судаков КВ. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия: Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/Под ред. К.В.Судакова, В.И.Петрова. — Волгоград, 1997. — С. 80—89.
77. Судаков К. В. Эмоциональный стресс и психосоматическая патология//Чтения им. А.Д.Сперанского.— М., 1998.— Вып. X.— С. 11—30.
78. Судаков К.В., Юматов Е.А. Эмоциональный стресс в современной жизни. — М.: НПО Союзмединформ, 1991. — 83 с.
79. Тарабрина Н.В., Соколова Е.Д., Лазебная Е.О., Зеленова М.Е. Посттравматическое стрессорное расстройство: психологические и клинические особенности, вопросы Терапии//Materia Medica. — 1996. — № 1(9). -С. 57-68.
80. Твердохлиб В.П., Озерова И.Н., Творогова М.Г. и др. Влияние

---

эмоционально-болевого стресса на уровень липидов и эстерификацию холестерина в крови крыс//Пат. физиол. — 1988. — № 4. — С. 27—29.

81. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы регуляции аденилатциклазной системы сердца//Регуляция сократительной функции и метаболизма Миокарда/Под ред. Е.И.Чазова, В.Н.Смирнова.— М., 1987 — С. 259— 266.

82. Усынин А.Ф. Структурно-метаболическое изменение проводящей системы и миокарда, их коррекция при коронарогенных и стрессорных повреждениях сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1994.

83. Филаретова Л. П. Стрессорные язвы желудка: защитная роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы//Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1995. - Т. 81, № 3. - С. 50-53.

84. Фролов Б.А., Афонина СИ., Меерсон Ф.З. Роль соотношения цАМФ/ цГМФ в постстрессорной активации первичного иммунного ответа// Пат. физиол. - 1985. - № 5. - С. 23-26.

85. Фролькис В.В., Головаченко С.Ф., Медведь В.И., Фролькис Р.А. Вазопрессин и сердечно-сосудистая система//Успехи физиол. наук. — 1983. -Т. 14, №2. -С. 56-81.

86. Чазов Е.И. Эмоциональный стресс и сердечно-сосудистые заболевания//Вестн. АМН СССР. - 1975. - № 8. - С. 3-8.

87. Юматов Е.А. Центральные нейрхимические механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1986. - 43 с.

88. Юматов Е.А. Центральные пептидергические механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу//Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты/Под ред. К.В.Судакова, В. И. Петрова. - Волгоград, 1997. — С. 134—138.



## ГЛАВА II

**«СЧАСТЬЯ ЦЕЛИКОМ  
БЕЗ ПРИМЕСИ СТРАДАНИЯ  
НЕ БЫВАЕТ»:**

### **НОЦИЦЕПЦИЯ**

---

*Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Дзеранов В.М.*

<b>2.1. Физиология ноцицептивной системы</b>	<b>с.39</b>
<b>2.2. Физиология антиноцицептивной системы</b>	<b>с.41</b>
<b>2.3. Системное введение компонентов антиноцицептивной системы</b>	<b>с.50</b>
<b>2.4. Местное применение компонентов антиноцицептивной системы</b>	<b>с.51</b>

## 2.1. Физиология ноцицептивной системы

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов [Кукушкин М.Л., 2011].

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».

В 2010 году группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли выработала следующее определение: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [Кукушкин М.Д., 2011; Овечкин А.М., 2012; Divya K., 2020]. Данное определение подразумевает вербальный контакт с пациентом, в то же время отсутствие подобного контакта (пациенты без сознания или с тяжелыми нарушениями интеллекта) не означает, что пациент не испытывает боли и не нуждается в обезболивании [Овечкин А.М., 2012].

В 2020 году Международная ассоциация по изучению боли дала более лаконичное и точное определение боли: «Неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с актуальным или потенциальным повреждением ткани, или опыт, напоминающий таковой» [Srinivasa N.R. et al., 2020].

Феномен боли описывается как активация эндогенной ноцицептивной системы. Ноцицепция – это сигнал о тканевом повреждении, возникающий при раздражении специализированных рецепторов [Грачев В.И. с соавт., 2019]. Другие авторы определяют ноцицепцию как комплексный нейрофизиологический процесс генерации активности периферических эфферентных волокон, индуцированный разнообразными стимулами повреждающий интенсивности, с последующей передачей ноцицептивной информации в спинальные структуры головного мозга [Овечкин А.М., 2012]. На наш взгляд оба определения равнозначны по сути, но второе определение дает более развернутую картину определения ноцицепции.

Теория болевого контроля была предложена в 1965 году MELZACK and WALL.

Сложный феномен боли содержит в себе четыре компонента: 1 - ноцицепция; 2 - ощущение боли; 3 - страдание; 4 - болевое поведение [Грачев В.И. с соавт., 2019]. С нейрофизиологической точки зрения в

---

механизме возникновения ноцицепции выделяют четыре основные стадии [Кукушкин М.Л., 2011; Овечкин А.М., 2012]:

- трансдукция - активация специализированных нервных окончаний (ноцицепторов), формирование потенциала действия;
- трансмиссия - проведение потока ноцицептивных стимулов из периферических тканей в структуры спинного мозга и далее в супраспинальные центры и кору головного мозга;
- модуляция - подавление интернейронами II пластины задних рогов спинного мозга высвобождения нейротрансмиттеров из ноцицептивных нейронов, то есть препятствие активации нейронов 2-го порядка;
- перцепция - кульминация вышеуказанных процессов, локализация и осознанное восприятие боли корой головного мозга, формирование эмоционально-аффективного компонента.

Активация ноцицепторов в условиях повреждения тканей различной этиологии осуществляется химическими веществами, так называемыми альгогенами, при помощи рецептор - опосредованного механизма [Кукушкин М.Л., 2011]. Тканевые альгонены выделяются во внеклеточную среду при повреждении мембран тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота). Другая группа – альгогены плазмы крови (брадикинин, каллидин), которые, выделяясь из крови в ткани, взаимодействуют с ноцицепторами локально в области повреждения. Третью группу составляют альгогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-волокон (субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин).

В центральной нервной системе среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, наиболее важная роль в активации ноцицептивных нейронов отводится возбуждающим аминокислотам: глутамату, аспартату, субстанции Р, нейрокинину А и кокальцигенину. Возбуждающие аминокислоты глутамат и аспартат взаимодействуют с несколькими типами глутаматных рецепторов - NMDA – рецепторы, AMPA – рецепторы [Карпов И.А., Овечкин А.М., 2005; Кукушкин М.Л., 2011]. Важное значение в активации ноцицептивных нейронов придается оксиду азота (NO)- внесинаптическому медиатору, свободно проникающему через клеточную мембрану. Оксид азота образуется в нейронах из L-аргинина при NMDA-индуцируемом возбуждении в результате активации нейрональной NO-синтетазы. Считается, что оксид азота, выделяясь из нейронов задних рогов, взаимодействует с центральными терминалями С-ноцицепторов и усиливает

выброс из них глутамата и нейрокининов [Кукушкин М.Л., 2011]. Фармакология ноцицепции с целью ослабления или подавления чувства боли представлена препаратами и методиками, которые могли бы воздействовать на четыре стадии формирования болевого импульса [Зайцев А.Ю. с соавт., 2009]:

- влияние на трансдукцию – местные анестетики, НПВС, ингибиторы протеолиза (апротинин, транексамовая кислота), препараты, вызывающие истощение субстанции Р при местной аппликации (препарат перца кайена);
- влияние на трансмиссию – регионарные блокады нервов, нервных сплетений – субарахноидальная (спинальная) и эпидуральная аналгезия;
- влияние на модуляцию – опиоиды, блокаторы NMDA-рецепторов (кетамин), блокаторы Са-каналов, которые могут использоваться для усиления или достижения анальгетического действия;
- влияние на перцепцию – опиоиды, барбитураты, пропופол (только устраняют непосредственное восприятие боли), бензодиазепины (повышают порог восприятия боли), нейролептики, антидепрессанты, ингаляционные пареообразующие анестетики.

## 2.2. Физиология антиноцицептивной системы

Деятельность сложно организованной ноцицептивной системы, о которой шла речь в предыдущей подглаве, контролируется эндогенной системой торможения проведения ноцицептивных сигналов и эта система получила название антиноцицептивной системы. Стимуляция структур антиноцицептивной системы, особенно ядер шва, центрального серого вещества, ядер покрышки серого мозга вызывает обезболивание у человека и животных [Кукушкин М.Л., 2011; Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Известно, что до тех пор, пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Один из важнейших механизмов антиноцицепции-гуморальный путь, то есть образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирующих уменьшение болевого ощущения [Овсянников В.Г., с соавт., 2014]. В отечественных клинических рекомендациях по послеоперационному обезболиванию [Овечкин А.М. с соавт., 2019] постулируется возможность дополнительного назначения адьювантных препаратов и нефармакологических методов послеоперационного обезболивания для снижения применения опиоидов. К таковым, с нашей точки зрения, концептуально может относиться использование компонентов антиноцицептивной системы. Впервые об этом направлении в

---

анестезиологии было постулировано в работах В.Л. Ваневского (1988), а затем В.Д. Слепушкина с соавторами (1993). К настоящему времени в литературе достаточно полно раскрыта концепция функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем в организме человека и животных, как эволюционно запрограммированного фактора приспособления организма к окружающей среде [Кукушкин М.Л., 2011; Овечкин А.М., 2012; Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Субъективное восприятие боли не определяется одной лишь силой экзогенного или эндогенного болевого воздействия, а зависит от баланса активностей ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма. Для анестезиолога практически важно, что повышение активности антиноцицептивной системы приводит к повышению болевого порога и, следовательно, может выступать фактором анальгезии с соответствующим снижением назначаемых опиоидов [Правдивцев В.А. с соавт., 2003]. В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается:

- 1) опиоидергической;
- 2) серотонинергической;
- 3) норадренергической;
- 4) каннабиоидной системам мозга [Кукушкин М.Л., 2011; Правдивцев с соавт., 2003; Овсянников В.Г. с соавт., 2014].

В настоящее время выделяют три важнейших механизма антиноцицепции:

1. Поступление афферентной информации в задние рога спинного мозга по толстым миелинизированным волокнам от тактильных, температурных и рецепторов глубокой чувствительности.

2. Нисходящие тормозные влияния из центральной нервной системы на уровне задних рогов спинного мозга (энкефалин-, серотонин-, адренергические).

3. Гуморальные механизмы антиноцицепции (образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, снижающих формирование болевого ощущения). К ним, в частности, относятся аденозин, ионы магния, кортизол [Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. рогов спинного мозга (энкефалин-, серотонин-, адренергические).

### *Опиатергические механизмы обезболивания*

Раскрытию антиноцицептивной функции опиоидергической системы послужило открытие в 1973 году в ЦНС опиатных рецепторов-участков связывания препаратов опия. Открытие опиатных рецепторов интенсифицировало поиск эндогенных аналогов морфина,



вырабатываемых в клетках самого организма. В конце 70-х годов были выявлены эндогенные опиоиды, ими оказались короткие пептиды–продукты протеолиза гипофизарного гормона бета-липотропина, получившие название энкефалинов и эндорфинов. Энкефалины (лей-энкефалин и мет-энкефалин) и эндорфины (бета-эндорфин), образующиеся в организме, получили название эндогенных опиатов, которые, в основном, и определяют мощность эндогенной антиноцицептивной системы [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988]. Главная мишень эндогенных опиатов – мю-рецепторы. С этого времени изучение опиатергической эндогенной антиноцицептивной системы стало идти в трех направлениях.

**Первое** – изучение содержания эндогенных опиоидов в плазме крови, спинномозговой жидкости при разной чувствительности к болевой стимуляции: люди с большим содержанием эндогенных опиоидов отвечают снижением к нарастающему болевому стимулу, а люди с меньшим содержанием опиоидов, наоборот, отвечают повышением чувствительности [Кушлинский Н.Е. с соавт., 1985; Пузин М.Н. с соавт., 1989]. На основании этого было обнаружено, что концентрация бета-эндорфина в крови может служить критерием адекватности общей анестезии [Дарбинян Т.М. с соавт., 1993]. В послеоперационном периоде у больных формирование интенсивного послеоперационного болевого синдрома (ПБС) сопровождается снижением в крови концентрации лей-, мет-энкефалина, бета-эндорфина и, наоборот, отсутствие ПБС формируется на фоне восстановления содержания эндогенных опиоидов [Слепушкин В.Д. с соавт., 2014]. У пациентов с наличием хронического болевого тригемигнального синдрома в фазе обострения отмечено снижение в плазме уровня бета-эндорфина [Пузин М.Н. с соавт., 1989]. Колебания уровня энкефалинов является следствием активности энкефалиназы [Калюжный Л.В. с соавт., 1994].

**Второе** направление – попытка стимуляции выработки эндогенных опиоидных пептидов путем стимуляции структур мозга. Показано, что электрическая транскраниальная стимуляция (ТКЭ) ствола мозга как у больных во время проведения операций на сердце, так и в экспериментах на животных сопровождается увеличением в крови и в ликворе содержания бета-эндорфина, мет-энкефалина [Кацнельсон Я.С. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт., 1996]. Транскраниальная чрескожная электростимуляция в эксперименте на кроликах приводит к активации эндогенных опиоидных пептидов [Кузин М.И. с соавт., 1988]. При использовании метода ТКЭ у пациентов в послеоперационном периоде возрастает уровень лей-мет-энкефалина и бета-эндорфина в крови, что сокращает количество опиоидных анальгетиков, необходимых для купирования ПБС [Слепушкин В.Д. с соавт., 2019]. **Третье** направление

---

– создание препаратов на основе синтеза эндогенных опиоидов. В начале 80-х годов в лаборатории синтеза пептидов Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР под руководством Лауреата Государственной премии СССР, доктора химических наук, проф. М.И. Титова был синтезирован синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин, который является до сих пор объектом клинического изучения, в том числе в анестезиологии и реаниматологии. Первоначально было обнаружено отчетливое антисекреторное действие даларгина, что послужило основой для клинического применения препарата в качестве противоязвенного средства [Чазов Е.И., 1981; Чазов Е.И. с соавт., 1981]. Позже было установлено мощное ингибирующее влияние даларгина на инкреторную функцию поджелудочной железы [Григоровский В.П. с соавт., 1991]. Эти исследования предопределили применение даларгина в настоящее время в качестве препарата для лечения язв желудка и 12-перстной кишки, панкреатита (см. инструкцию для применения препарата). Рассмотрение энкефалинов и, в частности – даларгина, как компонента антиноцицептивной системы [Слепушкин В.Д., с соавт., 1988; 1993; Лихванцев В.В., 1991] послужили основой для многочисленных исследований, выполненных в различных клиниках страны. Показано, что использование даларгина как компонента общей анестезии пролонгирует анальгетический эффект фентанила, тем самым уменьшая его расход [Ситников А.В. с соавт., 1993; Лихванцев В.В. с соавт., 1994; Лихванцев В.В. с соавт., 1995; Патрикеев С.А., Обухов Н.Г., 1998; Васильков В.Г. с соавт., 1991; Мороз В.В. с соавт., 1991; Слепушкин В.Д., 1991; Андрюшкин В.И. с соавт., 1991; Капустинская Н.Б. с соавт., 2003]. Но, подчеркивалось, что применение даларгина во время общей анестезии не означает полный отказ от применения морфиномиметиков, так как анальгетический компонент даларгина уступает опиоидам [Лихванцев В.В. с соавт., 1994; Гребенчиков О.А., с соавт., 1991] и его применение может рассматриваться только как дополнительное средство защиты организма при хирургических операциях [Андрюшкин В.Н. с соавт., 1991] обладающего к тому же антистрессорным, цитопротекторным, антиоксидантным свойствами [Малышев Ю.П. с соавт., 2013]. Даларгин, обладающий комплексным неспецифическим стресс-протекторным действием, способствует гемодинамической стабильности, повышает эффективность анестезиологической защиты пациента от хирургического воздействия при обширных абдоминальных операциях и в раннем послеоперационном периоде при всех видах анестезии [Малышев Ю.П., Долмова К.А., 2011; Малышев Ю.П. с соавт., 2012]. Интраоперационное внутривенное и послеоперационное внутримышечное введение даларгина значительно пролонгирует спинномозговую анестезию [Яснев Д.С. с

соавт.,2008]. Проведенные экспериментальные исследования на кроликах показали, что даларгин при локальном нанесении на спинной мозг оказывает тормозной эффект в отношении эфферентного ноцицептивного возбуждения, характерный для агонистов мю- и дельта- опиатных рецепторов [Каспаров С.А.,1991]. Эти результаты послужили основой для клинических исследований использования даларгина при региональных блокадах [Гулик В.Ф., Слепушкин В.Д., 1993], эпидуральном введении [Слепушкин В.Д., 1991; Женило В.М. с соавт.,2005]. В последние годы интерес к использованию даларгина в анестезиологии несколько угас, хотя, на наш взгляд - не совсем оправдано. Следует особо отметить, что **абсолютный приоритет в клиническом использовании компонентов опиоидергической системы принадлежит советским ученым.**

Показаны в экспериментальных и клинических исследованиях антиноцицептивные/анальгетические свойства неселективных агонистов пуриновых рецепторов. На кроликах продемонстрировано, что внутривенное введение аденозина потенцирует седативный и анальгетический компонент мидазолама [Fukunaga A.et al., 1992; Kikuta Y. et al., 1992]. Аналогичный эффект получен той же группой исследователей на здоровых добровольцах [Fukuda K. et al., 1992]. Инфузия аденозинтрифосфата натрия (АТФ) эффективно купировала болевой синдром у пациентов, страдающих нейропатическим болевым синдромом [Карелов А.Е., 2015; Карелов А.Е. с соавт., 2008]. Это, пожалуй, уникальное свойство аденозина – способность оказывать положительный эффект при хроническом нейропатическом типе боли, когда агонисты опиоидных рецепторов не облегчают страданий. Пуриновая анальгезия оказалась эффективной во время проведения различных хирургических вмешательств [Слепушкин В.Д., Хуцишвили М.Г., 2001; Карелов А.Е. с соавт., 2011; Карелов А.Е., Лебединский К.М., 2013; Segerdahl M. et al., 1995]. При проведении оперативного вмешательства у детей с перитонитом показано, что на 30% снижается расход фентанила, тип гемодинамики из гипокинетического переходит в нормо- или в гиперкинетический [Горохов С.В., 1997; 1997а; Слепушкин В.Д. с соавт., 2001; Kourek V.V. et al., 1994]. В послеоперационном периоде пациентам для полноценного обезболивания требовалось на 25-30% меньше опиоидных анальгетиков [Карелов А.Е. с соавт., 2008; Segerdahl M. et al., 1995]. Широкого распространения методика использования АТФ в составе анестезиологического пособия не получила из-за наличия побочных эффектов: снижение сатурации гемоглобина кислородом, брадикардии, гипотензии, бронхоспазма [Карелов А.Е. с соавт., 2011], однако методика может оставаться на вооружении практической альгологии [Карелов А.Е., 2015; Карелов А.Е. с соавт., 2008].

### *Серотонинергические механизмы обезболивания*

Серотонин необходим для проявления центрального действия морфина, поскольку изменение серотонинергической медиации влияет на его анальгетический, локомоторный, эйфорический и гипотермический эффекты [Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Антиболевым центральным эффектом серотонина связан с его антидепрессивным и противотревожным действием. Известно, что уровень серотонина в крови подвержен суточным изменениям: высокий уровень в дневное время и низкий уровень – в ночное время суток как у здоровых людей, так и у пациентов в послеоперационном периоде [Колесников А.Н. с соавт. 2020]. Также послеоперационные пациенты в дневное время суток требуют в разы меньше обезболивающих препаратов, чем в ночное время суток [Слепушкин В.Д. с соавт., 2014], что может быть связано как с высоким уровнем энкефалинов и эндорфинов и, так и с высоким уровнем серотонина. С дефицитом серотонина связывают мигрень и другие виды головных болей [Грачев В.И. с соавт., 2019]. Синтез серотонина в мозге женщин на 50% меньше, чем у мужчин. Это объясняет более высокую чувствительность женщин к боли и более частое ее возникновение по сравнению с мужчинами. В последнее время для лечения хронических головных болей напряжения используются ингибиторы обратного захвата серотонина в пресинаптической мембране – флуоксетин, пароксетин, серталиин [Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Однако практическое применение серотонина в качестве компонента обезболивания в анестезиологии и реаниматологии на сегодняшний день не просматривается.

### *Адренергические механизмы обезболивания*

Значение моноаминов велико в механизмах формирования боли. Истощение моноаминов в ЦНС усиливает восприятие боли за счет уменьшения эффективности эндогенной антиноцицептивной системы [Goadsby P., Lance I., 1990]. Введение предшественника норадреналина (L-DOPS) вызывает антиноцицептивный эффект за счет увеличения в ЦНС уровня норадреналина. Норадреналин тормозит проведение ноцицептивных импульсов как на сегментарном (спинной мозг), так и стволовом уровнях. Этот эффект связывают с взаимодействием норадреналина с альфа 2-адренорецепторами [Takagi H., Narima A., 1996]. О роли возбуждения центральных альфа 2-адренорецепторов в функционировании антиноцицепции свидетельствует высокая эффективность использования агонистов альфа 2-адренорецепторов (**клофелин, дексмедетомидин**) в лечении боли. Отсюда вытекает прикладное значение – возможность

уменьшения дозировки наркотических анальгетиков при сочетанном применении опиатных и адренопозитивных веществ. В последние годы используют для уменьшения потребления опиоидов не только агонисты альфа 2-адренорецепторов, но и селективные антагонисты бета1 – адренорецепторов, в частности – **эсмолол** [Grant M.C., et al., 2018; Bahr M., Williamsb.A., 2018; Lavandhomme H., 2019].

### *Каннабиоидные механизмы обезболивания*

Каннабиоиды – это вещества, содержащиеся в конопле. Реализация их эффектов осуществляется через взаимодействие с каннабиоидными «СВ1 СВ» рецепторами, наибольшая концентрация которых определяется в фронтально -лимбических структурах головного мозга. Показано, что при возбуждении каннабиоидных рецепторов ингибируется выделение глутамата – одного из главных компонентов ноцицептивной системы и, как следствие – уменьшается передача болевого импульса [Lee V.C. et al., 2013]. Употребление марихуаны эффективно в уменьшении боли, улучшения сна и настроения [Khelemsky Y. et al., 2017]. Дооперационное употребление конопли снижает потребление опиоидов у пациентов после операций на кишечнике [Jamal N. Et al., 2019]. Повышение внимания к адекватной анальгезии с минимализацией потребления опиоидов и нестероидных противовоспалительных средств послужило юридическим основанием для признания в США и некоторых других странах признания каннабиоидов для медицинских показаний и интеграции этих соединений в доказательную медицинскую практику [Bostwick M.J., 2012; Khelemsky Y. et al., 2017].

### **Другие компоненты антиноцицептивной системы**

#### *Окситоцин*

Исследователи относят гормон задней доли гипофиза окситоцин к компонентам нейрогуморальной антиноцицептивной системы [Правдивцев В.А. с соавт., 2003]. Показано, что окситоцин является не только нейропептидом центрального происхождения, но может синтезироваться локально путем паракриновой секреции (Gimpl G., Fahrenholz F., 2001). В экспериментах на крысах продемонстрировано наличие рецепторов окситоцина в нейронах тройничного ганглия крыс [Королева К.С., Шахирзянова А.В., 2018]. Этим можно объяснить обезболивающий эффект интраназального введения окситоцина у пациентов с хронической болью [Juif P.F. et al., 2013; Grinevich V., Charlet A., 2017]. В недавно представленном анализе литературных данных

---

показано, что предпринимаются попытки использования экзогенного окситоцина (в основном – интраназальное введение) для купирования острой и хронической боли. В 7 из 13 исследований с подобным дизайном был показан положительный анальгетический эффект окситоцина [Терещенко С.Ю., 2020]. Как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях доказано, что назначение окситоцина повышает толерантность организма к боли [Joshua A, Rach et al., 2014]. В отдельных исследованиях показано, что системное введение окситоцина при гинекологических и нейрохирургических операциях позволяет снизить расход фентанила [Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002]. Введение окситоцина в эпидуральное пространство совместно с местным анестетиком почти на 50% пролонгирует длительность эпидуральной блокады [Пшихачева Р.Х. с соавт., 2001]. Возможно, от уровня секреции центрального и периферического окситоцина, в том числе его концентрации в эпидуральном пространстве, зависит интенсивность боли при родах [Ludington-Hoe S.V., Hossein A., 2005]. Окситоцин модулирует ноцицептивный эффект через чувствительные рецепторы и амигдалиновое ядро головного мозга [Ntrsesyan Y. et al., 2017; Poisbeau P. et al., 2018].

### *Кальцитонин*

Гормон, секретируемый в С-клетках щитовидной железы и обеспечивающий увеличение ионов кальция в крови, оказывает обезболивающий эффект при моделировании корешковых болей у самцов крыс [Yoshinori T. et al., 2019].

### **Периферические гуморальные механизмы антиноцицепции**

*Ионы магния* являются антагонистами ионов кальция и NMDA-рецепторов и могут воздействовать на механизмы ноцицепции. Свойства магния сульфата вызывать при парентеральном введении наркотический сон, анальгезию и миорелаксацию известны почти 150 лет [Плешицер Ф.Я., 1955; Никифоров М.И., Городник А.Г., 1969]. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе после тяжелых травм, развивается дефицит магния со снижением его содержания в плазме крови [Слепушкин В.Д., 1978; Tong G.M., Rude R.K., 2005]. Дополнение компонентов общей анестезии внутривенным введением сульфата магния при различных оперативных вмешательствах довольно полно изложено в обзорах И.В. Молчанова с соавт. (2008) и Motupil J., Vincent J.L. (2012). Общие положения, которые излагаются авторами при использовании сульфата магния во время проведения общей анестезии – гемодинамическая

стабильность, снижение потребности в ингаляционном анестетике, опиоидных анальгетиков (фентанил, ремифентанил), повышение чувствительности к миорелаксантам различных групп, следовательно - уменьшает расход миорелаксантов [Молчанов И.В. с соавт., 2008; Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д., 2019; Steinlechner B. et al., 2006; Elsharnouby N.M., Elsharnouby M.M., 2006; Germano Filho P.A. et al., 2019]. Уменьшение концентрации ионов магния в плазме крови у больных с гипертонической болезнью [Алексеева А.П., 1966; Rude R.K. et al., 1981] могут послужить обоснованием для использования ионов магния в качестве компонента обезболивания у гипертонивных больных при выполнении хирургических вмешательств. Использование сульфата магния интраоперационно или в послеоперационном периоде уменьшает болевой синдром и значительно снижает потребность в назначении опиоидных анальгетиков, кетамина для купирования ПБС и уменьшает период пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [Elsharnouby N.M., Elsharnouby M.M., 2006; Murphy J.D. et al., 2013; Raval N., 2016; Elsharnouby N.M. et al., 2017; Ng Ka T. et al., 2020]. Ряд авторов используют внутривенное введение сульфата магния как компонент мультимодальной анестезии [Helander E.M., et al., 2017; Eric S. et al., 2018]. Считается, что использование магния сульфата является недорогим дополнением к мультимодальному режиму обезболивания, который может быть рассмотрен, особенно, если есть противопоказания или аллергии, которые ограничивают использованием других неопиоидных компонентов [Eric S. et al., 2018]. Совместное назначение сульфата магния с лидокаином при операции мастэктомии снижает интраоперационную потребность в альфентаниле и послеоперационную потребность в морфине [Mendonca F.T. et al., 2020; Hu, Bailong; Zhou, Haiyan; Zou, Xiaohua. 2020], а интраартикулярное введение сульфата магния с бупивакаином эффективно блокирует послеоперационную боль у пациентов с артроскопическими операциями на коленном суставе [Aytuluk H. et al., 2019]. Использование сульфата магния в составе премедикации снижает стрессорную реакцию (по данным ритмокардиографии) при выполнении оперативных вмешательствах на челюстно-лицевой области [Яцук И.В., 2020]. История применения *кортикостероидов* в качестве анальгетиков начинается с 70-х годов прошлого века, когда Г.Селье описал теорию стресса и стресс-индуцированную анальгезию [Селье Г., 1970]. Дальнейшие исследования с введением кортикостероидов животным и наблюдавшуюся при этом дозозависимую анальгезию [Богданов А.И., Ярушкина Н.И., 1993] способствовали клиническому изучению и применению кортикостероидов в анестезиологии. В 70-х годах прошлого столетия был синтезирован и использовался в анестезиологической

---

практике стероидный препарат для анестезии «Виадрил» [Бунатян А.А., 1977]. Однако, введение только кортикостероидов не обеспечивает достаточный анальгетический эффект во время и после выполнения хирургических вмешательств, поэтому кортикостероиды используются только в качестве адъювантов при системном введении с другими анальгетиками [Овечкин А.М., Политов, 2018; Shen S. et al., 2018; Kang R.F. et al., 2019; Ahmed H.V. et al., 2019]. Хотя имеются в литературе отдельные сообщения, что, например, дооперационное назначение дексаметазона в дозе 16 мг (но не в дозе 8 мг) уменьшает интенсивность послеоперационной боли, позволяет снизить количество опиоидов у пациентов с тотальной артропластикой коленного сустава [Chan, Timmy Chi Wing et al., 2020]. В основном используется дексаметазон, исходя из того, что биологическая активность внутривенно введенного дексаметазона составляет 72 часа [Chin R.J., 1988]. Основным свойством дексаметазона, позволяющим рассматривать его в качестве компонента в схемах послеоперационного обезболивания, является способность подавлять синтез простагландинов. Связываясь с глюкокортикоидными рецепторами в цитозоле клеток, дексаметазон снижает уровень брадикинина в тканях – основного медиатора усиления ноцицептивной стимуляции из зоны повреждения, а также способствует высвобождению нейропептидов из нервных окончаний [Buvanendran A., Kroin J., 2007].

### **2.3. Системное введение компонентов антиноцицептивной системы**

Систематизируя данные о компонентах антиноцицептивной системы, приведенные в настоящем обзоре, можно сделать вывод, что в настоящее время в анестезиологической практике используют компоненты антиноцицептивной системы в качестве адъювантов с целью снижения применения опиоидов для достижения адекватного обезболивания – так называемый «опиоидсберегающий эффект» [Чурюканов М.В. с соавт., 2018]. Рассматривают как бы 2 модели защиты пациента от боли во время выполнения оперативного вмешательства: первая, которую условно можно назвать «американской», предусматривает обязательное использование ингаляционных анестетиков в составе комбинированной общей анестезии; вторая – «европейская», ориентирована на отказ от применения газовых анестетиков и предполагает сочетанное использование нескольких препаратов, вводимых внутривенно и селективно действующих на различные стресс-индуцированные системы пациента [Лихванцев В.В. с соавт., 1994]. Системное введение предусматривает возможность использования следующих компонентов антиноцицептивной системы.



1. Из группы опиатергических механизмов обезболивания – синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин. Не описаны противопоказания и побочные осложнения. Широко использовались в 90 годы прошлого столетия.

2. Неселективные агонисты пуриновых рецепторов – аденозинтрифосфат (АТФ). Широкого распространения методика использования АТФ в составе анестезиологического пособия не получила из-за наличия побочных эффектов: снижение сатурации гемоглобина кислородом, брадикардии, гипотензии, бронхоспазма.

3. Из группы адренергические механизмы обезболивания - агонисты альфа 2 – адренорецепторов: клонидин (клофелин), дексмедетомидин. В последние годы дексмедетомидин получил большое распространение в так называемой «малой» или амбулаторной хирургии. Среди побочных эффектов отмечается брадикардия, гипотония и послеоперационная седация. В качестве адьювантов используют и селективные антагонисты бета1 – адренорецепторов, в частности – эсмолол.

4. Периферические гуморальные механизмы антиноцицепции:

4.1. Ионы магния. В 80-х годах прошлого столетия использовался так называемый «магнезиальный наркоз». В последние десятилетия используются ионы магния как адьювантные компоненты общей анестезии.

4.2. Глюкокортикоиды – используются в качестве адьювантов в некоторых схемах общей анестезии. Необходимо помнить об иммуносупрессорных свойствах глюкокортикоидов. Преимущество отдается дексаметазону. Менее эффективен в схемах мультимодального обезболивания при ортопедических операциях. Более обнадеживающие результаты получены у пациентов, оперированных на позвоночнике. Побочные эффекты системного введения дексаметазона – повышение уровня глюкозы, повышенный риск частоты послеоперационных инфекционных осложнений [Овечкин А.М., Политов М.Е., 2018].

#### **2.4. Местное применение компонентов антиноцицептивной системы**

Если с системным введением компонентов антиноцицептивной системы более или менее все понятно, то есть они имеют свою точку приложения, связываясь с рецепторами различных отделов нервной системы, то с местным использованием ряда компонентов возникают вопросы, на которые мы не можем найти ответы. А именно: на какие рецепторные или иные механизмы действуют те или иные препараты при местном использовании? Но, тем не менее,

---

эффект в виде опиоидсберегающего действия в ряде случаев имеется. Так, в рандомизированном двойном исследовании показано, что добавление клонидина к левобивупакаину при блокаде подвздошного нерва снижает потребность в опиоидах у пациентов в послеоперационном периоде [Charvin M. et al., 2020]. Также добавление дексмететомидина к местным анестетикам при выполнении блокад периферических нервов увеличивает продолжительность послеоперационной анальгезии, хотя при этом в числе важных побочных эффектов отмечались брадикардия и гипотония [Schnabel A., et al., 2018]. Местная инъекция дексмететомидина уменьшает невропатию, вызванную лигированием спинного нерва на моделях животных [Hong-Btom Bae, 2017; Eric A. et al 2018], одновременно уменьшает местный воспалительный ответ в месте инъекции [Sukegawa S. et al., 2014]. Также добавление дексмететомидина к местному анестетику артикаину повышает антиноцицептивный ответ на термальное воздействие у крыс [Yukako Tsutsui, Katsuhisa Sunada, 2020]. Интраартикулярное введение бупивакаина и дексмететомидина эффективно для продолжительности послеоперационного обезболивания при выполнении операции артропластики коленного сустава [Aytuluk H. et al., 2019], при локальном инфильтрационном введении при герниопластике у детей [Simin A. et al., 2020]. Еще более оригинальное сочетание – перинеуральное введение дексаметазона и дексмететомидина, которое пролонгирует анестезию при супраклавикулярном блоке у пациентки со сложным региональным болевым синдромом [Jared H. et al., 2020]. Но, опять возникает вопрос: через какие пути осуществляется местный эффект альфа 2-адреностимуляторов? Почему кортикостероиды в сочетании с альфа 2-адренорецепторами дают пролонгированный обезболивающий эффект? Альфа 2-адренорецепторы имеют представительство только в центральной нервной системе! Что касается ионов магния, то имеются данные, что интраартикулярное введение сульфата магния с бупивакаином эффективно блокирует послеоперационную боль у пациентов с артроскопическими операциями на коленном суставе [Aytuluk H. et al., 2019]. Добавление магния сульфата к бупивакаину вызывает эффективный блок при проведении подключичной плексусной блокады [Aslual M., 2019]. Считается, что при местном применении ионы магния изменяют деполяризацию опиатных рецепторов и далее оказывают действие через спинальные рецепторы NMDA [Helander E.M. et al., 2017; Eric S. Et al., 2018]. Добавление дексаметазона к левобупивакаину при поперечном блоке передней брюшной стенки при выполнении тотальной гистерэктомии удлиняет время до применения первой инъекции опиоида [Karnjanawanichku O. et al., 2019], удлиняет анальгетический эффект

---

местных анестетиков при блокаде плечевого сплетения (Корячкин В.А. с соавт., 2016; Movafegh A. et al., 2006). На животных было показано, что перинеуральное введение дексаметазона в качестве адьюванта может оказывать нейротоксическое действие [Knight J.V. et al., 2015]. Локальная нейротоксичность является серьезной проблемой использования местных анестетиков и адьюванты в этой ситуации играют дополнительную негативную роль [Овечкин А.М., Политов М.Е., 2018]. **Дексаметазон в концентрации 133 мкг/мл в комбинации с ропивакаином повышает токсические действие местных анестетиков на изолированный сенсорный нерв** [Williams B et al., 2011], хотя это не было подтверждено при исследованиях на людях [De Oliveira G.S. et al., 2014]. Но, все вышеуказанные факторы в сочетании с влиянием перинеурального или внутривенного введения дексаметазона заставляет делать выбор в пользу последнего.

И совсем непонятно, с физиологической точки зрения, почему местное введение бупивакаина с соматостатином (соматостатин - гормон гипоталамо-гипофизарной системы) оказывает отчетливое антиноцицептивное действие при моделировании послеоперационной боли у грызунов [Kumar R. et al., 2018].

Своеобразное увлечение различными коктейлями при перинеуральном обезболивании оставляет много вопросов, в том числе и о последствиях такого введения на функцию нервных проводников. Выше мы привели работу, в которой было продемонстрировано на животных, что перинеуральное введение дексаметазона в качестве адьюванта может оказывать нейротоксическое действие [Knight J.V. et al., 2015], хотя это и не было подтверждено при исследованиях на людях [De Oliveira G.S. et al., 2014]. Но, если проанализировать данные работы, то на животных показано токсическое действие на уровне гистологических исследований, а на людях – на уровне нейрофизиологических исследований. В 2018 году опубликовано, на наш взгляд, уникальное исследование [Ляхин Р.Е., Гемуа А.С., 2018], в котором продемонстрировано в экспериментах на крысах, что локальное введение бупивакаина в область седалищного нерва вызывает развитие перинеурального отека, отека структур нерва и дистрофические изменения нервных волокон. В мышечной ткани развивается периваскулярный отек, регистрируются сократительные контрактуры и снижение поперечной исчерченности мышечных волокон. Что же дальше будет с этими структурами? Поэтому, наш взгляд излишне увлечение перинеурального введения различных медикаментов. Заключение. Открытие физиологов в отношении функционирования в организме человека и животных эндогенной антиноцицептивной системы позволило дать надежду на полное избавление от боли путем активации

---

антиноцицептивной системы или введением ее отдельных компонентов и, соответственно, ухода от опиоидов. Когда бывает необходима так называемая «опиоид - свободная хирургия»? Показаниями к такой хирургии являются: ожирение, синдром сонного апноэ, хроническая обструктивная болезнь легких, сложные региональные болевые синдромы, онкопатология, толерантность к опиоидам [Eric S. et al., 2018]. Однако, за прошедшие тридцать с лишним лет надежды не оправдались. Это связано с несколькими моментами. Во-первых, компоненты антиноцицептивной системы не могут полностью блокировать активность ноцицептивной системы. Во-вторых, практически все использованные адьюванты, о которых говорилось выше, предложенные для снижения потребности в опиоидах, имеют побочные эффекты и их назначение следует тщательно рассматривать как часть общего риска. В третьих, необходимы хорошо контролируемые испытания, необходимые для понимания рисков и преимуществ нового подхода – активации эндогенной антиноцицептивной системы. Из всего спектра компонентов антиноцицептивной системы в качестве адьювантов нам на сегодняшний день представляется наиболее перспективным направлением изучение опиатергической системы в практической анестезиологии и реаниматологии, поскольку к тому же даларгину не выявлено и не описано сколько - нибудь серьезных побочных эффектов. Системное введение других адьювантов должно быть строго по показаниям, которые необходимо определять в каждом конкретном случае.

## Цитированная литература

1. Алексеева А.П. Материалы к вопросу о содержании магния в организме больных гипертонической болезнью и симптоматическими гипертензиями. Автореф. дисс. канд. мед наук. Смоленск, 1966. 22 с.
2. Алисов А.П., Биккинеева Д.Х., Винницкий Л.И., Козлов и др. Содержание бета-эндорфина, метэнкефалина и АКТГ в плазме крови при электромедикаментозной анестезии. Анестезиология и реаниматология. 1996. 3. 9-14
3. Андрюшкин В.Н., Руденко М.И., Залетов С.Ю. Даларгин-дополнительное средство защиты при хирургических операциях. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.4-6
4. Багомедов В.Р., Слепушкин В.Д., Тотикова М.Б. Особенности анестезиологического пособия у курящих больных. Матер. Научно-практич. конф. «Актуальные вопросы современной медицины». Владикавказ, 2012: 10-11
5. Баранов В.Г., Лейбсон Л.Г., Митюшов М.И., Пропп М.В. и др. Физиология эндокринной системы. Руководство по физиологии. «Наука». Ленинградское отделение. 1979: 679 с.
6. Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д. Миорелаксанты: сегодня, завтра. Владикавказ, 2019. 125 с.
7. Богданов А.И., Ярушкина Н.И. Стресс-вызванная аналгезия и кортикостероиды. В Кн.: «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993. 93
8. Бунятян А.А. Лекарственные препараты, применяемые в анестезиологии. Издательство «Медицина» М., 1977. 127 с.
9. Ваневский В.Л., Носырев С.П., Азаров В.И., Ершова Т.Г. Антиноцицептивный компонент анестезиологического пособия: смена концепций в анестезиологии Тезисы докладов V Республиканского съезда анестезиологов-реаниматологов. Ворошиловград. 1988. 42-43
10. Васильков В.Г., Кульфаев Г.М., Карпов А.Ф. Общая анестезия с использованием даларгина при острых заболеваниях органов брюшной полости. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.8-10
11. Горохов С.В. АТФ потенцирует действие анальгетиков во время наркоза у детей с эндотоксикозом. «новое в хирургии и эндоскопии». Сборник научных трудов. Новокузнецк. 1997. Часть 2. 54-55

- 
12. Горохов С.В. Применение АТФ у детей с эндотоксикозом в процессе анестезиологического пособия. Тезисы Всероссийского пленума правления общества и федерации анестезиологов и реаниматологов. Омск.1997. 119
  13. Грачев В.Н., Байер Е.А., Пушкина Т.А. Эволюция представления о боли и ее классификация. Scientific Discassion. 2019. 35. 3-11
  14. Гребенчиков О.А., Мороз В.В., Виноградов В.Л., Озерова Н.В. Компьютерный мониторинг ЭЭГ при анестезии с использованием даларгина. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.15-17
  15. Григоровский В.П., Помелов В.С., Харбелина О.О. Профилактика острого послеоперационного панкреатита нейрпептидами. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.68-70
  16. Гулик В.Ф., Слепушкин В.Д. Эффекты регионарных блокад с даларгином в лечении хронического болевого синдрома. «Патофизиология и фармакология боли. Экспериментальные и клинические аспекты)». Тезисы докладов I конференции Российской Ассоциации по изучению боли. М., 1993. 169
  17. Дарбинян Т.М., Затевахина М.В., Кузнецова Б.А., Ахаладзе В.М. Концентрация бета-эндорфина в крови как критерий адекватности общей анестезии. Анестезиология и реаниматология. 1993. 2. 9-12
  18. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. Издательство «Мир». М., 1966. 815 с.
  19. Зайцев А.Ю., Светлов В.А., Козлов С.П., Микаелян К.П. Фармакология ноцицепции. Анестезиология и реаниматология. 2009.4.66-69
  20. Калоева С.К., Слепушкин В.Д., Малиев Б.М. Специфика анестезиологического пособия у опиоидзависимых больных при операциях на бронхо-легочной системе. В кн.: «Молодые ученые-медицине». Материалы XV научной конф. молодых ученых. Владикавказ, 2016: 126-128
  21. Калюжный Л.В., Козлов А.Ю., Литвинова С.В., Шульговский В.В. Энкефалиназные механизмы толерантности к анальгетическому действию опиоидов. Эффекты Д-фенилаланина и налоксона. Вестник Российской Академии медицинских наук. 1994. 10. 19-24
  22. Карелов А.Е., Семенов Д.А., Патлай И.В., Федорова Т.Н. Пуриновая анальгезия во время хирургических вмешательств: побочные эффекты и осложнения. Онкология. 2011.12. 353-363

- 
23. Карелов А.Е., Лебединский К.М. Анальгетические адьюванты или альтернативные анальгетики?. Вестник анестезиологии и реаниматологии.2013.6. 14-18
  24. Карелов А.Е. Эффективность инфузии аденозинтрифосфата натрия у пациентов, страдающих нейропатическими болевыми синдромами. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. 1(49). 91-94
  25. Карелов А.Е., Лебединский К.М., Зайчик А.М. Неселективные агонисты пуриновых рецепторов в практике анестезиолога-реаниматолога. В кн. : «Новые возможности в хирургии, травматологии и ортопедии, анестезиологии и реаниматологии». Владикавказ, 2008: 142-145
  26. Карелов А.Е., Захаров Д.А., Лебединский К.М., Семенов Д.А. Новые технологии в анестезиологии: пуриновая анальгезия. Вестник С.-Петербургского университета. 2008. Сер.11. Приложение к выпуску 1. 77-81
  27. Карпов И.А., Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2005.4.1-14.
  28. Каспаров С.А. О влиянии даларгина на проведение афферентного ноцицептивного возбуждения конвергентными нейронами задних рогов спинного мозга. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991. 24-25
  29. Капустинская Н.Б., Железный П.А., Прутовых Н.Н. Выбор методов анестезиологического обеспечения в детской стоматологии. Вестник интенсивной терапии.2003.3.62-63
  30. Кацнельсон Я.С., Леоско В.А., Лебедев В.П. Избирательная электрическая стимуляция антиноцицептивных структур мозгового ствола в анестезиологии. Тезисы докладов V Республиканского съезда анестезиологов-реаниматологов. Ворошиловград.1988. 63-64
  31. Келли С.Д. Мониторинг состояния сознания при проведении анестезии и седации. Aspect, 2009: 150 с.
  32. Кокаев И.С., Слепушкин В.Д. Опыт обезболивания с применением окситоцина в гинекологии. Информационный сборник «Новости науки и техники». Серия «Медицина. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология». 2001;3:51
  33. Кокаев И.С., Слепушкин В.Д. Использование окситоцина при обезболивании у нейрохирургических больных. В книге «Актуальные вопросы хирургии, травматологии и анестезиологии-реаниматологии».

---

Владикавказ. 2002:82-83

34. Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Городник Г.А., Мустафин Т.А. Адаптационная анестезиология и реаниматология. Донецк. 2020. 398 с.

35. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней: Справочник. М.: МЕДпресс, 1999: 232 с.

36. Королева К.С., Шахирзянова А.В. Участие рецепторов окситоцина в регуляции ноцицептивной сигнализации в нейронах тройничного ганглия крысы. Российский журнал боли. 2018. 2(56). 9-10

37. Корячкин В.А., Саламов Р.З., Слепушкин В.Д. Оценка анальгетического эффекта дексаметазона при блокаде внутреннего подкожного нерва (пилотный проект). Материалы конф.: «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». Санкт-Петербург, 2018. 82-83

38. Корячкин В.А., Лавренчук А.В., Разумейко В.В. Анальгетический эффект дексаметазона при блокаде плечевого сплетения. В книге : Сборник тезисов 15 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. М, 2016: 524-626

39. Кузин М.И., Карелин А.А., Короткина Р.Н., Бабкина Н.В. и др. Изучение в эксперименте гепатопротекторного действия транскраниальной чрескожной электростимуляции и синтетического аналога лей-энкефалина даларгина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1988. 9. 266-268

40. Кукушкин М.Л. Нейрофизиология боли и обезболивания. Боль. Суставы.Позвоночник. 2011.5.60-65

41. Кушлинский Н.Е., Сидоркин В.А., Бассалык Л.С., Павлова З.В. Участие бета-эндорфина в механизме болевого синдрома и эффективность перидуральной анальгезии морфином у онкологических больны.Тезисы докладов 1 Всесоюзной конференции «Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии». Томск. 1985. 89-90

42. Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Ситников А.В., Гребенчиков О.А. Перспективы использования ненаркотических анальгетиков в современных методах общей анестезии. Анестезиология и реаниматология. 1994. 5. 17-21

43. Лихванцев В.В., Ситников В.В., Субботин В.В., Виноградов В.Л. и др. Роль некоторых современных препаратов для анестезии и интраоперационной защите пациента. II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 1995. 41

44. Лихванцев В.В. Основные направления применения малых регуляторных пептидов в анестезиологии. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии».



---

Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991. 28-30

45. Ляхин Р.Е., Гемуа А.С. Оценка локального токсического воздействия бупивакаина на седалищный нерв и мышечную ткань у крыс (пилотное исследование). Тезисы XVII съезда ФАР. 2018. 116-117

46. Макаренко А.Н. Фармакологическая коррекция резистентности организма в условиях наркоза и передозировки общих анестетиков с помощью нейропептидов, выделенных из ряда структур головного мозга. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.26-27

47. Малышев Ю.П., Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Долмова К.А. Некоторые аспекты использования даларгина в анестезиологии. Вестник интенсивной терапии. 2013. 30-31

48. Малышев Ю.П., Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Долмова К.А. Использование даларгина в анестезиологии. Вестник интенсивной терапии. 2012; 5:91-94

49. Малышев Ю.П., Долмова К.А. Зависимость гемодинамики от использования даларгина в условиях разных видов анестезии при абдоминальных операциях у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Материалы Пленума правления ФАР. Геленджик, 2011: 98-99

50. Молчанов И.В., Жильцов М.Г., Ротинский Д.Ю. Магния сульфат в анестезиологии и интенсивной терапии. Часть 1. Применение магния сульфата в анестезиологии. Клиническая анестезиология и реаниматология. 2008. 2. 24-34

51. Мороз В.В., Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Субботин В.В. Мониторинг соматосенсорных вызванных потенциалов во время анестезии с использованием даларгина. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.34-36

52. Никифоров М.И., Городник А.Г. Влияние ионов магния на биоэлектрическую активность головного мозга на фоне арминовой интоксикации. Фармакология и токсикология. 1969; 32(5): 519-521

53. Овечкин А.М., Политов М.Е. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2018. 12(3). 3-11

54. Овечкин А.М. Клиническая патофизиология и анатомия острой боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012. 1. 32-40

55. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.2019.4. 9-33

- 
56. Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В. и др. Антиноцицептивная система. Медицинский вестник Юга России. 2014. 5. 36-46
57. Патрикеев С.А., Обухов Н.Г. Даларгин-компонент анестезиологического пособия при гинекологических операциях. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. М., 1988. 620
58. Плещицер Ф.Я. Биологическая роль магния. Успехи современной биологии. 1955; 40(1): 52-67
59. Потиевская В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И. и др. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В кн.: Анестезиология и реаниматология. Клинические рекомендации ( под ред. И.Б. Заболотских, Е.М. Шифмана). Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016.
60. Правдивцев В.А., Козлов С.Б., Ефременков С.В., Нарезкина Л.П. и др. Физиология боли и обезболивающей системы организма. Вестник Смоленской медицинской академии. 2003. 4. 87-97
61. Пузин М.Н., Кушлинский Н.Е., Руманов М.И., Селезнев А.Н. Роль биологически активных веществ в реализации болевого синдрома (обзор). Ж. невропатологии и психиатрии. 1989.11. 129-135
62. Пшихачева Р.Х., Слепушкин В.Д., Темпатова М.М. Первый опыт использования окситоцина в эпидуральной анестезии. Тезисы докладов 1 съезда анестезиологов-реаниматологов Юга России. Ростов-на-Дону. 2001: 43
63. Селье Г. Некоторые аспекты учения о стрессе. Природа. 1970. 1. 34-45
64. Ситников А.В., Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Субботин В.В. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина даларгин потенцирует и пролонгирует анальгетический эффект фентанила во время общей анестезии. Тезисы конференции «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.46
65. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К. Механизмы нарушений водно-электролитного обмена и их коррекция при неотложных состояниях. Издательство Томского университета. Томск, 1986:175 с.
66. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. Издательство Томского университета. Томск, 1988: 144 с
67. Слепушкин В.Д., Васильев С.В., Шестера А.Н., Гулик В.Ф. и др. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии. В кн.: « Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.

- 
68. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ-Ростов-на-Дону – Назрань, 2014.- 200 с.
69. Слепушкин В.Д., Васильев С.В., Шестера А.Н., Гулик В.Ф. и др. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии. Тезисы конференции «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.66
70. Слепушкин В.Д. Теоретические и клинические аспекты использования энкефалинов в реаниматологии и анестезиологии. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.55-56
71. Слепушкин В.Д., Хуцишвили М.Г. Использование АТФ в качестве анальгетика при проведении обезболивания в анестезиологии. «Актуальные вопросы комбустиологии, реаниматологии и экстремальной медицины» Сборник трудов. Саранск.2001. 101
72. Слепушкин В.Д., Горохов С.В., Хуцишвили М.Н. Использование АТФ в качестве компонента атаральгезии у детей. В кн.: «Педиатрическая анестезиология, реанимация и интенсивная терапия». М.,2001. 192
73. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. Издательство Томского университета. Томск. 1988.143 с.
74. Слепушкин В.Д., Цориев Г.В., Плиева А.Б. Хронобиологическая характеристика послеоперационной боли и механизм ее возникновения. Известия Самарского научного центра РАН.2014.5(4).1418-1421
75. Слепушкин В.Д., Гасиев З.Т., Цориев Г.В., Кривошеин В.В. Транскраниальная электростимуляция. Уровень нейропептидов и обезболивание у пациентов в послеоперационном периоде. Университетская клиника. 2019. Приложение. 377
76. Слепушкин В.Д. Дисбаланс электролитов и его патогенетические механизмы при травмах. Ортопедия, травматология. 1978; 9: 82-87
77. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. Издательство «Наука». М., 1983: 271 с
78. Созиева А.К., Слепушкин В.Д. Факторы, влияющие на активность ноцицептивной системы у больных в послеоперационном периоде. Вестник интенсивной терапии. 2014; Приложение к №5: 56
79. Терещенко В.Г. Патофизиологическая роль окситоцина в механизмах перцепции боли: от исследований на животных к клинической практике. Российский журнал боли.2020; 18(5): 11
80. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д., Калоева С.К. Способ

---

прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций. Патент РФ на изобретение № 2985490 от 18 апреля 2019 года

81. Чазов Е.И. Некоторые аспекты действия нейропептидов. Бюллетень ВКНЦ.1981.2. 3-7

82. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Титов М.И., Бакалкин Г.Я., Вартанян Г.А. Проблемы синтеза и изучения нейропептидов. Вестник АМН СССР. 1980.7.48-54



## ГЛАВА III

**«ПОРОЙ В ВЕЛИКОЙ КНИГЕ ТАЙН ПРИРОДЫ  
МНЕ УДАЕТСЯ КОЕ-ЧТО ПРОЧЕСТЬ..»:**

### **КАК ИЗМЕРИТЬ (ОЦЕНИТЬ) СТРЕСС**

---

*Колесников А.Н.*

<b>3.1. Как измерить (оценить) стресс?</b>	<b>с.65</b>
<b>3.2. Формула стресса</b>	<b>с.68</b>
<b>3.3. Что мы получили от формулы стресса и что с этим делать анестезиологу?</b>	<b>с.79</b>



### 3.1. Как измерить (оценить) стресс?

По своим задачам и определению **общая анестезия** – это комплекс мероприятий, направленный на **адаптацию (защиту) больного** к операционной агрессии и эмоциональному стрессу, связанных с операцией и собственно анестезией. То есть, мероприятия, лимитирующие интраоперационное воздействие стрессовых факторов до границ дозволенности (физиологических): нейровегетативная стабилизация; анальгезия; стабилизация/протезирование работы сердечно-сосудистой системы; стабилизация/протезирование работы системы дыхания; стабилизация/коррекция показателей гемостаза; стабилизация/коррекция основного обмена и КЩС. Соответственно качественно решенные задачи, поставленные перед анестезией, могут значительно расширить границы дозволенности для оперативного вмешательства.

Под **интенсивной терапией** понимают комплекс мероприятий, направленный на сохранение (восстановление) гомеостаза больного, нарушенного под воздействием экзо- или эндогенных стрессоров. При этом основные направления коррекции гомеостаза будут направлены на лечение шока - восстановление адекватной доставки и потребления кислорода тканями путем: стабилизации показателей гемодинамики; стабилизации функций эндотелия; стабилизации/протезировании функций системы дыхания; нормализации реологического состояния крови; стабилизации нарушений гемостаза; нормализации/протезировании кислотно-щелочного равновесия; стабилизации/протезировании функции мочевыделительной системы; нормализации иммунного ответа организма; адекватной борьбе с бактериальной агрессией. Таким образом, задачи как анестезии, так и интенсивной терапии заключаются в **лимитировании стрессовых воздействий, превышающих физиологические пороги организма**, и с другой стороны, все мероприятия, направленные на стабилизацию показателей гомеостаза будут по своей сути стресс-лимитирующими. Поэтому все терапевтические (фармакологические, механические и т.д.) мероприятия должны быть направлены на достижение физиологической нормы стрессорного ответа организма, а не на полностью угнетение стрессовой реакции, то есть на лимитирование стрессового (повреждающего) воздействия.

Главным вопросом при проведении как анестезии, так и интенсивной терапии является **вопрос границы** при которой изменения можно считать защитными и, соответственно, физиологическими, и где начинаются патологические эффекты, например, тех же цитокинов или рефлекторного

---

вазоспазма. Физиологические изменения выражаются в мобилизации функции органов и систем, ответственных за адаптацию, и переключении энергетических ресурсов (кислорода и питательных веществ) в эти органы, а также в изменении активности системы иммунитета. Доказано, что стрессор, через высшие регуляторные центры активирует регуляторную стресс-систему, которая объединяет определенные (ответственные) отделы нервной и эндокринной систем и «неспецифически» активируется в ответ на любой стрессор, а также функциональную систему, объединяющую органы и ткани, «специфически» ответственные за приспособление к конкретному стрессору - гипоксии, воспалению, боли и т.д. (см. главу 1).

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 кровотоков, 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. 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, мидазолам), так и ингаляционной (севофлуран, десфлуран) ГАМК система активируется экзогенно. 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.

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 анестезии с направленной активацией эндогенных стресс-лимитирующих систем. Базисом современной медицины вообще, и анестезиологии, в частности, является наличие протоколов и стандартов лечения – это безусловно правильно и юридически защищает врача (в тех странах где эти стандарты есть). Однако в большинстве случаев именно эти стандарты могут и приводить к фатальным последствиям. Ведь стандарты рассчитаны на среднестатистические показатели и не учитывают индивидуальных особенностей пациента. Практически получается, что мы лечим болезнь, а не пациента, а необходимо наоборот. И все это делается в угоду чиновникам, а не как пациенту. Ответом на многие вопросы, связанные с особенностями обезболивания у пациентов можно считать следующие теоретические и практические посылы:

1. Головной мозг функционирует как орган, формирующий состояние наркоза.
2. Головной мозг функционирует как орган, формирующий состояния наркоза для самого себя.
3. Наличие основной патологии приводит к нарушению ауторегуляции деятельности стрессовых систем, что приводит к срыву адаптации в интра- и послеоперационном периодах.
4. Соответственно наличие исходной патологии предусматривает не всегда адекватную (или извращенную) реакцию на компоненты анестезии, что обуславливает не всегда предсказуемые интраоперационные осложнения.

Исходя из вышесказанных фактов необходимо решение частных вопросов, которые могут решить общую проблему:

1. Концепция стрессового ответа не нова, однако остается до конца не

решенным вопросом о пользе и вреде стресса. В связи с чем, необходимо выявить возможные типы стресс-реакции и влияние на них компонентов для анестезии.

3. Необходимо выявить возрастные и нозологические особенности стрессового ответа.

### 3.2. Формула стресса

При подготовке данной монографии обратила на себя внимание статья Hersey et al. A tale of two transmitters: serotonin and histamine as in vivo biomarkers of chronic stress (Journal of Neuroinflammation. 2022; 19:167). В ней говорится о насущной необходимости оценки стресса, в связи с тем, что стресс является одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения в последнее время. Согласно прогнозам, в эпоху после COVID-19 заболевания, вызванные стрессом, особенно депрессия, будут беспрецедентными. Таким образом, актуальность новых терапевтических методов лечения невозможно переоценить. Большое количество элегантных работ подтвердило первоначальную гипотезу о мономинах, которая предполагает, что функциональность моноаминов, таких как серотонин и норадреналин, нарушается во время стресса и депрессии. Более поздняя теория цитокинов указывает, что эти нарушения являются последующими химическими эффектами повышенной иммунной активности (следовательно, провоспалительных цитокинов). Как моноамины, так и провоспалительные цитокины были фармакологически нацелены с определенной эффективностью, но ни один из классов не является успешным периферическим биомаркером стресса или депрессии, который способствовал бы успешной диагностике и / или скринингу лекарств.

Традиционно не хватало аналитических инструментов для проведения временных, пространственных и химически значимых измерений для определения биомаркеров, специфичных для теории. Скалярная функция, определяемая как индекс стресса ( $S_i$ ), была сформулирована как функция с положительным значением, масштабируемая на ноль для контроля и увеличения положительных значений для стресса.

Авторами был предложен «Индекс стресса ( $S_i$ )»:

$$S_i = \theta \left( \frac{[HA] - [HA]_b}{[HA]_b} \right) \left( \frac{[5HT] - [5HT]_b}{[5HT]_b} \right) e^{-\gamma \left( \frac{[5HT] - [5HT]_b}{[5HT]_b} \right)}$$

Где  $\theta$  - функция Хевисайда,  $[HA]_b$  и  $[5HT]_b$  обозначают базальную концентрацию гистамина и серотонина соответственно,  $\gamma$  - сила

---

взаимодействия / антагонизма серотонина по отношению к стрессу, [НА] - уровень гистамина, а [5НТ] - уровень серотонина.

Эта функция была сконструирована со следующими биологическими ограничениями:

1. Гистамин равен базальному мозговому гистамину в контроле и выше во время стресса.
2. Снижение серотонина с его базового уровня усиливает стрессовое состояние, вызванное увеличением гистамина. С другой стороны, уровни серотонина выше базового уровня уменьшают стресс, вызванный повышением уровня гистамина.

Стресс и депрессия у людей оценивается с помощью поведенческих наблюдений и вопросников (авторские внедрения подробно см. Главу IX). Неточности являются врожденными в обоих этих подходах из-за субъективности (люди). Объединив поведенческие и химические данные, авторы разработали новую общую меру, которую назвали «индексом стресса»(Si) в гиппокампе. Модель была построена на экспериментальных данных, показывающих корреляции между серотонином и поведением и серотонин-гистаминовой модуляцией в гипоталамусе.

Модель предсказала, что двойной подход, нацеленный как на серотонин, так и на гистамин, будет наиболее эффективным. Еще предстоит найти парадигму лечения хронического стресса. Тем не менее, этот *острый эксперимент подчеркивает потенциальную важность гистамина.*

Чем нас заинтересовала данная статья? Тем, что поднимаемые проблемы являются целью наших исследований уже долгие годы. И 10 лет назад нами была предложена формула, по которой мы рассчитывали стресс. Считается доказанным, что для достижения адекватной анестезии препаратам для общей анестезии необходимо активировать (или угнетать) одновременно несколько мишеней: ионные каналы, возбуждающие ГАМК-А и глицина, блокирующие 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 и увеличивает вероятность как положительных, так и отрицательных не-анестетических реакций. Поэтому для своей формулы стресса мы попытались использовать все возможные на тот момент [Колесников А.Н., 2007-2013] способы исследования стресса на основании лабораторного исследования. Изучение показателей иммунной системы и цитокинового баланса включало 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);

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

- учитывая плеiotропность 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 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 производства ООО «Протеиновый контур»;

- изучали фагоцитарную активность нейтрофилов, интенсивность фагоцитоза (фагоцитарный индекс или фагоцитарное число), показатель завершеного фагоцитоза (методом Е.А. Коста, М.И. Стенка), тест восстановления нитросинеготетразоля свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест);

- исследование уровня С-реактивного белка (С-реактивный протеин, СРБ, CRP). Изучение

показателей, характеризующих работу стресс-системы включало в себя:

**Стресс-активирующая (СА) часть стресс-системы:**

- уровень кортизола;

- уровень кортикотропного рилизинг-фактора (КТРФ, КРГ);

- уровень гистамина; парасимпатической системы;

**Стресс-лимитирующая (СЛ) часть стресс-системы:**

- уровень  $\beta$ -эндорфина;

- уровень серотонина ;

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

Белок S-100 (глиальный) набор предназначен для количественного определения опухолевого маркера белка S100B (S100A1B + S100BB) в образцах сыворотки.

Цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глия) (CNTF). Для упрощения представления данных, учитывая большое количество показателей, для окончательной оценки применен метод оценки превышения показателей относительно нормы, где 0- нормальные возрастные показатели, +1,2,3 и т.д. – превышение нормальных показателей, - 1,2,3 и т.д.- снижение нормальных показателей.

Для универсализации оценки предложена формула стресса, учитывающая

все полученные изменения в виде простой алгоритмической суммы показателей по системам:

- **Формула стресса = СА(**  
 $\Sigma \text{КРГ} + \text{гистамин} + \text{кортизол} + \text{ИЛ1} + \text{ИЛ2} + \text{ИЛ6} + \text{ТНФ}) + \text{СЛ}(\Sigma \beta\text{-}$   
 $\text{эндорфин} + \text{серотонин} + \text{ИЛ4}) + \text{Т}(\Sigma \text{Тобщ} + \text{Тх} + \text{Тс} + \text{НК} + \text{Тх/Тс}) +$   
 $\text{В}(\Sigma \text{Вобщ} + \text{IgA} + \text{IgM} + \text{IgG}) + \text{ММС}(\Sigma \text{НСТ} + \text{зав.фагоцитоз}).$

Данные получены для 5-ти групп пациентов, отдельно разделенных на детей и взрослых. Оценивалось исходное влияние стрессового фактора, влияние разных видов анестезии.

Пациенты были разделены по возрасту, наличию/отсутствию синдрома ВЧГ, виду ВЧГ (острая, хроническая), локализации новообразования и виду проводимой анестезии и интенсивной терапии (стандартная и модифицированная) (таблица 3.1). Пациенты группы с хронической ВЧГ были разделены на: ГГС (гипертензионно-гидроцефальный синдром), СубТНО (субтенториальные новообразования) и СупраТНО (супратенториальные новообразования).

*Группа со стандартной анестезией.* Премедикация в исследуемых группах 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% (1-1,5 мкг/кг) или промедол 1%, 2% (0,005 мг/кг), пантопразол/фамотидин. 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. Стандартная ТВВА 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).

*Группа с модифицированной анестезией.* В унифицированном виде премедикация осуществлялась введением: внутривенно в/в 0,1% атропин (0,01 мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), промедол (Trimeperedine) 1%, 2% (0,3-0,5 мкг/кг), фамотидин (10-20 мг).

С учетом выявленных изменений в работе основных систем организма (шкала SOFA, GCS, MMSE, MRS), включая иммунную и стрессовую, были разработаны варианты модифицированной анестезии (МА) (таблица 3.2), включающей дополнительные компоненты премедикации, вводной и базовой анестезии с учетом того, что для стимуляции избирательной СЛ-звена возможно использовать бензодиазепины, оксибутират натрия, для стимуляции СЛ-звена и угнетения СА-звена возможно использовать барбитураты, ингаляционные анестетики, для стимуляции СА – звена – использовать кетамин, одновременной стимуляции СА- и СЛ-звена – использовать клонидин (клофелин) и для одновременного угнетения СА- и СЛ-звеньев – фентанил.

Таблица 3.1

## Разделение пациентов в группах

Признаки формирования подгрупп	Группы исследования (взрослые, n=658)										
	1		2		3		4		5		
	Без ВЧГ (БВЧГ)		С синдромом ВЧГ								
			Хроническая ВЧГ						Острая ВЧГ		
		ГТС		СубТНО		СупраТНО		ТЧМТ			
Количество пациентов	78		55		135		168		222		
Возраст, лет	52,2±3,5		47,4±3,8		50,6±8,4		37,8±5,2		42,1±7,9		
Тип анестезии*	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	
Количество пациентов	31	47	31	24	70	65	80	88	113	109	
Возраст, лет	52,2±3,3	51,7±2,6	47,4±3,8	46,3±4,4	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, %	М	52,4	32,7	62,4	49,1	40,3	55,9	64,8	42,7	57,4	32,3
	Ж	48,6	67,3	37,6	50,9	59,7	45,1	35,2	57,3	62,6	67,7
Группы исследования (дети, n=464)											
Количество пациентов	87		165		59		56		97		
Возраст, лет	12,9±2,3		10,5±1,6		13,9±4,4		12,9±2,3		14,8±4,4		
Тип анестезии*	1.1	1.20	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	
Количество пациентов	24	63	31	125	13	46	19	47	41	56	
Возраст, лет	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±1,9	
Пол, %	М	44,4	49,7	52,4	66,1	42,3	44,9	37,8	42,6	59,4	62,3
	Ж	55,6	50,3	47,6	33,9	57,7	55,1	62,2	57,4	60,6	57,7

Данные полученные в группах как детей, так и взрослых в целом согласовались с данными литературы, однако различия по реакции отдельных звеньев стресс-системы были выявлены впервые (рис.3.1).

**По своему влиянию были выявлены различия в ответе на стресс в виде предстоящего оперативного вмешательства у детей и взрослых (как точка отсчета для оценки послеоперационных изменений):**

- У детей формула                      СА (+5) СЛ(+4) Т (+4) В (+4,5) ММС (+2)
- У взрослых                              СА (+16,5) СЛ(-1) Т (-2,5) В (-1,5) ММ (-2)

Таблица 3.2

Основные направления многокомпонентной модификации  
анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом ВЧГ

Группа	Необходимо воздействие и эффективность применения МА
1. I	Учитывая нормальную активность СА-звена, в схему премедикации включение бензодиазепинов, в схему анестезии добавление кетамина 0,05 мг/кг/час (до 125 мг). Шанс колебаний BIS, % при СА – 29,2, при МА – 4,4. Отношение шансов – 6,6.
1. II	Приоритетным является дополнительная активизация СЛ-звена (бензодиазепины 0,02/мг/кг/час или оксибутират натрия 5-10 мг/кг/час). Значимость различия колебаний BIS, % (СА–МА) 2,6 (0,0 – 11,2).
2. I	Необходима активизация как СА, так и СЛ-звена (клонидин 0,5-1,5 мг/кг/час, пропофол 1 мг/кг/час, фентанил 1,0 мкг/кг/час).
2. II	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 (кетамин 0,05-1,0 мг/кг/час, пропофол до 1 мг/кг/час, фентанил 1,0 – 1,5 мкг/кг/час). Значимость различия колебаний BIS, % (СА–МА) 12,1 (0,2 – 24,0).
3. I	Необходимо усилить активацию СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена. Базис анестезия (тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора»): фентанил 0,005% – 1-1,5 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, клонидин 0,01% – 0,5-1,5 мкг/кг/час. Шанс колебаний BIS, % при СА – 34,6, при МА – 8,3. Отношение шансов – 4,2.
3. II	Необходимо усилить активацию СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена. Базис анестезия (тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора») 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), натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, пропофол 1% – 1-1,5 мг/кг/час. Шанс колебаний BIS, % при СА – 62,5, при МА – 9,5. Отношение шансов – 6,6.
4. I	Необходимо усилить активность СЛ-звена (натрия оксибутират 10-20 мкг/кг/час
4. II	(или бензодиазепины 0,5 мг/кг (0,02 мг/кг/час), клонидин 0,5-1,5 мкг/кг/час, фентанил 1-1,5 мкг/кг/час). Шанс колебаний BIS, % при СА – 14,3, при МА – 2,3. Отношение шансов – 6,1.
5. I	Ограничение для использования барбитуратов (тиопентал натрия, пропофол) («вариантом выбора» признать ТВВА), активизировать СА-звену (кетамин 0,05-0,1 мг/кг/час) и СЛ-звену (натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час (или бензодиазепины 0,5 мг/кг (0,02 мг/кг/час)), усилить анальгезирующий компонент фентанилом (3-5-7 мкг/кг/ч). Шанс колебаний BIS, % при СА – 25,6, при МА – 6,9. Отношение шансов – 3,7.

То есть, наглядно была представлена разница различных звеньев стресс-системы у детей и взрослых, на типовой патофизиологический процесс. Реакция на стандартную анестезию (Тиопентал-натрий или Пропофол + фентанил):

- Дети станд. анест.      СА (+9,5) СЛ (0) Т (-7,5) В (+0,5) ММС (-1)
- Взр. Ст. анестезия      СА (+1) СЛ (0) Т (-2) В (-0,5) ММС (0)

Добавление Оксибутирата натрия до 10 мг/кг , доза пропофола не более 1 мг/кг/час (или Севоран МАС не более 0,5-1)

- Дети модиф. анест. CA (+6) СЛ (+3) Т (+3) В (+1) ММС (+1)
- Взр. модиф. анест. CA (-9,5) СЛ (+4,5) Т (+2,5) В (+2,5) ММС (+4)

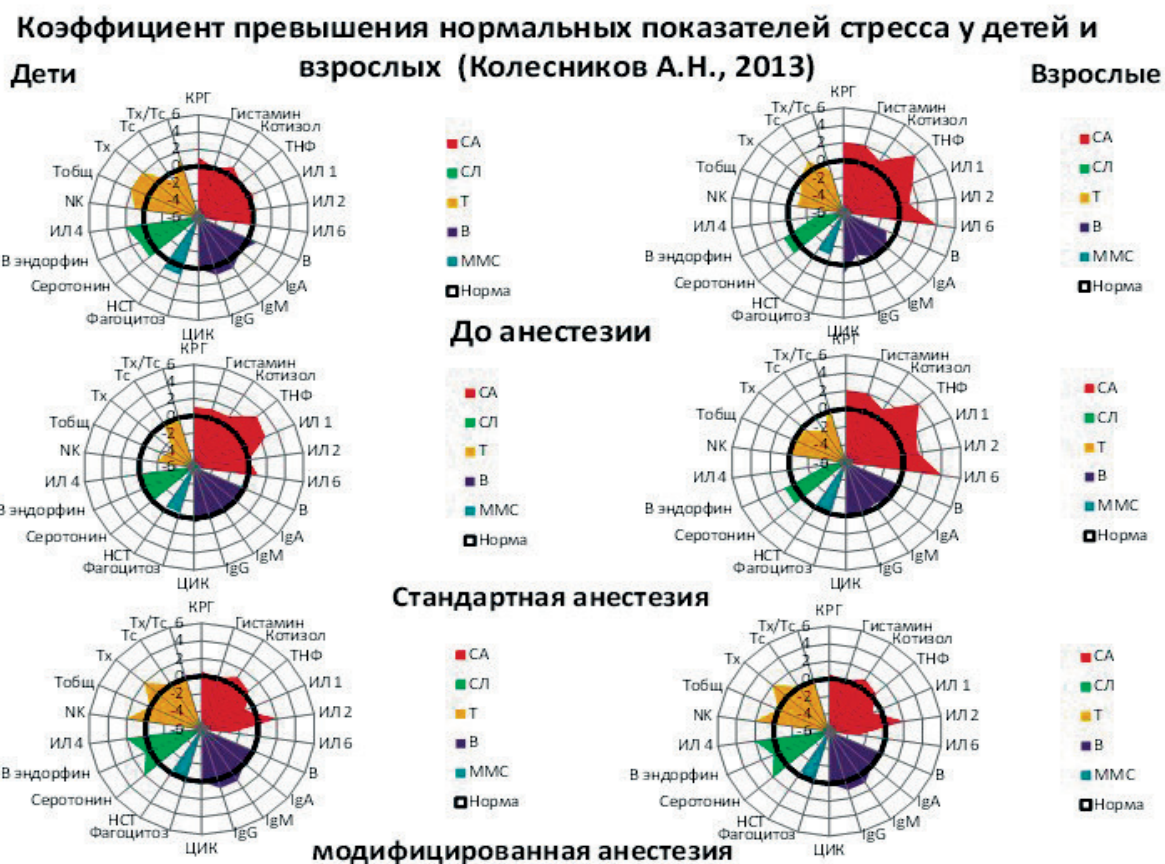


Рис.3.1. Формула стресса для групп взрослых и детей без патологии ЦНС

**Оценивая работу стрессовой системы при черепно-мозговой травме (острая ВЧГ), можно расценить ее как острую стрессовую реакцию (гиперстресс) как у детей, так и у взрослых**

Однако по своему влиянию были выявлены различия в ответе у детей и взрослых (как точка отсчета для оценки послеоперационных изменений):

- У детей формула нормы CA (+9) СЛ (+5) Т(+4) В (+5) ММС (+2)
- У взрослых CA (+14) СЛ (+2,5) Т(-7)В (-1,5) ММС (-3)

Реакция на стандартную анестезию:

- Дети станд. анест. CA (-3,5) СЛ (-6) Т (-7,5) В (+0,5) ММС(-1,5)
- Взр. ст.анестезия CA (-6,5) СЛ (-3,5) Т (-7,5) В (+0,5) ММС (-1,5)



**Коэффициент превышения нормальных показателей стресса у детей и взрослых с тяжелой черепно-мозговой травмой (Колесников А.Н., 2013)**

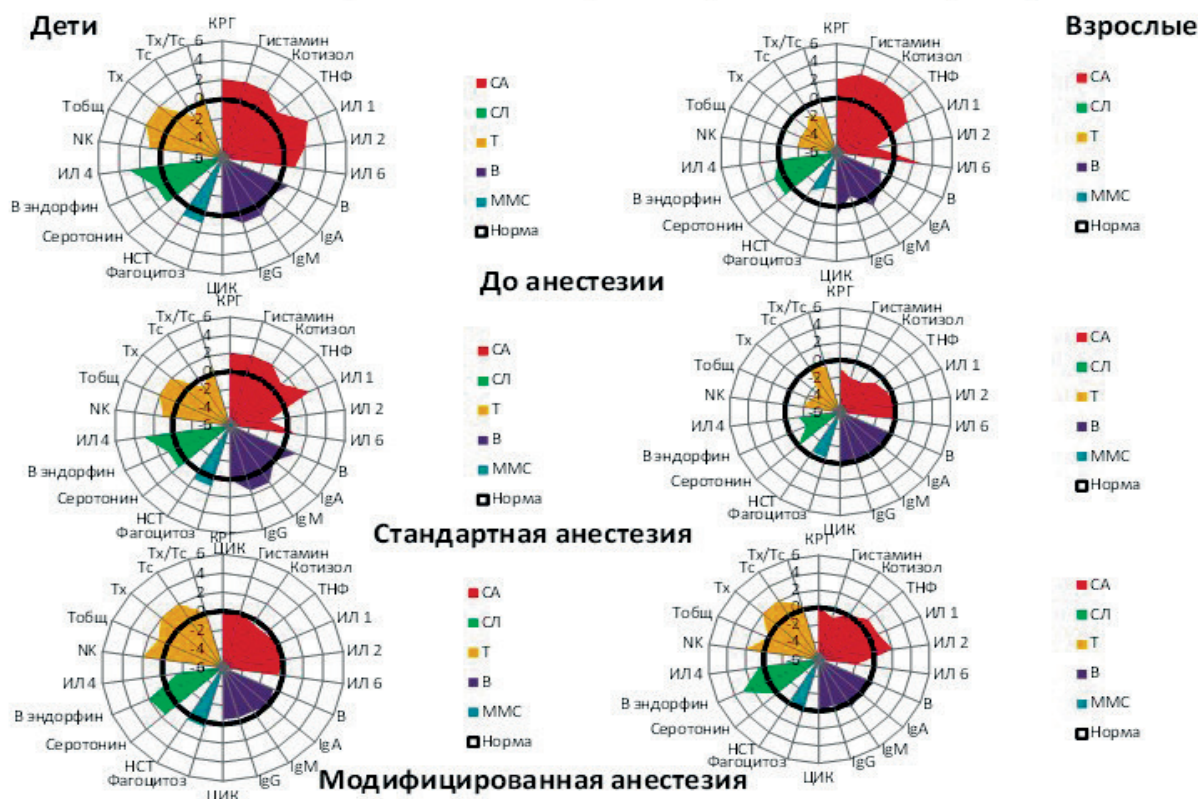


Рис.3.2. Формула стресса для групп взрослых и детей с ЧМТ.

Добавление Оксibuтирата натрия до 10 мг/кг, доза пропофола не более 1 мг/кг/час (или Севоран МАС не более 0,5-1), у взрослых кетамина 0,05 мг/кг/час

- Дети модиф. анест CA (-6,5) СЛ (-3) Т (-0,5) В (-2) ММС (0)
- Взр. модиф.анест CA (-10) СЛ (+1) Т (+8,5) В (+1,5) ММС (+3)

**Оценивая работу стрессовой системы при синдроме гидроцефалии (длительная ВЧГ), можно расценить как хроническую стрессовую реакцию (хронический дистресс) как у детей, так и у взрослых**

Однако по своему влиянию были выявлены различия в ответе у детей и взрослых (как точка отсчета для оценки послеоперационных изменений):

- У детей формула нормы CA (+2,5) СЛ (-1) Т(-4)В (-2,5) ММС (-2)
- У взрослых CA (+19) СЛ (-1) Т(-8)В (-0,5) ММС (-2)

Реакция на стандартную анестезию:

- Дети станд. анест. CA (-5) СЛ (-3) Т (+2,5) В (0) ММС (0)
- Взр. ст.анестезия CA (-11) СЛ (-4) Т (+2,5) В (0) ММС (0)

**Коэффициент превышения нормальных показателей стресса у детей и взрослых с гидроцефалией (Колесников А.Н., 2013)**

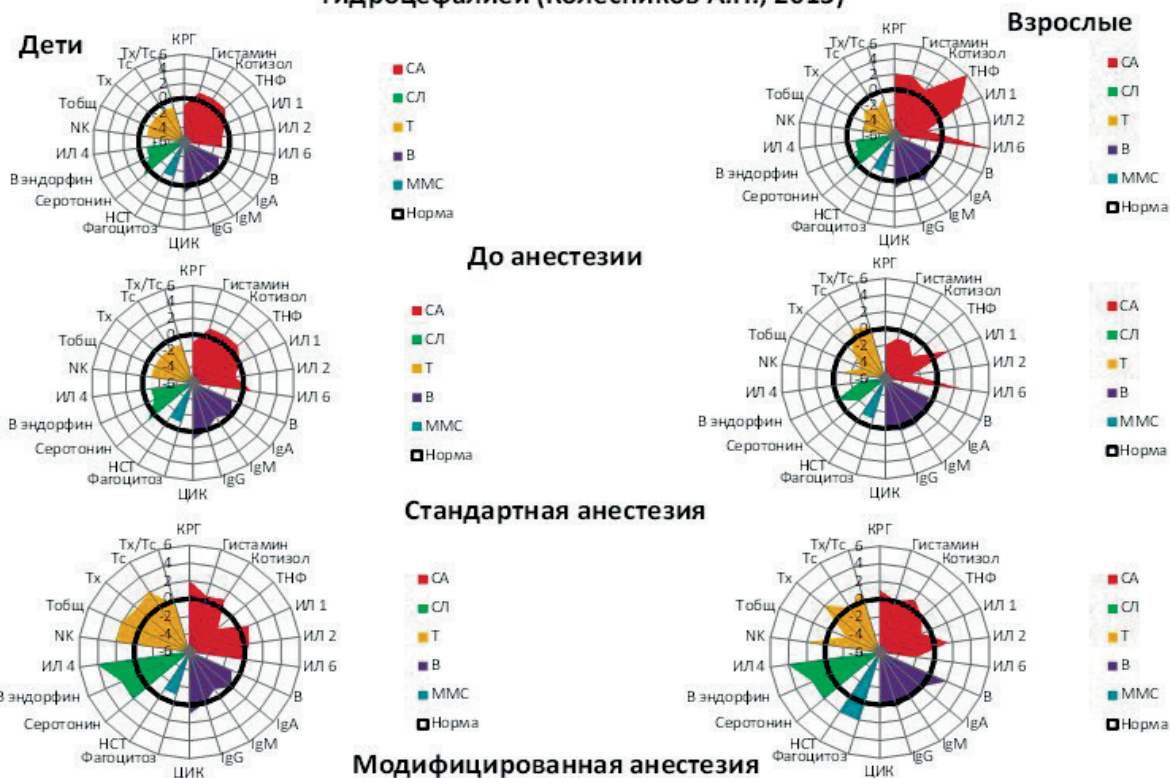


Рис.3.3. Формула стресса для групп взрослых и детей с гидроцефалией

Добавление Оксibuтирата натрия до 10 мг/кг, доза пропофола не более 1 мг/кг/час (или Севоран MAC не более 0,5-1), кетамина 0,05 мг/кг/час

- Дети модиф. анест CA (+2,5) СЛ (+5) Т (+10) В (+1) ММС (+4)
- Взр. модиф.анест CA (-11) СЛ (+4) Т (+10) В (+2,5) ММС (+4)

Оценивая работу стрессовой системы у пациентов с супратенториальными новообразованиями (длительная ВЧГ+ токсическое воздействие опухоли), можно расценить как хроническую стрессовую реакцию (хронический дистресс) + синдром эндогенной интоксикации (до 75% доброкачественные новообразования) как у детей, так и у взрослых. По своему влиянию были выявлены различия в ответе у детей и взрослых (как точка отсчета для оценки послеоперационных изменений):

- У детей формула нормы СА (+7) СЛ (-2) Т(-4,5) В (+2) ММС (0)
- У взрослых СА (+6) СЛ (+1) Т(+4,5) В (+3) ММС (+2)

**Коэффициент превышения нормальных показателей стресса у детей и взрослых с супратенториальными новообразованиями (Колесников А.Н., 2013)**

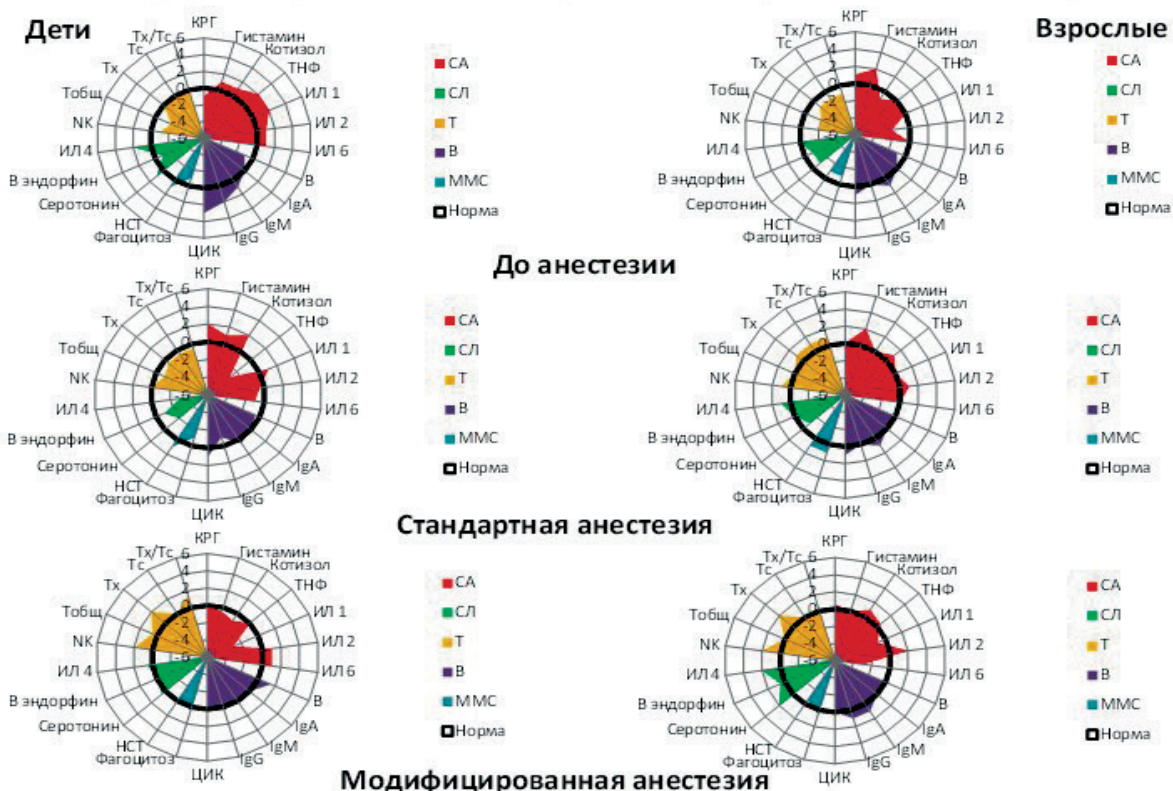


Рис.3.4. Формула стресса для групп взрослых и детей с супратенториальными новообразованиями

Реакция на стандартную анестезию:

- Дети станд. анест. СА (-3,5) СЛ (-5) Т (-0,5) В (-3,5) ММС (0)
- Взр. ст.анестезия СА (+1,5) СЛ (-2) Т (-4,5) В (-1) ММС (-3)

Добавление Оксibuтирата натрия до 3-5 мг/кг/ч, доза пропофола не более 1 мг/кг/час (или Севоран МАС не более 0,5-1),

- Дети модиф. анест СА (-1) СЛ (-1) Т (+3,5) В (-2,5) ММС (+2)
- Взр. модиф.анест СА (-0,5) СЛ (+5) Т (+7,5) В (+2,5) ММС (0)

Оценивая работу стрессовой системы у пациентов с субтенториальными новообразованиями (длительная ВЧГ+ токсическое воздействие злокачественной опухоли), можно расценить как

хроническую стрессовую реакцию ( дистресс - ареактивность) + синдром эндогенной интоксикации (злокачественные новообразования) как у детей, так и у взрослых

По своему влиянию были выявлены различия в ответе у детей и взрослых (как точка отсчета для оценки послеоперационных изменений):

- У детей формула нормы СА (+2) СЛ (-0,5) Т(-3,5)В (+3) ММС (+2,5)
- У взрослых СА (0) СЛ (-1) Т(-7,5)В (+1,5) ММС (-2)

Реакция на стандартную анестезию (ТВВА предпочтительна):

- Дети станд. анест. СА (-13) СЛ (-2,5) Т (-1,5) В (-2) ММС (-3,5)
- Взр. ст.анестезия СА (+2) СЛ (0) Т (+3) В (+2) ММС (0)

Добавление Оксibuтирата натрия до 3-5 мг/кг/ч , доза пропофола не более 1 мг/кг/час (ТВВА предпочтительна), у детей кетамина 0,05 мг/кг/час, у взрослых индивидуально при сниженной СА не более 125 мг и длительность не более 3 ч

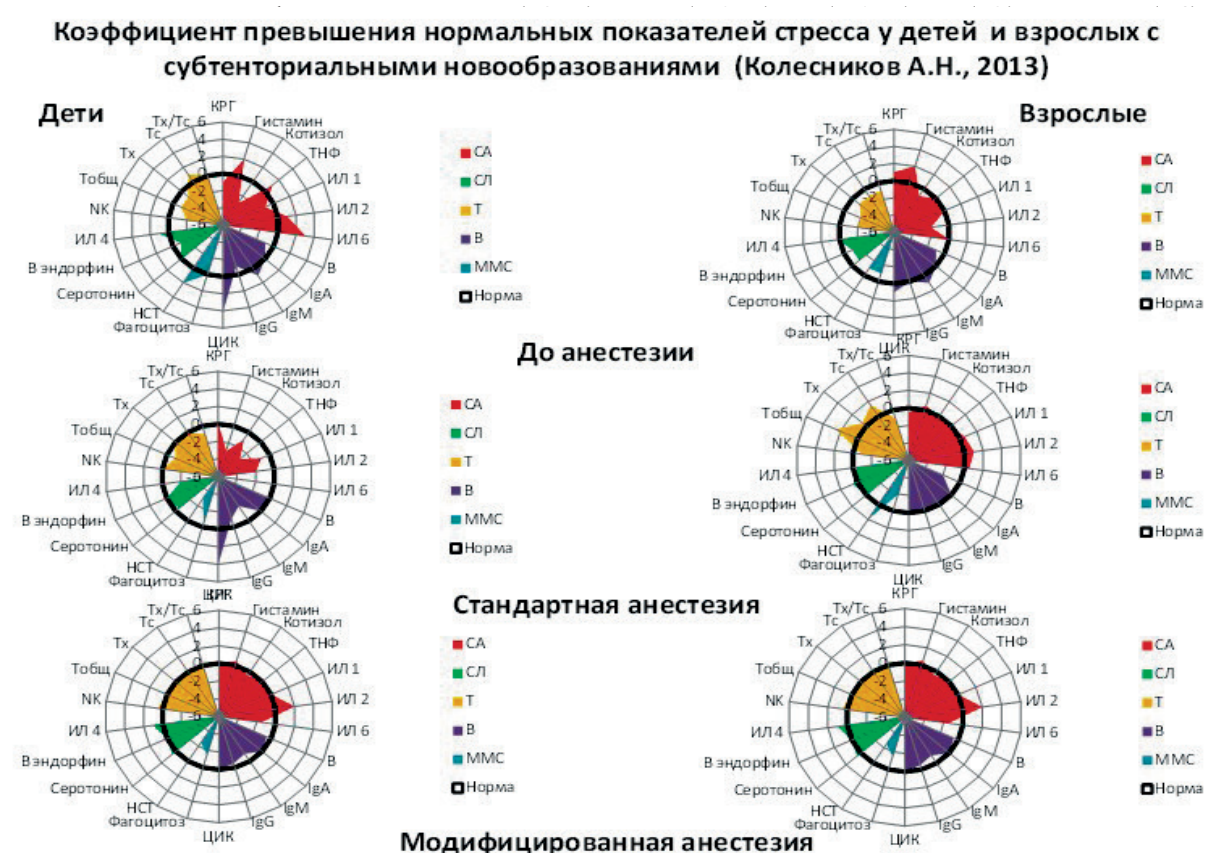


Рис.3.5. Формула стресса для групп взрослых и детей с субтенториальными новообразованиями

### 3.3. Что мы получили от формулы стресса и что с этим делать анестезиологу?

Что мы получили, используя еще 10 лет назад формулу, учитывающую не только уровни гистамина и серотонина, но и весь спектр лабораторного исследования, включая уровни КРГ, В-эндорфина и показателей иммунной системы?:

1. У пациентов имеются существенные нарушения в функционировании стресс-системы, которые отличаются у детей (гипо/ареактивность) и взрослых (гиперреактивность), что требует разных подходов к анестезии.
2. Стандартная анестезия как ингаляционная, так и ТВА не имеют преимуществ между собой и вызывают сходные изменения в стресс-системе.
3. Компоненты анестезиологической защиты должны отличаться в зависимости от возраста, длительности, вида синдрома ВЧГ и реакции стресс-системы;
4. Выбор компонентов анестезии у пациентов на основе оценки стресс-реакции может служить «полигоном» для разработки и оценки адекватной анестезии.

Да, безусловно, с точки зрения фундаментальных исследований, наверное, эти данные были интересны, но стоимость и трудоемкость данных исследований, к сожалению, оставили их в прошлом десятилетии. Но позволили остановиться на разработке идеологии.

Основным направлением (идеологией) является выявление границ нормы, границ нормальной (физиологической) стрессовой реакции и показателей, характеризующих патологическое или благотворное воздействие дистресса или стрессора. С разработкой на основании полученных данных комплекса анестезиологической защиты у пациентов, основными векторами действия которого будут:

- во-первых - стимуляция эндогенных стресс-лимитирующих систем;
- во-вторых - выявление протекторного (стресс-лимитирующего) эффекта у препаратов и методов, используемых в анестезиологии и ИТ;
- в-третьих – выявление границ нормальной стрессовой реакции для каждого этиологического фактора, характеризующего критическое состояние;
- и в-четвертых – при проведении анестезии и ИТ **не допускать полного угнетения защитного (стрессового) ответа организма, а удерживать его на уровне физиологического ответа, не допуская перехода в повреждающее «поле».**

При оценке клинического материала, были получены новые данные о реакции стресс-системы на исходное поражение и на компоненты общей анестезии (таблица 3.3, 3.4).

Таким образом, по данным таблиц 3.3, 3.4, можно видеть, что синдром ВЧГ различной этиологии по-разному влияет на исходную активность стресс-системы. Если принять за «стресс-норму» реакцию пациентов без ВЧГ, то видно, что дезорганизация реакции, прежде всего СА-звена стресс-системы, зависит от этиологии, длительности и степени выраженности синдрома ВЧГ. Умеренное угнетение СЛ-звена является нормальной реакцией организма на активацию СА-звена, при этом, длительная ВЧГ вызывает дезорганизацию и выраженное угнетение СЛ-звена. Обращает на себя внимание «универсальность» реакции, достоверно не отличающейся по возрасту – то есть выявлено 5 типов ответа стресс-системы на стресс и острую, хроническую ВЧГ.

Таблица 3.3

Исходная реакция стресс-активирующего звена (СА) стресс-системы

Группы и показатели	1		2		3		4		5	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Кортизол	N	↑*	↑*	↑*	↓*	↓↓*	↑*	↑*	↑*	↑*
КРГ (КТРФ)	N	N	↓*	↓*	↓*	↓↓*	N	N	↓*	↓*
Гистамин	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*
IL1	N	↑*	N	N	↑*	↑*	N	N	N	N
IL6	N	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	N	N	↑*	↑*
IL2	↑*	↑*	↓*	↓*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*
TNF (ФНО)	↓*	N	N	N	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*	↑*
Реакция СА-звена	N = СА активация		угнетение – дезорганизация		угнетение		активация		активация – дезорганизация	

Примечание. Здесь и в таблице 3.3.: N – средние значения показателя статистически не отличаются от показателей возрастной нормы; ↑\* – средние значения показателя статистически значимо превышают ( $p < 0,005$ ) показатели возрастной нормы; ↓\* – средние значения показателя статистически значимо ниже ( $p < 0,005$ ) показателей возрастной нормы; N↓\* или ↓↑\* – оценка распределения средних значений показателя внутри группы демонстрирует, что до 50% пациентов может иметь указанное отклонение.

Таблица 3.4

## Исходная реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы

Группы и показатели	1		2		3		4		5	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Серотонин	↑*	N	↑*	N	↓↑*	N	N	N	N↑*	N
β-эндорфин	↓*	N↓*	↓*	↓*	↓*	↓	N↓*	N*↓	N↓*	N↓*
IL4	↑*	↑*	N	N	↑*	↑	↑*	↑*	↑*	↑*
Реакция СЛ-звена	N = умеренное угнетение		угнетение – дезорганизация		угнетение		N		N	

По результатам комплексной оценки витального, неврологического и иммунного статуса пациентов (таблица 3.5) обращает на себя внимание то, что нормальной реакцией иммунной системы у детей является иммуносупрессия, тогда как у взрослых направление реакции изменено в сторону активации ответа. Данные изменения иллюстрируют возрастные особенности реакции на стимуляцию СА-звена (стрессовый ответ), нормой для которого является торможение иммунных реакций. В зависимости от этиологии ВЧГ, проявление иммунодефицита имеет возрастные особенности, характерные для каждого вида патологии. Выявленной особенностью для детского контингента является В-иммунодефицит и дефицит противоопухолевого иммунитета, характерный для групп (p<0,005, по сравнению с показателями возрастной нормы) без ВЧГ, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. Оценка по шкале SOFA (см.таблицу 3.5)

Таблица 3.5

## Выявленные исходные нарушения в витальном, иммунном, неврологическом и когнитивном статусах пациентов под воздействием ВЧГ различной нозологии

Группы	Шкалы исследования					Иммунная система (реакция)
	ASA (баллы)	SOFA (баллы)	MRC (баллы)	GCS (баллы)	MMSE (баллы)	
1.I	2,1±0,5	7,8±2,5	2,0±0,2	13,0±1,0	26,0±1,2	угнетение Т-звена и ММС
1.II	2,1±0,5	7,6±2,2	1,9±0,2	13,0±1,0	24,0±2,5	активация Т-звена и угнетение В-звена
2.I	3,0±0,2	12,4±2,9	3,1±1,1	12,0±1,5	20,0±4,5	активация В-звена и ММС
2.II	3,0±0,4	13,7±3,5	2,6±1,6	12,0±1,5	22,0±3,4	активация Т-звена, В-звена и ММС
3.I	4,1±0,3	10,2±3,1	3,2±1,1	11,5±1,5	23,0±2,2	угнетение В-звена и активация ММС
3.II	4,1±0,3	12,0±3,5	3,0±1,5	12,0±2,0	23,0±2,9	активация Т-звена и ММС, угнетение В-звена
4.I	3,1±0,5	12,0±3,5	3,0±0,5	11,0±3,0	24,0±2,5	угнетение Т-звена и ММ
4.II	3,0±0,4	10,0±2,2	3,3±0,5	11,0±2,0	23,0±2,5	активация Т-звена и угнетение В-звена
5.I	4,3±1,2	10,0±2,1	3,2±0,3	12,0±2,0	20,0±4,5	угнетение Т-звена и ММС
5.II	3,9±0,5	8,4±3,8	4,1±1,1	11,0±3,0	20,0±3,3	активация Т-звена и угнетение В-звена

Таким образом, выявлено, что для пациентов с синдромом ВЧГ, кроме

общемозговых и неврологических дефицитов, для клинической оценки и прогнозирования осложнений имеет значение полиорганность поражения.

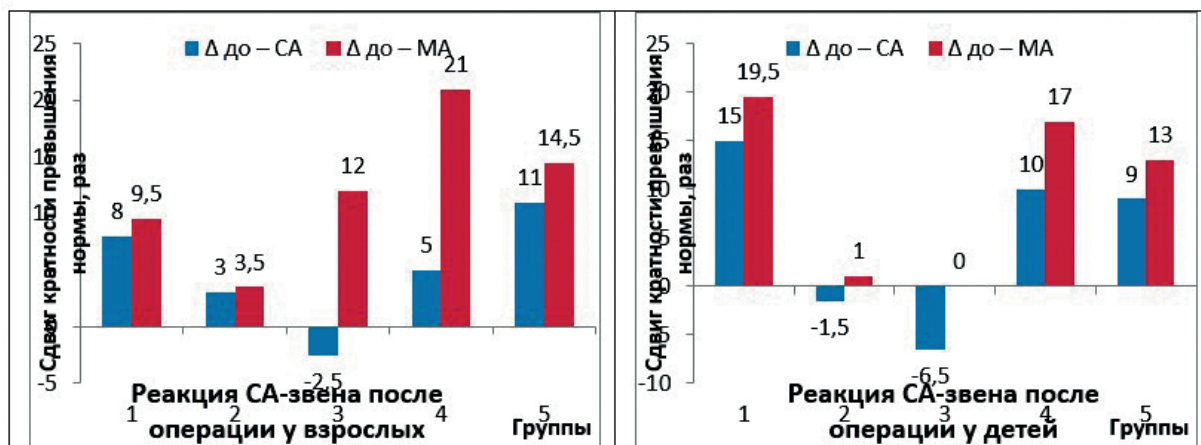


Рис.3.6. Изменение активности стресс-активирующего звена (СА) стресс-системы, в зависимости от вида анестезии, где  $\Delta$  До-СА – разница в показателях между предоперационными (До) данными и после стандартной анестезии (СА),  $\Delta$  до-МА – разница в показателях между предоперационными (До) данными и после модифицированной анестезии (МА)

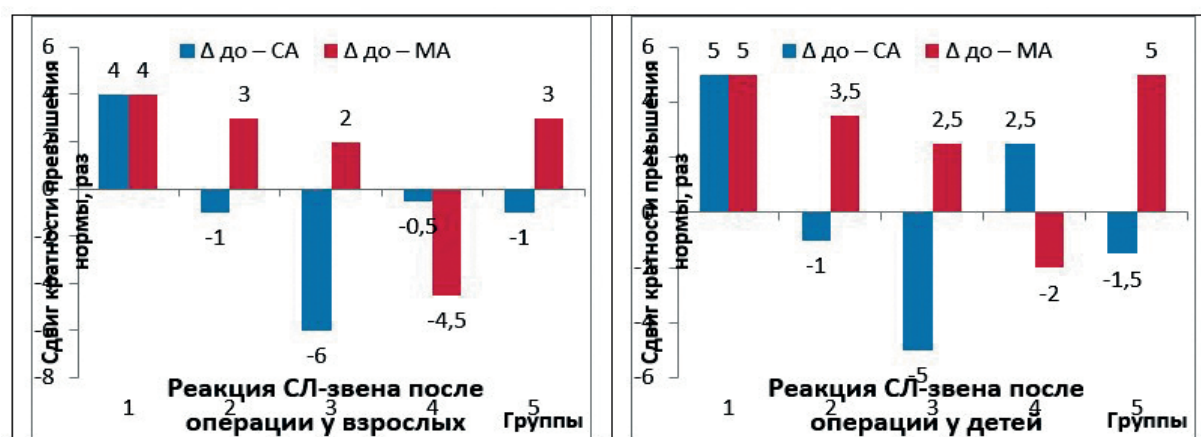


Рис.3.7.Изменение активности стресс-лимитирующего звена (СЛ) стресс-системы, в зависимости от вида анестезии, где  $\Delta$  До-СА – разница в показателях между предоперационными (До) данными и после стандартной анестезии (СА),  $\Delta$  до-МА – разница в показателях между предоперационными (До) данными и после модифицированной анестезии (МА)

При оценке влияния операции и методов анестезии изучали изменение активности звеньев стресс-системы в зависимости от этиологии ВЧГ.



Для наглядного представления полученных изменений, суммировали коэффициенты превышения показателей стресс-системы, рассчитывая разницу изменений от предоперационных данных ( $\Delta$  До-СА и  $\Delta$  До-МА). Согласно полученным данным (рисунок 6,7) нормальная реакция стресс-системы, с синхронной активацией СА и СЛ звеньев (вегетативный баланс) была выявлена только в группах без ВЧГ (1). Были выявлены отличия в реакции звеньев стресс-системы, в зависимости от этиологии ВЧГ и возраста, характеризующие вегетативный дисбаланс при стандартных методах анестезии. Так, в послеоперационном периоде в группе стандартной анестезии у пациентов с ГГС (2) выявлен вегетативный дисбаланс в виде активации стресс-активирующего звена у взрослых и угнетения у детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции), угнетении стресс-лимитирующего звена у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции). У пациентов группы СубТНО (3) вегетативный дисбаланс в виде: угнетения стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции). У пациентов группы СупраТНО (4) вегетативный дисбаланс у взрослых в виде: активации стресс-активирующего звена у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции), угнетении стресс-лимитирующего звена у взрослых и активации у детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции). У пациентов группы ТЧМТ (5) вегетативный дисбаланс в виде: активации стресс-активирующего звена у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции), и угнетении стресс-лимитирующего звена у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции). Были выявлены риски и шансы развития осложнений, проведены модификации пред-и интраоперационной интенсивной терапии (таблица 6). Следующие 5 лет были посвящены внедрению разработанной концепции многокомпонентной анестезии и интенсивной терапии, основанной на выявленных рисках осложнений, были достигнуты задачи исследования (см. таблица 3.2, 3.6) в виде снижения шансов развития интраоперационных осложнений в виде нарушения глубины анестезии по данным BIS индекса и послеоперационного развития ишемии головного мозга (по данным показателей церебральной гемодинамики). Хирургическая ликвидация ВЧГ на фоне модифицированных вариантов анестезии (МА) у пациентов, приводили к однонаправленной реакции СА- и СЛ-звеньев стресс-системы (см. рисунок 3.6, 3.7) в сторону стимуляции – то есть достижению вегетативного баланса за счет активизации стресс-лимитирующего звена, независимо от возраста пациентов и этиологии ВЧГ. У пациентов группы ГГС (2) вегетативный баланс за счет:

активации стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции и с группой стандартной анестезии (СА)); у пациентов группы СубТНО (3) вегетативный баланс за счет: активации стресс-активирующего звена у взрослых ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции и с группой СА) и отсутствию изменений у детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с группой СА), активации стресс-лимитирующего звена у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции и с группой СА); в группе ТЧМТ (5) вегетативный баланс за счет: активации стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции и с группой СА).

В результате проведенного исследования появилась возможность оценить влияние операции и анестезии на вегетативный баланс у пациентов, путем оценки активности стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы (рисунок 3.8).

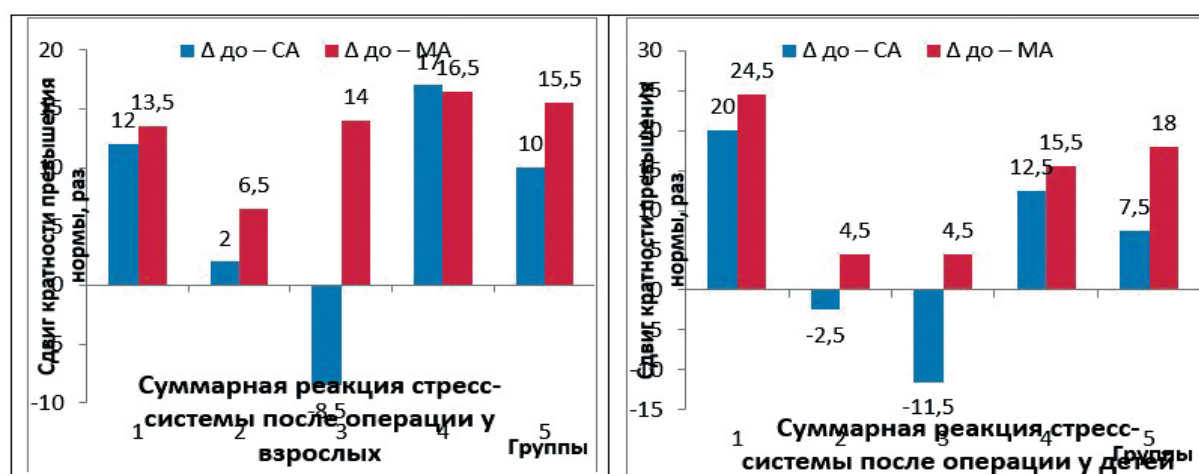


Рис.3.8.Изменение суммарной активности стресс-системы, в зависимости от вида анестезии, где  $\Delta$  До-СА – сумма разницы показателей стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс системы между предоперационными (До) данными и после стандартной анестезии (СА),  $\Delta$  До-МА – сумма разницы показателей стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы между предоперационными (До) данными и после модифицированной анестезии (МА)

Выявлено, что у пациентов без синдрома ВЧГ (1) как стандартная, так и модифицированная анестезия повышают активность стресс-системы; в группе ГГС (2): стандартная анестезия угнетает активность стресс-системы у детей, модифицированная анестезия – синхронно активирует у взрослых и у детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции и с группой СА); в группе СубТНО (3): стандартная анестезия угнетает

активность стресс-системы у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению

Таблица 3.6

Основные направления модификации интенсивной  
терапии у пациентов с синдромом ВЧГ

Группы	Необходимое воздействие и эффективность применения МА
1.1	Для всех групп – ограничение предоперационного применения глюкокортикоидов (экзогенное введение глюкокортикостероидов увеличивает даун-регуляцию и усиливает нейродегенерацию)
1.2	
2.1	Периоперационная АБ-терапия с использованием ингибитор-защищенных пенициллинов – тикарциллина-клавулонат 75 мг/кг или пиперациллина-тазобактам 150 мг/кг. Протокол предоперационной подготовки включал в себя метод коррекции повышенного внутричерепного давления (Пат. 36539) L-лизина эсцината 0,15-0,2 мг/кг в 50,0-100,0 мл 0,9% NaCl и препараты сорбитола 3-5 мл/кг в/в. Предоперационно 20% альбумин в дозе 1-2 мл/кг, модифицированный желатиноль (10-15 мл/кг), 0,9% раствора NaCl (3-5 мл/кг) под контролем САД. Шанс развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у взрослых при СА – 40,9, при МА – 9,1. Отношение шансов – 4,5. Шанс развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у детей (%) при СА – 29,2, при МА – 6,8. Отношение шансов – 4,3.
2.2	
3.1	«Способ ранней регистрации патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки у детей» (Пат. 46955): основой заявленной модели было выявление «эпизодов тахикардии» с колебаниями BIS (от 30 до 60) во время удаления новообразования ЗЧЯ. В случае выявления ишемии ствола изменялась тактика оперативного вмешательства с последующим введением клофелина (0,5-1,5 мкг/кг) («Способ коррекции патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки у детей» – Пат. 47739). Шанс развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у взрослых при СА – 62,8, при МА – 1,6. Отношение шансов – 40,2. Шанс развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у детей при СА – 30,0, при МА – 4,5. Отношение шансов – 6,6.
3.2	
4.1	Стабилизации параметров сердечно-сосудистой системы на уровне умеренной гипердинамики, необходимость АБ-терапии; метод коррекции повышенного внутричерепного давления. Шанс развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у взрослых при СА – 14,3, при МА – 4,8. Отношение шансов – 3,0. Значимость различия частоты развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у детей (СА-МА) 2,7 (0,0 – 12,4).
4.2	
5.1	Схема инфузионной терапии: кристаллоиды 25-30 мл/кг; эритроцитарная масса 10-15 мл/кг; свежемороженая плазма 15-20 мл/кг; коллоиды до 20 мл/кг (20% р-р альбумина). Ранняя инотропная поддержка (норадреналин 0,1 мкг/кг/мин; допамин 5-15 мкг/кг/мин). Методика «малообъемной реанимации». Шанс развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у взрослых при СА – 13,0, при МА – 3,8. Отношение шансов – 3,4. Шанс развития послеоперационной ишемии головного мозга (%) у детей при СА – 5,1, при МА – 3,7. Отношение шансов – 1,4.
5.2	

с показателями до операции и с группой СА), модифицированная – синхронно активирует у взрослых и у детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции и с группой СА); в группах пациентов СупраТНО (4) и ТЧМТ (5) как стандартные, так и модифицированные варианты анестезии повышают активность стресс-системы синхронно у взрослых и детей ( $p < 0,005$ , по сравнению с показателями до операции).

**К чему привел учет реакции стресс-системы?** Многокомпонентные модификации анестезии и интенсивной терапии позволили достичь интраоперационной вегетативной стабилизации, что клинически выразалось в виде снижения ОШ развития интраоперационного колебания BIS – индекса у взрослых для групп: СубТНО в 4,2 раза, СупраТНО в 6,1 раза, ТЧМТ в 3,7 раза, у детей в группе СубТНО в 6,6 раза; снижения ОШ интраоперационной кровоточивости у взрослых для групп: ГГС в 1,7 раза, СубТНО в 3,5 раза, СупраТНО в 4,6 раза, ТЧМТ в 3,2 раза; снижения ОШ интраоперационного «дрожания» у взрослых для групп ГГС: в 3,3 раза, ТЧМТ в 1,7 раза, у детей группы СубТНО в 1,6 раза; снижения ОШ гемодинамической нестабильности у взрослых для групп: ГГС в 5,2 раза, СупраТНО в 1,7 раза, у детей для групп: ГГС в 3,2 раза, СубТНО в 2,5 раза.

В послеоперационном периоде клинически выразалось в виде снижения ОШ послеоперационного развития когнитивных нарушений средней степени тяжести (21-25 баллов MMSE) у взрослых в 2,2-3,8 раза, с разницей между МА и СА для групп: ГГС ( $p=0,034$ ) и ТЧМТ ( $p<0,001$ ), у детей в 1,4-3,9 раза с разницей между МА и СА для групп: ГГС ( $p<0,01$ ), СубТНО ( $p<0,001$ ) и СупраТНО ( $p<0,001$ ). В виде снижения степени неврологических дефицитов (по MRS): у взрослых с достоверной разницей между МА-СА для групп: ГГС ( $p=0,048$ ), СупраТНО ( $p<0,001$ ) и ТЧМТ ( $p=0,007$ ) и у детей с достоверной разницей между МА-СА для групп: ГГС ( $p<0,001$ ), СубТНО ( $p=0,027$ ), СупраТНО ( $p=0,007$ ) и ТЧМТ ( $p<0,001$ ). Получено снижение ОШ развития гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде у взрослых в 1,2-10,7 раза, у детей в 2,3-16,0 раза. Невзирая на полученные положительные результаты во всех группах исследования, 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 детей.

Получено снижение ОШ ранней послеоперационной летальности у взрослых в группах СубТНО в 4,6 раза и ТЧМТ в 1,4 раза, у детей в группах ГГС в 11,8 раза, СубТНО в 6,6 раза и ТЧМТ в 2,1 раза. Отмечено снижение ОШ поздней послеоперационной летальности у взрослых в группе СубТНО в 1,8 раза, у детей в группах ГГС в 14,1 раза, СубТНО в 25,7 раза и ТЧМТ в 3,0 раза.

**Уточнены методы оценки и выявлены 5 моделей стрессового ответа**, характеризующие изменение баланса звеньев стресс системы, в зависимости от этиологии ВЧГ, не имеющие достоверных возрастных отличий:

- без ВЧГ: реакция стресс-активирующей части стресс-системы:

нормальный уровень кортизола, нормальный уровень КТРФ, повышенный уровень гистамина ( $p < 0,005$ ), нормальный уровень IL1, IL 6, повышен уровень IL2 ( $p < 0,005$ ), снижен уровень ФНО ( $p < 0,005$ ). Реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы: повышен уровня серотонина ( $p < 0,005$ ), снижен уровень  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), повышен уровень IL4 ( $p < 0,005$ );

- ГГС: угнетение и дезорганизация активности стресс-активирующего звена: повышен уровень кортизола ( $p < 0,005$ ), снижен уровень КТРФ ( $p < 0,005$ ), повышен уровень гистамина ( $p < 0,005$ ), нормальный уровень IL1, увеличен уровень IL6 ( $p < 0,005$ ), снижен уровень IL2 ( $p < 0,005$ ), нормальный уровень ФНО. Дезорганизация активности стресс-лимитирующего звена стресс-системы: повышен уровень серотонина ( $p < 0,005$ ), снижен уровень  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), нормальный уровень IL4;

- СубТНО: угнетение стресс-активирующего звена: снижение уровня кортизола (отличие от ГГС,  $p < 0,005$ ), снижен уровень КТРФ ( $p < 0,005$ ), повышен уровень гистамина ( $p < 0,005$ ), повышен уровень IL1 (отличие от ГГС,  $p < 0,005$ ), максимальное повышение средних значений IL6 ( $p < 0,005$ ), повышение уровня IL2 (отличие от ГГС,  $p < 0,005$ ), повышение уровня ФНО (отличие от ГГС,  $p < 0,005$ ). Угнетение активности СЛ-звена: самыми низкими данными, по сравнению со всеми группами исследования, уровня серотонина ( $p < 0,005$ ), снижен уровень  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), превышен уровень IL4 ( $p < 0,005$ );

- СупраТНО: активация стресс-активирующего звена: повышение уровня кортизола (отличие от группы без ВЧГ,  $p < 0,005$ ), нормальный уровень КТРФ, повышение уровня гистамина ( $p < 0,005$ ), нормальный уровень IL1, нормальный уровень IL6, повышен уровень IL2 ( $p < 0,005$ ), повышен уровень ФНО. Нормальная реакция стресс-лимитирующего звена: нормальный уровень серотонина, нормальный уровень  $\beta$ -эндорфина, повышен уровень IL4;

- ТЧМТ: активация и дезорганизация стресс-активирующего звена: повышен (максимально) уровень кортизола ( $p < 0,005$ ), снижен уровень КТРФ, повышен уровень гистамина ( $p < 0,005$ ), нормальным уровень IL1, повышен уровень IL6 ( $p < 0,005$ ), повышен уровень IL2 ( $p < 0,005$ ), повышен уровень ФНО ( $p < 0,005$ ). Нормальная реакция стресс-лимитирующего звена: нормальный уровень серотонина, сниженный уровень  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), многократно превышен уровень IL4 ( $p < 0,005$ ).

**Особенностью реакции стресс-системы на анестезию в условиях нормального внутричерепного давления (группа пациентов без ВЧГ) является стимуляция (активация) стресс-активирующего звена стресс-системы: с повышением уровня кортизола ( $p < 0,005$ ), повышением**

---

уровня КТРФ ( $p < 0,005$ ), снижением уровня гистамина у взрослых ( $p < 0,005$ ) и повышением у детей ( $p < 0,005$ ), снижением до нормы уровня IL1, снижением уровня IL6 ( $p < 0,005$ ), повышением уровня IL2 ( $p < 0,005$ ), повышением уровня ФНО ( $p < 0,005$ ) и **стимуляция (активация) стресс-лимитирующего звена**: со снижением уровня серотонина ( $p < 0,005$ ), повышением уровня  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), повышением уровня IL4 ( $p < 0,005$ ).

**Особенностью реакции стресс-системы на синдром внутричерепной гипертензии является дезорганизация активности стресс-активирующего звена стресс-системы.**

**Выявлено 2 типа реакции стресс-активирующего звена на ликвидацию ВЧГ в условиях стандартной анестезии (пропофол/тиопентал натрия, фентанил).** Для пациентов с новообразованиями ЦНС (группа СубТНО и СупраТНО) приводит к повышению уровня кортизола ( $p < 0,005$ ) и КТРФ ( $p < 0,005$ ), снижению уровня IL1 ( $p < 0,005$ ) и ФНО ( $p < 0,005$ ). У пациентов в группе ГГС и ТЧМТ приводит к снижению уровней кортизола ( $p < 0,005$ ) и КТРФ ( $p < 0,005$ ), повышению уровней IL1 ( $p < 0,005$ ) и ФНО ( $p < 0,005$ ).

**Особенность реакции стресс-системы на препараты для общей анестезии в условиях внутричерепной гипертензии заключается в изменении активности стресс-лимитирующего звена стресс-системы.** Комбинации препаратов (тиопентал-натрия/пропофол, фентанил), вызывают снижение уровней  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ) и IL4 ( $p < 0,005$ ).

**Разработаны многокомпонентные модификации общей анестезии для пациентов с синдромом ВЧГ различной этиологии и различным стрессовым ответом (не исключая базовый анальгетический компонент).** Для стимуляции стресс-лимитирующего звена используют бензодиазепины, оксибутират натрия, для стимуляции стресс-лимитирующего звена и угнетения стресс-активирующего звена используют барбитураты, ингаляционные анестетики, для стимуляции стресс-активирующего звена – используют кетамин, **одновременной стимуляции стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звена – используют клонидин (клофелин) и дексмететомидин и для одновременного угнетения стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев – фентанил.**

Использование многокомпонентных схем анестезии проявляется тождественным для всех групп исследования повышением активности стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы с увеличением ( $p < 0,005$ ) уровней кортизола, КТРФ, IL2, IL1, ФНО,  $\beta$ -эндорфина и IL4.

В любом деле, главным является выделение сути. Так вот, мы рассмотрели действие/взаимодействие стрессовой/антистрессовой,

ноци/антиноцицептивной систем, их взаимосвязь по воздействию на рецепторный аппарат ЦНС. Но, не взирая на то, что общие анестетики используются клинически более 170 лет, еще раз повторимся, механизм обратимости, приводящий к восстановлению сознания, не выяснен. Исследования показали, что переходы как в общую анестезию, так и в естественный сон имеют некоторые общие нейронные механизмы [Franks NP, Zecharia AY. Sleep and general anesthesia, 2011].

В последнее время наметился «прорыв» в этом направлении. Выяснено, что паравентрикулярное ядро таламуса (PVT) является важным узлом в лимбической системе. У пациентов с нарушением PVT наблюдаются нарушения сознания в диапазоне от сонливости до сонной комы [Honig A et al., 2016]. Недавнее исследование продемонстрировало, что PVT является **ключевым ядром**, контролирующим бодрствование в таламусе [Ren S et al., 2018]. Считается, что PVT играет роль в потере сознания, вызванной общими анестетиками. В последние несколько десятилетий PVT рассматривался как важный узел лимбической системы, который связан с эмоциональной обработкой [Barson JR et al., 2020]. Недавнее исследование показало, что PVT является ключевым ядром, контролирующим бодрствование в таламусе [Jiang K et al., 2021]. В дополнении к поведенческим изменениям, активация или подавление глутаматергических нейронов PVT вызывает изменения в кортикальной ЭЭГ. Когда глутаматергические нейроны PVT оптогенетически активированы, происходит снижение мощности  $\delta$  ЭЭГ [Ren S et al., 2018]. Эти данные указывают на то, что PVT является необходимым и достаточным для бодрствования.

**Исследование пробуждения во сне также показало, что ингибирование активности нейронов PVT вызывает снижение бодрствования, тогда как активация нейронов PVT вызывает переход от сна к бодрствованию** [Ren S et al., 2018].

В исследовании *Bu et al. [BMC Anesthesiology (2022) Glutamatergic neurons in paraventricular nucleus of the thalamus regulate the recovery from isoflurane anesthesia]*, выявлено, что глутаматергические нейроны PVT участвуют **в регуляции восстановления после изофлурановой анестезии.**

Обнаружено, что глутаматергические нейроны PVT участвуют в регуляции пробуждения при изофлурановой анестезии. Активация PVT способствует восстановлению после анестезии, ингибирование PVT задерживает восстановление после анестезии, но не влияет на индукцию анестезии.

Таким образом, возможно, выяснение возможности управления (фармакологически?, магнитно-резонансным путем? или др.) активацией/деактивацией нейронов PVT позволит добиться истинной управляемости анестезии. А что такое лимбическая система и таламус? А это как раз и есть центры стресс-лимитирующей

---

системы! Возможно, что учет реакции стресс-системы, как раз и является верным путем к регуляции управляемости общей анестезии.

Зачем усложнять себе жизнь, изучая иммунные реакции при оценке общей анестезии? В статье, опубликованной в журнале Science Translational Medicine (2022), предполагается, что процесс воспаления - нормальная часть восстановления после травмы, помогает устранить острую боль и предотвращает ее переход в хроническую.

**Блокирование процесса воспаления может помешать этому процессу, что приведет к развитию более трудноизлечимой боли.**

Полученные результаты подтверждаются отдельным анализом 500 000 человек в Великобритании, который показал, что те, кто принимал противовоспалительные препараты для лечения боли, с большей вероятностью испытывали боль от 2 до 10 лет спустя.

Нейтрофилы появляются на ранних стадиях воспаления, в начале травмы — как раз тогда, когда многие из нас тянутся за обезболивающими препаратами. Это исследование предполагает, что, возможно, было бы лучше не блокировать воспаление, а вместо этого позволить нейтрофилам «делать свое дело». По словам авторов исследования, прием анальгетиков, которые облегчают боль, не блокируя нейтрофилы, (например, парацетамола), может быть лучше, чем прием противовоспалительного препарата или стероида.

То есть, речь идет о стресс-активирующем звене стресс-системы и об «истинном стрессе». Блокирование нормальной воспалительной (стрессовой) реакции является губительным для организма!

Если, кто-нибудь читающий нашу монографию (студент, ординатор или врач-анестезиолог) задумается каждый раз, хотя бы абстрактно, о состоянии стресс-системы у пациента к которому он идет на наркоз, то, наверное, анестезиология для него станет не просто наукой, а искусством!

Тогда, можно переходить к следующим вопросам: какой препарат/ вид анестезии или их комбинацию следует выбрать и почему? Почему дроперидол находится с начала 2000-х годов в «черном ящике»? Чем тиопентал-натрий хуже, чем пропофол (и правда ли это)?

И многое другое.



## Цитированная литература

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.).
7. Depression Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> .
8. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–858.
9. Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, Rasoulpoor S, Khaledi-Paveh B. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Glob Health*. 2020;16:1–

- 
- 11.
  10. Artigas F, Bortolozzi A, Celada P. Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: general aspects and monoamine-based strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:445–56.
  11. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008;358:55–68.
  12. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455:894–902.
  13. Krystal JH, Neumeister A. Noradrenergic and serotonergic mechanisms in the neurobiology of posttraumatic stress disorder and resilience. *Brain Res*. 2009;1293:13–23.
  14. Chaouloff F. Physiopharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev*. 1993;18:1–32.
  15. Harvey BH, Naciti C, Brand L, Stein DJ. Serotonin and stress: protective or malevolent actions in the biobehavioral response to repeated trauma? *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:267–72.
  16. Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, Barak O, Reichenberg A, Cohen E, Shavit Y. Cytokines, “depression due to a general medical condition,” and antidepressant drugs. In: *Cytokines, stress, and depression*. Springer; 1999.p. 283–316.
  17. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27:24–31.
  18. Dantzer R, O’Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56.
  19. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis*. 2009;24:27–53.
  20. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65:732–41.
  21. Haase J, Brown E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression—a central role for the serotonin transporter? *Pharmacol Ther*. 2015;147:1–11.
  22. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E, Miller AH. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiat*. 2013;70:31–41.
  23. Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, Mansur RB, Ho RC, Yim SJ,

---

McIntyre RS. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. *Thera AdvPsychopharmacol.* 2018;8:337–48.

24. Bai S, Guo W, Feng Y, Deng H, Li G, Nie H, Guo G, Yu H, Ma Y, Wang J. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J NeurolNeurosurgPsychiatry.* 2020;91:21–32.

25. Hersey M, Hashemi P, Reagan LP. Integrating the Monoamine and Cytokine Hypotheses of Depression: Is histamine the missing link? *Eur J Neurosci.* 2021;45:8.

26. Pech J, Forman J, Kessing LV, Knorr U. Poor evidence for putative abnormalities in cerebrospinal fluid neurotransmitters in patients with depression versus healthy non-psychiatric individuals: A systematic review and meta-analyses of 23 studies. *J Affect Disord.* 2018;240:6–16.

27. Marques-Deak A, Neto FL, Dominguez W, Solis A, Kurcgant D, Sato F, Ross J, Prado E. Cytokine profiles in women with different subtypes of major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2007;41:152–9.

28. Steptoe A, Kunz-Ebrecht S, Owen N, Feldman PJ, Willemsen G, Kirschbaum C, Marmot M. Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. *Psychosom Med.* 2003;65:461–70.

29. Farooq RK, Isingrini E, Tanti A, Le Guisquet A-M, Arlicot N, Minier F, Leman S, Chalon S, Belzung C, Camus V. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation? *Behav Brain Res.* 2012;231:130–7.

30. Mormède C, Castanon N, Médina C, Moze E, Lestage J, Neveu PJ, Dantzer R. Chronic mild stress in mice decreases peripheral cytokine and increases central cytokine expression independently of IL-10 regulation of the cytokine network. *NeuroImmunoModulation.* 2002;10:359–66.

31. Hashemi P, Dankoski EC, Petrovic J, Keithley RB, Wightman RM. Voltammetric detection of 5-hydroxytryptamine release in the rat brain. *Anal Chem.* 2009;81:9462–71.

32. Papp M, Willner P, Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology.* 1991;104:255–9.

33. Matthews K, Forbes N, Reid IC. Sucrose consumption as an hedonic measure following chronic unpredictable mild stress. *Physiol Behav.* 1995;57:241–8.

34. Forbes NF, Stewart CA, Matthews K, Reid IC. Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression. *PhysiolBehav.* 1996;60:1481–4.

- 
35. Mineur YS, Belzung C, Crusio WE. Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice. *Behav BrainRes.* 2006;175:43–50.
  36. Krishnan V, Han M-H, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, LaPlant Q, Graham A, Lutter M, Lagace DC. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell.* 2007;131:391–404.
  37. Tucker LB, McCabe JT. Behavior of male and female C57BL/6J mice is more consistent with repeated trials in the elevated zero maze than in the elevated plus maze. *FrontBehavNeurosci.* 2017;11:13.
  38. Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Huly A, Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Visual Exper.* 2015;4:52587.
  39. Sanna MD, Ghelardini C, Thurmond RL, Masini E, Galeotti N. Behavioural phenotype of histamine H4 receptor knockout mice: focus on central neuronal functions. *Neuropharmacology.* 2017;114:48–57.
  40. Franklin K. Paxinos and Franklin's The mouse brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press; 2013.
  41. Jackson BP, Dietz SM, Wightman RM. Fast-scan cyclic voltammetry of 5-hydroxytryptamine. *Anal Chem.* 1995;67:1115–20.
  42. Samaranayake S, Abdalla A, Robke R, Wood KM, Zeqja A, Hashemi P. In vivo histamine voltammetry in the mouse preammillary nucleus. *Analyst.* 2015;140:3759–65.
  43. Abdalla A, Atcherley CW, Pathirathna P, Samaranayake S, Qiang B, Pena E, Morgan SL, Heien ML, Hashemi P. In Vivo Ambient Serotonin Measurements at Carbon-Fiber Microelectrodes. *Anal Chem.* 2017;89:9703–11.
  44. Samaranayake S, Abdalla A, Robke R, Nijhout HF, Reed MC, Best J, Hashemi P. A voltammetric and mathematical analysis of histaminergic modulation of serotonin in the mouse hypothalamus. *J Neurochem.* 2016;138:374–83.
  45. Wolkenhauer O, Wellstead P, Cho K-H, Ingalls B. Sensitivity analysis: from model parameters to system behaviour. *Essays Biochem.* 2008;45:177–94.
  46. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology.* 1997;134:319–29.
  47. Laitinen KS, Tuomisto L, Laitinen JT. Endogenous serotonin modulates histamine release in the rat hypothalamus as measured by in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol.* 1995;285:159–64.
  48. Threlfell S, Cragg SJ, Kalló I, Turi GF, Coen CW, Greenfield SA. Histamine H3 receptors inhibit serotonin release in substantia nigra pars

reticulata. *J Neurosci*. 2004;24:8704–10.

49. Best J, Duncan W, Sadre-Marandi F, Hashemi P, Nijhout HF, Reed M. Autoreceptor control of serotonin dynamics. *BMC Neurosci*. 2020;21:1–20.

50. Pillot C, Héron A, Cochois V, Tardivel-Lacombe J, Ligneau X, Schwartz J-C, Arrang J-M. A detailed mapping of the histamine H3 receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience*. 2002;114:173–93.

51. Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, Panula P, Leurs R. Identification of rat H3 receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. *Mol Pharmacol*. 2001;59:1–8.

52. Hersey M, Samaranayake S, Berger SN, Tavakoli N, Mena S, Nijhout HF, Reed MC, Best J, Blakely RD, Reagan LP. Inflammation-Induced Histamine Impairs the Capacity of Escitalopram to Increase Hippocampal Extracellular Serotonin. *J Neurosci*. 2021;41:6564–77.

53. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in psychiatry: concept, definition, types and relevance to the clinical reality. *Front Psych*. 2020;11:432.

54. Cowen P. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br J Psychiatry*. 2002;180:99–100.

55. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163:28–40.

56. Holtzheimer PE, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci*. 2011;34:1–9.

57. Wang W, Yang J, Xu J, Yu H, Liu Y, Wang R, Ho RC, Ho CS, Pan F. Effects of high-fat diet and chronic mild stress on depression-like behaviors and levels of inflammatory cytokines in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. *Neuroscience*. 2022;480:178–93.

58. Brás JP, de Suduiraut IG, Zanoletti O, Monari S, Meijer M, Grosse J, Barbosa MA, Santos SG, Sandi C, Almeida MI. Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation and inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood. *Brain Behav Immun*. 2022;99:397–408.

59. Fu X, Jiao J, Qin T, Yu J, Fu Q, Deng X, Ma S, Ma Z. A new perspective on ameliorating depression-like behaviors: suppressing neuroinflammation by upregulating PGC-1 $\alpha$ . *Neurotox Res*. 2021;39:872–85.

60. Strekalova T, Steinbusch H. Factors of reproducibility of anhedonia induction in a chronic stress depression model in mice. In: *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice*. Springer; 2009: 153–76

61. Strekalova T, Steinbusch HW. Measuring behavior in mice with

---

chronic stress depression paradigm. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:348–61.

62. Harris RB, Zhou J, Youngblood BD, Smagin GN, Ryan DH. Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress. *Physiol Behav*. 1997;63:91–100.

63. Sánchez C, Meier E. Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. *Psychopharmacology*. 1997;129:197–205.

64. Pollak DD, Rey CE, Monje FJ. Rodent models in depression research: Classical strategies and new directions. *Ann Med*. 2010;42:252–64.

65. Strekalova T, Couch Y, Kholod N, Boyks M, Malin D, Leprince P, Steinbusch HMW. Update in the methodology of the chronic stress paradigm: internal control matters. *Behav Brain Funct*. 2011;7:9.

66. Weiss JM. Does decreased sucrose intake indicate loss of preference in CMS model? *Psychopharmacology*. 1997;134:368–70.

67. Cabib S. What is mild in mild stress? *Psychopharmacology*. 1997;134:344–6.

68. Der-Avakian A, Barnes SA, Markou A, Pizzagalli DA. Translational assessment of reward and motivational deficits in psychiatric disorders. *Transl Neuropsychopharmacol*. 2015;4:231–62.

69. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiol Stress*. 2017;6:78–93.

70. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. 2005;52:90–110.

71. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:407–30.

72. Risch SC, Nemeroff CB. Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J Clin Psychiatry*. 1992;9:232.

73. Linthorst A, Flachskamm C, Holsboer F, Reul J. Local administration of recombinant human interleukin-1 beta in the rat hippocampus increases serotonergic neurotransmission, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity, and body temperature. *Endocrinology*. 1994;135:520–32.

74. Merali Z, Lacosta S, Anisman H. Effects of interleukin-1 $\beta$  and mild stress on alterations of norepinephrine, dopamine and serotonin neurotransmission: a regional microdialysis study. *Brain Res*. 1997;761:225–35.

75. Broderick PA. Interleukin 1 $\alpha$  alters hippocampal serotonin and norepinephrine release during open-field behavior in Sprague-Dawley

---

animals: differences from the Fawn-Hooded animal model of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1355–72.

76. Rueter LE, Jacobs BL. A microdialysis examination of serotonin release in the rat forebrain induced by behavioral/environmental manipulations. *Brain Res*. 1996;739:57–69.

77. Griebel G. 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmacol Ther*. 1995;65:319–95.

78. Kaul D, Schwab SG, Mechawar N, Matosin N. How stress physically re-shapes the brain: Impact on brain cell shapes, numbers and connections in psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;5:66.

79. Southwick SM, Charney DS. The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science*. 2012;338:79–82.

80. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:446–57.

81. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, Rebusi N, Heshmati M, Aleyasin H, Warren BL, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:16136.

82. Han M-H, Nestler EJ. Neural substrates of depression and resilience. *Neurotherapeutics*. 2017;14:677–86.

83. Saylor RA, Hersey M, West A, Buchanan AM, Berger SN, Nijhout HF, Reed MC, Best J, Hashemi P. In vivo hippocampal serotonin dynamics in male and female mice: determining effects of acute escitalopram using fast scan cyclic voltammetry. *Front Neurosci*. 2019;13:362.

84. Owesson-White CA, Cheer JF, Beyene M, Carelli RM, Wightman RM. Dynamic changes in accumbens dopamine correlate with learning during intracranial self-stimulation. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:11957–62.

85. Wood KM, Zeqja A, Nijhout HF, Reed MC, Best J, Hashemi P. Voltammetric and mathematical evidence for dual transport mediation of serotonin clearance in vivo. *J Neurochem*. 2014;130:351–9.

86. Liu YN, Peng YL, Liu L, Wu TY, Zhang Y, Lian YJ, Yang YY, Kelley KW, Jiang CL, Wang YX. TNF $\alpha$  mediates stress-induced depression by upregulating indoleamine 2,3-dioxygenase in a mouse model of unpredictable chronic mild stress. *Eur Cytokine Netw*. 2015;26:15–25.

87. Lu Y, Ho CS, Liu X, Chua AN, Wang W, McIntyre RS, Ho RC. Chronic administration of fluoxetine and pro-inflammatory cytokine change in a rat model of depression. *PLoS ONE*. 2017;12: e0186700.

88. Wang YL, Han QQ, Gong WQ, Pan DH, Wang LZ, Hu W, Yang M, Li B, Yu J, Liu Q. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflammation*.

---

2018;15:21.

89. Steptoe A, Kunz-Ebrecht S, Owen N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women. *Psychol Med.* 2003;33:667.
90. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1998;97:309–13.
91. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front Psych.* 2019;10:30.
92. Müller N, Myint A-M, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotox Res.* 2011;19:308–18.
93. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:2375.
94. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, Leboyer M, Carvalho AF, Berk M. The new field of ‘precision psychiatry.’ *BMC Med.* 2017;15:1–7.
95. Schlicker E, Betz R, Gothert M. Histamine H<sub>3</sub> receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol.* 1988;337:588–90.
96. Fink K, Schlicker E, Neise A, Göthert M. Involvement of presynaptic H<sub>3</sub> receptors in the inhibitory effect of histamine on serotonin release in the rat brain cortex. *NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol.* 1990;342:513–9.
97. Amphoux A, Vialou V, Drescher E, Brüss M, La Cour CM, Rochat C, Millan MJ, Giros B, Bönisch H, Gautron S. Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. *Neuropharmacology.* 2006;50:941–52.
98. Gasser PJ, Lowry CA, Orchinik M. Corticosterone-sensitive monoamine transport in the rat dorsomedial hypothalamus: potential role for organic cation transporter 3 in stress-induced modulation of monoaminergic neurotransmission. *J Neurosci.* 2006;26:8758–66.
99. Baganz NL, Horton RE, Calderon AS, Owens WA, Munn JL, Watts LT, Koldzic-Zivanovic N, Jeske NA, Koek W, Toney GM. Organic cation transporter 3: Keeping the brake on extracellular serotonin in serotonin-transporter-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:18976–81.
100. Horton RE, Apple DM, Owens WA, Baganz NL, Cano S, Mitchell NC, Vitela M, Gould GG, Koek W, Daws LC. Decynium-22 enhances SSRI-induced antidepressant-like effects in mice: uncovering novel targets to treat depression. *J Neurosci.* 2013;33:10534–43.
101. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck depression Inventory-II (BDI-II), center for epidemiologic studies depression scale (CES-D), geriatric depression scale (GDS), hospital



---

anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis CareRes.* 2011;63:S454–66.

102. Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Mol FuncModelsNeuropsychiatry.* 2011;4:121–47.



## ГЛАВА IV

**«КОГДА О ХУДШЕМ СЛЫШАТЬ НЕ ХОТИТЕ, -  
ОНО НА ВАС ОБРУШИТСЯ НЕСЛЫШНО»:**

### **ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ**

---

*Колесников А.Н.*

- |  |              |
|--|--------------|
| <b>4.1. NOL, BIS, TOF, метаболограф и церебральный оксиметр, а анестезиолог «ждет слезу»</b>   | <b>с.101</b> |
| <b>4.2. Особенности стрессового – противострессового взаимодействия препаратов для общей анестезии</b>   | <b>с.108</b> |
| <b>4.2.1. Наркотические анальгетики</b>  | <b>с.110</b> |
| <b>4.2.2. Агонисты ГАМК – рецепторов (тиопентал натрий, пропофол, ЦИТОФОЛ, КЕТОФОЛ, мидазолам, натрия оксибат, ингаляционные анестетики)</b>   | <b>с.111</b> |
| <b>4.2.3. Агонисты центральных альфа2-адренорецепторов (дексмедетомидин)</b>   | <b>с.127</b> |
| <b>4.2.4. Блокаторы NMDA – рецепторов (кетамин)</b>  | <b>с.130</b> |
| <b>4.2.5. Адьюванты в анестезиологии: парацетамол, парекоксиб, дексаметазон, кетамин, лидокаин и магний, альфа-2-агонисты (клонидин, дексмедетомидин), габапентиноиды и бета-блокаторы</b> | <b>с.132</b> |
| <b>4.3. Препараты для общей анестезии и «второй мозг» (ЖКТ)</b>  | <b>с.137</b> |
| <b>4.3.1. Препараты для общей анестезии, стресс, критические состояние и ЖКТ.</b>  | <b>с.138</b> |
| <b>4.4. Принципы возможного сочетания препаратов для общей анестезии</b>   | <b>с.142</b> |

#### 4.1. NOL, BIS, TOF, метаболограф и церебральный оксиметр, а анестезиолог «ждет слезу»

В данной главе мы порассуждаем о препаратах для общей анестезии. Общаясь со студентами, ординаторами и врачами, часто приходится отвечать на вопросы. Отвечая на вопрос: «Какой вид анестезии вам нравится больше всего?», сразу приходит на ум ответ: «нейролептанальгезия». Затем вспомнится классическая «атаралгезия», только совместно с закисью азота, потом начинаешь вспоминать о классическом «акушерском сне» с использованием натрия оксибутирата. И, наконец, переходишь к не прижившимся в протоколах, но все-таки интересным вариантам, типа «нейролептанестезии: дроперидол совместно с кетаминном», или приводишь примеры работ профессора А.Н. Кондратьева: «фентанил-клофеллиновая общая анестезия» и заканчиваешь тем, что сочетание препаратов – это сложно, но, например, с 2009 года активно применяется препарат «Кетофол» - смесь пропофола и кетамина, позволяющая избежать PRIS с одной стороны (как побочного действия пропофола), и делирия и ажитации, вследствие высоких дозировок кетамина, с другой (хотя мы пользуемся таким сочетанием с 2005 года: с рекомендацией редукции дозы используемых препаратов: кетамин 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 или 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 – «стресс-лимитирующая анестезия», Патент 12775 UA, см. глава 3).

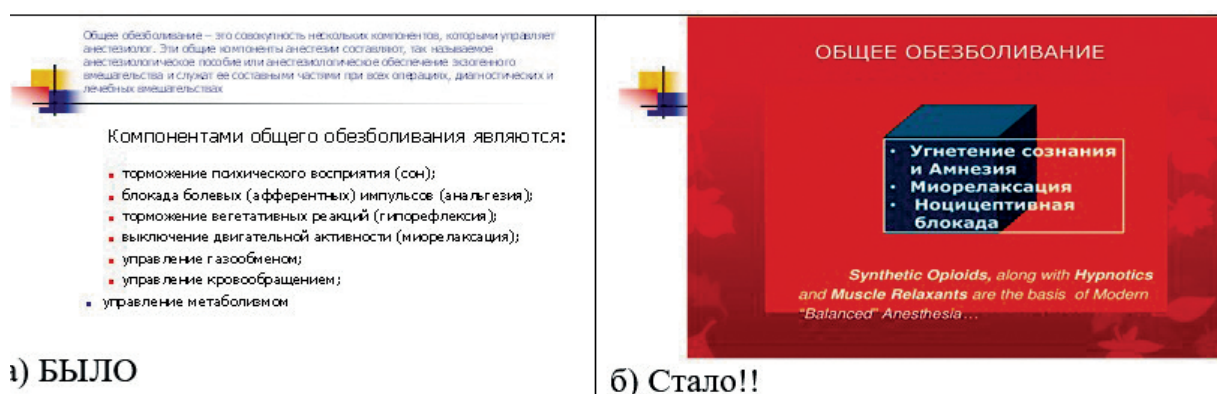
Так в чем же дело? В управляемости! С начала 2000-х годов дроперидол и в целом методика «нейролептанальгезии» отправлена в «черный ящик», в связи с непредсказуемой длительностью и управляемостью анестезии и бессознательного состояния у пациентов. Дроперидол – подавляет активность подкорковых образований мозга и нарушает обмен нейромедиаторов в головном мозге, что определяет психотропный эффект. Главным свойством является способность блокировать  $\alpha$ -адренорецепторы и дофаминовые центры мозга. Восстановление после нейролептанальгезии напрямую зависит от исходного состояния и уровня нейромедиаторов, «подстраиваться» под которые нет возможности. Так что, на современном этапе, возможно, есть пациенты, у которых будет использоваться дроперидол, но это вариант индивидуального подхода. Для молодых врачей, в качестве иллюстрации, хотелось бы привести пример, когда (еще в 90-е годы) нейролептанальгезию использовали

в качестве метода обезболивания при экстирпации матки. Наркоз продолжался в течение 18 часов (операция 3 часа), все остальное время пациентка находилась в ОИТ на ИВЛ. Решающим для запрета использования дроперидола в гинекологической операционной явился случай, когда после пробуждения пациентка помнила только врача-анестезиолога, и не могла вспомнить ни одного врача гинеколога. После такого «вопиющего осложнения» анестезии препарат был запрещен! Достаточно часто дроперидол использовался в качестве премедикации 0,06-0,12 мг/кг в/м за 30-40 минут. Особенно при использовании кетамина, однако получили достаточно выраженную спутанность сознания с высокой частотой галлюцинаторно-иллюзорных переживаний (кетамин) и нарушением сенсорного синтеза (дроперидол). Поэтому, данную методику также рекомендуется оставить в прошлом. Современный взгляд на общую анестезию предусматривает управляемость, безопасность и минимальную токсичность, чтобы минимизировать время, в течение которого происходит воздействие анестетика, так как основным фактором, влияющим на вероятность развития нейродегенерации или послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКД), является длительность операции-анестезии, ну и, естественно, «Гарвардский стандарт» контроля безопасности. Если коснуться проблемы длительности операции/общего обезболивания, то здесь, безусловно, есть определенные вопросы к хирургам! Но! Если присмотреться, то выяснится, что на сегодняшний день, мы работаем препаратами для общей и местной анестезии, синтезированными в 60-80-х годах! По сути, медицинская индустрия сделала абсолютный «крен» в оборудовании операционных и максимальное ускорение и упрощение работы хирургов, включая роботехнические технологии («Давинчи» и др.). Такое же усовершенствование претерпело и анестезиологическое оборудование, направленное на максимальное обеспечение безопасности (рис. 4. 1.)

<p><b>Постулаты периоперационного мониторинга</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1. Постоянное присутствие анестезиологического персонала в операционной рядом с больным;</li> <li>■ 2. Контроль оксигенации (пульсоксиметрия, анализ содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси);</li> <li>■ 3. Мониторинг вентиляции (капнометрия, волнометрия, тревожная сигнализация разгерметизации дыхательного контура);</li> <li>■ 4. Контроль кровообращения (постоянный мониторинг ЭКГ, неинвазивное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) не реже 1 раза в 5 минут);</li> <li>■ 5. Термометрия.</li> </ul>	<p><b>Основное положение стандарта мониторинга – постоянное присутствие анестезиолога в операционной.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Внимательное наблюдение за пациентом</li> <li>■ • За обстановкой в операционной</li> <li>■ • Использование простых клинических признаков</li> <li>■ <b>Осмотр - Пальпация - Аускультация</b></li> <li>■ Не всегда мониторинг – применение специфического и дорогого оборудования. Использование аппаратных методов контроля исключает субъективность и облегчает оценку, регистрируя несколько показателей одновременно.</li> </ul>
---	--

## Рис. 4. 1. Постулаты периоперационного мониторинга

Далее, с «легкой руки» Яна Смига, с конца 90-х годов начала применяться стратегия «Тотальной Внутривенной Анестезии или ТВВА». Начался «этап упрощения» и «поверхностной анестезии». Сегодня понятно, что внедрение данной стратегии не обошлось без участия заинтересованных фармфирм, начавших активное внедрение «Пропофола». В результате, в «классических» компонентах общего обезболивания, практически «потерялись» пункты «торможения вегетативных реакций» и «пункты управления»: газообменом, кровообращением и метаболизмом. (рис.4.2)



## Рис.4.2. Изменение взглядов на компоненты общего обезболивания

То есть, наблюдение осталось, контроль – да, но управление! Варианты ТВВА: «пропофол+фентанил», «тиопенталнатрий+фентанил», «кетамин+фентанил» и «мидазолам+фентанил», стали базовыми – «протокольными». Но тут, с начала 2000-х, вмешались фирмы, производящие ингаляционные анестетики: изофлуран, севофлуран и десфлуран. Началась «ингаляционно – внутривенная война». Безусловно, ингаляционная анестезия отличается своей управляемостью, и также вошла в протоколы общего обезболивания, потому что сайты воздействия у перечисленных ингаляционных анестетиков тождественны сайтам внутривенных анестетиков (пропофол, тиопентал, мидазолам) – ГАМК. Исключением являются закись азота и ксенон – которые проявляют свое действие через NMDA – рецепторы (то есть, ингаляционный кетамин) (подробно см. ниже содержание главы). В 2010-х на фармакологический рынок вышел дексмететомидин (дексдор) – модифицированный клофелин и начала «продавливаться» идея opioid-free anaesthesia (безопиоидная анестезия). Идея хорошая – реализация так себе. Помогли местные анестетики. Наверное, вспомнилось о том, что когда-то хирурги, при выполнении резекции желудка, например, выполняли новокаиновую блокаду

---

блуждающего нерва, а при спаечной болезни, непроходимости и резекции кишечника проводили новокаиновую блокаду брыжейки. И в компоненты общего обезболивания с 2015-х годов активно вошли методики и препараты для местной/проводниковой анестезии: лидокаин, бупивакаин, ропивакаин и левобупивакаин, также синтезированные еще в 40-80-х годах.

То есть, компонент вегетативной защиты, все-таки, стал опять необходим. В результате, на сегодняшний день наша работа, наше искусство, наш «полет мысли» стал «услугой» и выглядит следующим образом (рис.4.3).

Но, выяснилось, что ни один ингаляционный или внутривенный анестетик не обеспечивают комплекса воздействий (уменьшать объёмный МК и кислородную потребность мозга, поддерживая их соотношение на оптимальном уровне; минимально нарушать ауторегуляцию МК; сохранять цереброваскулярную реактивность для CO<sub>2</sub> (Bready L.L. et al., 2007; Newman M.F. et al., 2008); позволять легко управлять степенью артериальной гипотензии на любом этапе оперативного вмешательства; обеспечивать быстрое пробуждение и восстановление функции ЦНС в конце операции [Kehlet H, Dahl J.V., 2008] и необходимой антистрессорной защиты организма в условиях операционной травмы [Brummel N., 2011; Sanders R. D. et al., 2008; L.X. Lu et al., 2006]. Это предопределяет разнообразие применяемых в практике методов анестезиологического обеспечения, основанных на принципе многокомпонентности, а не «глубины» анестезии [Осипова Н. А. 2004; Гвак Г. В., 2004; С.Н. Ihn et al., 2009; J.J. Lee et al., 2009]. Необходимость сочетания препаратов для анестезии, в более широком понимании, чем просто анестетик (гипнотик) и анальгетик, обуславливает актуальность разработки концепции выбора компонентов общего обезболивания.

С учетом того, что действие всех общих анестетиков также основано на механизмах натрий-калиевой проводимости, активности митохондрий, безусловно, следует ожидать, что ожидаемый ответ на препараты может быть не адекватным [Hudson A.E. Are anaesthetics toxic to the brain? 2011]. Исходя из этого простого, на первый взгляд, постулата, следует, что, например, при перитоните, гиповолемическом шоке или у пациента с хронической сердечной недостаточностью (гиперволемией, анасаркой и т.д.) будет отмечаться абсолютно разная реакция на препараты для общей анестезии, начиная от скорости, и, заканчивая длительностью. Ведь все зависит от уровня электролитов (натрий, калий, магний и кальций), и их внутри- и внеклеточного соотношения. А если добавить к этому еще и уровень глюкозы крови, от которого зависит проникновение электролитов внутрь клетки, то задача анестезиолога становится «ювелирной». Невзирая на наличие протоколов анестезии, практически для всех отраслей анестезиологии, в отечественных и

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 восстановление после операции.

Разделение анестезии по виду		
Вид	Метод	Общая характеристика
Ингаляционная	Транскутанная (дермальная)	Специализированные аппараты
	Инфузионная	
	Проводниковая	
	Плевральная	
	Эпидуральная	
	Спинальная	
Общая	Кудрявая	Специализированные аппараты
	Внутривенная	
	Внутривенная под давлением	
	Комбинированная (например, спинально-эпидуральная)	
Специализированная	Ингаляционная	Специализированные аппараты
	Неингаляционная	
	Комбинированная (ингаляционная и неингаляционная)	
	Общая ингаляционная	
Специализированная	Общая ингаляционная	Специализированные аппараты
	Общая спинальная	
	Общая проводниковая	
	Общая спинально-эпидуральная	

Перечень услуг, связанных с анестезиологическим обеспечением, для включения в номенклатуру медицинских услуг	
Код услуги	Наименование услуги
1	Транскутанная (перкутанная, эпидуральная, дермальная)
2	Инфузионная
3	Проводниковая
4	Плевральная
5	Кудрявая
6	Спинальная анестезия
7	Эпидуральная анестезия
8	Спинально-эпидуральная анестезия (комбинированная)
9	Общая ингаляционная при спонтанном дыхании
10	Общая ингаляционная с ИВЛ
11	Общая неингаляционная при спонтанном дыхании
12	Общая неингаляционная с ИВЛ
13	Общая ингаляционная + неингаляционная (комбинированная) при спонтанном дыхании
14	Общая ингаляционная + неингаляционная (комбинированная) с ИВЛ
15	Общая ингаляционная + неингаляционная + эпидуральная анестезия (сочетанная) с ИВЛ
16	Блокада (введение лекарственных средств в место расположения нервных стволов или сплетений) седации при проведении лечебных и диагностических процедур

Рис.4.3. Разделение анестезий по виду

Стабилизация гомеостаза напрямую связана с адекватностью антистрессовой защиты пациента во время общей анестезии. Физиологическим спутником стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая [Pittenger C., 2008; De Kloet E.R., 2004]. Активация стресс-лимитирующих систем приводит к ограничению длительности и интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию [K. Mizoguchi et al., 2003]. Острый и хронический стресс имеют различные проявления, а дезадаптация к стрессу является фундаментальным фактором танатогенеза [Yehuda R, 2001; Duman R.S., 2006]. Основной нерешенной проблемой, которой буквально «пропитаны» все исследования – является проблема - кому, когда, сколько и какой седативный / анальгетический препарат использовать. При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы применяемых препаратов, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами. Дополнительной проблемой является еще и обезболивание. Эта проблема далека от разрешения, в связи с непредсказуемым взаимодействием анальгетических и седативных препаратов, особенно в условиях динамически меняющегося интраоперационного состояния. Врачи (к сожалению, и многие исследователи) оценивают либо седацию (на фоне базовой анальгезии), либо только анальгезию (без учета компонентов седации). Решение этой проблемы является актуальным для анестезиологии и реаниматологии. Учитывая конъюнктуру, то есть «желание масс», мы вынуждены подстраиваться под современное явление, обозначенное психологами (а, затем и психиатрами), а именно под «клиповость мышления». То есть,

когда молодежь желает быстро получить какой-то вывод, на одном слайде (клипе), не вдаваясь в логику достижения представленного вывода. Но, «дьявол кроется в деталях», поэтому мы представим краткие выводы главы (клип), а потом подробно раскроем детали. Итак, стратегия выбора препаратов для общей анестезии, с учетом стрессового взаимодействия (Рис.4.4), может быть обозначена следующими позициями:

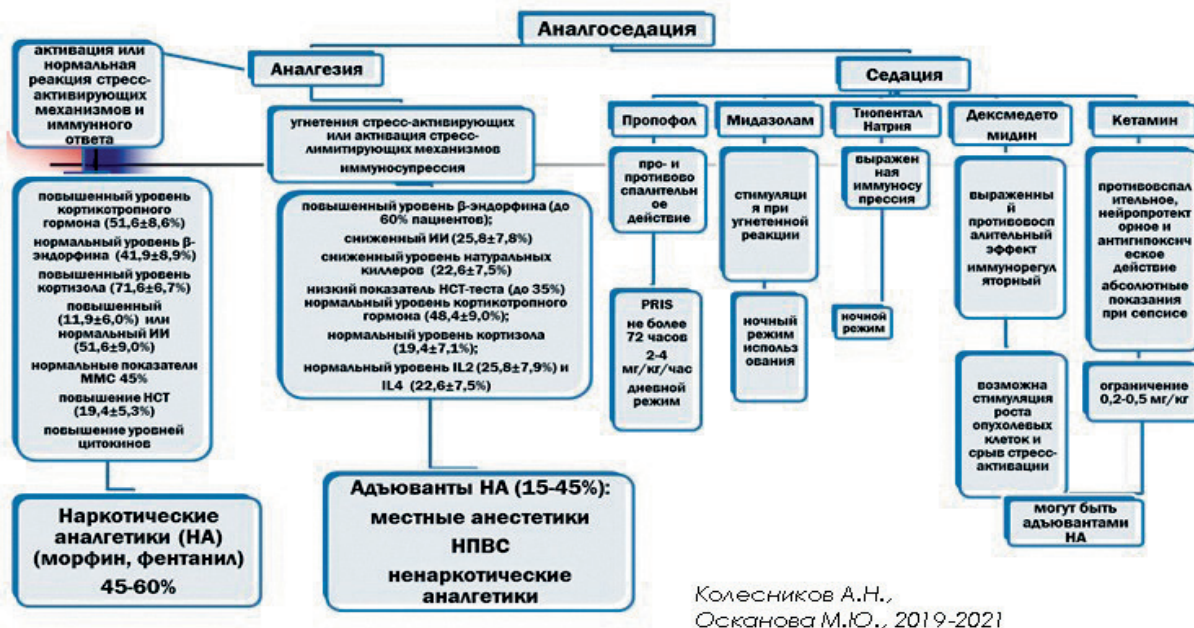


Рис.4.4. Стратегия сочетания препаратов для анальгезии и седации

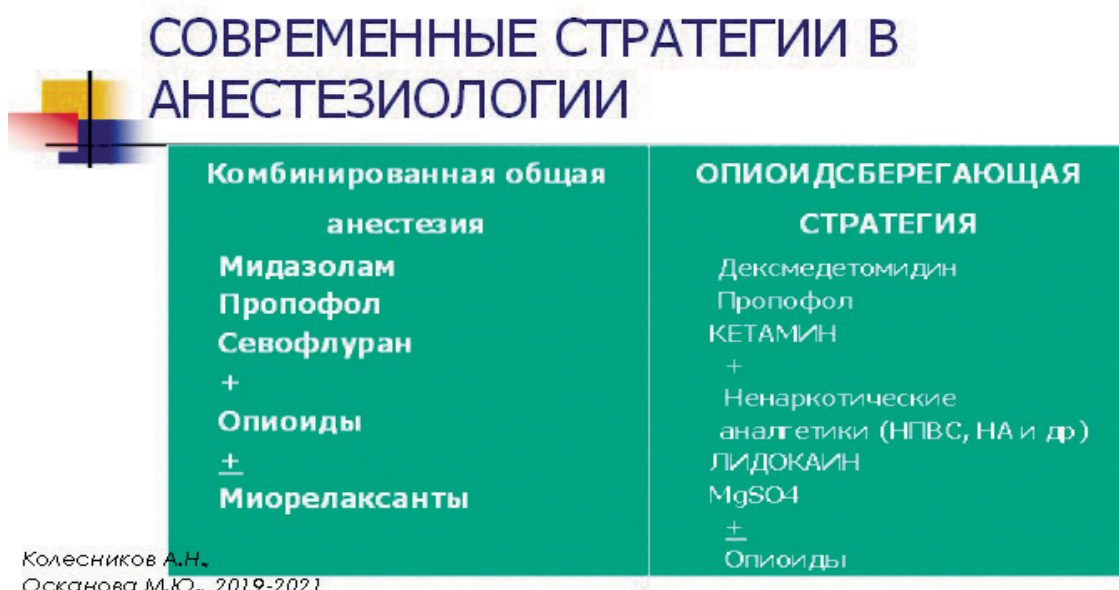


Рис.4.5. Конкурентные стратегии в современной анестезиологии: опиоидсберегающие и комбинированная анестезии



Обезболивание является базовым навыком в работе врача! Если задуматься о том, почему люди поступают в больницу, то, наверное, в 90% случаев у них «что-то болит»! Поэтому обезболить пациента – наша главная задача. В качестве единственных препаратов, способных снизить центральную сенситизацию, используются наркотические анальгетики. Поэтому, если вы проводите общее обезболивание – используйте наркотические анальгетики! Других вариантов нет («не жалейте заварки!»). Единственное, что мы можем, так это снизить количество используемых препаратов – наркотических анальгетиков. Отказаться от них на сегодняшний день, наверное, преждевременно. Безусловно, существуют оперативные технологии, которые дают возможность использования для обезболивания как местного/проводникового, так и системного местных анестетиков. Использование ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов также позволяет снизить интраоперационное потребление опиоидов. Но, общей анестезией будет являться та, которая предусматривает введение наркотического анальгетика и гипнотика (анестетика) внутривенно или ингаляционно. Не существует доказательной базы о том, что внутривенные или ингаляционные анестетики обладают способностью к блокаде опиоидных рецепторов! Поэтому, наверное, следует придерживаться принципа о том, что интраоперационно следует использовать «классические» варианты общей анестезии с технологиями снижения объема используемых наркотических анальгетиков (но не отмены вообще), учитывая укорочение времени операции, а в послеоперационном периоде, интенсифицировать изучение возможности максимального использования адъювантных вариантов анальгоседации.

- - фентанил + дексметомидин;
- - фентанил+ пропофол;
- - адъювантное (безопиоидное) обезболивание (ненаркотические анальгетики, НПВС, местные анестетики и др.) + пропофол ;
- - фентанил+тиопентал натрия (ночное время)
- - адъювантное (безопиоидное) обезболивание (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.) + мидазолам ;
- - лидокаин+кетамин («септическая анестезия»).

«Неудачные» сочетания препаратов для общей анестезии:

- - лидокаин+дексмететомидин;
- - лидокаин+тиопентал натрия;
- - фентанил+мидазолам;
- - фентанил+кетамин.

#### 4.2. Особенности стрессового – противострессового взаимодействия препаратов для общей анестезии.

Таблица 4.1.

**Влияние препаратов для анестезии на ноцицептивную и стресс-систему**

Препарат	Влияние
Морфин	Активирует опиоидную систему, ингибирует продукцию вазопрессина
Фентанил, суфентанил	Активирует опиоидную систему
Стадол, налбуфин	Агонист-антагонист ОП-рецепторов, двойственное действие, антагонист $\mu$ -рецепторов и агонист $\kappa$ -рецепторов, приводит к нарушению межнейронной передачи болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы, за счет влияния на высшие отделы головного мозга. Активирует опиоидную и серотонинэргическую системы
Клонидин (клофелин), дексмететомидин, кетамин, закись азота, ксенон	В разной степени для каждого препарата усиливает норадреналинергическую стимуляцию (через «голубое пятно»), снижает активность NMDA-рецепторов, секрецию вазопрессина, увеличивает секрецию опиоидных пептидов, ингибирует серотонин- и гистаминэргические системы
Пропофол, Тиопентал-натрий, натрия оксибутират, диазепам (сибазон, мидазолам), Изофлуран, Севофлуран	В разной степени активируют ГАМК а и ГАМК рецепторы, вызывая активацию ГАМК-ергической и гистаминергической систем. Ингибируют норадреналинергическую и АЦХ стимуляцию в ЦНС.

При подготовке монографии обратила на себя внимание статья Mousa et al. в «Journal of Neuroinflammation» (2022) (19:148 <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02498-8>) «Superior control of inflammatory pain by corticotropin-releasing factor receptor 1 via opioid peptides in distinct

pain-relevant brain areas». В ней как раз рассматриваются вопросы, связанные со стресс-реакцией и обезболиванием. Можем ли мы отказаться от опиоидов? Наверное, да, но при условии использования агонистов рецепторов КРГ – кортикотропного рилизинг фактора. КРГ играет решающую роль в реакции на стресс, модулируя поведенческие и нейроэндокринные реакции, одним из которых является модуляция боли. Опиоидные пептиды экспрессируются во всей центральной нервной системе, преимущественно в головном мозге и областях спинного мозга, которые хорошо зарекомендовали себя как модуляторы поступающих болевых раздражителей. Сообщается, что во время болезненных воспалительных состояний они регулируются и способствуют модуляции боли. Например, в ростральном вентромедиальном мозге головного мозга опто- / хемогенное ингибирование энкефалинергических / ГАМК-ергических интернейронов привело к усилению облегчения механической боли. Более того, в спинном роге спинного мозга опиоидный пептид энкефалин экспрессируется в определенной популяции спинальных ингибирующих интернейронов, которые регулируют передачу болевых стимулов.

Интересно, что недавние исследования показали, что эти энкефалинергические ингибирующие интернейроны также экспрессируют рецепторы КРГ, в частности рецептор КРГ-R2, и участвуют в ингибировании воспалительной боли.

**Роль рецепторов КРГ в ноцицептивной передаче сложна:** их активация может ингибировать или облегчать ноцицептивную передачу. Продемонстрировано, что внутривенный КРГ вызывал мощные, дозозависимые антиноцицептивные эффекты при воспалительной боли, которые в значительной степени подавлялись внутривенным селективным антагонистом КРГ-R1 NBI 27914 и лишь частично селективным антагонистом КРГ-R2 K41498. Последовательно, **внутривенное лечение агонистом КРГ-R1 stressin I** вызывало превосходные **антиноцицептивные эффекты** по сравнению с агонистом CRF-R2 Ucn-2. Внутривенно введенный опиоидный антагонист налоксон значительно отменял ингибирование боли, опосредованное КРГ, а также агонистом CRF—R1. Хорошо известно, что таламус, гипоталамус и голубое пятно являются основными областями мозга, участвующими в модуляции боли, как описано Mills et al.. Гипоталамус играет центральную роль в координации вегетативных и поведенческих аспектов реакции на болевые стимулы.

В этих областях мозга, связанных с болью, обнаружена обильная совместная локализация КРГ-R1 с POMC (пропиеломелокортин) или

---

его конечным продуктом  **$\beta$ -эндорфином, но не других нейропептидов, таких как вазопрессин.**

Полученные авторами данные позволяют предположить, что **внутривенные агонисты КРГ или КРГ-R1** подавляют соматическую воспалительную боль преимущественно через рецепторы КРГ-R1, расположенные в областях, связанных с болью, что в конечном итоге приводит к **эндогенному опиоидному ингибированию боли.**

**Таким образом, стресс – это хорошо, это правильно, и нужно добиваться выработки эндогенных опиоидных пептидов.**

А что же делать нам? Пока по старинке, наркотическими анальгетиками.

#### **4.2.1. 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 доказывают, что *фентанил, ремифентанил во время общей анестезии повышают степень и продолжительность последствия боли.* Поэтому, возникает необходимость использовать меньшие дозы наркотических анальгетиков, но усиливать анальгетический эффект комбинацией нескольких препаратов по специально разработанным моделям. Фентанил даже в высоких дозах оказывает минимальное действие на иммунный ответ. Опиоиды оказывают весьма незначительное воздействие на метаболизм мозга и мозговой кровотоков, но в литературе имеются данные о токсичности больших доз наркотических анальгетиков. Т. М. Дарбинян, Л. М. Баранова с соавт. еще в 1983 году указали на кардиодепрессивный эффект фентанила в дозе 25-30 мкг/кг/час. *Опиоиды ослабляют стрессовую реакцию* за счет угнетающего влияния на выброс адреналина, норадреналина, кортизола, соматотропного гормона, альдостерона, эндорфинов и вазопрессина. Опиоиды взаимодействуют со стереоселективными трансмембранными опиатными рецепторами. Лигандами этих рецепторов являются эндогенные опиоидные пептиды, модулирующие ряд функций организма. Идентифицировано 3 подтипа рецепторов:  $\mu$ ,  $\kappa$  и  $\delta$ . *Большинство клинических эффектов опиоидов реализовано  $\mu$ -рецепторами.*  $\mu$ -1-рецепторы опосредуют состояние анальгезии,  $\mu$ -2-рецепторы - депрессию

---

дыхания. Доказано, что наркотические анальгетики вызывают депрессию сердечно-сосудистой системы, высвобождая гистамин, **в составе нейролептанальгезии вызывают длительную депрессию дыхания в раннем послеоперационном периоде**, так же опиоиды угнетают моторику желудочно-кишечного тракта, обладают гепатотоксическим и панкреатотоксическим эффектом. *В литературе имеются работы, которые указывают на повышение концентрации стрессовых гормонов при применении опиоидов в составе нейролептанальгезии.* Опиоиды полностью **не предотвращают** гемодинамические, метаболические и эндокринные реакции организма, связанные с хирургической травмой. Исходя из способности опиоидов снижать уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, следовательно, блокировать Na<sup>+</sup> каналы, было бы логично предположить, что опиоиды могут предотвращать нарушение ионного гомеостаза во время гипоксии. Действительно, доклинические исследования показывают, что предварительное лечение опиоидами может сохранить целостность клеток после острой гипоксии во многих органах и тканях, включая: кишечник, скелетные мышцы, миокард и мозг. Более того, показано, что морфин значительно увеличивает раннюю выживаемость после состояния острой гипоксии. Также продемонстрировано, что агонисты опиоидных рецепторов вызывают повышение сохранности тканей и времени выживания органов перед их использованием в трансплантационной хирургии. Кроме того, было показано, что высокие дозы опиоидов ингибируют рецепторы NMDA. Два недавних ретроспективных исследования продемонстрировали, что пациенты, которых лечили опиоидами до или во время травматического и гипоксического поражения, имели статистически значимо более высокую выживаемость и намного лучший неврологический исход по сравнению с пациентами, не лечеными опиоидами.

#### 4.2.2. 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 активация тормозных ГАМК-рецепторов. *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.

**Основной эффект переключения возбуждения на ингибцию 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.** 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 $\beta$ , 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.**

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 уравнивать 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, по данным Cottrel J. E., их способность защищать мозг при глобальной ишемии остается дискутабельной. Нельзя не учитывать, что барбитураты снижают сократимость миокарда, периферическое сосудистое сопротивление и сердечный выброс. Экспериментальное исследование реакции нейронов гиппокампа головного мозга позволяет сделать вывод о наличии повреждения нейронов путем апоптоза также и под действием пропофола. Не выяснено до конца, является ли апоптоз только «вредным», адекватен ли процесс устранения нефункционирующих (а фактически находящихся в состоянии парабиоза) клеток, вместе с тем уничтожение поврежденных клеток в отсроченном периоде носит, безусловно, саногенный характер, важный для структурного и функционального восстановления после травмы головного мозга.

### **Тиопентал-натрий**

**Тиопентал натрий** – производное барбитуровой кислоты. Впервые для общей анестезии путем внутривенного введения был использован в 1936 году Макинтошем. Оказывает снотворное и наркотическое действие, вызывает более сильное мышечное расслабление, чем гексенал. Вторичный сон длится 3-4 часа. Вызывает центральное угнетение дыхания, зависящее от скорости и концентрации препарата. Ряд исследователей указывают на возможность возникновения инфекционных осложнений со стороны легких при проведении седативной терапии тиопентал натрием, что может быть связано с мощным иммуносупрессивным эффектом. Отдельные авторы сообщают, что применение барбитуратов с целью нейропротекции у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и с черепно-мозговой травмой в плане прогноза не убедительно. Тиопентал натрий снижает потребление кислорода мозгом примерно на 50%, то есть в большей степени, чем мидазолам и диазепам.

### **Пропофол**

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. Период выведения

---

пропофола короткий, однако препарат имеет большую мощность и низкую токсичность. Такие свойства обеспечили его наиболее широкое применение в практике анестезиолога. Анестезию с использованием пропофола считают безопасной и наиболее управляемой. Отрицательным моментом его применения является нестабильность показателей гемодинамики, брадикардия и угнетение дыхания, что наблюдается при глубокой депрессии сознания. Диспноэ является недостатком недостаточного контроля за угнетением сознания или передозировки. Пропофол потенцирует эффект ГАМК в ЦНС, индуцируя фосфорилирование субъединиц ГАМК-А-комплекса рецептора, вызванное тирозинкиназой. Результаты практического применения пропофола в течение 30 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. В клинической практике даже появился термин: *синдром «инфузии пропофола»* (PRIS), который проявляется значительным клеточным ацидозом, что вызывает микроциркуляционно-митохондриальную дисфункцию и без интенсивного корректирующего лечения приводит к полиорганной недостаточности и смерти.

В экспериментальной модели, в которой изучали дозозависимые эффекты пропофола, определено, что действие клинически уместных концентраций пропофола вызывает смерть ГАМК-ергических нейронов при концентрации 50 мг/мл или более, не имеет достоверных нейропротективных эффектов после ишемии мозга, но снижает CMRO<sub>2</sub>, 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. Показана селективная токсичность пропофола на ГАМК-ергические нейроны, а не на астроглиальные клетки. 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-ергических нейронов, хотя выживание других типов клеток, например, олигодендроцитов и астроцитов, не нарушалось. Экспериментальное исследование реакций нейронов гиппокампа головного мозга с использованием разнообразных методик позволяет сделать вывод, что пропофол активирует апоптоз нейронов уже в дозе 0,1 мг/г мозгового вещества.

**Пропофол** – химически инертное производное фенола.

Механизм действия пропофола, как и большинства средств для



внутривенной анестезии до конца не известен. Предполагают, что в механизме действия препарата имеет место ингибирование ГАМК-медиаторной трансмиссии, как и при действии бензодиазепиновых препаратов. Ввиду хорошей растворимости в липидах пропофол легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, с последующим быстрым началом действия и перераспределением в периферических тканях. В ткани головного мозга пропофол ингибирует стимулируемый глутаматом и НМДА синтез цГМФ, следовательно, ингибирует и синтез оксида азота, который участвует в процессах первичной и вторичной гиперальгезии. Индуцируемая пропофолом гипотензия и брадикардия являются следствием снижения тока ионов  $Ca^{2+}$  через мембранные каналы, что уменьшает выделение норадреналина и стимулирует выделение ацетилхолина. Пропофол снижает потребление мозгом кислорода на 36% при одновременном снижении кровотока на 51%. Пропофол ограничивает вход ионов кальция в клетки через кальциевые каналы. Поскольку значительное повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция вызывает клеточную дисфункцию и тканевое повреждение, можно предполагать, что пропофол обладает органопротективными свойствами. За счет способности вызывать вазо- и бронходилатацию пропофол уменьшает повреждение легких, вызванное ИВЛ, а за счет иммуномодулирующей активности – снижает проявление системного воспалительного ответа. ЭДТА, входящая в состав Диприван-ЭДТА, является хелатором двухвалентных ионов, таких как ионы кальция и магния. Образование хелатных соединений и выведение их из организма способно ограничить проявления системного воспалительного ответа и снизить образование свободных радикалов.

**Некоторые авторы обращают внимание на возможность увеличения в сыворотке крови триглицеридов, что может настораживать у пациентов со скелетной травмой в плане повышения риска жировой эмболии.**

Имеются противоречивые данные о том, что пропофол усиливает провоспалительный ответ при эндотоксемии. Пропофол значительно повышает уровни IL-5, IL-7, IL-17 и PDGF. Эти провоспалительные интерлейкины играют существенную роль в адаптивном иммунном ответе. Однако пропофол также снижает уровни противовоспалительного HGF, IP-10 и MIG. Таким образом, выводы по пропофолу несколько противоречивы. *Увеличение концентрации многих провоспалительных цитокинов может свидетельствовать о том, что пропофол может оказывать провоспалительное действие на иммунную систему, главным образом, за счет увеличения активации лимфоцитов и, следовательно, адаптивного иммунитета. Тем не менее, пропофол также, по-видимому,*

---

оказывает небольшое подавляющее действие на врожденный иммунитет, уменьшая уровни некоторых провоспалительных хемокинов. Существуют доказательства того, что пропофол может превосходить ингаляционную анестезию у онкологических больных. В обширном ретроспективном анализе повышенное отношение риска смерти наблюдалось у пациентов, получающих ингаляционную анестезию по сравнению с пропофолом. Противовоспалительные свойства ингаляционных анестетиков хорошо известны и, как показано, ускоряют рост опухолевых клеток и усиливают метастазирование. Li et al. в исследовании обнаружили, что пропофол (2–10 мкг/мл) значительно подавляет миграцию и инвазию раковых клеток MDA-MB-231. Кроме этого, они продемонстрировали, что применение пропофола снижает экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММР) 2 и 9, которые гидролизуют коллаген IV типа — основу базальных мембран, способствуя инвазии и метастазированию раковых клеток. Помимо этого ММР 2 и 9 высвобождают ряд ангиогенных факторов, таких как VEGF, способствуя ангиогенезу опухолей. Melamed et al. продемонстрировали на крысах, что кетамин, тиопентал натрия и галотан, но не пропофол, уменьшают количество циркулирующих НК-клеток и снижают цитотоксичность НК-клеток.

Интересно, что, хотя пропофол повышает уровни нескольких провоспалительных цитокинов, он существенно не сдвигает баланс Th1 / Th2 в любую сторону.

У пациентов с сепсисом пропофол может быть неблагоприятным, поскольку он может ухудшить эндотоксемию за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов.

## **Ципрофол**

Клиническим анестезиологам необходимо иметь возможность выбирать альтернативные препараты, которые обеспечивают максимальную безопасность и комфорт пациента без ущерба для эффективности в контексте индукции анестезии. **Ципрофол** является недавно разработанным агонистом рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) короткого действия, который служит в качестве анестетика и седативного средства и является более мощным, чем пропофол [Qin L, Ren L, Wan S, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2,6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics. J Med Chem. 2017;60:3606–17, Bian Y, Zhang H, Ma S, et al. Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anaesthetic, administered to healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(1):93.]. Он показал перспективность для использования при внутривенной индукции общей анестезии и седации

пациентов, при этом многочисленные доклинические и клинические исследования показали, что ципрофол проявляет дозозависимые седативно-снотворные эффекты, быстрое начало, быстрое смещение, эффективность в 4-6 раз выше, чем у пропофола, и незначительные остаточные побочные эффекты после введения однократной терапевтической дозы. В целом, ципрофол связан с неблагоприятными побочными эффектами, аналогичными тем, которые наблюдаются после лечения пропофолом, в первую очередь затрагивая дыхательную и сердечно-сосудистую системы. Также имеются некоторые данные, позволяющие предположить, что ципрофол может вызывать меньшую частоту боли в месте инъекции и неблагоприятных респираторных эффектов по сравнению с пропофолом, учитывая, что он готовится в более низкой концентрации в водной фазе эмульсии [Li X, Yang D, Li Q, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a single bolus of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator HSK3486 in healthy Chinese elderly and non-elderly. *Front Pharmacol.* 2021;12:1–11]. Однако, **поскольку ципрофол был разработан совсем недавно**, в настоящее время имеются ограниченные данные о его применении для индукции общей анестезии. Ципрофол - это недавно разработанный препарат для внутривенной анестезии, который структурно подобен пропофолу и обладает желательными фармакодинамическими свойствами, включая как быстрое начало, так и быстрое прекращение. Кроме того, он связывается с рецептором  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа A (ГАМК A) более плотно, чем пропофол, и обладает сниженной липофильностью и более подходящей стерической массой. Боль при инъекциях является одной из наиболее часто регистрируемых побочных реакций, связанных с введением пропофола, что приводит к напряжению, беспокойству, дискомфорту и движениям тела, которые могут повлиять на гемодинамическую стабильность во время индукции [Sun L, Ma W, Gao W, et al. Propofol directly induces caspase-1-dependent macrophage pyroptosis through the NLRP3-ASC inflammasome. *Cell Death Dis.* 2019;10:542]. Ципрофол сопоставим с пропофолом в отношении индукции общей анестезии, при этом он связан с более низкой частотой побочных эффектов, включая реакции на интубацию, по сравнению с последним седативным препаратом. Кроме того, боль в месте инъекции была менее распространена среди пациентов, получавших ципрофол, по сравнению с пациентами, получавшими пропофол. Средний диапазон BIS в группах, получавших ципрофол, был значительно ниже, чем в группах, получавших пропофол, что позволяет предположить, что индукция ципрофолом связана с более стабильными изменениями BIS. Основные результаты эффективности исследования включали продолжительность успешной индукции, время

---

до исчезновения рефлекса ресниц и время до интубации трахеи, причем все эти параметры были сопоставимы в группах ципрофола (0,4 мг / кг) и пропофола (2 мг / кг). Ципрофол оказывает несколько менее выраженное воздействие на сердечно-сосудистую систему, при этом его воздействие на частоту сердечных сокращений и артериальное давление не уступало воздействию пропофола. Ципрофол также значительно безопаснее, чем пропофол, о чем свидетельствует снижение частоты ответов на интубацию в группе пациентов, [Teng Y, Ou M, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase IIa and IIb multi-center clinical trials. Eur J Pharm Sci. 2021;164:105904].

По оценкам, боль, связанная с инъекцией пропофола, возникает в 50-80% случаев. Результаты показали, что ципрофол был связан с более низкой частотой боли при инъекциях по сравнению с пропофолом (16,7% против 58%). Это различие, вероятно, связано с различиями в концентрациях этих двух препаратов в вводимой фазе раствора для инъекций, при этом более высокая концентрация пропофола способствует усилению боли при инъекции.

Учитывая ограничения и недостатки пропофола, используемого в настоящее время на рынке анестетиков, мы можем предсказать, что ципрофол потенциально может стать альтернативой внутривенной анестезии после пропофола со средне- и длительнопочечными триглицеридами (MCT/LCT). Ципрофол, с его уникальными преимуществами, может лучше служить клинической практике и приносить пользу пациентам [Ben-zhen Chen et al The efficacy and safety of ciprofol use for the induction of general anesthesia in patients undergoing gynecological surgery: a prospective randomized controlled study\ BMC Anesthesiology 2222, Article number: 245 (2022)].

## **Кетофол**

Серьезные осложнения во время вводимой анестезии обычно ассоциируются с десатурацией и гипотонией, которая происходит 157 раз за 10000 процедур седации. Непредвиденное апноэ, обильное выделение слюны и рвота имеют частоту 24,0, 41,6 и 47,2 на 10 000 процедур соответственно. **Концепция комбинации кетамина и пропофола** основаны на синергетических эффектах и преимуществах, которые они должны обеспечивать, противодействуя побочным эффектам друг друга - Кетофол. Не смотря на более, чем 10 летний период его применения, вопросов остается очень много к препарату. Обратило на себя только одно большое исследование Foo et al. (Ketamine-propofol (Ketofol) for procedural sedation and analgesia in children: a systematic review and meta-analysis BMC Emergency Medicine (2020) 20:81), в котором достаточно критично исследовали методом мета-анализа все данные по использованию

кетофола у взрослых и детей, в сравнении с моно-режимом (пропофол) и многокомпонентной анестезией/седацией. **Кетофол** показал значительное влияние на время восстановления по сравнению с одним агентом, но не показал никаких различий по сравнению с комбинированной анестезией. Подгрупповые анализы (разные соотношения дозировок) не показали различий. Кетофол не влиял на удовлетворенность врачей и респираторные нежелательные явления (обструкция дыхательных путей, апноэ, десатурация и угнетение дыхания) в сравнении как с одиночными, так и с комбинированными агентами (методами). При неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях, кетофол снижал частоту артериальной гипотензии, но не оказывал влияния на брадикардию. Так же не было существенной разницы между нежелательными желудочно-кишечными явлениями (тошнота и рвота) у кетофола и контрольных групп. Мы нашли систематический обзор и метаанализ, в котором сравнивали кетофол с одним только пропофолом у взрослых и детей, которое включало шесть РКИ с включением 932 пациентов [Yalcin G, Oztas N, Kip G. Evaluation of clinical effectiveness of three different sedation protocols (intravenous propofol vs. ketamine vs. ketofol) in anxious children. *Anaesth Pain Intensive Care*. 2018;22(1):16–25]. Они пришли к выводу о значительно более высокой частоте неблагоприятных респираторных явлений в случаях, связанных с кетофолом по сравнению с теми, которые включают пропофол. Хотелось бы напомнить, что в своей практике мы использовали комбинацию кетамина, пропофола и натрия оксибата, которая показала достаточно хорошие терапевтические возможности.

## Бензодиазепины

**Бензодиазепины** обладают широким спектром фармакологического действия, включающим анксиолитическое, седативное, снотворное, миорелаксирующее, противосудорожное, амнестическое и др.:

1. Анксиолитическое действие проявляется уменьшением тревоги, страха, эмоциональной напряженности, вызывая состояние успокоения. Препараты данной группы обладают дозозависимым седативным действием, индуцируют ретроградную амнезию, оказывают легкое снотворное действие, снижают агрессивность.
2. Увеличивая порог судорожной реакции, препараты обладают противосудорожной активностью и слабым миорелаксирующим действием.
3. Незначительно снижают артериальное давление, частоту дыхания, способны вызывать аллергию, фотосенсибилизацию, головокружение.
4. Вызывают сонливость в течение дня, вялость, адинамию, мышечную

слабость, легкую заторможенность.

5. Бензодиазепины вызывают дозозависимое снижение метаболизма мозга и мозгового кровотока. Бензодиазепиновые рецепторы располагаются в коре головного мозга, миндалевидном ядре, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, полосатом теле и спинном мозге.

**Мидазолам (дормикум)** – бензодиазепиновое производное с быстрым началом действия, даже в низких дозах вызывает антеградную амнезию, оказывает преимущественно неспецифическое воздействие на механизм антиноцицептивной защиты организма с выраженным подавлением эмоциональной окраски висцеральной боли в коре головного мозга за счет снижения кортикальной активности уже в средних дозировках. Преимуществом мидазолама являются его водорастворимость, быстрое распределение (20 мин), короткий период полувыведения (90 мин), а также отсутствие активных метаболитов. Некоторые исследователи указывают, что большинство преимуществ мидазолама может утрачиваться, когда его назначают в виде инфузии пациентам, находящимся в критическом состоянии. Эта проблема может быть уменьшена путем прерывания седации совместно с сокращением скорости введения. «Окна» для диагностических потребностей достигаются введением антагониста **флумазенила (анексата)**. Флумазенил является производным имидазобензодиазепинов, подавляет эффекты препаратов, действующих на бензодиазепиновые рецепторы ЦНС. Препарат не вступает в антагонизм с действием других препаратов, которые не влияют на рецепторы бензодиазепина, такими как наркотики, барбитураты, циклические антидепрессанты и этанол. Однократная доза анексата способна поддерживать восстановление сознания в течение 45-60 минут, после чего пациент вновь возвращается в состояние седации. Инфузия мидазолама вместе с фентанилом обеспечивает достаточный уровень седации, который оценивался как с помощью клинических шкал, так и по бисспектральному анализу. Особенно рекомендуют сочетанное введение мидазолама с фентанилом для пациентов с тяжелой травмой. **Параллельное назначение аденозина (АТФ) потенцирует седативный и гипнотический эффекты мидазолама и одновременно устраняет депрессию дыхания, вызываемую мидазоламом.** Мидазолам снижает потребление кислорода мозгом на 30-40%. Мидазолам является седативным средством, обычно используемым при региональной анестезии, хотя в некоторых исследованиях отмечается, что он может вызывать делирий и ПОКД, особенно у пожилых пациентов. Следует отметить, утрата сознания при индукции бензодиазепинами происходит относительно медленно, что несколько увеличивает риск

гипоксии и гиперкапнии. 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 АКТГ, а также влияя на выработку некоторых цитокинов. В то же время, в литературе имеются сообщения о повышении концентрации катехоламинов, усилении перекисного окисления липидов и повреждении биомембран при введении бензодиазепинов. Подобно пропофолу, мидазолам также действует на рецепторный комплекс ГАМК А и широко используется как в целях анестезии. 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. Современные наблюдения предполагают, что мидазолам может вызывать апоптоз в незрелой ЦНС. Young с соавторами наблюдали мидазолам-индуцированный апоптоз в нескольких областях головного мозга, но суб-тип умирающих нейронов не был идентифицирован. Также в рандомизированных клинических исследованиях последнего времени доказано, что мидазолам в наибольшей степени ухудшает когнитивную функцию по сравнению с пропофолом и дексмететомидином за счет более глубокого угнетения слуховых сигналов в коре головного мозга.

### **Натрия оксибат (оксибутират)**

Оксибутират натрия применяется во Франции, Италии и на бывшем «постсоветском пространстве», поскольку отражает «**нестандартную анестезиологию**» **Анри Лабори** (Создание собственной оригинальной концепции критического состояния в основе которой лежат представления о специфической роли различных метаболических путей. Создание отдельной области знания, которую он назвал «агрессология» и издание во Франции журнала «Agressologie», основанной на антистрессовом метаболическом воздействии). В публикации журнала *Anaesthesia* 2016, 71 (Suppl.1), 64-71 D.Reddi / Предупреждение хронической послеоперационной боли. Было указано, что для предупреждения послеоперационной боли перспективным является воздействие на ГАМК рецепторы, выявлено лучшее сочетание прегабалина и габапентина с Кетамином 0,5 мг/кг болюс и 0,25 мг/кг/час. По данным авторов, 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. Оксibuтират натрия активирует клеточный метаболизм и резко повышает фагоцитарную активность лейкоцитов. Натрия оксibat вызывает наркотический сон, не сопровождающийся снижением потребления кислорода; сохраняется активность дыхательного центра, однако плохая управляемость не позволяет проводить наркоз без ИВЛ; в малых дозах оказывает стимулирующее действие на холинергическую систему и способен стимулировать дыхательный центр; вызывает повышение АД; при введении наблюдается повышение уровня АКТГ, снижается секреция альдостерона, развивается гипокалиемия; тормозит развитие органных дисфункций при гипоксии (Рис. 4.6).

**Основные свойства оксibuтирата натрия:**

1. Гипнотик метаболического действия.
2. Способность потенцировать действие анальгетиков, нейролептиков и других препаратов для наркоза.
3. Чрезвычайно низкая токсичность. Особенно это касается условий операционной и палаты интенсивной
4. В организме полностью включается в метаболизм, разлагаясь в конечном итоге до воды и углекислого газа. Незначительное количество выделяется с мочой.
5. Не вызывает привыкания и пристрастия даже при регулярном применении.
6. В терапевтических дозах практически не угнетает дыхательный центр.
7. Обеспечивает умеренную центральную миорелаксацию.
8. Самый мощный из известных стимуляторов гипофиза. Однократный прием сопровождается, например, кратковременным (длительностью несколько часов) подъемом уровня соматотропного гормона в 10-15 раз.
9. Самый мощный из известных препаратов, снижающий уровень калия в плазме крови за счет перекачки его в клетки (реполяризация клеток).
10. Повышает порог фибрилляции сердца.
11. Анаболик прямого и опосредованного (через СТГ) действия.
12. Значительно усиливает мезентериальный кровоток.
13. Мощный антигипоксикант.
14. Радиопротектор.
15. Способствует развитию гипотермии.



Натрия оксибат активизирует метаболический путь, известный как «пентозный шунт», который играет огромную роль в процессах синтеза белков. Активизация этого пути дает также протеин-сберегающий эффект, тормозя распад белков организма. Эти свойства препарата, наряду со стимуляцией выброса СТГ и лежат в основе идеологии стресс-лимитирующей анестезии.



Рис.4.6. Действие оксибата натрия

### Ингаляционные анестетики (некоторые данные)

Ингаляционные анестетики имеют давний и хорошо зарекомендовавший себя опыт и остаются полезными по сей день. Использование как галотана, так и энфлурана значительно сократилось, и вполне вероятно, что оба средства в конечном итоге будут отозваны, поскольку они коммерчески нежизнеспособны.

1. Ингаляционные анестетики могут оказывать свое действие, взаимодействуя со специфическими ГАМК рецепторами.
2. Все ингаляционные анестетики - это газы.
3. Большинство ингаляционных анестетиков являются серосодержащими соединениями.
4. Галотан близко подходит к свойствам идеального ингаляционного анестетика но является **критически гепатотоксичным**.
5. При введении ингаляционного анестетика стадия возбуждения анестезии может быть продлена, если предварительно не ввести внутривенный анестетик (пропофол, а лучше дексмедетомидин или субнаркотический кетамин).

6. Большинство ингаляционных анестетиков оказывают угнетающее действие на сердечно-сосудистую систему.

7. Ингаляционные анестетики повышают чувствительность дыхательного центра к углекислому газу и гипоксии.

8. Севофлуран обладает преимуществом быстрого начала действия и быстрого выведения.

Долгое время **изофлуран** считался «стандартным» ингаляционным анестетиком. **Десфлуран** и **севофлуран** имеют ряд преимуществ перед изофлураном и, вероятно, ближе к идеальному средству. Вероятно, что их использование значительно возрастет, когда закончится патентная защита и их цена снизится из-за конкуренции.

**Закись азота (действует через NMDA-рецепторы) остается популярной добавкой, хотя ряд анестезиологов в настоящее время отказались от нее в некоторых или во всех случаях.** Хотя он может быть желательным дополнением, его нельзя назвать незаменимым, и вполне вероятно, что экологические проблемы в конечном итоге приведут к его отмене. *Хотя по личным наблюдениям, лучшего средства для обезболивания самостоятельных родов пока нет.*

**Ксенон** может вскоре найти место в арсенале анестетиков, но это, вероятно, будет **сильно ограничено из-за его высокой стоимости и необходимости в сложном оборудовании для его эффективного использования.** Кроме этого интересного средства, в обозримом будущем, по-видимому, мало перспектив появления каких-либо других новых ингаляционных анестетиков.

**Ингаляционные анестетики** могут гиперполяризовать нейроны и, следовательно, снижать потенциалы действия как нейронов-проводителей ритма, так и постсинаптических нейронов. Ингаляционные и внутривенные анестетики влияют на синаптическую функцию, подавляя возбуждающие синапсы и усиливая тормозные синапсы. *Ингаляционные и внутривенные общие анестетики действуют путем повышения чувствительности рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) А к ГАМК, тем самым усиливая тормозную нейротрансмиссию и угнетая активность нервной системы. Активация хлоридных каналов, опосредованная рецептором глицина, отвечает за ингибирование нейротрансмиссии в спинном мозге и стволе головного мозга.*

В ряде исследований сообщалось, что в отличие от изофлурана, десфлуран не вызывает митохондриального повреждения, апоптоза, активации каспазы или генерации амилоида  $\beta$  в клетках, нейронах или тканях, что предполагает, что десфлуран менее вероятно, чем изофлуран, оказывает длительное воздействие на центральную нервную систему.

Вывод о том, что **десфлуран** вызывает дефицит обучения в 1

---

день у молодых взрослых, актуален, потому что быстрое и полное восстановление и более ранняя выписка требуются в амбулаторной хирургии, по-видимому, больше у пациентов трудоспособного возраста, чем у пожилых пациентов. Почти половина пациентов амбулаторной хирургии возобновляют нормальную деятельность на 1-й день после операции. Результаты показывают, что пациенты могут иметь риск когнитивного снижения в течение нескольких часов после операции. Несколько клинических исследований сравнивали десфлуран с севофлураном, изофлураном или пропофолом по когнитивной функции после общей анестезии. Некоторые исследования указывают на **превосходство десфлурана**, в то время как другие исследования сообщили об отсутствии различий, независимо от времени, когда нейрокогнитивные тесты были проведены в течение 24 ч. Послеоперационное нейровоспаление является распространенным патологическим явлением в ЦНС, которое может привести к вторичным повреждениям, таким как делирий, когнитивная дисфункция, болезнь Альцгеймера и дополнительным вредным эффектам. Здоровый иммунный ответ может вредить собственным клеткам или тканям хозяина (аутоиммунная агрессия на фоне хирургической травмы). Чрезмерная воспалительная реакция вредна и может привести к серьезному повреждению тканей и даже смерти. Ингаляционные анестетики, такие как **изофлуран и севофлуран**, могут вызвать патологические воспалительные реакции во время операции. Изофлуран, который используется с 1980-х годов, метаболизируется медленно, что приводит к снижению индукции анестезии во время операции и сокращению времени восстановления. Применение севофлурана началось спустя десятилетие. Он имеет более низкий коэффициент разделения крови и газа, чем другие анестетики, что приводит к быстрой индукции анестезии и более быстрому восстановлению после анестезии. Несколько десятилетий исследований были проведены на токсичность и побочные эффекты этих летучих анестетиков. **Подтверждено, что севофлуран может повышать уровни IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в коре и гиппокампе анестезированных, в соответствии с предыдущими исследованиями, которые показали, что как изофлуран, так и севофлуран способны повышать уровни IL-6 посредством активации сигнализации NF- $\kappa$ B.** В последние годы ингаляционный анестетик севофлуран заменил другие летучие анестетики благодаря своей быстрой индукции, стабильному течению анестезии, быстрому пробуждению и минимальному раздражению верхних дыхательных путей. Однако, недавние исследования показали что **севофлуран** может вести к патофизиологическим изменениям мозга во время анестезии таким, как нейрональный

---

апоптоз, отложению tau-белков и нейровоспалению, которые приводят к нейродегенеративным изменениям в мозге. Воздействие анестезии в детском возрасте может привести к неблагоприятным исходам развития нервной системы у детей. Несмотря на доказательства связи ингаляционной анестезии с нейродегенеративными эффектами, она по-прежнему считается более безопасной, чем другие методы анестезии, и более 3 миллионов детей ежегодно проходят ингаляционную анестезию. Поэтому существует острая необходимость в поиске анестезирующих адъювантов, снижающих нейротоксичность ингаляционных анестетиков.

Ряд авторов изучал воздействие анестетиков (в частности газовых – изофлуран) на нейрогенез. Были выявлены нарушения памяти, прогрессирующие с возрастом. Данные нарушения коррелировали с уменьшением в гиппокампе бассейна стволовых клеток и процессов нейрогенеза. 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. По мнению других авторов, это может быть связано с возрастным исчезновением гиппокампальных стволовых клеток. 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. 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, хотя и не влияет на выживание, может вызывать значительное снижение пролиферации стволовых клеток гиппокампа.

При исследовании влияния севофлурана на когнитивные расстройства было выявлено, что как севоран, так и изофлуран, обладают нейродегенеративными способностями. Интересные данные получены исследователями о влиянии ингаляционных анестетиков (изофлуран, севофлуран) на процессы нейровоспаления. Выявлено, что как изофлуран, так и севоран повышают уровень ИЛ 6 в культуре клеток. 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, **использование дексмедетомидина может уменьшить нейровоспаление**, вызванное севофлураном, обеспечивая важную основу для клинической анестезиологии. Хотя мы, в своей работе с 2009 года с целью снижения нейровоспаления использовали во время вводной анестезии субнаркотические дозировки кетамина с хорошим клиническим эффектом (см. главу 3).

### 4.2.3. Агонисты центральных альфа2-адренорецепторов

#### Дексмедетомидин

Дексмедетомидин является селективным агонистом центральных альфа2-адренорецепторов и обладает широким спектром фармакологических свойств:

- обладает симпатолитическим эффектом, благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов. При низкой скорости инфузии преобладает центральный эффект, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления; при использовании высоких доз преобладает периферическая вазоконстрикция, приводящая к повышению общего сосудистого сопротивления, артериального давления и к дальнейшему усилению брадикардии.

- седативный эффект связан в первую очередь со стимуляцией альфа2-адренорецепторов, расположенных в области голубого пятна ствола головного мозга в результате чего открываются трансмембранные калиевые каналы и развивается гиперполяризация мембран норадренергических нейронов. Такое стимулирующее воздействие нарушает адренергическую передачу по восходящим нервным волокнам в вентролатеральном преоптическом ядре таламуса, что, в свою очередь, приводит к активации исходящего из этого ядра ГАМК-эргического торможения. Одновременно, ингибирование кальциевых каналов N-типа блокирует пресинаптическое высвобождение норадреналина. В этой связи важно, что ядро, называемое голубым пятном является частью ретикулярной формации, которая играет важнейшую роль в регуляции сна-бодрствования. Механизм седативного действия дексмедетомидина принципиально отличается от фармакодинамических эффектов бензодиазепинов и пропофола, в основе которых лежит воздействие на ГАМК-эргические нейроны. Седация, вызываемая дексмедетомидином, напоминает 2- стадию медленного сна. Из вышеперечисленного следует, что воздействие дексмедетомидина

---

максимально точно соответствует естественному механизму сна человека, что определяет своеобразную картину седации, отличную от прочих анестетиков и гипнотиков.

У кардиохирургических пациентов с делирием использование дексмететомидина обеспечивает наиболее оптимальный уровень седации в сравнении с другими комбинациями препаратов (галоперидол, мидазолам, пропофол) в раннем послеоперационном периоде и не вызывает угнетение функциональной активности почек. Препарат обеспечивает дозозависимый уровень седации и ретроградной амнезии при сохраненном вербальном контакте с пациентом.

По данным одних авторов, инфузия дексмететомидина, видимо, не вызывает подавления болевой чувствительности, однако изменяет отношение к боли у пациентов за счет анксиолизиса, то есть повышает толерантность, но не болевой порог. Выраженность анальгетического эффекта препарата невелика по сравнению с аналогичным эффектом опиатов. По данным других исследователей, препарат оказывает самостоятельное анальгезирующее действие. На небольшом числе случаев (4 пациента) авторы говорят о достаточном седативном и анальгетическом эффекте дексмететомидина при умеренно травматичных операциях, а также при травматичных вмешательствах, при которых неприемлемо использование региональных блокад.

**Авторы отмечают, что интраоперационное использование дексмететомидина создает основу для безопиоидного послеоперационного обезболивания в первые 4-5 часов. Эти же авторы назвали метод с использованием дексмететомидина «безопиоидной анестезией/анальгезией и седацией».**

Не исключено, что отсутствие или наличие анальгетического эффекта у дексмететомидина зависит от используемой дозы. Теоретически препарат должен обладать анальгетическими свойствами, поскольку более селективен и в 8 раз более активен по воздействию на центральные альфа<sub>2</sub>-адренорецепторы, чем клонидин (клофелин).

Системное введение дексмететомидина приводит к снижению внутричерепного давления и повышению церебрального перфузионного давления. Отмечается снижение уровня мозгового кровотока и уменьшение потребления мозгом кислорода на 10-15% за счет ингибиции путей N-kB/COX-2 в головном мозге.

Влияние дексмететомидина на систему кровообращения характеризуется дозозависимым эффектом: при меньших концентрациях (до 0,8-0,9 мкг/кг/ч) преобладают центральные симпатолитические эффекты – снижение ЧСС и АД. При более высоких скоростях инфузии (свыше 1,00 мкг/кг/ч) возможна вазоконстрикция с увеличением АД, но дальнейшим

снижением ЧСС. Это свойство дексмететомидина интересно с точки зрения возможности дозирования препарата, как и пропофола, то есть наличие брадикардии менее 50 уд/мин является сигналом к снижению скорости инфузии.

Yuan Han et al. в исследовании выявили, что нагрузочная доза дексмететомидина в сочетании с пропофолом или севофаном в периоперационном периоде способны влиять на гемодинамику. При этом было выявлено, что введение нагрузочной дозы дексмететомидина в комбинации с пропофолом значительно повышает систолическое, диастолическое и среднее АД на 5-й и особенно на 10-й минуте введения. Тем не менее, при введении дексмететомидина в комбинации с севофлюраном подобного эффекта не наблюдалось. Аналогичная реакция наблюдалась при введении только пропофола или только севофлюрана. Помимо АД исследовалось их влияние на ЧСС. Было установлено, что введение дексмететомидина в сочетании как с пропофолом, так и с севофлюраном, вызывало снижение ЧСС. Причем, степень выраженности снижения ЧСС была пропорциональна времени инфузии препаратов.

Одновременное применение дексмететомидина с анестетиками, седативными, снотворными препаратами и опиатами приводит к усилению их эффекта. Специальные исследования выявили усиление эффекта дексмететомидина для: изофлурана, пропофола, алфентанила, мидазолама.

Дексмететомидин, по-видимому, обладает противовоспалительным эффектом более выраженным у седативных септических пациентов. Тем не менее, влияние дексмететомидина на цитокины, хемокины и факторы роста систематически не изучалось.

Minna Kallioinen et al. обнаружили, что дексмететомидин снижает концентрацию IL-18, IL-2R $\alpha$ , SCF, SCGF и VEGF у здоровых добровольцев. Ими также было установлено, что только дексмететомидин значительно снижал концентрацию эотаксина. Эотаксин является мощным эозинофильным хемоаттрактантом, который обеспечивает рекрутирование лейкоцитов при аллергических заболеваниях, таких как астма. Тем не менее, эотаксин также широко экспрессируется в тканях, лишенных эозинофилов, и играет регуляторную роль в модели сепсиса, что предполагает, что эотаксин может иметь ранее неизвестные функции. Ранее эотаксин был идентифицирован как важный фактор, ответственный за связанное со старением, снижение нейрогенеза гиппокампа, а также обучения и памяти. Это открытие может быть важным, учитывая, что дексмететомидин снижает частоту послеоперационной когнитивной дисфункции.

Более ранние исследования на хирургических пациентах показали, что дексмететомидин снижает послеоперационные

---

уровни провоспалительных цитокинов. Кроме того, дексмететомидин, как было показано, обладает заметными противовоспалительными свойствами, также по сравнению с пропофолом. В исследованиях показано, что дексмететомидин улучшает выживаемость при экспериментальном сепсисе. Эти свойства, скорее всего, обусловлены симпатолитической активностью дексмететомидина, что продемонстрировано Hofer et al. и Xiang et al.. Интересно, что у пациентов с сепсисом применение дексмететомидина было связано с более низким провоспалительным ответом и улучшенным исходом по сравнению с пропофолом. Тем не менее, результаты противоречивы, и в недавно опубликованном исследовании Shehabi et al., изучавшем эффекты ранней седации дексмететомидином у критически больных пациентов, не было различий в 90-дневной смертности между дексмететомидином и обычным лечением. Кроме того, было больше побочных эффектов в группе дексмететомидина, и, согласно анализу подгруппы, результаты были одинаковыми для пациентов с сепсисом.

#### **4.2.4. Блокаторы NMDA – рецепторов**

##### **Кетамин**

В настоящее время подтверждена важность устранения центральной сенситизации боли, которая возникает при поступлении афферентных импульсов боли в задние рога спинного мозга и активации NMDA-рецепторов. 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  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов, антагонистом мускариновых рецепторов ЦНС, агонистом s-опиоидных рецепторов, агонистом AMPA-рецепторов, взаимодействует с  $\mu$ -опиоидными рецепторами и блокирует обратный захват катехоламинов. 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. На фармацевтическом рынке представлены рацемические смеси S(+)-кетамин. Кетамин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, который 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. 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 и аденозин из нервных терминалей. Причем, аденозиновые рецепторы A2A играют решающую роль в метаболизме, восстановлении глутамата, способствует потенцированию сигналов NMDA-передачи. Кетамин неконкурентно блокирует NMDA-рецепторы на сегментарном уровне, предупреждает изменения возбуждения клеточных мембран, способствует снижению порога боли. Кетамин в субнаркологической дозе (0,05 мг/кг/час) повышает эффективность опиоидных анальгетиков при общей анестезии, предупреждает гипералгезию, дрожь, рвоту после операции. Он уменьшает боль при введении пропофола, положительно влияет на корковые структуры мозга.

Важна роль кетамина в лечении сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа, поскольку кетамин ограничивает выход провоспалительных цитокинов - ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. 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.

**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.**

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. Кетамин способен значительно повысить резистентность нейронов к ишемии/аноксии. Длительное введение субнаркологических 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. Кетамин является эффективным нейропротектором при спинальной травме, при раннем использовании достоверно улучшающим результаты лечения и прогноз при травматическом повреждении спинного мозга в остром периоде. 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. Таким образом, вопрос о высоких (стандартных) дозах кетамина требует дальнейших экспериментальных исследований. Низкие дозы кетамина доказали свою необходимость в случае наличия сочетанного воспаления нейроткани, в этих условиях кетамин проявляет выраженное противовоспалительное действие, которое является нейропротективным. По данным литературного поиска, можно сделать вывод о том, что 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.

#### 4.2.5. Адьюванты в анестезиологии

Thiruvankatarajan et al. провели опрос, в котором определили эффективность применения адьювантов в обезболивании пациентов. Исследовались анальгетические эффекты *парацетамола, парекоксиба, дексаметазона, кетамина, лидокаина и магния, альфа-2-агонистов, габапентиноидов и бета-блокаторов.*

В ходе исследования было выявлено, что **парацетамол** является наиболее часто используемым средством (72%). Это эффективный, хорошо переносимый анальгетик при лечении острой боли, обладающий опиоидсберегающим действием. Недавний Кокрановский обзор подтвердил безопасность и клиническую применимость парацетамола в качестве препарата для лечения

послеоперационной боли. Тем не менее, он не смог выявить клинически значимого снижения побочных эффектов, вызванных опиоидами.

**Парекоксиб** – внутривенный селективный ингибитор ЦОГ-2, часто применяется в послеоперационном периоде. Однако, он имеет ряд побочных эффектов, что и ограничивает его применение. **Дексаметазон** оказывал слабое клинически незначимое обезболивающее и опиоидсберегающее действие. Однако, дексаметазон эффективно снижал побочные эффекты опиоидов, в частности, тошноту и рвоту. Следовательно, оправдано его применение в сочетании с опиоидами, особенно при лечении болевого синдрома у онкологических больных. В лечении послеоперационной боли хорошо зарекомендовал себя **кетамин**, обладающий действием.

Перспективным в лечении послеоперационной боли является в/в применение **лидокаина**. Лидокаин внутривенно оказывает опиоидсберегающее действие и снижает интенсивность боли вместе с уменьшением побочных эффектов опиоидов (тошнота, рвота и илеус). Особенно эффективно применение лидокаина в периоперационном периоде в абдоминальной хирургии. Авторы исследования сообщают, что, несмотря на явные преимущества применения лидокаина, его использование ограничено недостаточным опытом, однако является перспективным и требует внедрения в повседневную практику.

Ещё одним перспективным, но редко применяемым адьювантом для лечения послеоперационной боли является **магний**. Он улучшает анальгезию и обладает опиоидсберегающим эффектом при использовании в качестве дополнения к опиоидам. В литературе не выявлено серьезных побочных эффектов, в которых изучалась роль магния в качестве интраоперационного использования, что требует дополнительного исследования.

**Системные альфа-2-агонисты** редко использовались для лечения боли, причем побочные эффекты были основным сдерживающим фактором при использовании клонидина. Есть некоторые свидетельства того, что их периоперационное использование может улучшить анальгезию, уменьшить потребление опиоидов и уменьшить тошноту, не влияя на время выздоровления. В данном исследовании говорится о нечастом применении данной группы препаратов, однако, на практике это не совсем так. Хотя клонидин и не получил широкого применения в качестве адьюванта для послеоперационного обезболивания, перспективным является применение дексмедетомидина, который всё чаще применяется в повседневной практике.

---

В данном исследовании сообщается, что менее 50% опрошенных применяли **габапентиноиды** для послеоперационного обезболивания. До конца нет четкого мнения, обладает ли данная группа препаратов опиодсберегающим действием. Однако, абсолютно точно, габапентиноиды имеют ряд побочных эффектов, с чем, вероятнее всего, и связано их ограниченное применение. В качестве адьювантов к опиодам они вызывают головокружение, тошноту, рвоту, угнетение сознания и дыхания. Учитывая всё это, вопрос о применении габапентиноидов в качестве адьювантов для лечения послеоперационной боли остается дискуссионным и требует дальнейших исследований.

Ещё одной, скорее экспериментальной группой препаратов, описанной в данном исследовании, являются **бета-блокаторы**, в частности, препарат **Эсмолол**. Недавние систематические обзоры показали, что Эсмолол сохраняет эффект опиоидов в дополнение к снижению интенсивности боли. Однако, данные о применении этого препарата достаточно неопределенные, что требует дальнейшего изучения.

Данное исследование демонстрирует, что вопрос о снижении дозы опиоидов в периоперационном периоде представляет собой огромную проблему. Несмотря на имеющееся множество адьювантов опиоидов, не всё так однозначно. Применение некоторых препаратов на данный момент носит экспериментальный характер и имеет недоказанную эффективность, что требует дополнительных исследований. Безусловно, подбор препаратов для лечения боли должен учитывать все «за» и «против», и носить исключительно индивидуальный характер.

### **Местные анестетики**

Лидокаин является амидным местным анестетиком и антиаритмическим агентом класса 1b, впервые синтезированным в 1942 году, который после одобрения для использования человеком был выпущен в 1948 году в Швеции. Первые наблюдения послеоперационного анальгетического эффекта периоперационной внутривенной инфузии лидокаина (ВИЛ) были впервые опубликованы в 1951 году; впоследствии последовало много более восторженных сообщений. Послеоперационные формальные клинические оценки в периоперационном периоде были проведены в конце 1950-х годов, когда было показано, что ВИЛ имеет послеоперационный анальгетический эффект без риска угнетения дыхания, снижения частоты возникновения послеоперационной тошноты и рвоты (PONV), и помощь пациентам в быстром течении послеоперационного восстановления. ВИЛ также усиливал глубину анестезии и приводил к лучшей переносимости эндотрахеальной интубации у женщин, перенесших внутрибрюшинные тазовые процедуры под тиопентал / закись азота / -сукцинилхолиновой анестезией. Эффекты лидокаина показаны на рис.4.7.

Со времени предварительных отчетов по этой теме было опубликовано более 2000 статей, которые внесли огромный вклад в наше понимание лидокаина. Между тем, разработка новых внутривенных и ингаляционных анестетиков с лучшим фармакологическим эффектом и переносимостью у пациентов отодвинула применение лидокаина в общих периоперационных протоколах. С появлением концепции «дневной хирургии» и высокими ожиданиями от программ «Улучшенное восстановление после операции» (ERAS), ВИЛ может сыграть ключевую роль. Например, исследования с умеренным качеством доказательств показывают, что у пациентов, перенесших абдоминальную хирургию и получающих инфузию ВИЛ, могут быть более низкие относительные болевые показатели, меньше послеоперационных анальгетических требований, более низкая частота тошноты и более быстрое восстановление функции кишечника.

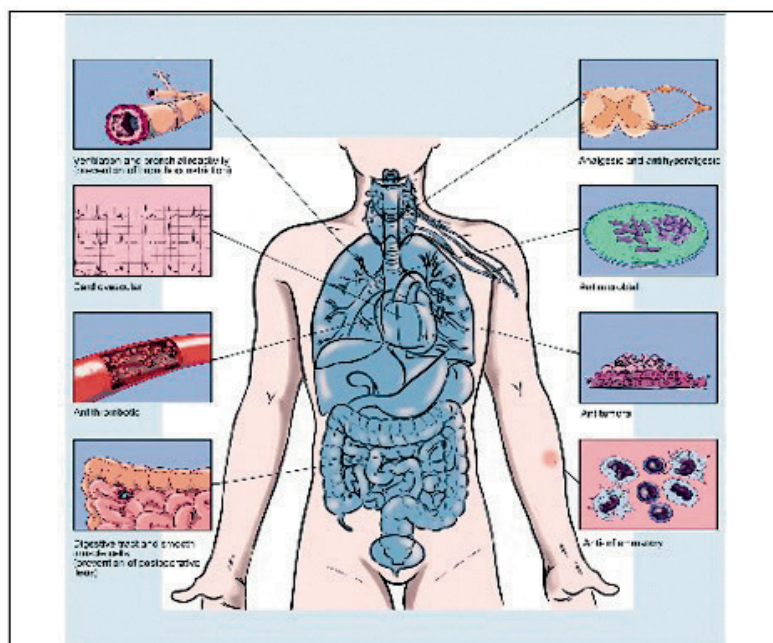


Рис. 4.7 Эффекты лидокаина

Одновременно из-за его анальгетических свойств можно ожидать, что ВИЛ приведет к снижению побочных эффектов, связанных с опиатами, которые могут препятствовать процессу послеоперационного восстановления. Наконец, инфузия лидокаина - это метод, который может помочь в дальнейшем развитии «безопиатной анестезии», хотя ее относительный вклад еще предстоит изучить.

Основные клинические свойства ВИЛ:

- лидокаин действует в основном как блокатор открытых инактивированных натриевых каналов, управляемых напряжением;
- лидокаин обладает дополнительными молекулярными свойствами

---

- он может блокировать внутренние каналы калия в кардиомиоцитах, а также взаимодействовать с рецепторами ацетилхолина и 5-гидрокситриптамина (5НТ-3). Молекулярный эффект зависит от концентрации;

- низкие дозы лидокаина ингибируют глицин-эргическую систему, некоторые калиевые каналы и Gαq-связанные белковые рецепторы;

- более высокие концентрации лидокаина блокируют калиевые и кальциевые каналы, а также рецептор N-метил-d-аспартата (NMDA).

Обезболивающий эффект лидокаина, обусловлен системным действием как на периферическую, так и на центральную нервную систему. Kawamata et al. показали, что лечение лидокаином до хирургического разреза уменьшало чрезмерную болезненность от поврежденных периферических нервов, как следствие, подавляя образование и вторичную гипералгезию через комбинацию периферических и центральных механизмов. Также было показано, что ВИЛ подавляет болевую сенсibilизацию, вызванную инфузией ремифентанила.

Механизм действия системного лидокаина для предотвращения острой боли в периоперационном периоде до сих пор полностью не изучен и вряд ли будет основан исключительно на известном действии блокады натриевых каналов. Как упоминалось выше, лидокаин ингибирует глицинергическую систему, некоторые калиевые и кальциевые каналы, Gαq-связанные белковые рецепторы и NMDA-рецепторы. Серотониновые рецепторы также участвуют, потому что 5-НТЗ антагонист ондансетрон ингибирует сенсорный блок, индуцированный интратекальным лидокаином. Кроме того, ВИЛ может даже действовать напрямую через стимуляцию опиатных рецепторов. Было продемонстрировано, что в соответствии со своим местным анестезирующим действием парентеральный лидокаин способен непосредственно снижать возбудимость и проводимость немиелинизированных C-волокон после различных болезненных стимуляций. Кроме того, ВИЛ способен подавлять полисинаптические рефлекс в спинном роге позвоночника. Центральные антиноцицептивные эффекты, продуцируемые системно вводимым лидокаином, опосредованы действием на мускариновые и никотиновые рецепторы, которые, следовательно, увеличивают внутриспинальное высвобождение ацетилхолина, которое, как ранее было известно, усиливает тормозящий путь нисходящей боли. Кроме того, ингибирование NMDA-рецептора, по-видимому, является основным триггером антигипералгезических эффектов. Снижение прямой или синаптически управляемой NMDA и опосредованной нейрокинином рецепторной постсинаптической деполяризации хорошо продемонстрировано. Противовоспалительные свойства лидокаина хорошо описаны.

Лидокаин, как и другие амидные местные анестетики, ингибирует активацию лейкоцитов и адгезию к месту повреждения как на моделях *in vitro*, так и *in vivo*. Лидокаин защищает клетки от воспаления, блокируя праймирование нейтрофилов и, следовательно, ингибируя высвобождение супероксидных анионов и интерлейкина-1В. С клинической точки зрения противовоспалительный эффект лидокаина был подчеркнут в нескольких ситуациях. Хотя исследования на людях, документирующие противовоспалительные эффекты лидокаина, недостаточны, некоторые клинические исследования показали, что периоперационное введение лидокаина было значительно связано с ослаблением индуцированного хирургическим путем выделения про-воспалительных цитокинов, например, IL-6 и IL-8, и / или снижением уровня С-реактивного белка. Местные анестетики в целом значительно ингибируют агрегацию тромбоцитов. Среди различных местных анестетиков, лидокаин был наиболее эффективным, антиагрегирующим тромбоциты, средством и имел более длительное время контакта и концентрацию, что соответствует более сильному действию.

### 4.3. Препараты для общей анестезии и «второй мозг» (ЖКТ)

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) является еще одной важной проблемой, как причина заболеваемости и смертности у пациентов на ИВЛ, и отвечает за 24 - 47% инфекций, полученных в ОИТ. Несмотря на множество существующих стратегий профилактики ВАП, результаты были разочаровывающими. В настоящее время большое количество исследований сосредоточено на применении пробиотиков для профилактики ВАП. Однако, несмотря на оптимистические результаты, некоторые считают, что растущий интерес к микробиоте породил объясняемую «шумиху» для понимания сущности явления. Следовательно, ключевые вопросы требуют ответов: работает ли оно? А если да, то каков механизм? И самое главное, безопасно ли это? Это работает? За последние годы было опубликовано несколько клинических испытаний и мета-анализ, посвященных пробиотикам и критическим заболеваниям, и прежде всего ВАП. Кокрейновское исследование пробиотической терапии для ВАП показало снижение заболеваемости, хотя данные были низкого качества. Совсем недавно, Shimizu et al. оценивали способность синбиотиков (то есть пребиотиков плюс пробиотиков) уменьшать осложнения при ВАП и модулировать микробиоту кишечника. К сожалению, по-видимому, более низкая частота ВАП не привела к более

---

низкому использованию антибиотиков, различиям в бактериемии, длительности искусственной вентиляции легких, или смертности. Безусловным является то, что роль кишечника, как мотора любого неотложного состояния уже не оспаривается. Прошло более 100 лет с тех пор, как Мечников впервые выдвинул гипотезу о том, что большое потребление йогурта бельгийскими крестьянами может как-то объяснять их замечательное здоровье и долголетие. Сегодня пробиотики - это крупный бизнес, объем продаж которого по всему миру превышает 30 миллиардов долларов. Потенциальный вклад двусторонней связи между кишечником и мозгом для здоровья человека был доказан на связи между ЖКТ и расстройствами настроения и поведения. Новые данные свидетельствуют о том, что Ось «микробиота-кишечник-мозг» играет важную роль в когнитивной дисфункции. Истощение в кишечнике микробного сообщества (дисбактериоз) в результате сочетания многих антибиотиков в течение длительного времени может ухудшить когнитивные функции. Некоторые антибиотики, такие как миноциклин, обладают противовоспалительным эффектом. Нейровоспаление является ведущим патологическим процессом для развития ПОКД. Микробиота играет важную роль в нормальном развитии мозга. Изменения микробиоты с возрастом может способствовать старению клеток мозга, включая обучение и снижение памяти. Когнитивная дисфункция у лиц пожилого возраста также связана с составом микрофлоры кишечника. Разница в микробиоте была найдена между здоровыми людьми и пациентами с нейродегенеративными заболеваниями, депрессией и аутизмом. Результаты показывают, что системное использование цефалоспоринов, ампициллина, бацитрацина, меропенема, неомицина, и ванкомицина в течение 11 дней для уменьшения хирургической инфекции, вызывает острые изменения в микробиоте кишечника, воспалительные реакции в кишечнике и мозге, а также дисфункцию обучения и памяти. Исследования также предполагают, что даже рутинное системное использование одного антибиотика нарушает микробиоту кишечника, что может привести к воспалительной реакции кишечника и когнитивной дисфункции.

Нейровоспаление - это реакция центральной нервной системы на события, которые нарушают гомеостаз тканей и являются общим знаменателем практически при всех критических состояниях. Активация микроглии, главных иммунных эффекторных клеток головного мозга, способствует повреждению нейронов путем высвобождения нейротоксичных продуктов.



### 4.3.1. Препараты для общей анестезии, стресс, критические состояние и ЖКТ

В течение последнего десятилетия понимание метаболических изменений, связанных с критическими заболеваниями, развивалось после достижений, основанных на новых открытиях и клинических данных проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

**Почти 100 лет назад Дэвид Катбертсон и Фрэнсис Мур описали трехфазную модель метаболического ответа на острое заболевание: ранняя острая фаза, характеризующаяся нестабильностью, устойчивостью к анаболическим стимулам и сниженным метаболизмом, сопровождается катаболической фазой в реанимации и пост-реанимационном периоде и, наконец, восстановление, анаболическая фаза.** Многие из принципов, лежащих в основе этой модели, остаются верными. Метаболомика, идентификация и количественная оценка метаболитов в биологической системе, является многообещающим средством для характеристики пациентов по их метаболическому профилю, выявления клинических предикторов риска, стратификации тяжести заболевания, улучшения понимания механизма заболевания и изучения реакции на лечение или вмешательство. Метаболомика в основном фокусируется на конечных продуктах метаболизма, которые можно измерить на уровне органов или чаще в крови. Критическое заболевание представляет собой совокупность синдромов разных причин с отсутствием четко определенной диагностики - это усложняет метаболическую характеристику. Более фундаментально, можно сказать, что даже самые сложные исследования не смогут отличить адаптивные метаболические реакции на критическое состояние от реакций, которые способствуют постоянному катаболизму. Клеточный метаболизм во время стресса изменяется, чтобы способствовать доставке энергии и основных метаболических веществ в жизненно важные органы, а не в жир и мышцы, чтобы повысить шансы на выживание. Нейроэндокринный ответ на критическое заболевание характеризуется повышенным глюконеогенезом, гликогенолизом и сопутствующей резистентностью к инсулину, что может способствовать гипергликемии при тяжелых заболеваниях. Критическое состояние резко увеличивает окислительный стресс, приводя к повреждению ДНК в дополнение к окислению липидов и белков. Последующий ответ на повреждение ДНК регулируется дифференциальным фосфорилированием и убиквитинированием. Тяжелая критическая митохондриальная дисфункция, связанная с болезнью, приводит к

истощению АТФ, что, как предполагается, способствует дисфункции органов.

Дисфункция кишечника возникает в результате острого повреждения желудочно-кишечного тракта в ответ на критическое состояние и часто ассоциируется с нарушением эффективной доставки энтеральных питательных веществ. Дисфункция кишечника у тяжелобольных включает в себя: нарушение моторики кишечника, непереносимость питания, снижение всасывания питательных микроэлементов в тонкой кишке и изменение дефекации, что приводит к запорам или диарее. Расстройство кишечника (нарушение опорожнения желудка, нарушенная сократимость кишечника) часто встречается у пациентов в критическом состоянии и усугубляется синдромом внутрибрюшной гипертензии / компартамента, искусственной вентиляцией под давлением, высокими дозами катехоламинов, внутривенными наркотиками и перегрузкой жидкостью (Рис.4.8)

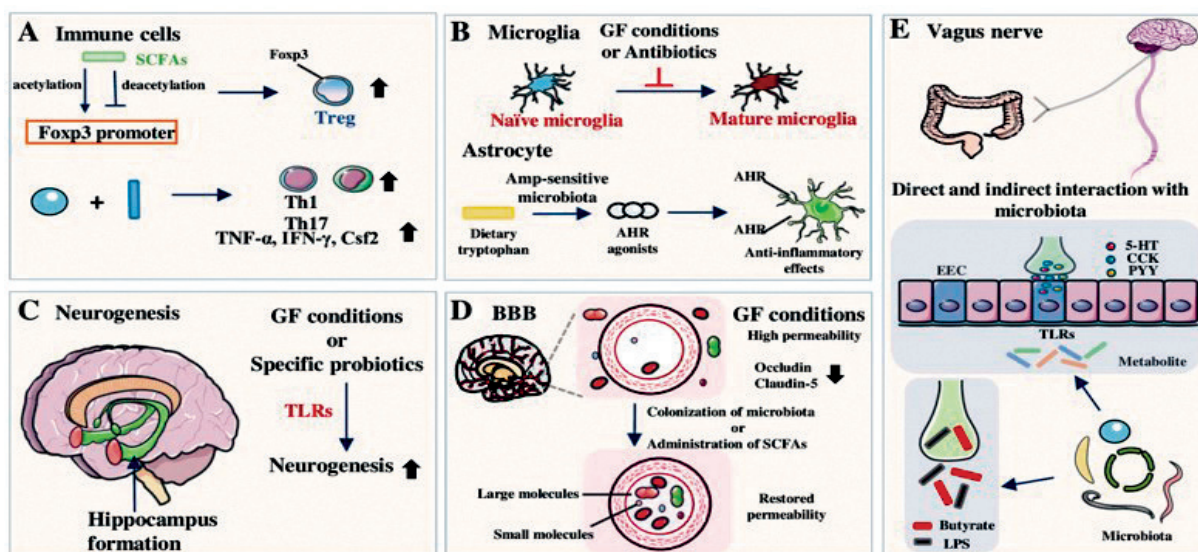


Рис. 4.8. Стресс и поражение кишечника

Проблемы с желудочно-кишечным трактом у больных в критическом состоянии являются общими и связаны с неблагоприятными исходами. Гастро-интестинальный тракт считается критически важным для развития полиорганной недостаточности, связанной с бактериальной транслокацией в отделении интенсивной терапии (ОИТ), поэтому раннее энтеральное питание является необходимым. С другой стороны, отдельного внимания заслуживают данные о связи энтерального кормления с развитием пневмонии у пациентов на ИВЛ. Ранее кормление можно начинать, как только подтверждена перистальтика. В настоящее время,

однако, раннее энтеральное питание в течение 48 ч после поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ) может быть начато безопасно даже без подтверждения этих признаков. Более того, в руководствах предписывается, что решение о начале энтерального питания не должно основываться на подтверждении перистальтики желудочно-кишечного тракта.

*Прокинети́ческие лекарства или антагонисты наркотических препаратов, для повышения перистальтики.*

Показано, что применение прокинети́ческих препаратов, таких как метоклопрамид или эритромицин, улучшает опорожнение желудка и кишечную непереносимость.

**Наркотические анальгетики могут подавлять желудочно-кишечную перистальтику.** Введение налоксона через зонд или внутривенно для антагонизации этого неблагоприятного эффекта может снизить частоту пневмонии и увеличить объем энтерального питания. По идее, антагонисты наркотических препаратов (налоксон) могут уменьшить риск рефлюкса. Однако эти препараты, как было показано, не улучшают исходы, включая смертность, продолжительность искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии.

Таким образом, становится понятно, что проблема анальгоседации «обрастает» новыми проблемами и нерешенными вопросами, теперь уже связанными с кормлением и усвоением питания. Если вопрос с наркотическими анальгетиками становится понятным – «используйте меньше опиоидов», то вопрос с седацией остается открытым.

*С этой точки зрения интересными и перспективными являются данные о центральном влиянии препаратов для седации на стимуляцию аппетита и, соответственно перистальтики.*

Сигнальные системы нейропептидов гипоталамуса играют важную роль в контроле потребления пищи и расходе энергии в организме млекопитающих. Эти системы включают в себя две взаимосвязанных популяции нейронов, расположенных в дугообразных ядрах (АРК), одна из них производит стимулирующий аппетит нейропептид Y (NPY), а другая - анорексигенный пептид -  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон, продукт Pro-opiomelanocortin (POMC).

В некоторых исследованиях выявлено, что анестезирующие препараты модулируют аппетит. Пропофол, мидазолам и фенобарбитал были показаны, как увеличивающие потребление пищи, в то время как введение изофлурана уменьшало чувство голода, по сравнению с пропофолом.

**Бензодиазепины**, к которым принадлежит мидазолам, это препараты, с анксиолитическим и седативным эффектами, которые стимулируют аппетит у человека независимо от анксиолитического эффекта.

---

Они оказывают свое действие через потенцирование активности  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа рецептор ГАМКВР, который, как известно, регулирует пищевое поведение. Действительно, Stratford et al. показали, что повышение уровня ГАМКАР индуцирует стимуляцию аппетита. Кроме того, было продемонстрировано, что введение флумазенила, специфического антагониста бензодиазепиновых сайтов на ГАМКАР, устраняет гиперфагию в ответ на введение мидазолама.

**Пропофол** оказывает седативное действие за счет стимуляции ГАМКВР. Кроме того, также было показано, что пропофол стимулирует аппетит и чувство голода в послеоперационном восстановительном периоде в организме человека. Можно предположить, что орексигенное действие пропофола может быть связано с ингибированием гипоталамического анорексического пути РОМС.

**Тиопентал натрия** также оказывает седативное действие через ГАМКВР. Тиопентал, как известно, вызывает увеличение потребления пищи, но в меньшей степени, чем бензодиазепины. Эти эффекты могут быть связаны со стимуляцией пути NPY.

Таким образом, данные показывают, что препараты, используемые во время анестезии, оказывают изменения в пищевом поведении, и этот эффект связан с модуляцией двух взаимосвязанных популяций нейронов (РОМС и NPY) в гипоталамической дуге. Одной из гипотез, которая могла бы объяснить эти наблюдения, была бы прямая гипоталамическая стимуляция препаратами для анестезии. Таким образом, согласно используемому анестетику, тиопентал натрия вызывает непосредственную стимуляцию NPY (стимуляция аппетита напрямую), пропофол - угнетение цепи РОМС (обратная стимуляция аппетита) или мидазолам – воздействие на обе дуги гипоталамуса (сложная стимуляция).

Исходя из того, что анестезия в хирургическом контексте, не ограничивается использованием одного анестетика, а является мультимодальной, и оказывает сложные и комбинированные эффекты на многие физиологические переменные, и, в том числе, вероятно, на пищевое поведение. Кроме того, хирургический стресс и боль определены как факторы, изменяющие индивидуально чувства голода. Таким образом, в ранговости препаратов первое место занимает мидазолам, затем пропофол и тиопентал натрия.

#### **4.4. Принципы возможного сочетания препаратов для общей анестезии**

Известно, что хирургическое вмешательство вызывает воспалительную реакцию, величина которой зависит от типа операции и степени

---

повреждения ткани. Эта послеоперационная воспалительная реакция сопровождается депрессией клеточного иммунитета, что, в свою очередь, предрасполагает пациентов к послеоперационным инфекциям и сепсису. Кроме того, иммуносупрессия также вызывается летучими анестетиками. Влияние анестетиков на воспалительные цитокиновые профили ранее было определено в основном у хирургических больных или пациентов с критическими заболеваниями, когда иммунологический статус неизбежно был изменен из-за хирургического вмешательства, совместного лечения и / или основного заболевания. Кроме того, поскольку почти все исследования воздействия анестетиков на иммунологические реакции проводились в клинических условиях, пациенты получали различные комбинации и концентрации других препаратов, таких как опиоиды, которые также влияют на гуморальный и клеточный иммунологические ответы. Учитывая влияние нескольких смешивающихся факторов и широкий методологический разброс между исследованиями, неудивительно, что были получены противоречивые результаты. Неповрежденная и здоровая иммунная система по умолчанию необходима в борьбе с болезнями и инфекциями. Острый эпизод сепсиса характеризуется обширным выбросом цитокинов и других медиаторов, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа, приводящего к повреждению органов или даже смерти. Теоретически, ослабление этого иммунного ответа может быть полезным на ранних стадиях сепсиса, чтобы избежать повреждения органов и неблагоприятного исхода. Дексмететомидин и пропофол влияют на уровни нескольких воспалительных цитокинов. Цитокины являются хемоатрактивными веществами, которые в первую очередь регулируют миграцию периферических иммунных клеток. Баланс Th1/Th2 может указывать на состояние и готовность иммунной системы реагировать на патогены. Однако не обнаружено значительных изменений в соотношении Th1/Th2 ни с одним из препаратов. В клинических ситуациях, когда иммунная система уже модифицирована хирургическим вмешательством или основным заболеванием, таким как сепсис или рак, невозможно определить иммунологические эффекты, вызванные исключительно анестезирующим средством.

Таким образом, оценку эффективности, безопасности и полезности анальгоседации, актуально проводить с точки зрения оценки влияния препаратов для анальгоседации на иммунную и стрессовую системы пациентов, с учетом индивидуальных изменений, характерных для того или иного критического состояния и индивидуального ответа пациента. Исходя из имеющихся литературных данных, наиболее предпочтительным для пациентов является дексмететомидин, действие которого представлено на Рис. 4.9.

Однако, исходя из рекомендаций официальной фармакопеи и рекомендаций – препарат дексмететомидин, пока, не рекомендован для использования в протоколах общего обезболивания. Исходя из этого, при наличии показаний, возможно его использование в качестве адьюванта в премедикации и/или в конце операции. Исходя из иммунного статуса пациентов (исходно повышенный уровень ФНО, ИЛ 2 и СРБ) данный седативный препарат будет показан 75-90% пациентов. Суммарное действие местных анестетиков показано на Рис. 4.10. Наиболее удачным, возможно, будет сочетание дексмететомидина с опиоидными анальгетиками, за счет умеренной стимуляции ими ИЛ 1 и ИЛ 6, и снижения дексмететомидином уровня ФНО (Рис. 4.11).

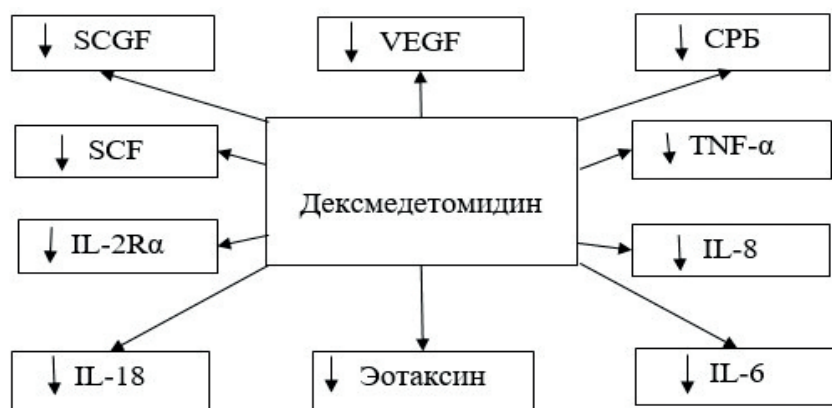


Рис.4.9. Суммарное действие дексмететомидина

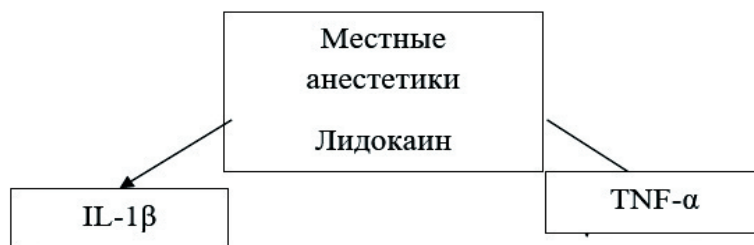


Рис. 4.10. Суммарное действие местных анестетиков



Рис.4 11. Суммарное действие наркотических анальгетиков

**Пропофол**, как наиболее применяемый и управляемый препарат, является, вероятно, также удачным седативным препаратом выбора, учитывая его про- и противовоспалительные способности (Рис. 4.12). Ограничением будут являться до 25% пациентов с нестабильной гемодинамикой, ограничение по длительности применения пропофола до 3-х суток (особенно для пациентов, которые находились на постоянных режимах седации в ОИТ, в связи с возможностью развития PRIS) и ограничение по дозе – не более 2 мг/кг/час. Учитывая исходный иммунный статус пациентов, пропофол абсолютно показан 40%

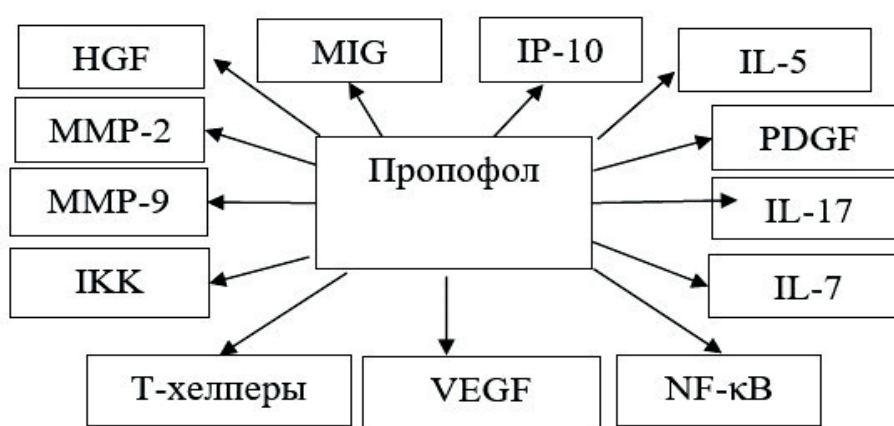


Рис.4.12. Суммарное действие пропофола

пациентов (сниженный уровень Т-хелперов), показан до 95% пациентов с нормальным или сниженным уровнем ИЛ1. Учитывая отсутствие доказанного действия на уровень ФНО и СРБ, возможно, удачным будет сочетание как с альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.), так и с наркотическими анальгетиками. Тиопентал натрия, в отличие от пропофола, обладает выраженным иммунодепрессивным действием (Рис. 4.13).



Рис. 4. 13. Суммарное действие тиопентала натрия

Исходя из исходного иммунного статуса, тиопентал натрия может быть показан от 20 до 50% пациентов с недостаточностью В-системы лимфоцитов. Исходя из суммации воздействия, удачным может быть сочетание тиопентала натрия с наркотическими анальгетиками и неудачным – с альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.). По данным влияния на функцию эпифиза, возможно кратковременное применение в альтернирующем режиме с пропофолом (тиопентал натрия в ночное время, пропофол – в дневное).

**Мидазолам.** По данным литературного обзора, мидазолам, как представитель короткодействующих бензодиазепинов, для категории пациентов с травмой, возможно, также является препаратом выбора. Исходя из данных пациентов, абсолютно противопоказан у 5% пациентов с выявленной гиперстрессовой реакцией. Учитывая влияние на циркадные ритмы, показанием для применения будет являться ночное время. Действие мидазолама представлено на Рис. 4.14.

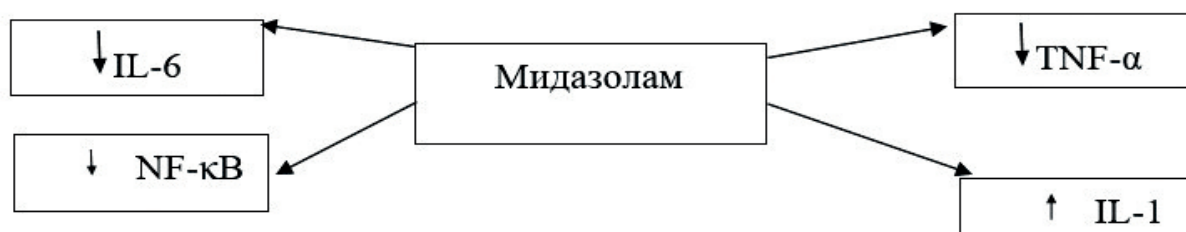


Рис. 4.14. Суммарное действие мидазолама

Удачным сочетанием будет применение препарата с альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, кетамин, местные анестетики и др.), благодаря уравнивающему воздействию на иммунную систему. Зафиксированные отрицательные явления мидазолама, из-за которых он объявлен «величайшим преступником», возможно, проявляются при сочетанном применении с наркотическими анальгетиками.

**Кетамин** – внутривенный анестетик, переживающий «второе рождение», благодаря доказанному нейропротективному, противовоспалительному и антигипоксическому действию. Важным указанием является редукция дозы до 0,2-0,5 мг/кг, при которых не проявляются отрицательные эффекты кетамина в виде галлюцинаторно-бредового синдрома и повышения ВЧД. Его применение при выраженном воспалительном/септическом состоянии является рациональным. Удачным может являться сочетание с альтернативным обезболиванием (ненаркотические анальгетики, НПВС, местные анестетики и др.), благодаря чему суммируется иммуномодулирующее и



гемодинамическое воздействие. Действие кетамина показано на Рис. 4.15.



Рис.4.15. Суммарное действие кетамина

## Цитированная литература

1. Багаев В.Г. Сравнительная оценка седации и анальгезии при анестезии ксенотомом и севофлураном у детей [Текст] / В.Г. Багаев, В.Г. Амчеславский, М.Ю. Давыдов // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С. 19.
2. Баландин В.В. Первый опыт безопиоидной анестезии/анальгезии и седации на основе дексмедетомидина при онкологических операциях на голове и шее у пациентов с «трудными» дыхательными путями [Текст] / В.В. Баландин, Е.С. Горобец // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – №5. – С.13-15.
3. Бунятян А.А. Анестезиология, Национальное руководство [Текст] / А.А. Бунятян, В.М. Мизиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа». - 2006. – 1100 с.
4. Виноградов В. Л. Протокол общей анестезии на основе пропофола при операциях у тяжелообожженных III-IV класса ASA [Текст] / В.Л. Виноградов, И.Ю. Ларионов, В.Г. Дулуб // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 3.– С. 44-48.
5. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс [Текст] / М. М. Горн, У. И. Хейтц, П. Л. Сверинген. – Санкт-Петербург: Невский диалект, 1999. – 320 с.
6. Гвак Г.В. Стресс-лимитирующие системы и улучшение качества и безопасности антиноцицептивной защиты у детей при хирургической агрессии [Текст] / Г.В. Гвак // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 65 – 66.
7. Гологорский В.А. О проблеме адекватности анестезии [Текст] / В.А. Гологорский, Т.Ф. Гриненко, Л.Д. Макарова // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – № 2. – С. 3-6.
8. Еременко А.А. Сравнение дексмедетомидина и пропофола при внутривенной седации в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов [Текст] / А.А. Еременко, Е.В. Чернова // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №2. – С.37-40.
9. Исследование концентрации серотонина и мелатонина в дневное и ночное время при проведении седативной терапии у пациентов отделения интенсивной терапии / А.Н. Колесников [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т.4, №1. – С.66-76.
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. – 40 с.

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. Кондратьев А.Н. Седация с сохранением сознания при диагностических и лечебных процедурах [Текст] / А.Н. Кондратьев, А.А. Никитин // Вестник интенсивной терапии. Приложение. – 1998. – С.14-18.
13. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика [Текст] / Ф.З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
14. Мустафаева, М.И. Теория и практика медикаментозной седации «кетололом» [Текст] / М.И. Мустафаева, В.М. Мизиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т.6, №5. – С.2-8.
15. Назаров И.П. Стресспротекторная и индивидуальная премедикация в анестезиологии [Текст] / И.П. Назаров, В.Т. Гололобов, И.Г. Инжутова. – Красноярск, 2000. – 290 с.
16. Неговский В.А. Вводная ингаляционная анестезия у больных с тиреотоксикозом [Текст] / В.А. Неговский, В.Н. Замятин // Научные тезисы Пленума Правления ФАР. – Геленджик, 2011. – С. 107.
17. Нейровегетативное торможение как компонент общей анестезии [Текст] // Дарбинян Т.М [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1983. – № 2. – С. 3-9.
18. Нейрофизиологические методы оценки адекватности общей анестезии: учебно-методическое пособие [Текст] / А.А. Бычков [и др.]. – Ростов-на-Дону, 2011. – 53 с.
19. Одновременная коррекция электролитного состава и кислотно-щелочного равновесия крови инфузией раствора ПлазмаЛит у критических больных [Текст] / В.Д. Слепушкин [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии: материалы научно-практической конференции. – Нальчик, 2010. – С.165.
20. Седативной терапии натрия оксибутиратом и реланиумом у детей в отделении реанимации [Текст] / И.Ф. Острейков [и др.] // Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в РФ: всероссийское совещание. – М., 2008. – С.33-34.
21. Слепушкин В.Д. Использование дипривана в анестезиологии и интенсивной терапии: методические рекомендации [Текст] / В.Д. Слепушкин, С.В. Васильев, А.Б. Мулов. – Новокузнецк, 1995. – 9 с.
22. Слепушкин В.Д. Кратковременная седация больных в отделении интенсивной терапии: пропофол препарат выбора [Текст] / В.Д.

---

Слепушкин М.Г. Чеченин // Всероссийский Пленум правления общества и Федерации анестезиологов и реаниматологов: тезисы. – Омск, 1977. – С.207.

23. Смит Й. Тотальная внутривенная анестезия [Текст] / Й. Смит, П. Уайт; пер. с англ. – М.: Бином, 2006. – 176 с.

24. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation [Text] / K. Dere [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol.27, №7. – P.648-652.

25. A comparison of multimodal analgesic approaches in institutional enhanced recovery after surgery protocols for colorectal surgery: pharmacological agents [Text] / E.M. Helander [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2017. – Vol. 27. – P.903-908.

26. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain [Text] / B. Doleman [et al.] // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70. – P.1186-1204.

27. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia [Text] / K. Laskowski [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2011. Vol. 58. – P. 911-923.

28. Abelson K.S. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats [Text] / K.S.Abelson, A.U. Höglund // Neurosci Lett. – 2002. – Vol.317. – P.93-96.

29. Abernethy D.R. Lidocaine disposition in obesity [Text] / D.R. Abernethy, D.J. Greenblatt // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 53. – P. 1183-1186.

30. Absalom A.R. Overview of Target Controlled Infusions and Total Intravenous Anaesthesia [Text] / A.R.Absalom, M.Struys. – Acadtmia Press, 2007. – 108 p.

31. Acute hypoxia during propofol-anesthesia, but not during sevoflurane-anesthesia, stimulates macro- and microcirculatory hemodynamics in dogs [Text] / L. Schwart [et al.] // European J.Anaesth. – 2012. – Vol.291, Suppl. – P.3.

32. An estimation for an appropriate end time for an intraoperative intravenous lidocaine infusion in bowel surgery: a comparative meta-analysis [Text] / J.S. Khan [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2016. – Vol. 28. – P. 95-104.

33. Analgesia administration, pain intensiviti, and patient satisfaction in cardiac surgical patients [Text] / D.A. Meehan [et al.] // Am.J.Crit.Care. – 1995. – Vol.4. – P.435-442.

34. Angiotensin II modulates VEGF-driven angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular

---

endothelium [Text] / J.Carbajo-Lozoya [et al.] // Cell Signal. – 2012. – Vol. 24, № 6. – P.1261-1269.

35. Antinociceptive effects of systemic lidocaine: involvement of the spinal glycinergic system [Text] / U. Muth-Selbach [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 613. – P. 68-73.

36. Antitumor effects of lidocaine on human breast cancer cells: an in vitro and in vivo experimental trial [Text] / T.N. Chamaraux-Tran [et al.] // Anticancer Res. – 2018. – Vol. 38/ – P.95-105.

37. Antiviral activity of local anaesthetic agents [Text] / D. De Amici, F. Ramaioli, P. Ceriana, E. Percivalle // J. Antimicrob. Chemother. – 1996. – Vol. 37.– P.635.

38. Arias H.R. Role of local anesthetics on both cholinergic and serotonergic ionotropic receptors [Text] / H.R.Arias // Neurosci. Biobehav. Rev. – 1999. – Vol.23. – P.817-843.

39. Arsyad A. Lidocaine relaxation in isolated rat aortic rings is enhanced by endothelial removal: possible role of Kv, KATP channels and A2a receptor crosstalk [Text] / A.Arsyad, G.P. Dobson // BMC Anesthesiol. – 2016. – Vol. 16. – P.121.

40. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers [Text] / P.S. Glass [et al.] // Anesthesiology. – 1997. – Vol.86. – P 836-847.

41. Blandszun G. Effect of perioperative systemicalpha2 agonists on postoperative morphine consumption and painintensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / G. Blandszun, C. Lysakowski, N. Elia // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116. – P. 1312-1322.

42. Boeckxstaens G.E. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus [Text] / G.E. Boeckxstaens, W.J. de Jonge // Gut. – 2009. – Vol. 58 – P. 1300-1311.

43. CATCH study investigators. Ropivacaine preperitoneal wound infusion for pain relief and prevention of incisional hyperalgesia after laparoscopic colorectal surgery [Text] / M. Beaussier [et al.] // Colorectal. Dis. – 2018. – Vol. 20. – P. 509-519.

44. Cellular localization of GABA receptor alpha subunit immunoreactivity in the rat hypothalamus: relationship with neurones containing orexigenic or anorexigenic peptides [Text] / M. Bäckberg, C. Ultenius, J-M. Fritschy, B. Meister // J. Neuroendocrinol. – 2004. – Vol. 16. – P. 589-604.

45. Central nervous system control of food intake [Text] / M.W. Schwartz [et al.] // Nature. – 2000. – Vol. 404. – P. 661-671.

46. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis [Text] / S. Hofer [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol.13. – R11.

- 
47. Chollet-Rivier, M. Anaesthesia for procedures in the intensive care unit [Text] / M. 48. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyricacid-positive interneurons [Text] / L. Vutskits, E. Gascon, E. Tassonyi, J.Z. Kiss // *Anesthesiology*. – 2005; – Vol.102, №5. – P. 970–976.
49. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication [Text] / E.E. Frohlich [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2016. – Vol. 56. – P.140-155.
50. Comparison of Small Dose Ketamine and Dexmedetomidine Infusion for Postoperative Analgesia in Spine Surgery—A Prospective Randomized Double-blind Placebo Controlled Study [Text] / N. Garg [et al.] // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 28, Issue 1. – P. 27-31.
51. Comparison of a loading dose of dexmedetomidine combined with propofol or sevoflurane for hemodynamic changes during anesthesia maintenance: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial [Text] / Yuan Han [et al.] // *BMC Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 18. – P.12.
52. Comparison of the effects of sevofluran and propofol anaesthesia on regional cerebral glucose metabolism in humans using positron emission tomography [Text] / J.-B. Jeong [et al.] // *J. Intern. Med. Res.* – 2006. – Vol.34, №4. – P.374-384.
53. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery [Text] / C.P. Kuo [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 97. – P.640-646.
54. Contamination of propofol infusions in the intensive care unit incidence and clinical significance [Text] / SAR Webb [et al.] // *Intensive Care*. – 1998. – Vol.26. – P.162-164.
55. Cook D.R. Paediatric anaesthesia pharmacology [Text] / D.R. Cook, P.J. Davis // *Paediatric Cardiac Anaesthesia*. – Norwalk, 1993. – P.119-150.
56. Cooper S.J. Benzodiazepine-induced hyperphagia in the nondeprived rat: comparisons with CL 218,872, zopiclone, tracazolate and Phenobarbital [Text] / S.J. Cooper, W.R. Moores // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1985. – Vol. 23. – P. 169-172.
57. Dagal A. Cerebral autoregulation and anaesthesia [Text] / A. Dagal, A.M. Lam // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol.22 (5). – P.547-552.
58. De Clive-Lowe, S.G. Intravenous lignocaine anaesthesia [Text] / S.G. De Clive-Lowe, J. Desmond, J. North // *Anaesthesia*. – 1958. – Vol. 13, № 2. – P.138-146.
59. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction [Text]

- 
- / J. Steinmetz [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol.54, №2. – P.162-168.
60. Depth of consciousness by nonanaesthesiologist in a childrens hospital [Text] / D. Motas [et al.] // *Paediatr. Anaesth.* – 2004. – Vol.14. – P.256-260.
61. Dexmedetomidin Pharmacodynamics. Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexdedetomidin and remifentanil in healthy volunteers [Text] / L.I. Cortinez Cohen [et al.] // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol.101. – P.1077-1083.
62. Dexmedetomidin vs midozalam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation [Text] / S.M. Jakob [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol.307, № 11. – P.1151-1160.
63. Dexmedetomidine and Propofol in Critically Ill ICU Patients Pose Hemodynamic Risks [Electronic resource]/ A. West [et al.] // *Clinical Anesthesiology.* – 2016. – Access mode:<https://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles/Article/05-16/Dexmedetomidine-and-Propofol-in-Critically-Ill-ICU-Patients-Pose-Hemodynamic-Risks> / [Electronic resource]/ A. West [et al.] // *Clinical Anesthesiology.* – 2016. – Access mode:<https://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles/Article/05-16/Dexmedetomidine-and-Propofol-in-Critically-Ill-ICU-Patients-Pose-Hemodynamic-Risks> / 36140.
64. Dexmedetomidine and sufentanil combination versus sufentanil alone forpostoperative intravenous patientcontrolled analgesia: a systematic reviewand meta-analysis of randomizedcontrolled trials BMC [Text] / M. Feng [et al.] // *Anesthesiology.* – 2019. – Vol.19. – P.81.
65. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery [Text] / J.R. Maldonado [et al.] // *Psychosomatics.* – 2009. – Vol. 5. – P.206-217. doi: 10.1176/appi.psy.50.3.206.
66. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway [Text] / H. Xiang, B. Hu, Z. Li, J. Li // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 37. – P.1763-1770.
67. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Flükiger [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2018. – Vol. 8, №1. – P.92.
68. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [Electronic resource]/ Y.Wu [et al.] // *Mediat Inflamm.* – 2013. Vol.2013. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690665>.
69. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers [Text] / H.Lavon [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol.120. – P.188-196.
70. Dexmedetomidine versus Propofol sedation reduces delirium

---

after cardiac surgery: a randomized controlled trial [Text] / G. Djaiani [et al.] // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol.124. – P.362-368. doi: 10.1097/ALN.0000000000000951.

71. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial [Text] / R.R. Riker [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301. – P. 489-499.

72. Differential effects of propofol and isoflurane on the activation of T-helper cells in lung cancer patients [Text] / X.F.Ren, W.Z.Li, F.Y.Meng, C.F. Lin // *Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 65. – P.478-482.

73. Dunn, L.K. Perioperative use of intravenous lidocaine / L.K.Dunn, M.E. Durieux *Anesthesiology*. – 2017. – Vol.126. – P. 729-737.

74. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood [Text] / B. Larsen [et al.] // *Anesthesiology*. – 1998. – Vol. 89. – P.1218-1227.

75. Effects of dexmedetomidine on CD42a(+)/CD14(+), HLADR(+)/CD14(+) and inflammatory cytokine levels in patients undergoing multilevel spinal fusion [Text] / H. Zhou [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg*. – 2017. – Vol.160. – P.54-58.

76. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- $\beta$  and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study [Text] / Tao Yan[et al.] // *BMC Anesthesiol*. – 2018. – Vol.18. – P.131.

77. GABA release from proopiomelanocortin neurons [Text] / S.T.Hentges [et al.] // *J. Neurosci*. – 2004. – Vol.24. – P.1578-1583.

78. GABAergic nature of hypothalamic leptin target neurones in the ventromedial arcuate nucleus [Text] / M.L. Ovesjö, M.Gamstedt, M.Collin, B.Meister // *J. Neuroendocrinol*. – 2001. – Vol.13. – P.505-516.

79. Gabapentin for post- operative pain management – a systematic review with meta- analyses and trial sequential analyses [Text] / M.L. Fabritius [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand*. – 2016. – Vol.60. – P.1188-1208.

80. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [Text] / S.A.McClave [et al.] // *JPEN J Parenter. Enteral. Nutr*. – 2016. – Vol.40. – P.159-211.

81. Health-related quality of life and post-traumatic stress disorder in survivors of adult respiratory distress syndrome [Text] / G. Schelling [et al.] // *Crit. Care Med*. – 1998. – Vol.26. – P.651-659.

82. Helmy S.A. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production [Text] / S.A.Helmy, M.A.Wahby, M.El-Nawaway // *Anaesthesia*.



---

– 1999. – Vol.54. – P.733-738

83. Helmy S.A. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients [Text] / S.A.Helmy, R.J. Al-Attiyah // *Anaesthesia*. – 2001. – Vol.56. – P.4-8.

84. Hemodynamic stability during ATP and midazolam – N2O balanced anaesthesia in surgical patients [Text] / Y. Kikuta [et al.] // *Abstr.10 World Congr. Anaesthesiol.* – Netherlands, 1992. – P. 397.

85. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results [Text] / M. Sofra [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol.32. – P.6.

86. Kim D.J. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery [Text] / D.J.Kim, R.Bengali, T.A.Anderson // *Korean J. Anesthesiol.* – 2017. – Vol.70. – P.652-653.

87. Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings [Text] / J.P.Cata [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol.37. – P.4727-4732.

88. Opioid-free analgesia in the era of enhanced recovery after surgery and the surgical home: implications for postoperative outcomes and population health [Text] / N.V.Kamdar [et al.] // *Anesth Analg.* – 2017. – Vol. 125, №4. – P.1089-1091.

89. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study [Text] / M.Bakan [et al.] // *Braz. J. Anesthesiol.* – 2015. – Vol.65. – P.191-199.

90. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase [Text] / E.Celerier [et al.] // *Anesthesiology*. – 2006. Vol.104, №3. – P.546-555.

91. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay [Text] / G.M.Oderda [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2007. – Vol.41. – P.400.

92. Park G.R. Flumaznil infusion or repeated doses (letter) [Text] / G.R.Park, A. Bodenham // *Anaesthesia*. – 1989. – Vol.44. – P.365.

93. 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.

94. Peart J.N. Exogenous activation of delta-and kappa-opioid receptors affords cardioprotection in isolated murine heart [Text] / J.N.Peart, G.J.Gross // *Basic Res. Cardiol.* – 2004. – Vol.99. – P.29-37.

95. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis [Text] / E. Albrecht [et al.] // *Anaesthesia*.

---

– 2013. – Vol.68. – P.79-90.

96. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / L.Vigneault [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2011. – Vol.58. – P.22-37.

97. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis [Text] / N.Eipe [et al.] // *Pain.* – 2015. – Vol.156. – P.1284-1300.

98. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y, serotonin, and catecholamines in patients under propofol or isoflurane anesthesia [Text] / E.Grouzmann [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2000. – Vol.78. – P.100-107.

99. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain [Text] / C.Young [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 146, №1. – P. 189–197.

100. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system [Text] / E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2007. – Vol.24 – P.213–224.

101. Preliminary evidence for an association between the composition of the gut microbiome and cognitive function in neurologically healthy older adults [Text] / L.Manderino [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2017. – Vol.23. – P.700-705.

102. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis [Text] / W.Manzanares [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol.19. – P.262.

103. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro-role of the NET1 gene[Text] / P.Ecimovic [et al.] // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol.34. – P.1321-1331.

104. Repeated and escalating preoperative subanesthetic doses of ketamine for postoperative pain control in patients undergoing tumor resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial [Text] / E. Rakhman [et al.] // *Clin. Ther.* – 2011. – Vol. 33. – P.863-873.

105. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis [Text] / M.Tasdogan, D. Memis, N. Sut, M. Yuksel // *J. Clin. Anesth.* – 2009. – Vol. 21. – P.394-400.

106. S()-ketamine up-regulates neuronal regeneration associated proteins following glutamate injury in cultured rat hippocampal neurons [Text] / S. Himmelseher, E. Pfenninger, E. Kochs, M. Auchter // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2000. – Vol. 12. – P.84-94.

107. Sanders, R.D. Sedation & immunomodulation [Text] / R.D.Sanders, T.Hussell, M.Maze // *Crit. Care Clin.* – 2009. – Vol. 25. – P. 551-570.

- 
108. Sherwood, E.R. Mechanisms of the inflammatory response [Text] / E.R.Sherwood, T.Toliver-Kinsky // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2004. – Vol. 18. – P.385-405.
109. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain [Electronic resource] / E.D. McNicol [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Is.23, № 5. – CD007126. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27213715>.
110. Sleigh, J.W. Mechanisms of General Anesthesia [Text] / J.W. Sleigh // LARS. – 2007. – P. 85–89
111. The choice of anaesthetic--sevoflurane or propofol--and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis [Text] M. Enlund [et al.] // Ups. J. Med. Sci. Taylor & Francis. – 2014. – Vol. 119. – P.251-261 .
112. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. Watts [et al.] // J. Anesthesiol. Clin. Pharmacol. – 2017.– Vol. 33. – P.28-39.
113. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function [Text] / I.Z. Yardeni [et al.] // Anesth. Analg. – 2009. Vol. 109. – P.1464-1469.
114. The effect of propofol in intracellular calcium in neurons [Text] / Biddle [et al.] // Abstr. 9th Europ. Congr. Anaesth. – Yerasalem, Israel, 1994. – P.166.
115. The influence of dexmedetomidine and propofol on circulating cytokine levels in healthy subjects [Text] / M. Kallioinen [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2019. – Vol.19. – P.222.
116. The intraoperative use of non-opioid adjuvant analgesic agents: a survey of anaesthetists in Australia and New Zealand [Text] / V. Thiruvankatarajan [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2019. – Vol. 19. – P.188.
117. Tse J.K.Y. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders [Text] / J.K.Y. Tse // ACS Chem. Neurosci. – 2017. – Vol.8. – P.1438-1447.
118. Verbny Y.I. Modulation of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptors – mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam / Y.I.Verbny, E.B.Merriam, M.I.Banks [Text] // Anesthesiology. – 2005. – Vol.102, №5. – P. 962–969.
119. Wischmeyer P.E. Role of the microbiome, probiotics, and ‘dysbiosis therapy’ in critical illness [Text] / P.E.Wischmeyer, D.McDonald, R.Knight // Curr. Opin. Crit. Care. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 347-353.
120. Wu Y. Effects of remifentanyl and fentanyl on LPS-induced cytokine release in human whole blood in vitro [Text] / Y.Wu, Y.Wang, J.Zhan // Mol. Biol. Rep. – 2009. – Vol.36. – P.1113-1117.
121. Yamakura T. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor

channel by high concentrations of opioids [Text] / T.Yamakura, K.Sakimura, K.Shimoji // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol. 91. – P.1053-1063.

122. Yuki K. Mechanisms of the immunological effects of volatile anesthetics: a review [Text] / K. Yuki, R.G. Eckenhoff // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 123, №2. – P.326-335.

123. Yuki K. Sedative drug modulates T-cell and lymphocyte function-associated antigen-1 function [Text] / K.Yuki, S.G.Soriano, M.Shimaoka // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112. – P.830-838.

124. Zhang J. Delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate-induced excitotoxic injury [Text] / J.Zhang, G.G.Haddad, Y.Xia // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 885. – P.143-153.



## ГЛАВА V

**«ЗЛОДЕЙСТВО ДРУЖИТ  
С ТЕМНОТОЙ НОЧНОЙ,**

**ЧЕМ ГУЩЕ ТЬМА,  
ТЕМ ЖДИ СТРАШНЕЕ БЕД!»:**

**НОЧЬ – СТРЕСС НЕ ТОЛЬКО  
ДЛЯ ВРАЧА, НО И ДЛЯ ПАЦЕТА**

---

*Слепушкин В.Д., Колесников А.Н.,  
Осканова М.Ю., Ахильгова Л.И.*

<b>5.1.ГАМК - ергическая система и архитектура циркадной системы</b>	<b>с.161</b>
<b>5.2. Мелатонин, серотонин и препараты для общей анестезии</b>	<b>с.164</b>
<b>5.3.Направления клинического применения (авторские данные)</b>	<b>с.167</b>



## 5.1. ГАМК - ергическая система и архитектура циркадной системы

Циркадная система синхронизации представляет собой эволюционно сохраненный клеточно-автономный процесс, который создает суточный ритм с периодом приблизительно 24 ч. У млекопитающих этот процесс синхронизации часов распределен по всем системам органов и большинству типов клеток, и недавняя работа показала, что временные свойства этих клеточных часов регулируются вовлечением эффектов главного циркадного генератора, расположенного в супрахиазматическом ядре (SCN) гипоталамуса. Чтобы начать понимать фундаментальную архитектуру циркадной системы синхронизации, поучительно начать с деконструкции хронометража в SCN на молекулярном, клеточном и системном уровнях.

**SCN состоит примерно из 10 000 ГАМК - ергических нейронов.**

Если бы можно было заглянуть внутрь нейрона SCN и отслеживать механизмы, лежащие в основе циркадной системы синхронизации, они бы представляли взаимосвязанный набор транскрипционных и посттрансляционных процессов обратной связи / регулирования, которые сосредоточены на суточных колебаниях в выражении *периода* (*per1* и *per2*) и гены *криптохрома* (*cry1* и *cry2*).

Кроме того, продолжительность «циркадного» цикла может регулироваться путем воздействия на функциональные свойства и наоборот, фармакологические подходы, приводят к замедлению цикла обратной связи с транскрипцией часов (рис. 5.1).

В соответствии с идеей о том, что SCN служит главными часами, избирательное нарушение синхронизации SCN либо с помощью подходов, основанных на поражении тканей, либо с помощью генетически обусловленной отмены основного цикла транскрипционной обратной связи, приводит к потере свойств синхронизации часов (т. е. **циркадной аритмии**), которая проявляется на уровне физиологии обеих базовых систем, включая высвобождение мелатонина, выработку кортикостерона надпочечников и температуру тела, а также поведенческие процессы, включая двигательную активность и сон. В совокупности эти наблюдения подтверждают давнюю идею о том, что SCN функционирует как главный кардиостимулятор.

Сигналы синхронизации часов, исходящие от SCN, передаются через эфференты, которые в основном проецируются в гипоталамусе (например, в паравентрикулярное ядро, дорсо - медиальное ядро, преоптическую область и субавентрикулярную зону), с ограниченными проекциями на экстрагипоталамические мишени, включая паравентрикулярное ядро таламуса, и др. (рис. 5.2). Эти проекционные пути вовлечены в часовую

регуляцию различных физиологических процессов, включая сон, синтез мелатонина, питание, размножение, память и даже агрессивное поведение.

На рис.5.2. черные стрелки обозначают прямые синаптические мишени SCN. Красными стрелками обозначены кортико-лимбические области мозга, которые находятся под косвенным контролем SCN, либо через выход из области боковой перегородки (LS), либо через высвобождение глюкокортикоидов (GC) из надпочечников. Синие стрелки обозначают выход SCN через гипоталамо-гипофизарную ось (HPA) и вегетативную нервную систему (ANS), которая управляет врожденной колебательной способностью периферических органов. Коричневая стрелка обозначает прямой моносинаптический ввод в SCN от сетчатки. sPVZ: субпаравентрикулярная зона; PVNT: паравентрикулярное ядро таламуса; BNST: ядра ложа конечной полоски; OVLT: сосудистый орган конечной пластинки; POA: преоптическая область; PVN: паравентрикулярное ядро; DMN: дорсо-медиальное ядро; Hipp: гиппокамп; CTX: кора головного мозга [Hoyt and Obrietan. *Molecular Neurodegeneration* (2022) 17:35 «Circadian clocks, cognition, and Alzheimer's disease: synaptic mechanisms, signaling effectors, and chronotherapeutics»].

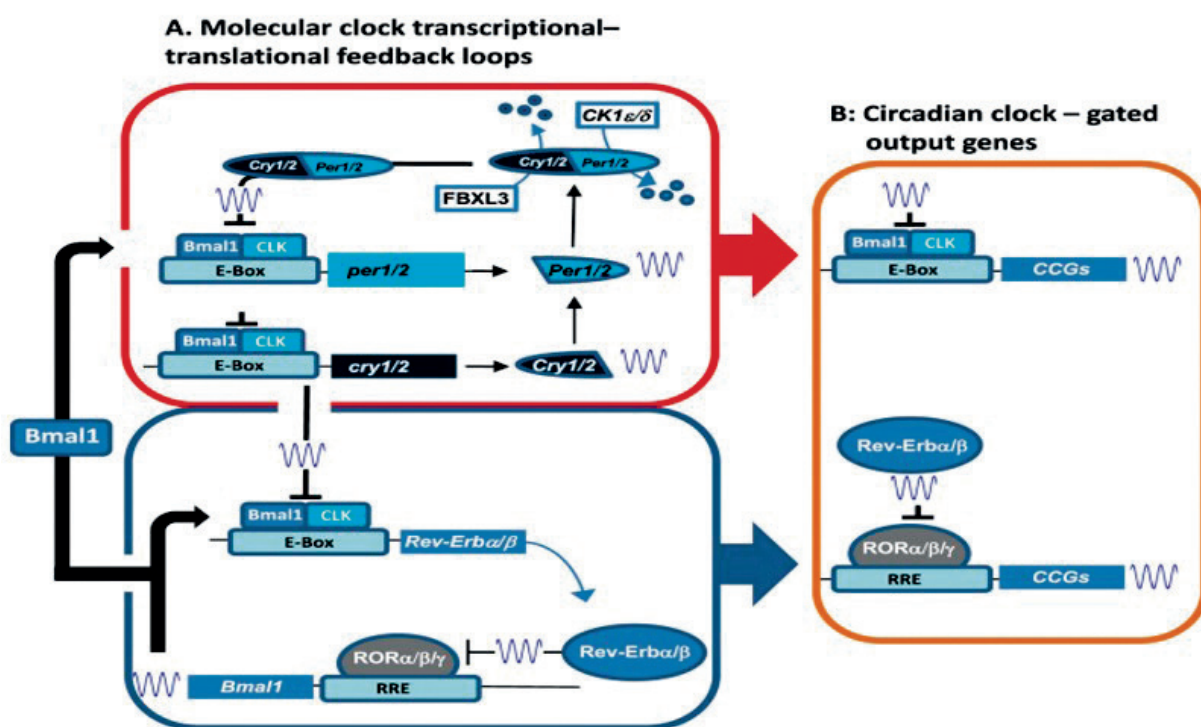


Рис. 5.1. Петли обратной связи по транскрипции, которые составляют основу циркадной системы синхронизации [Hoyt and Obrietan. *Molecular Neurodegeneration* (2022) 17:35 «Circadian clocks, cognition, and Alzheimer's disease: synaptic mechanisms, signaling effectors, and chronotherapeutics»].



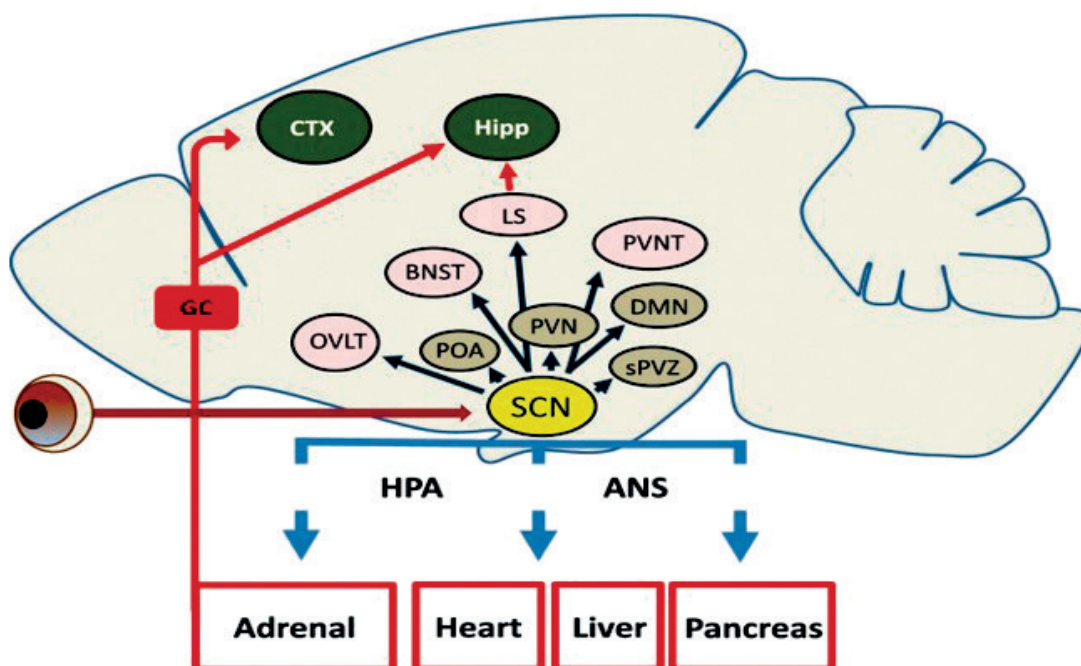


Рис. 5.2. Основные часы SCN: основные эфференты в ЦНС и системы периферических органов, управляемые синхронизацией

Благодаря своему воздействию на работу гипофиза и вегетативную нервную систему SCN придает суточный ритм физиологическим свойствам большинства, если не всех, систем периферических органов. Например, суточный ритм тонуса симпатических нервов лежит в основе циркадного ритма сердечно-сосудистой деятельности (например, кровяного давления и частоты сердечных сокращений) и дыхательной функции; аналогично, как через гипофиз, так и через вегетативный выброс, часы SCN контролируют высвобождение глюкокортикоидов из коры надпочечников. Подтверждение центральной роли SCN в ритмах периферических органов было показано в ряде исследований, в которых повреждение SCN приводит к ослаблению и, в конечном счете, к потере циркадного ритма работы периферических органов. Примечательно, что эта потеря тактовой мощности, как полагают, в значительной степени является результатом десинхронизации популяций периферических осцилляторов: таким образом, SCN играет ключевую роль в поддержании устойчивых ритмов периферических органов. Что касается молекулярных и клеточных механизмов, с помощью которых циркадная система синхронизации может формировать когнитивные способности, несколько докладов заслуживают обсуждения. Недавняя работа Hasegawa et al. (2019) показала, что циркадная хронометражная способность в гиппокампе играет ключевую роль

---

в восстановлении памяти посредством ежедневной модуляции дофаминзависимой сигнализации. Эти данные свидетельствуют о том, что суточная / циркадная модуляция восстановления памяти частично обусловлена способностью циркадных часов контролировать эффективность дофаминзависимой передачи сигналов. Кроме того, совокупные эффекты ежедневных изменений в потенциале активации / ответа внутриклеточных сигнальных путей могут быть отражены в ежедневном стробировании свойств реагирования на системном уровне кортико-лимбических цепей, а это, в свою очередь, может проявляться в виде суточного ритма когнитивных способностей.

## **5.2. Мелатонин, серотонин и препараты для общей анестезии**

Мелатонин вырабатывается главным образом шишковидной железой и обладает множеством биологических активностей, включая антиоксидантные, антивозрастные и иммуномодулирующие свойства, помимо его циркадного эффекта. Доказано, что мелатонин оказывает благотворное действие в качестве иммуномодулятора при множественных аутоиммунных заболеваниях, таких как рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника. Исследования подтвердили противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства мелатонина. Tang и др. сообщалось, что мелатонин смягчал тяжесть заболевания ревматоидного артрита путем ослабления экспрессии TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в синовиальных фибробластах и уменьшения деградации хряща. Стоит отметить, что мелатонин, как эндогенный гормон, безопасен и нетоксичен при регулярном выделении в организме. Вопрос о том, вредны ли дополнительные большие дозы и длительный прием мелатонина, является спорным. В исследованиях на людях мелатонин использовался для лечения или профилактики смены часовых поясов и усталости в дозах 3-6 мг / день. López-González et al. сообщалось, что пациенты с первичным прогрессирующим рассеянным склерозом (PPMS) начали принимать только мелатонин в дозах от 50 до 300 мг в день в течение 4 лет, более высокая доза мелатонина могла более эффективно облегчить симптомы без соответствующих побочных эффектов. В другом исследовании клинической безопасности мелатонина длительная высокая доза мелатонина (300 мг / сут) вводилась через прямую кишку при боковом амиотрофическом склерозе (БАС), и клинические эффекты были удовлетворительными и хорошо переносились в течение 2 лет. Поэтому предполагается, что высокие дозы мелатонина пригодны для защиты нервной системы. На многих моделях рака на животных высокие дозы мелатонина

---

значительно задерживали появление и рост или метастазирование опухолей. В исследованиях доза мелатонина в основном составляла от 5 до 200 мг / кг массы тела. Многие исследователи беспокоились о побочных эффектах высоких доз мелатонина, экспериментальные исследования на животных показали, что мелатонин может защитить печень, почки, сердце и кровяное давление без очевидной токсичности. Пациенты, особенно 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. Клинические последствия этого аспекта критического состояния - два сложных и взаимосвязанных явления, характеризующиеся нарушением формулы сна и развитием делирия.

Нарушенный сон – это не только проявление циркадной дистимии, а и дальнейший беспорядок в периферических часах, который создает «порочный круг» для срыва адаптации. Фармакодинамика и фармакокинетика показывают, что циркадные колебания являются предсказуемыми. Оптимизация времени приема препаратов с узким терапевтическим индексом и значительным суточным колебаниям, таких как антибиотики, стероиды и антикоагулянты, может привести к значительному клиническому эффекту и минимизации токсичности. 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-Erb $\alpha$ . 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. В недавно проведенном исследовании, выполненном с позиций хронофизиологии, 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. 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 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. В исследовании В.М. Женило с соавт. 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.

Серотонин - продукт окисления аминокислоты триптофана. 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.

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

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. Мелатонин – образуется из серотонина при участии фермента гидрокииндол-О-метилтрансферазы.

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. Представляет практический интерес, что колебания концентрации мелатонина в слюне в течение суток коррелируют с изменениями в крови.

О возможности непосредственного использования мелатонина в анестезиологии в литературе имеются лишь отдельные сообщения.

Авторы указывают о возможности использования мелатонина в качестве средства премедикации, особенно в хирургии «одного дня», так как он обладает достаточным седативным и анксиолитическим эффектом. Мелатонин в качестве средства для премедикации с успехом использовали и у детей. Не исключено, что сочетание повышенной секреции мелатонина в ночное время способствует тому, что при проведении анестезиологического пособия в ночные часы требуется меньше пропофола, кетамина. Селективные рецепторы мелатонина MT<sub>2</sub> являются лигандами для модулирования нейропатической боли путем снижения активности антиноцицептивной системы. Возможно, в том числе и этот механизм лежит в основе формирования послеоперационной боли преимущественно в ночные часы, хотя недавно появилось исследование, в котором авторы использовали мелатонин для лечения хронических болей в спине. Отдельные авторы мелатонин использовали в качестве анксиолитического и анальгетического компонента у больных в периоперационном периоде.

### **5.3. Направления клинического применения (авторские данные)**

В проведенном исследовании были определены референтные значения (группа нормы) серотонина и мелатонина плазмы крови для дневного и ночного времени. Так, концентрация мелатонина в пробах крови, взятых у добровольцев в 12.00, составляла от 26 до 39 нмоль/л (среднее значение –  $37,41 \pm 3,12$  нмоль/л), в 24.00 – от 83 до 124 нмоль/л (среднее значение –  $110,43 \pm 4,37$  нмоль/л). Концентрация серотонина в пробах крови, взятых в 12.00, составляла от 953 до 1149 нмоль/л (среднее значение –  $1051,34 \pm 15,48$  нмоль/л), взятых в 24.00 – от 365 до 448 нмоль/л (среднее значение –  $399,56 \pm 16,57$  нмоль/л). Полученные данные о содержании мелатонина и серотонина в пробах венозной крови у здоровых лиц соответствовали опубликованным нормам. В литературе 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 пропофол). На первом этапе исследования было выявлено, что у пациентов с политравмой и находящихся в послеоперационном периоде в начальные 24-48 часов, средние значения концентрации серотонина в плазме крови в дневное время суток снижены на 6,2% (до  $985,55 \pm 13,90$  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 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 ( $p < 0,01$ ).

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 пропофола, 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 пропофолом.

В первые 24-48 часов после начала проведения седативной терапии в дневное время суток дозы тиопентала натрия у различных пациентов колебались от 590 до 690 мкг/кг/час. Чем можно объяснить, что дозы используемого для седации тиопентала натрия отличались у разных больных? Анализ данных показал, что у ряда пациентов (14 человек) доза тиопентала натрия, необходимая для достижения целевых значений седации (4 уровень по шкале седации Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) составляла  $602,14 \pm 7,14$  мкг/кг/час, а у 8 человек –  $677,50 \pm 7,01$  мкг/кг/час. Различие статистически достоверно ( $p < 0,05$ ).

Провели сопоставление между концентрацией серотонина у больных, у которых доза тиопентала натрия была  $602,14 \pm 7,14$  мкг/кг/час (14 пациентов), и у которых доза тиопентала натрия составляла  $677,50 \pm 7,01$  мкг/кг/час. Получено, что в первой группе концентрация серотонина в плазме крови составила  $948,85 \pm 6,11$  нмоль/л, а во второй группе –  $1003,00 \pm 5,15$  нмоль/л. Различие между двумя группами статистически достоверно –  $p < 0,01$ . Поскольку серотонин относится к гормону

«бодрости», то есть обеспечивает активность организма в дневное время суток, то это объясняет полученный факт, что при высоком уровне серотонина требуются большие дозы тиопентала натрия для седации, и – наоборот.

Зависимости между дозами тиопентала натрия и концентрацией мелатонина в плазме крови у пациентов в дневное время суток нами не обнаружено. Это объясняется тем, что активность мелатонина проявляется в ночное время суток, то есть мелатонин относят к гормону «сна» или «темноты».

Следующим этапом исследования явилось сопоставление доз используемого тиопентала натрия и уровня мелатонина у пациентов в ночное время суток.

Получено, что в ночное время суток для обеспечения целевой седации пациентов с политравмой требуется тиопентала натрия на 6% меньше по сравнению с дневным временем ( $p < 0,05$ ). Концентрация мелатонина в плазме крови повышается в ночное время в 4 раза, но все же остается ниже, чем у здоровых лиц. Концентрация серотонина, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами, но все же она остается ниже, чем у здоровых лиц.

Была проанализирована зависимость между дозой тиопентала натрия и содержанием мелатонина в крови у пациентов в ночные часы через 24-48 часов от начала проведения седативной терапии. Получено, что у пациентов, которые получали дозу тиопентала натрия менее 600 мкг/кг/ч (12 человек), концентрация мелатонина в крови составила  $98,08 \pm 3,41$  нмоль/л, а у тех, у которых доза составила более 600 мкг/кг/ч, концентрация мелатонина в плазме крови равнялась  $84,10 \pm 2,96$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

То есть, в ночные часы, чем выше концентрации в плазме крови мелатонина, тем меньше требуется тиопентала натрия для обеспечения целевых значений седации, и, - наоборот. Это положение объясняется тем, что мелатонин является эндогенным гормоном сна и для получения необходимого седативного эффекта происходит суммация действий эндогенного мелатонина и экзогенного тиопентала натрия.

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-монитора):

- 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.

---

Подбор дозы для постоянной внутривенной седации (тиопентал-натрия или пропофол) должен соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. 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.

Кроме времени суток при проведении седативной терапии тиопенталом натрия или пропофолом следует учитывать и возраст пациента. Обнаружено, что у пациентов младше 35 лет секретруется больше мелатонина в ночные часы суток и им для достижения целевых значений седации требуются меньшие дозы пропофола, тогда как у лиц старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше, для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток требуется примерно на 6% больше дозы пропофола и на 20% больше тиопентала натрия по сравнению с лицами в возрасте до 35 лет.

Также получено, что лицам старше 35 лет в дневное время суток требуется примерно на 12% меньше дозы тиопентала натрия и на 5% - меньше пропофола, что связано со сниженным количеством серотонина в плазме крови у лиц данного возраста.

Снижение содержания серотонина и мелатонина в крови у лиц старше 35 лет, является отражением снижения функциональной активности эпифиза с возрастом, что описано ранее рядом авторов.

Таким образом, особенности синтеза гормонов эпифиза, связанные с возрастом (старше и младше 35 лет), следует учитывать при проведении седативной терапии у пациентов с политравмой:

- возраст 35 лет является пограничным для начала инволюционных процессов в эпифизе;

- 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;

- 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.

Мы попытались схематично изобразить взаимоотношения между дозами гипнотиков (тиопентал натрия и пропофол) и концентрацией серотонина и мелатонина у критических больных во время проведения седации в дневное и ночное время суток (рис.5.3, рис.5.4).

Обобщая, можно сказать, что имеется прямая зависимость между концентрацией в крови уровня серотонина в дневные часы и дозой гипнотика в процессе проведения длительной седативной терапии. И, наоборот, прослеживается обратная зависимость между уровнем мелатонина в крови и дозой вводимого гипнотика, необходимого для достижения целевых значений седации. Прямая зависимость с серотонином отмечается в дневное время суток, обратная зависимость с мелатонином – в ночное время суток.

Далее мы провели исследования с целью определения возможного дополнительного использования экзогенного мелатонина для седации у больных, которым требовались большие дозы тиопентала натрия или пропофола в ночные часы для достижения конечных точек седативной терапии. У таких больных снижено содержание мелатонина в крови, что было показано нами (группа 3 –  $59,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $59,6 \pm 3,2$  нмоль/л). О возможности непосредственного использования мелатонина в анестезиологии в литературе имеются лишь отдельные сообщения. В результате проведенных исследований нами было показано, что назначение больным, находящимся под седацией, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток приводило к статистически значимому повышению уровня эндогенного мелатонина ( $p < 0,05$ ) к 5-м суткам проводимой терапии (группа 3 –  $67,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $69,1 \pm 3,2$  нмоль/л). На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,8% ( $1421,2 \pm 13,1$  мкг/кг/час) до 20,8% ( $1305,1 \pm 13,1$  мкг/кг/час) к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,4% (с  $679,9 \pm 12,1$  мкг/кг/час до  $624,2 \pm 9,2$  мкг/кг/час). Таким образом, показано, что назначение экзогенного мелатонина может способствовать уменьшению доз гипнотических препаратов (тиопентал натрия и пропофол). В проведенном исследовании была достигнута цель в виде усовершенствования стратегии седативной терапии у пациентов

с политравмой (исходя из циркадных ритмов (дневной и ночной режимы)) и практически применена коррекция доз вводимых препаратов (тиопентал-натрия и пропофол), в зависимости от концентрации серотонина и мелатонина плазмы крови, возраста пациентов (старше и младше 35 лет), проведена фармакологическая коррекция выявленных нарушений препаратами экзогенного мелатонина и серотонина.

1. У пациентов, с политравмой в послеоперационном периоде

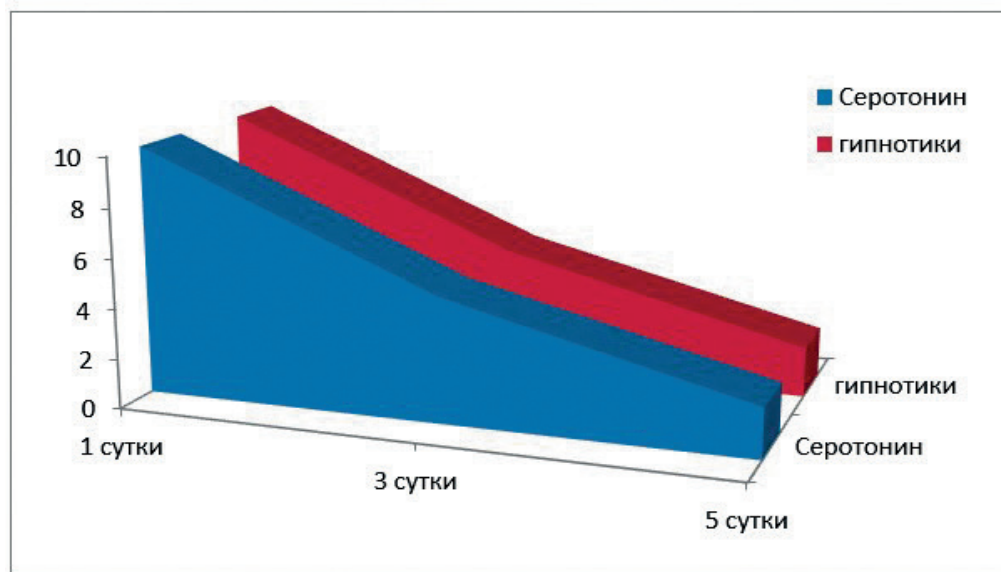


Рис. 5.3. Зависимость между содержанием серотонина в плазме крови и дозами гипнотиков в дневное время

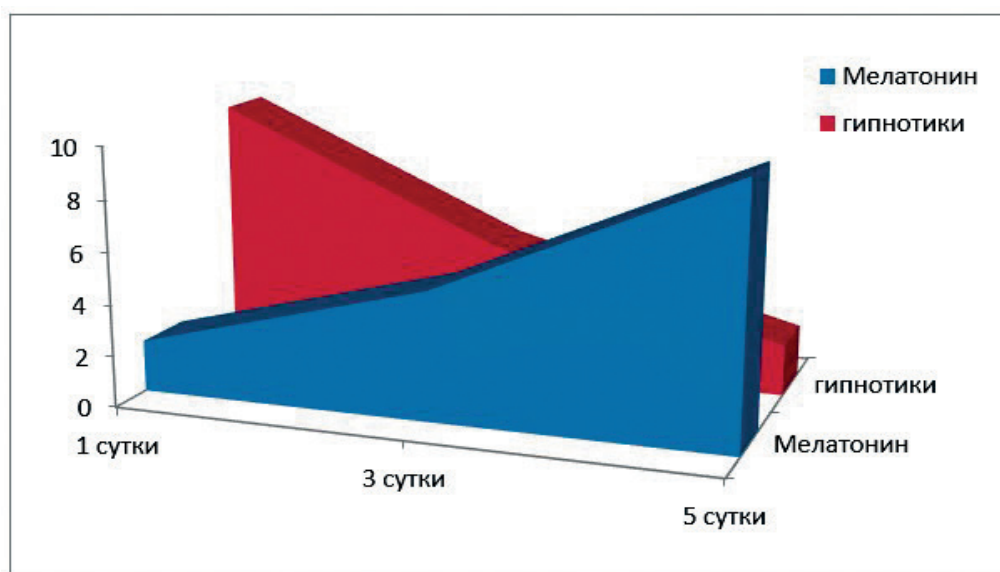


Рис. 5.4. Зависимость между содержанием мелатонина в плазме крови и дозами гипнотиков в ночное время

функциональная активность эпифиза снижена, в целом сохраняя альтернирующий характер изменений. При сравнении уровней концентрации серотонина и мелатонина в плазме крови с группой здоровых добровольцев определено, что в дневное время, в начальные 24-48 часов седативной терапии, отсутствует достоверная разница между показателями концентрации серотонина в плазме крови (группа 1 –  $985,6 \pm 13,9$ ; группа 2 –  $969,8 \pm 11,3$  нмоль/л) и мелатонина (группа 1 –  $22,5 \pm 3,0$ ; группа 2 –  $21,3 \pm 2,0$  нмоль/л) в плазме крови, в зависимости от используемого препарата для седации. Хотя эти показатели были статистически значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

В ночное время концентрация мелатонина в плазме крови повышается в 4 раза (группа 1 –  $91,7 \pm 5,1$ ; группа 2 –  $84,5 \pm 2,5$  нмоль/л), но статистически значимо 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 –  $335,4 \pm 15,1$ ; группа 2 –  $370,2 \pm 10,1$  нмоль/л).

2. Установлено, что доза препаратов для седативной терапии (тиопентал-натрия  $< 650$  мкг/кг/час или  $> 650$  мкг/кг/час; пропофол  $< 1600$  мкг/кг/час или  $> 1600$  мкг/кг/час), необходимая для создания целевой глубины седации должна соответствовать циркадным ритмам: днем применяются большие дозировки, чем в ночное время. Необходимо снижать стартовую дозу седации в ночное время. Стратегия седативной терапии зависит от патофизиологических принципов:

- 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.

3. Выявлены 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 значимо ниже ( $p < 0,05$ ) (тиопентал-натрия –  $587,0 \pm 5,1$  мкг/кг/час; пропофол –  $1568,7 \pm 18,9$  мкг/

кг/час), чем у пациентов младше 35 лет (тиопентал-натрия –  $665,0 \pm 6,6$  мкг/кг/час; пропофол –  $1644,1 \pm 28,1$  мкг/кг/час), у пациентов старше 35 лет также отмечается и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более низкая концентрация серотонина в плазме крови (группа 1 –  $864,6 \pm 9,5$  нмоль/л; группа 2 –  $860,6 \pm 9,9$  нмоль/л), по сравнению с пациентами, младше 35 лет (группа 1 –  $1003,3 \pm 10,6$  нмоль/л; группа 2 –  $997,5 \pm 10,1$  нмоль/л); - для ночного времени суток была выявлена следующая закономерность: у пациентов младше 35 лет секретируется больше мелатонина (группа 1 –  $97,3 \pm 7,1$  нмоль/л; группа 2 –  $92,0 \pm 4,4$  нмоль/л) и для достижения целевых значений седации им требуется статистически значимо ( $p < 0,05$ ) меньшие дозы гипнотика (тиопентал-натрия –  $549,2 \pm 5,9$  мкг/кг/час; пропофол –  $1473,5 \pm 11,1$  мкг/кг/час), чем у лиц старше 35 лет, у которых в плазме крови мелатонина меньше (группа 1 –  $83,7 \pm 5,1$  нмоль/л; группа 2 –  $69,8 \pm 3,2$  нмоль/л). Пациентам старше 35 лет для достижения целевых значений седативной терапии в ночное время суток ( $p < 0,05$ ) требуется большее количество гипнотика (тиопентал-натрия –  $657,8 \pm 6,8$  мкг/кг/час; пропофол –  $1566,8 \pm 19,0$  мкг/кг/час).

4. Выявлено, что пропофол вызывает выраженное угнетение серотонин-эргической системы, что проявляется достоверно большим ( $p < 0,05$ ) (72 часа –  $845,2 \pm 11,0$  нмоль/л; 120 часов –  $804,1 \pm 10,1$  нмоль/л), чем на фоне тиопентала-натрия (72 часа –  $987,6 \pm 12,7$  нмоль/л; 120 часов –  $946,1 \pm 10,1$  нмоль/л), снижением концентрации серотонина плазмы крови в дневное время и мелатонина плазмы крови в ночное время. На фоне использования тиопентала-натрия, в ночное время, у пациентов с политравмой, концентрация мелатонина в плазме крови к 5-м суткам (120 часов) (группа 1 –  $108,7 \pm 4,0$  нмоль/л; группа 2 –  $99,8 \pm 1,6$  нмоль/л) не отличается от показателей у здоровых добровольцев.

5. При применении в качестве базового препарата седации тиопентала-натрия снижение дозы необходимо проводить, начиная с 5-х суток, а при применении пропофола – с 3-их суток седативной терапии.

6. Применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой, с исходно низкой концентрацией мелатонина в плазме крови (группа 3 –  $59,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $59,6 \pm 3,2$  нмоль/л) приводило к статистически значимому повышению уровня эндогенного мелатонина ( $p < 0,05$ ) к 5-м суткам проводимой терапии (группа 3 –  $67,9 \pm 3,1$  нмоль/л; группа 4 –  $69,1 \pm 3,2$  нмоль/л). На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,8% ( $1421,2 \pm 13,1$  мкг/кг/час) до 20,8% ( $1305,1 \pm 13,1$  мкг/кг/час) к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,4% (с  $679,9 \pm 12,1$  мкг/кг/час до  $624,2 \pm 9,2$  мкг/кг/час), что позволяло избежать функциональной недостаточности эпифиза.

7. 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. Болюсное внутривенное введение 10 мг серотонина адипината позволяет создавать условия для оценки неврологических, витальных показателей и создания условий для экстубации (BIS  $87,8 \pm 5,5$ , открывание глаз по команде, реакция на голосовой раздражитель и интубационную трубку, общая двигательная реакция), через 60 минут у 100% пациентов, которые в качестве седативной терапии получали пропофол, и у 50%, которые получали тиопентал-натрия (повторное введение 10 мг серотонина адипината позволяло достигать положительного эффекта через 45 минут у 100% пациентов). Исходя из полученных выводов исследования, для применения в анестезиологии будут важны представленные ниже данные. Особенно, если пациент находился в отделении ИТ и ему предстоит повторная операция, если есть время для подготовки пациента к операции плановой (с целью снижения доз препаратов):

1. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз тиопентала-натрия в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям (Табл. 5.1.)

Табл. 5.1.

Дозы тиопентала-натрия в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии

Сутки седативной терапии	Доза тиопентала натрия в мкг/кг/ч	
	Дневной режим	Ночной режим
1-2 сутки (24-48 часов)	$629,6 \pm 11,8$	$593,6 \pm 5,1$
3 сутки (72 часа)	$628,2 \pm 10,8$	$587,6 \pm 5,0$
5 сутки (120 часов)	$583,7 \pm 8$	$547,4 \pm 5,0$

2. Для достижения целевого уровня седации (4 по шкале Ramsay или 55-60 единиц по BIS-монитору) требуется уменьшение доз пропофола в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии по следующим рекомендациям (Табл. 5.2.)

3. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию тиопенталом-натрия, дополнительно мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (с 22.00 до 23.00) в

течение 5 суток позволяет снизить дозировку тиопентала-натрия на 3-и сутки – с  $679,9 \pm 12,1$  мкг/кг/час на 4,7% (до  $648,1 \pm 10,1$  мкг/кг/час), на 5-е сутки – на 8,2% (до  $624,2 \pm 9,2$  мкг/кг/час) ( $p < 0,05$ ).

4. Назначение пациентам с политравмой, получающих седативную терапию пропофола дополнительно мелатонина по 6 мг перорально (оро/назогастрально) в ночные часы (с 22.00 до 23.00) в течение 5 суток позволяет снизить дозировку пропофола с  $1648,0 \pm 18,1$  мкг/кг/час на 3-и сутки – на 13,8% (до  $1421,2 \pm 13,1$  мкг/кг/час, на 5-е сутки – на 20,8% (до  $1305,1 \pm 13,1$  мкг/кг/час) ( $p < 0,05$ ).

Табл. 5.2.

Дозы пропофола в зависимости от циркадного ритма (день-ночь) и длительности проведения седативной терапии

Сутки седативной терапии	Доза пропофола в мкг/кг/ч	
	Дневной режим	Ночной режим
1-2 сутки (24-48 часов)	$1600,9 \pm 16,3$	$1516,3 \pm 18,2$
3 сутки (72 часа)	$1527,2 \pm 10,0$	$1466,1 \pm 13,0$
5 сутки (120 часов)	$1439,3 \pm 9,3$	$1257,2 \pm 10,5$

## Цитируемая литература

1. Ахильгова Л.И. Мелатонин и серотонин в стратегии фармакологической регуляции циркадного ритма при проведении седативной терапии [Текст]: дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Ахильгова Лидия Ильясовна. - Донецк, 2019.- 164 с..
2. DeBruyne JP, Weaver DR, Reppert SM. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nat Neurosci.* 2007;10(5):543–5.
3. McMartin L, Kiraly M, Heller HC, Madison DV, Ruby NF. Disruption of circadian timing increases synaptic inhibition and reduces cholinergic responsiveness in the dentate gyrus. *Hippocampus.* 2021;31(4):422–34.
4. Ruby NF. Suppression of circadian timing and its impact on the Hippocampus. *Front Neurosci.* 2021;15:642376.
5. McCauley JP, Petroccione MA, D’Brant LY, Todd GC, Affinnih N, Wisnoski JJ, et al. Circadian modulation of neurons and astrocytes controls synaptic plasticity in hippocampal area CA1. *Cell Rep.* 2020;33(2):108255.
6. Snider KH, Obrietan K. Modulation of learning and memory by the genetic disruption of circadian oscillator populations. *Physiol Behav.* 2018;194:387–93.
7. Maywood ES, Chesham JE, Winsky-Sommerer R, Smyllie NJ, Hastings MH. Circadian chimeric mice reveal an interplay between the Suprachiasmatic nucleus and local brain clocks in the control of sleep and memory. *Front Neurosci.* 2021;15:639281.
8. Narayanan R, Schrott G. miRNA regulation of social and anxiety-related behaviour. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(21):4347–64.
9. Alzate-Correa D, Aten S, Campbell MJ, Hoyt KR, Obrietan K. Light-induced changes in the suprachiasmatic nucleus transcriptome regulated by the ERK/MAPK pathway. *PLoS One.* 2021;16(6):e0249430.
10. Snider KH, Sullivan KA, Obrietan K. Circadian regulation of hippocampal-dependent memory: circuits, synapses, and molecular mechanisms. *Neural Plast.* 2018;2018:7292540.
11. Patton AP, Edwards MD, Smyllie NJ, Hamnett R, Chesham JE, Brancaccio M, et al. The VIP-VPAC2 neuropeptidergic axis is a cellular pacemaking hub of the suprachiasmatic nucleus circadian circuit. *Nat Commun.* 2020;11(1):3394.
12. Brancaccio M, Edwards MD, Patton AP, Smyllie NJ, Chesham JE, Maywood ES, et al. Cell-autonomous clock of astrocytes drives circadian behavior in mammals. *Science.* 2019;363(6423):187–92.
13. Fernandez FX, Kaladchibachi S, Negelspach DC. Resilience in the

---

suprachiasmatic nucleus: implications for aging and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2021;147:111258.

14. Sheehan PW, Musiek ES. Evaluating circadian dysfunction in mouse models of Alzheimer's disease: where do we stand? *Front Neurosci.* 2020;14:703.

15. He Y, Li Y, Zhou F, Qi J, Wu M. Decreased circadian fluctuation in cognitive behaviors and synaptic plasticity in APP/PS1 transgenic mice. *Metab Brain Dis.* 2020;35(2):343–52.

16. Fusilier AR, Davis JA, Paul JR, Yates SD, McMeekin LJ, Goode LK, et al. Dysregulated clock gene expression and abnormal diurnal regulation of hippocampal inhibitory transmission and spatial memory in amyloid precursor protein transgenic mice. *Neurobiol Dis.* 2021;158:105454.

17. Kress GJ, Liao F, Dimitry J, Cedeno MR, FitzGerald GA, Holtzman DM, et al. Regulation of amyloid- $\beta$  dynamics and pathology by the circadian clock. *J Exp Med.* 2018;215(4):1059–68.

18. Figueiro MG, Leggett S. Intermittent light exposures in humans: a case for dual entrainment in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Neurol.* 2021;12:625698.

19. Padovani L, Tesoriero C, Vyssotski A, Bentivoglio M, Chiamulera C. Hippocampal gamma oscillations by sucrose instrumental memory retrieval in rats across sleep/wake cycle. *Neurosci Lett.* 2020;736:135255.

20. Munn RGK, Hardcastle K, Porter B, Bilkey D. Circadian-scale periodic bursts in theta and gamma-band coherence between hippocampus, cingulate and insular cortices. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2017 Apr;5(3):26–37.

21. Munn RG, Tyree SM, McNaughton N, Bilkey DK. The frequency of hippocampal theta rhythm is modulated on a circadian period and is entrained by food availability. *Front Behav Neurosci.* 2015 Mar;11(9):61.

22. He Q, Colon-Motas KM, Pybus AF, Piendel L, Seppa JK, Walker ML, et al. A feasibility trial of gamma sensory flicker for patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021;7(1):e12178.

23. Does synchronizing brain waves bring Harmony? [Internet]. *Alzforum.org.* [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/does-synchronizing-brain-waves-bring-harmony>.

24. Sahin L, Figueiro MG. Flickering red-light stimulus for promoting coherent 40Hz neural oscillation: a feasibility study. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(3):911–21.

25. Shimba A, Ikuta K. Glucocorticoids regulate circadian rhythm of innate and adaptive immunity. *Front Immunol.* 2020;11:2143.

26. Ennis GE, An Y, Resnick SM, Ferrucci L, O'Brien RJ, Moffat SD. Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. *Neurology.*



---

2017;88(4):371–8.

27. Zhao D, Watson JB, Xie CW. Amyloid beta prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation. *J Neurophysiol.* 2004;92(5):2853–8.

28. Llorens-Martín M, Fuster-Matanzo A, Teixeira CM, Jurado-Arjona J, Ulloa F, de Felipe J, et al. GSK-3 $\beta$  overexpression causes reversible alterations on postsynaptic densities and dendritic morphology of hippocampal granule neurons in vivo. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):451–60.

29. Saraswati AP, Ali Hussaini SM, Krishna NH, Babu BN, Kamal A. Glycogen synthase kinase-3 and its inhibitors: potential target for various therapeutic conditions. *Eur J Med Chem.* 2018;144:843–58.

30. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445–62.

31. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron.* 2012;74(2):246–60.



## ГЛАВА VI

**«ПРИРОДА СЛАБОДУШНА И РЫДАЕТ,  
НО РАЗУМ ТВЕРД,**

**И РАЗУМ ПОБЕЖДАЕТ»:  
ХРОНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ  
СИСТЕМЫ С ПОЗИЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГА**

---

*Цориев Г.В.*

<b>6.1. Нейропептиды, гормоны и стресс</b>	<b>с.182</b>
<b>6.2. Хронофизиологические аспекты боли</b>	<b>с.183</b>
<b>6.3. Содержания компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы</b>	<b>с.185</b>
<b>6.3.1. Содержания в крови нейропептидов у здоровых добровольцев</b>	<b>с.185</b>
<b>6.3.2. Содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев</b>	<b>с.186</b>
<b>6.3.3. Содержание в крови нейропептидов и кортизола у пациентов в послеоперационном периоде</b>	<b>с.190</b>
<b>6.3.4. Содержание нейропептидов и кортизола в слюне у здоровых лиц и у пациентов в послеоперационном периоде</b>	<b>с.191</b>
<b>6.4. Клинические аспекты с позиции анестезиолога</b>	<b>с.191</b>



## 6.1. 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 [Пшенникова М.Г., 1987; Слепушкин В.Д. с соавт., 1983, 1985; Лишманов Ю.Б. с соавт., 1984]. Было получено, что содержание бета-эндорфина, лей - и мет-энкефалина возрастает у больных с острым инфарктом миокарда [Золоев Г.К. с соавт.,1989; Slepuchkin V.D. et al.,1989], у больных после выполнения различных хирургических вмешательств [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Золоев Г.К. с соавт.,1988], у пациентов с острой геморрагией различного генеза [Слепушкин В.Д., Гресслер Ю., 1990], у людей после острого переохлаждения [Слепушкин В.Д. с соавт., 1989], у кроликов после огнестрельного ранения груди [Tao Deng-Shunetal., 2002]. 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 [Голосков Н.П. с соавт., 1989; Алисов А.П. с соавт.,1996; Колесников А.Н., 2016;Dubois M. et al., 1981; Pickar D. et al., 1982]. Увеличение нейропептидов при различных видах стрессорной реакции идет параллельно активации нейрогормональной реакции на стресс, то есть сопровождается увеличением продукции АКТГ, кортикостероидов [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт.,1996;Dubois M. et al., 1981;Pickar D. et al., 1982; Lim A.T.W., Funder J.W., 1983;Tao Deng-Shunetal., 2002]. Отдельные исследователи пытались позиционировать уровень концентрации бета-эндорфина в крови в качестве критерия адекватности общей анестезии [Дарбинян Т.М., 1003]. 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 анагетическими и гипнотическими свойствами. Введение больших доз этих гормонов вызывало у крыс глубокий сон и Ганс Селье назвал это состояние как истинный гормональный наркоз [Селье Г. 1970, 1972]. Позже аналогичное состояние под влиянием больших доз глюкокортикоидов описали и другие исследователи [Богданов А.И., Ярушкина, 1993]. Показано, что кортизол снижает порог болевой активности [Choi J.C.,2012]. Глюкокортикоиды используются в схемах

мультимодальной анальгезии в качестве адьюванта, усиливающего действие НПВС [Kopp S. et al., 2017]. 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 [Кобыченкова С.А. с соавт., 2015]. Наоборот, при повышенном уровне тестостерона снижается порог анальгетической активности [Choi J.C., 2012]. 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. Известно, что в организме существует как ноцицептивная система, так и антиноцицептивная 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 [Терениус Л., 1981]. 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, о чем мы постараемся изложить.

## 6.2. 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 [Катинас Г.С. с соавт., 2017]. Хронобиология и хронофизиология – это наука, объективно количественно описывающая и исследующая механизмы временной структуры, включая ритмические проявления жизни [Halberg F. et al., 1973]. Основной биологический ритм с 24-часовым периодом имеет генетическую основу [Halberg F. et al., 2000, 2005]. Циркадному или околосоуточному ритму в организме животных и

---

человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности [Дильман В.М., 1986]. Это касается, прежде всего, желез внутренней секреции [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966]. Для всех стероидов обнаружены выраженные циркадные ритмы с максимумом между 6 и 10 утра и минимумом между 8 вечера и 2 часа ночи [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966; Koge A. et al., 1980]. 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 [Lim A.T.W., Funder J.W. , 1983; McIntosh T. K., 1987]. 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 ч: 00 мин до 11ч: 00 мин; и 29 мин в период времени с 14ч : 00 мин до 17 ч: 00 мин. Если эти циркадианные вариации будут полностью определены, можно будет прогнозировать продолжительность действия миорелаксанта [Cheeseman J.F, Merry A.F, et al., 2007]. Также в ночное время суток для достижения должной глубины анестезии и аналгезии пациентам при выполнении экстренных оперативных вмешательств требуется больше гипнотиков и анальгетиков в составе ТВА [Абазова И.С. с соавт., 2016]. 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 [Gilron I. et al., 2013]. Данный аспект, по-видимому, представляет клинический интерес для планирования рациональной упреждающей анальгетической терапии послеоперационной боли. Основной упор сегодня делают именно на использование упреждающей антигиперальгезии [Патлай И.В. с соавт., 2011]. 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.

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 [Серета М.С. et al., 2003; Prigent H. et al., 2003], 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 [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт., 1996; Муравьева А.А., 2012; Dubois M. et al., 1981; Pickar D. et al., 1982; Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; Tao Deng-Shun et al., 2002]. Содержание указанных нейропептидов в крови прямо коррелирует с интенсивностью болевого стресса. Научных исследований на эту тему касательно хронофизиологии острой боли мы не встретили.

### **6.3. Содержания компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы**

#### **6.3.1. 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±2,3 года), в том числе у 8 мужчин и 6 женщин. Полученные при этом результаты сведены в таблице 6.1.

Таблица 6.1.

Содержание в крови нейропептидов у здоровых людей в дневное и ночное время суток

Наименование нейропептида	Содержание в 12:00	Содержание в 24:00
Мет-энкефалин (нг/мл)	68,36±5,11	43,82±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*

Обозначения: \* $P < 0,05$  по отношению к соответствующей величине в дневное время суток (12:00)

Как видно из данных таблицы 6.1, 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).

### 6.3.2. 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 6.2.

Таблица 6.2.

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*

Обозначения: \* $P < 0,05$  по отношению к содержанию кортизола в 12:00

Как видно из данных таблицы 6.2., 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 рисунке 6.1, где данные представлены в %. 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 [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966; Koge A. et al., 1980], то подобных исследований у людей касательно

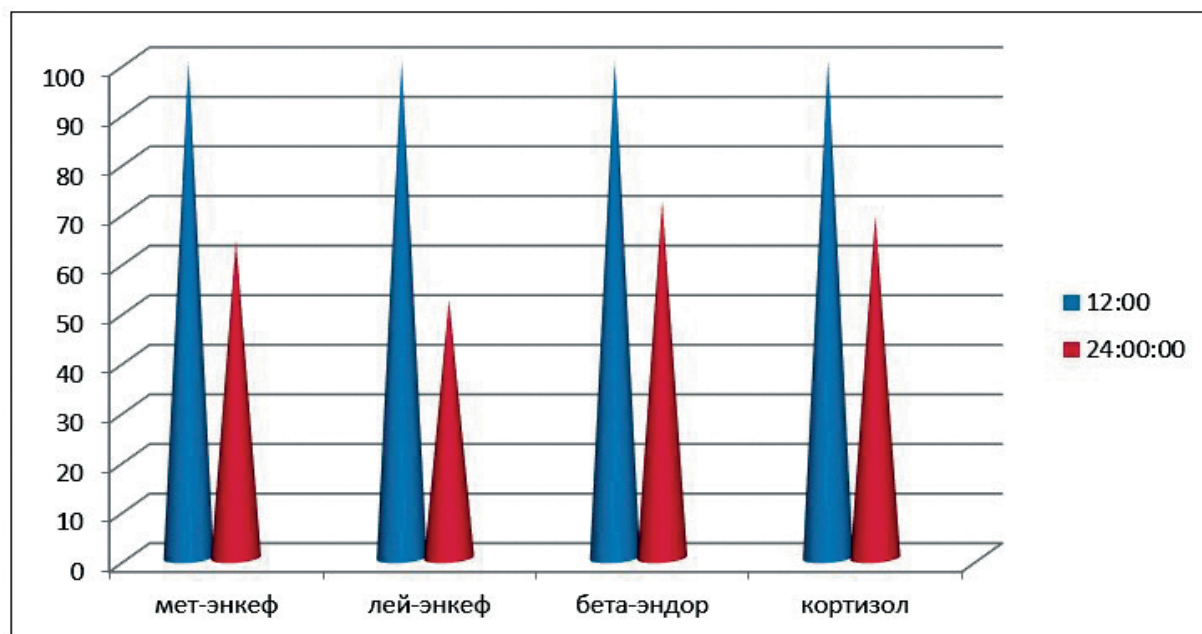


Рис. 6.1. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у здоровых добровольцев в 12:00 и в 24:00

*Примечание: содержание компонентов в 12:00 принято за 100% суточного содержания нейропептидов в литературе не обнаружено.*

уровень нейропептидов и кортизола статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц, как в дневное, так и в ночное время суток. Из данных, приведенных в таблице 6.3., 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 у пациентов, 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 рисунками 6.2 и 6.3, 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%).

Таблица 6.3.

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)
<b>1 сутки</b>				
12:00	289,38 $\pm$ 17,13 <sup>^^</sup>	3,58 $\pm$ 0,25 <sup>^</sup>	98,58 $\pm$ 10,06 <sup>^^</sup>	942,65 $\pm$ 70,12 <sup>^^</sup>
24:00	102,36 $\pm$ 10,12 <sup>*</sup>	1,21 $\pm$ 0,10 <sup>*</sup>	32,79 $\pm$ 7,24 <sup>*</sup>	156,11 $\pm$ 10,08 <sup>**</sup>
<b>2 сутки</b>				
12:00	186,93 $\pm$ 10,45 <sup>^^</sup>	3,28 $\pm$ 0,15 <sup>^</sup>	89,69 $\pm$ 9,31 <sup>^^</sup>	907,34 $\pm$ 67,43 <sup>^^</sup>
24:00	65,81 $\pm$ 9,01 <sup>**</sup>	1,08 $\pm$ 0,13 <sup>**</sup>	30,00 $\pm$ 4,69 <sup>**</sup>	145,28 $\pm$ 10,26 <sup>**</sup>
<b>3 сутки</b>				
12:00	113,73 $\pm$ 8,02 <sup>^^</sup>	3,19 $\pm$ 0,16 <sup>^</sup>	78,58 $\pm$ 6,02 <sup>^^</sup>	617,99 $\pm$ 60,15 <sup>^^</sup>
24:00	47,89 $\pm$ 5,05 <sup>**</sup>	1,03 $\pm$ 0,13 <sup>**</sup>	28,14 $\pm$ 5,00 <sup>**</sup>	117,23 $\pm$ 10,03 <sup>**</sup>
<b>Контроль Здоровые лица</b>				
12:00	68,36 $\pm$ 5,11	2,16 $\pm$ 0,11	37,81 $\pm$ 3,26	78,25 $\pm$ 6,11
24:00	43,82 $\pm$ 4,13	1,13 $\pm$ 0,09	27,11 $\pm$ 2,05	54,14 $\pm$ 4,35

Обозначения: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,001$  по отношению к соответствующей величине в 12:00. ^ -  $P < 0,05$ ; ^^ -  $P < 0,001$  по отношению к соответствующей величине у контрольной группы (здоровые лица).

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 стрессорную реакцию в виде операции и наркоза.

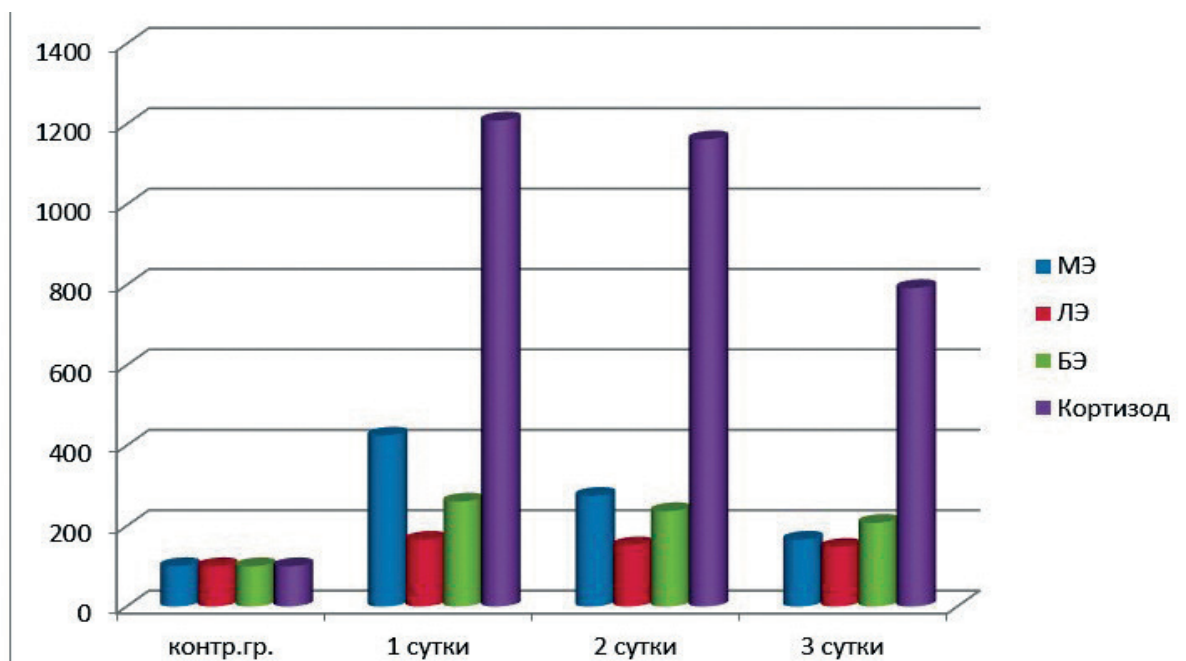


Рис. 6.2. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 12:00

Обозначения: МЭ – мет-энкефалин; ЛЭ – лей-энкефалин; ВЭ – бета-эндорфин.

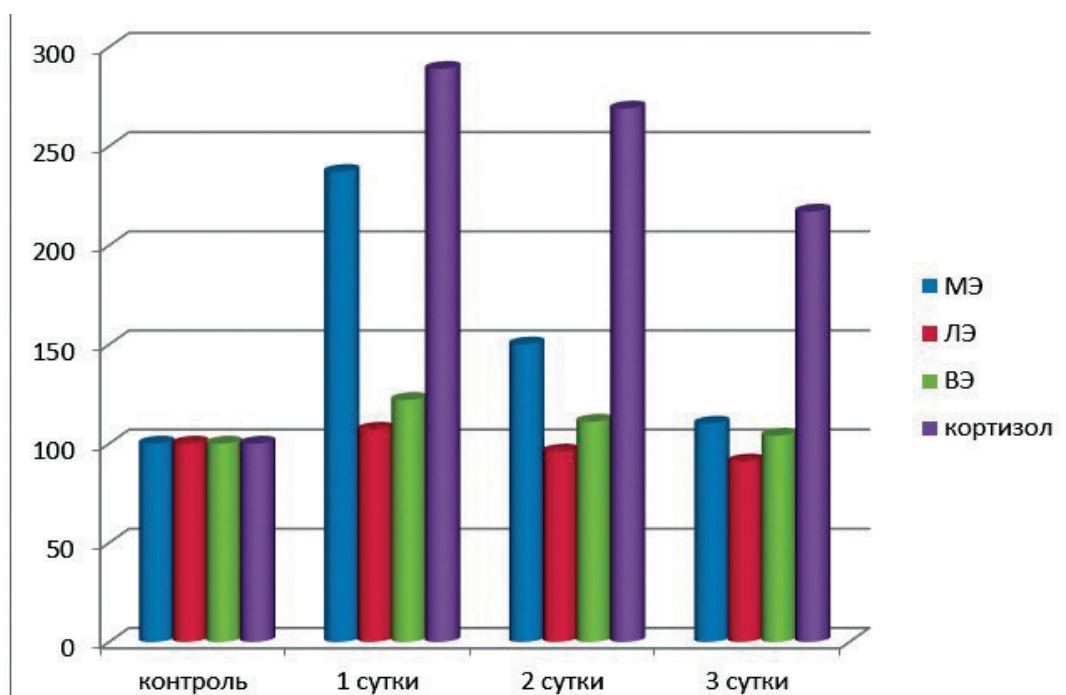


Рис. 6.3. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 24:00

Обозначения: см. те же, что и на рисунке 6.2.

### 6.3.4. 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 таблице 6.4.

Как видно из результатов исследования биологически активных веществ в слюне, приведенные в таблице 6.4, содержание компонентов антиинфективной 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

Таблица 6.4.

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)
<b>1 сутки</b> 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**
<b>2 сутки</b> 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**
<b>3 сутки</b> 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**
<b>Контроль</b> <b>Здоровые лица</b> 12:00 24:00	52,16±5,01 23,86±3,12	2,00±0,21 1,03±0,19	30,41±4,26 20,01±2,15	58,26±6,01 54,14±4,35

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.

*Резюме.*

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.

#### **6.4. Клинические аспекты с позиции анестезиолога**

Полученные результаты можно свести в несколько основных кластеров. Первый кластер свелся к определению почасовой потребности в обезболивании у пациентов после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности в течение трех послеоперационных суток. Полученные данные показали, что у подавляющего числа пациентов (от 90,2% до 92,0%) в первые трое суток после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности интенсивный болевой синдром, требующий применения опиатных анальгетиков, возникает в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. Далее, по частоте, интенсивная боль у пациентов (4,8-5,5%) возникает в ранние утренние часы, то есть в период времени с 04:00 до 08:00. И лишь у небольшого числа пациентов (около 3%) 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 20:00 часов, то есть в дневное и раннее ночное время суток. Полученные данные можно считать оригинальными, так как в литературе мы подобных результатов 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 8:00 вечера [Gilron I. et al., 2013]. 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.

Во втором кластере проведенных исследований мы изучили почасовую потребность в проведении обезболивания у пациентов в течение суток в зависимости от пола, возраста пациентов и вида оперативного вмешательства.

Проведенный сравнительный анализ показал, что у подавляющего числа как мужчин, так женщин пик возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома приходится на 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 лиц женского пола в остальное время суток интенсивных болей не отмечается. У отдельных пациентов мужского пола боль может возникать в период времени между 12:00 и 16:00 часами, 16:00 и 20:00 часами и 20:00 и 24:00 часами, то есть боль более гетерогенна, чем у женщин. Также следует отметить, что 10,3% пациенток женского пола на третьи сутки вообще не жаловались на интенсивные боли и, соответственно, не нуждались в обезболивании, тогда как среди пациентов мужского пола на третьи сутки не нуждались в обезболивании только 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 [Шень Н.П. с соавт., 2010]. Не исключено, что увеличение болевого порога 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. Так же в его исследованиях было продемонстрировано, что ведение больших доз как прогестерона, так и глюкокортикоидов вызывало у крыс глубокий сон и Ганс Селье назвал это состояние как истинный гормональный наркоз [Селье Г. 1970, 1972]. Проведенный анализ необходимости в обезболивании пациентов в разное время суток в зависимости от возраста показал следующее. В группе относительно пожилых пациентов

(48-60 лет) 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 большинства пик, как и у пациентов более молодых групп, приходится в промежутке времени с 00:00 до 04:00 часов. Также в группе пожилых пациентов возрастает частота необходимости повторного введения опиоидных анальгетиков для купирования послеоперационного болевого синдрома. Это укладывается в данные литературы, что пожилые люди меньше волнуются перед операцией, но послеоперационный болевой синдром у них купируется медленнее [Шень Н.П. с соавт., 2010]. Также возможным объяснением необходимости в повторном назначении опиоидов с целью купирования болевого синдрома могут служить данные, что у пожилых женщин снижается продукция прогестерона, при этом снижается болевой порог и при проведении анестезиологического пособия таким женщинам требуется большее количество фентанила для получения адекватного обезболивания [Кобыченкова С.А. с соавт., 2015]. В анализируемой группе относительно пожилых людей (48-60 лет) более 60% - женщины, которые и определяли полученные результаты о возрастании частоты повторного обезболивания. Найдены некоторые особенности в необходимости послеоперационного обезболивания при выполнении плановых хирургических вмешательств при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей и при полостных (торакальных и абдоминальных) оперативных вмешательствах. Так, у пациентов с проведением 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. У всех пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств регистрировался один пик интенсивной послеоперационной боли – с 00:00 до 04:00 часов. Вторая особенность: пациенты после выполнения полостных оперативных вмешательств почти в 2 раза чаще нуждались в повторном обезболивании, по сравнению с пациентами после выполнения операций на крупных суставах, часть которых на вторые и третьи сутки вообще не нуждались в обезболивании. Эти различия, по-видимому, связаны с наличием обширной рефлексогенной зоны, представленной в органах грудной и брюшной полости, в связи с чем при выполнении подобных оперативных вмешательств с целью минимизации операционного стресса рекомендовано мультимодальное обезболивание

---

с применением общей анестезии и нейроаксиальных блокад. Из литературы известно, что 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 [Rodgers A. et al., 2000; Brewer R., 2003; Mehlich D.R., 2003]. Суммируя результаты второго кластера исследований можно сказать, что независимо от пола, возраста, анатомических особенностей хирургического вмешательства, все же у большинства пациентов интенсивная послеоперационная боль на протяжении трех суток послеоперационного периода возникает в ночные часы. Как мы уже говорили выше, данное обстоятельство может быть обусловлено как ситуационными особенностями пребывания пациента в палате в дневное и ночное время суток, так и эндогенными причинами. К таким причинам может быть отнесена активность эндогенной антиноцицептивной системы, медиаторами которой являются нейропептиды – энкефалины и эндорфин [Смагин В.Г. с соавт., 1983; Терениус Л., 1981]., а также глюкокортикоиды [Богданов А.И., Ярушкина, 1993].

Единичные работы касаются биоритмологических изменений секреции нейропептидов – энкефалинов и эндорфинов в течение суток. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс регистрировался выраженный суточный ритм с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00 [Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; McIntosh T.K., 1987]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили. Подобные исследования имеются относительно секреции глюкокортикоидов в течение суток: обнаружены выраженные циркадные ритмы с максимумом между 6:00 и 10:00 утра и минимумом между 8:00 вечера и 2:00 часами ночи [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966; Koge A. et al., 1980].

В связи с отсутствием литературных данных об уровне секреции нейропептидов в ночные и дневные часы у людей, мы провели исследование по определению содержания лей-энкефалина, мет-энкефалина, бета-эндорфина в крови, как здоровых лиц, так и пациентов в послеоперационном периоде. Нейропептиды и кортизол определяли в пробах крови в 12:00 и в 24:00 время суток. Полученные результаты сведены в третий кластер наших исследований. Результаты проведенных исследований позволили установить, что у здоровых людей в ночное время суток (24:00) содержание



---

нейропептидов – мет-энкефалина, лей-энкефалина и бета-эндорфина, а также кортизола в крови статистически достоверно ниже по сравнению с дневным временем суток (12:00). Эти впервые полученные на людях данные позволяют нам сделать заключение, что активность антиноцицептивной системы значительно выше в дневное время суток. Аналогичная динамика содержания нейропептидов и кортизола в дневное и ночное время суток просматривается и у пациентов в послеоперационном периоде, то есть имеет место снижение содержания биологически активных веществ в ночное время суток, что служит отражением снижения активности антиноцицептивной системы в ночное время суток и является материальным субстратом формирования интенсивного болевого синдрома.

Также нами установлено, что у оперированных пациентов на протяжении трех суток послеоперационного периода уровень нейропептидов и кортизола в крови статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц как в дневное, так и в ночное время суток. Эти данные можно объяснить стрессорной реакцией, возникшей у пациентов в ответ на хирургический и анестезиологический стресс, послеоперационную боль. Из литературы известно, что содержание бета-эндорфина, лей - и мет-энкефалина возрастает у больных с острым инфарктом миокарда [Золоев Г.К. с соавт.,1989; Slepuchkin V.D. et al.,1989], у больных после выполнения различных хирургических вмешательств [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Золоев Г.К. с соавт.,1988], у пациентов с острой геморрагией различного генеза [Слепушкин В.Д., Гресслер Ю., 1990], у людей после острого переохлаждения [Слепушкин В.Д. с соавт., 1989], у кроликов после огнестрельного ранения груди [TaoDeng-Shunetal., 2002], 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 и кортикостероидов [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт.,1996; Dubois M. et al., 1981; Pickar D. et al., 1982; Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; TaoDeng-Shunetal., 2002]. 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.

---

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 8:00 вечера [Gilron I. et al., 2013]. 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 [M. Lopez-Canulet al., 2015]. 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 [Курганова Ю.М., Данилов А.Б., 2017]. Пребывание больных в отделении реанимации сопровождается у пациентов нарушением ритма «день-ночь» за счет искусственного освещения, постоянного шумового раздражителя [В.Д. Слепушкин, 2008]. Также использование светодиодных осветителей в отделениях реанимации снижает уровень секреции мелатонина [В.Н. Дейнего, В.А. Капцов, 2014], что может являться одной из важных причин нарушений сна в ночное время у больных, находящихся в отделении реанимации [В.Д. Слепушкин, 2008; М.А. Seifman et al., 2014]. Все эти факторы дополнительно провоцируют наступление висцерального компонента интенсивного болевого синдрома у оперированных пациентов в ночное время суток. Комплекс нейрогуморальных и гормональных факторов, ответственных за формирование послеоперационного болевого синдрома мы схематично отразили на рисунке 6.4. В рамках данного кластера исследований нами получено, что содержание нейропептидов (мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина) кортизола в слюне как у здоровых лиц, так и у послеоперационных пациентов имеет такую же направленность, как и в крови, то есть – увеличение в дневное время суток и снижение в ночное время суток. Это дает возможность избежать множественного взятия проб крови и ограничиться только неинвазивным способом забора биологического материала для определения активности компонентов антиноцицептивной системы в различное время суток. *Четвертый кластер* исследований включал в себя изучение возможности

проведения упреждающей анальгетической терапии послеоперационной боли.

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 1% 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 комфорта пациента, оптимизации работы среднего медицинского персонала.

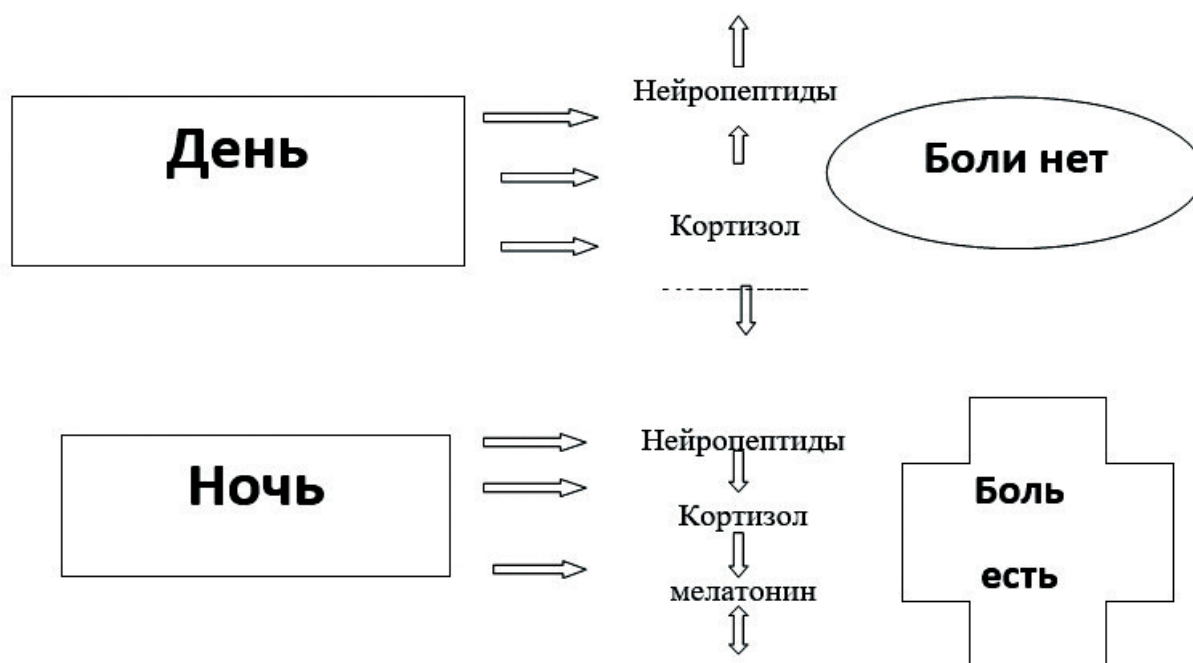


Рис. 6.4. Схематическое изображение механизмов формирования послеоперационного болевого синдрома

## Цитируемая литература

1. Цориев, Г.В. Послеоперационное обезболивание пациентов с позиций хронофизиологии [Текст]: дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Цориев Георгий Владимирович. - Донецк, 2019.- 137 с..
2. Женило В.М. Современные представления о функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма/ В.М. Женило, П.А. Азнаурьян, Ю.Б. Абрамов // Вестник интенсивной терапии.- 2000.- №2.- С.30-35
3. Женило В.М. Современные представления о фармакогенетике боли и ее лечения /В.М. Женило, О.А. Махарин (обзор литературы)// Новости анестезиологии и реаниматологии.- 2015.-№3.- С.71-74
4. 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.
5. Селье Г. Некоторые аспекты учения о стрессе/ Г. Селье // Природа-1970.-№1.- С.35-45
6. Селье Г. На уровне целого организма / Г. Селье // Издательство «Наука». Москва, 1972.-122 с.
7. Слепушкин В.Д.Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии / В.Д.Слепушкин, Г.К. Золоев, В.А. Виноградов [и др.]. // Издательство Томского университета. Томск, 1988.-143 с.
8. Слепушкин В.Д.Содержание мет-энкефалина в плазме крови людей и крыс, подвергшихся охлаждению/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
9. Слепушкин В.Д.Содержание бета-эндорфина, мет - и лей-энкефалина в плазме крови больных с геморрагией/ В.Д.Слепушкин Ю. Гросслер // Анестезиология и реаниматология.- 1990.-№6.- С.15-17
10. Слепушкин В.Д. Теоретические и клинические аспекты использования энкефалинов в реаниматологии и анестезиологии /В.Д. Слепушкин // Матер. Всесоюз. симпозиума «применение малых регуляторных пептидов в анестезиол. и интенсив. тер.». Москва, 1991.- С.4-6
11. Слепушкин В.Д.Современные представления о механизмах развития общего адаптационного синдрома / 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

12. Слепушкин В.Д. Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса /В.Д.Слепушкин, Ю.Б. Лишманов,Г.К Золоев [и др.] //Успехи физиологических наук.- 1985.- Т.16.-№4.- С.106-118

13. Слепушкин В.Д. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии /В.Д. Слепушкин, С.В.Васильев, А.Н. Шестера [и др.] // В Кн.: «Патофизиология и фармакология боли». Тезисы Всесоюзн. конф. М., 1993.- С.146

14. Слепушкин В.Д.Нейропептиды в анестезиологии и реаниматологии/В.Д.Слепушкин // Анестезиология и реаниматологияю-1997.-№2.-С.83-84

15. Слепушкин В.Д. Освещенность и седация больных в ОРИТ. Роль мелатонина/ В.Д. Слепушкин//Сборник материалов XI съезда анестезиологов и реаниматологов РФ. С.-Петербург, 2008.- С.662

16. Слепушкин В.Д.ВIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии/ В.Д. Слепушкин, М.Ю. Осканова, М.А. Дзуцев [и др.]// Владикавказ, 2011.-70 с.

17. Слепушкин В.Д. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии/ В.Д. Слепушкин, В.М. Женило, М.Ю. Осканова, М.В.Женило // Владикавказ-Ростов-на-Дону – Назрань, 2014.-202 с.

18. Слепушкин В.Д. Факторы, направленные на снижение у пациентов анестезиолого-операционного риска /В.Д. Слепушкин, Г.Г. Бестаев, Р.З. Саламов с соавт. // (Учебно-методическое пособие). Владикавказ, 2017.- 19 с.



## ГЛАВА VII

**«КОЛЬ СЕРДЦЕ И РАЗУМ ЗАТЕЯЛИ СПОР, НЕ ЖДИ  
ДЛЯ СЕБЯ ДОБРА...СЕРДЦЕ И РАЗУМ СИЛЬНЫ  
ЛИШЬ ТОГДА, КОГДА ОНИ ЗА ОДНО» ИЛИ  
ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ  
ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ на ТКАНЕВОЙ И  
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК, ЭЭГ-ПАТТЕРНЫ  
И МНОГОЕ ДРУГОЕ...**

---

*Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., Осканова М.Ю.,  
Городник Г.А., Андропова И.А.*

<b>7.1. Особенности влияния препаратов для общей анестезии</b>	<b>с.202</b>
<b>7.2. Методология проведенного исследования</b>	<b>с.208</b>
<b>7.3. Тиопентал натрия</b>	<b>с.213</b>
<b>7.4. Пропофол</b>	<b>с.243</b>
<b>7.5. Мидазолам</b>	<b>с.268</b>
<b>7.6. Дексмедетомидин</b>	<b>с.294</b>



## 7.1. Особенности влияния препаратов для общей анестезии

Мы решили данную главу построить несколько не традиционно (в хорошем смысле этого слова). Практическому врачу, молодому врачу, зачастую не хватает времени прочесть, так называемый «long read», или «много букв – мы такое не читаем». Поэтому, мы начнем с выводов и некоторых практических рекомендаций, полученных нами в многолетних клинических исследованиях, а тех, кого интересует сам процесс получения результатов – ждет увлекательное, но длительное чтение главы. Для чего мы публикуем эти научные данные? Хотя бы, например, для того, чтобы молодым исследователям было от чего отталкиваться, если вдруг возникнет желание разбираться в особенностях действия/ взаимодействия препаратов для общей анестезии. Мы, например, не нашли в доступной литературе достаточных данных по особенностям изменения ЭЭГ, ТКДГ, BIS, мелатонина и центральной гемодинамики и кислородного обмена головного мозга и тканей у пациентов с различной патологией (как правило в критическом состоянии) под воздействием препаратов для общей анестезии. Ведь не у всех есть возможность использовать интраоперационно ЭЭГ или ТКДГ (транскраниальную доплерографию), а вот **BIS** и **SpO<sub>2</sub>** – есть возможность, практически везде (где есть желание). А вот, какие данные, кроме глубины седации мы можем получить, применяя BIS-мониторинг, представлено ниже.

1. Было впервые выявлено, что разобщение ритмов ЭЭГ следует считать единым признаком восстановления уровня сознания после седации любым препаратом. Выявлены особенности, описывающие механизм влияния препаратов для седации на электроэнцефалографические волны и связь с внутримозговым кровотоком. Впервые экспериментально и клинически доказана корреляция BIS индекса и ЭЭГ, показателей ТКДГ.

**Тиопенталнатрия** – влияет на структуры лимбического, диэнцефального, среднемозгового уровня неспецифической регуляции;

**Пропофол** - на уровень подкорковых - диэнцефальных, таламических систем;

**Мидазолам** – на уровне ретикулярной формации ствола мозга;

Дексмететомидин - активизирует структуры, продуцирующие ритмы  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ -, а именно: ретикулярной формации верхнестволового уровня, диэнцефальных систем, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев.

2. Влияние препаратов для общей анестезии на внутримозговую кровоток по данным ТКДГ:

- тиопентал натрия вызывает минимальный уровень кровенаполнения в КБ и ВББ и, соответственно, вазоспазм в каротидном бассейне;



- пропофол – нет влияния на ауторегуляцию кровотока;
- мидазолам - снижается систолическая скорость кровотока и признаки циркуляторного сопротивления, легкая асимметрия кровотока за счет снижения левосторонних показателей кровенаполнения, как в каротидном, так и прежде всего в вертебробазиллярном бассейнах;
- дексмететомидин - проявляется кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне с умеренным замедлением кровенаполнения в вертебробазиллярном бассейне.

### 3. Уровень BIS – индекса:

- умеренно прямо **коррелирует** с показателем  $\theta$ -ритма, что отражает высокий уровень «седативного» влияния **тиопентал натрия** на структуры лимбического, диэнцефального, среднемозгового уровня неспецифической регуляции - зоны функционирования т.н. «центров бодрствования», активно задействованных в формировании «нормальной» картины физиологического сна. Показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата тиопентал натрия достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, как корковых, так и подкорковых систем, и особенности интракраниального кровотока.
- в случае применения в качестве седативного препарата **пропофола** достаточно точно отражает осуществление его фармакоэффекта преимущественно на уровне подкорковых - диэнцефальных, таламических систем. Седативный эффект пропофола обеспечивается преимущественно диэнцефальными и таламическими взаимодействиями. По данным BIS-мониторинга нельзя определить, как применение пропофола оказывало влияние на ауторегуляцию кровотока. Об этом свидетельствуют слабые прямые или обратные связи между параметрами BIS и показателями ТКДГ.
- При инфузии **мидазолама** уровень BIS - индекса умеренно обратно коррелирует с показателем  $\delta$ - ритма, выявлены также умеренные обратные корреляционные связи BIS и МПКГ в симметричных затылочных отделах и в  $\alpha$ - диапазоне *что отражает высокий уровень «седативного» влияния мидазолама только на уровне неспецифической регуляции ретикулярной формации ствола*. Выявлены выраженные зависимости между динамикой BIS-индекса и показателями интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ. В отличие от тиопентала натрия, в ответ на введение мидазолама отмечается увеличение ЧСС, снижается систолическая скорость кровотока и признаки циркуляторного сопротивления, легкая асимметрия кровотока за счет снижения левосторонних показателей кровенаполнения, как в каротидном, так и в вертебро - базилярном бассейнах. Выявлены высокие обратные корреляционные связи между уровнем индекса BIS и ЧСС, коэффициента асимметрии кровенаполнения по среднемозговой артерии (СМА), высокие прямые корреляционные зависимости между

---

уровнями BIS и индекса пульсации в левой СМА, систолической скорости кровотока в левой позвоночной артерии (ПА), индекса пульсации в бассейнах левой и правой ПА. Таким образом, показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата мидазолама достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС на уровне подкорковых систем, а именно - ретикулярной формации ствола мозга, и особенности интракраниального кровотока преимущественно в ВББ. Седация, таким образом, обеспечивается в данном случае снижением активности верхнестволового уровня неспецифической регуляции ЦНС, в том числе и за счет падения скорости кровенаполнения ВББ (интрацеребральный гемодинамический эффект препарата).

- использование **дексмедетомидина** в терапевтических дозах (в форме инфузии) приводит к снижению систолического и диастолического АД, при этом показатели ЦВД, среднего ДЛА, ДЗЛА и расчетное сосудистое сопротивление не изменяются. Однако **при резком увеличении концентрации дексмедетомидина в крови (например, в результате болюсного введения)** или при инфузии с высокой скоростью **наблюдается, напротив, повышение АД**, объясняемое преимущественным воздействием препарата не на центральные, а на периферические адренорецепторы в сосудах. При этом дексмедетомидин вызывает развитие *дозозависимой брадикардии*. Имеются даже отдельные наблюдения асистолии, развивающейся на фоне инфузии этого препарата. Следует, однако, подчеркнуть, что в терапевтических дозах, при отсутствии тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, снижение АД не превышает 10-15%, а брадикардия не достигает клинически значимых значений ниже 50 ударов в 1 мин. Уровень BIS - индекса умеренно прямо коррелирует с показателем относительной спектр-мощности  $\beta 2$ - ритма, что отражает *высокий уровень «седативного» влияния дексмедетомидина*, по показателям BIS-анализа, *на кору больших полушарий*. Выявлены высокие обратные корреляции BIS- и ОСМ  $\delta$ - ,  $\alpha$ - и  $\alpha 1$ - диапазонах в окципитальной области коры, что демонстрировало высокий уровень «седативного» влияния дексмедетомидина, по показателям BIS-анализа, *на активность ретикулярной формации ствола и таламического уровня неспецифической регуляции*. На основании корреляционного анализа выявлено, что в случае применения в качестве седативного препарата дексмедетомидина, показатели BIS-индекса высоко прямо коррелируют с показателями ТКДГ, а именно  $V_{ps}$  левой (S) среднемозговой артерии (СМА), высоко обратно коррелируют с параметрами индекса пульсации (PI) в бассейне левой СМА и правой СМА и уровнем асимметрии кровенаполнения в каротидных бассейнах. Связей с показателями кровенаполнения в ВББ

не зафиксировано. Это можно расценить как достаточно выраженное влияние уровня гемодинамических изменений под влиянием препарата дексмедетомидина на показатели BIS-мониторинга.

4. При проведении титрования доз гипнотических препаратов обнаружена нелинейная зависимость между дозой и уровнем глубины сознания как по субъективным данным (шкала Ramsay), так и по объективным данным – BIS-мониторингованию. Так, для достижения 5-го уровня требуется **трехкратное увеличение дозы тиопентал натрия, четырехкратное увеличение дозы мидазолама и пятикратное увеличение суточной дозы инфузируемого пропофола** по сравнению со 2-м уровнем шкалы седации Ramsay.

Доказано, что 4-му уровню шкалы глубины седации по Ramsay, наиболее приемлемому для длительной седации пациентов, соответствуют показатели BIS-анализа в пределах 51-60 или в среднем  $-56,2 \pm 3,3$ .

5. Впервые выявлено, что на фоне применения *тиопентал натрия, пропофола или мидазолама*, **показатель СИ не имеет корреляционной зависимости с изменением как BIS-индекса, так и с показателями тканевой и органной гипоксии.**

6. Впервые показано, что показатель BIS позволяет оценивать не только электрофизиологическую активность головного мозга, а и связь с мелатонином (и, соответственно с хронофизиологическими ритмами). Впервые выявлена и представлена *зависимость показателей*

*кислородного баланса, гемодинамики и BIS – индекса от концентрации мелатонина*, то есть связь с хронофизиологическими ритмами и их регуляцией:

- при применении в качестве базового препарата **тиопентала-натрия** было впервые выявлено, что в дозе  $604,3 \pm 26,1$  мкг/кг/час существует корреляционная связь и ее статистическая зависимость между концентрацией мелатонина и исследуемыми показателями. Таким образом, что **повышение мелатонина вызывает снижение** (обратная зависимость): **BIS** в баллах; **сердечного индекса СИ** в л/мин/м<sup>2</sup>; **сатурации артериальной крови SpO<sub>2</sub>** в %; **коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью, ERBO<sub>2</sub>** в %, **индекса потребления кислорода тканями VO<sub>2</sub>I**, мл/мин/м<sup>2</sup>, **индекса доставки кислорода к тканям, DO<sub>2</sub>I**, мл/мин/м<sup>2</sup> и **повышение** (прямая зависимость): **степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови ScvO<sub>2</sub>** в %; **лактата** в ммоль/л ; **pCO<sub>2</sub>** в мм рт. ст. Коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями, ERTO<sub>2</sub> в % был достоверно снижен от показателей нормы ( $p < 0,05$ ).

**Практический вывод:** стабильные (не отличимые от нормы) показатели **BIS, мелатонина, pCO<sub>2</sub>, и SpO<sub>2</sub>**, не отражают

---

степени тканевой и церебральной гипоксии, развивающейся на фоне использования тиопентала натрия, что является особенностью действия данного препарата у пациентов с политравмой.

- При использовании в качестве седативного препарата, **пропофола** впервые выявлено, что в отличие от тиопентала натрия, при использовании пропофола в дозе  $2004,3 \pm 18,8$  мкг/кг/час имеется связь только таким образом, что **повышение мелатонина** вызывает **снижение** (обратная зависимость) **индекса потребления кислорода тканями  $VO_2I$** , мл/мин/м<sup>2</sup>. Также, выявленной особенностью пропофола являлось отсутствие отрицательного воздействия на показатели кислородного обмена тканей и головного мозга, кроме статистического значимого уменьшения  $pCO_2$ .

- При применении в качестве базового препарата **мидазолама**, впервые выявлено, что в дозе  $84,3 \pm 7,2$  мкг/кг/час существует корреляционная связь и ее статистическая зависимость между концентрацией мелатонина и исследуемыми показателями. Таким образом, **повышение мелатонина** вызывает **снижение** (обратная зависимость): **BIS** в баллах; **сатурации артериальной крови  $SpO_2$**  в %;  **$pCO_2$**  в мм рт. ст.; **коэффициента экстракции кислорода мозговой тканью,  $ERVO_2$**  в %, **коэффициента экстракции кислорода периферическими тканями,  $ERTO_2$**  в % и **повышение** (прямая зависимость): **степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови  $ScvO_2$**  в % ; **индекса доставки кислорода к тканям  $DO_2I$** , мл/мин/м<sup>2</sup> и **лактата** в ммоль/л .

Отличием **мидазолама**, является самое низкое снижение показателя **BIS-индекса**, по сравнению с тиопенталом натрия и пропофолом. Отличием от тиопентала натрия, является **отсутствие влияния мидазолама на показатель СИ**, во всем остальном динамика изменений показателей тождественна тиопенталу натрия и статистически значимо отличается в сторону ухудшения от пропофола.

Впервые показано, что показатель **BIS** позволяет оценивать не только электрофизиологическую активность головного мозга, а и связь изменения концентрации мелатонина (и, соответственно хронобиологических ритмов) с показателями тканевой и органной гипоксии, таким образом, что **снижение BIS-индекса и динамика повышения мелатонина на фоне седации тиопенталом натрия и мидазоламом у пациентов с политравмой приводит к ухудшению показателей тканевой и органной гипоксии.**

**Практический вывод:** стабильные (не отличимые от нормы) показатели **BIS** и  **$SpO_2$** , не отражают степени тканевой и церебральной гипоксии развивающейся на фоне использования **мидазолама и тиопентала натрия (в отличие от пропофола) в любых режимах дозирования (особенно в ночное время)**, что является

особенностью действия данных препаратов у пациентов с политравмой. - При применении в качестве базового препарата дексмедетомидина было впервые выявлено, что в дозе  $1,1 \pm 0,2$  мкг/кг/час существует корреляционная связь и ее статистическая зависимость между концентрацией мелатонина и исследуемыми показателями. Таким образом, **повышение мелатонина вызывает снижение** (обратная зависимость): **BIS** в баллах; **сердечного индекса СИ** в л/мин/м<sup>2</sup>; **pCO<sub>2</sub>** в мм рт. ст. и **повышение** (прямая зависимость): **степени насыщения гемоглобина кислородом в венозной крови ScvO<sub>2</sub>** в % ; **индекса потребления кислорода тканям VO<sub>2I</sub>**, мл/мин/м<sup>2</sup>.

**Отличием дексмедетомидина**, является **самое низкое снижение показателя СИ**, по сравнению с *тиопенталом натрия, мидазоламом и пропофолом*. Также отмечены самые высокие показатели мелатонина по сравнению с другими препаратами. Важной выявленной особенностью является отсутствие изменений показателей доставки кислорода к тканям и коэффициента экстракции кислорода как мозговой, так и периферическими тканями.

**Практический вывод:** при использовании дексмедетомидина выявлено, что **дексмедетомидин нежелательно использовать** в дозах, при которых достигается уровень 5-й по шкале седации Ramsay, так как при этом **происходит угнетение гемодинамики – падение артериального давления за счет уменьшения сердечного индекса, обусловленное развитием брадикардии.**

7. Таким образом, можно сказать, что, применение **тиопентал натрия или мидазолама** у пациентов может **вызывать углубление седации**. Этого не происходит в случае применения **пропофола или дексмедетомидина** в дозе, **обеспечивающий 3-й уровень сознания по шкале седации Ramsay**. Следует особо выделить полученные нами данные, что инфузия фентанила в обычных дозировках не влияет на значения BIS-индекса.

По динамике кислородного обмена в процессе использования препаратов, спонтанное углубление сознания при инфузии **тиопентал натрия и мидазолама** есть следствие развития **гипоксии мозга**. Из полученных данных видно, что препаратом выбора на сегодняшний день следует считать **пропофол**, который поддерживает постоянный уровень глубины седации и одновременно обеспечивает адекватное снижение потребления кислорода мозговой ткани.

Перспективным является использование дексмедетомидина. Однако ограничивающим фактором является его недостаточный седативный эффект и снижение СИ. Наверное, в связи с этим использование его во время общей анестезии пока не желательно (или в качестве адьюванта в премедикацию или при переводе в ОИТ на продленную ИВЛ).

## 7.2. Методология проведенного исследования

«Северо-Осетинской государственной медицинской академией» совместно с «Донецким национальным медицинским университетом им.М. Горького» и «Ингушским государственным университетом», было проведено проспективное мультицентровое исследование препаратов для общей анестезии в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии.

После получения информированного согласия на участие в исследовании от родственников пострадавших, пациенты были включены в исследование. В 1-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата тиопентал натрия в дозе  $604,3 \pm 24,3$  мкг/кг/ч, входили 5 (35,7(13,7-61,6)%) пациентов I группы, 4 (28,6 98,8-54,0)%) больных II группы и 5 (35,7 (13,7-61,6)%) пациентов III группы.

Во 2-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата пропофол в дозе  $2004,3 \pm 18,8$  мкг/кг/ч, входили 5 (35,7(13,7-61,6)%) пациентов I группы, 3 (21,4(4,7-45,8)%) больных II группы и 6 (42,9 (19,1-68,6)%) пациентов III группы.

В 3-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата мидазолам в дозе  $84,3 \pm 7,2$  мкг/кг/ч, входили 7 (46,7(22,9-71,3)%) пациентов I группы, 3 (20(4,4-43,2)%) больных II группы и 5 (33,3 (12,6-58,3)%) пациентов III группы.

В 4-ю подгруппу пациентов, получавших в качестве седативного препарата дексмедетомидин в дозе  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч, входили 6 (60(29,7-86,6)%) пациентов I группы, 4 (26,7(8,2-51)%) больных II группы и 5 (33,3(12,6-58,3)%) пациентов III группы.

Мониторинг кислородного баланса проводился как инвазивными, так и неинвазивными методами. Регистрация кислородного баланса головного мозга неинвазивным методом проводилась следующим образом:

– определялась степень насыщения гемоглобина артериализованной крови кислородом в % при помощи пульсоксиметрического датчика прикроватного монитора DACH 5000 (GE-Healthcare);

– насыщение гемоглобина венозной крови кислородом в % определялось при помощи церебрального/соматического оксиметра INVOS (Somanetics Corp. USA). Методика церебральной/соматической оксиметрии позволяет оценивать насыщение гемоглобина кислородом венозной крови. Электроды оксиметра накладывались на мышцу дорзальной поверхности ладони или на икроножную мышцу.

О степени утилизации кислорода тканью головного мозга (Коэффициент утилизации кислорода), судили по разнице между степенью насыщения гемоглобина кислородом артериализованной и венозной крови, определяемые пульсоксиметром и церебральным/ соматическим

оксиметром, согласно следующей формулы:

$$KYO_2 (\%) = SpO_2 - ScvO_2 , \quad (1)$$

где:

$KYO_2$  – степень утилизации мозговой тканью кислорода в процентах;  
 $SpO_2$  – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом в процентах (определяется методом пульсоксиметрии);

$ScvO_2$  – насыщение гемоглобина венозной крови кислородом в процентах (определяется методом церебральной оксиметрии). Для оценки данного параметра электроды церебрального оксиметра согласно инструкции накладывались на лоб слева и справа от переносицы.

Коэффициент утилизации кислорода – это часть кислорода, поглощаемая тканями из капиллярного русла.

О степени утилизации кислорода периферическими тканями ( $KYO_2$  в %) судили также по разнице между насыщением гемоглобина артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ , %, метод пульсоксиметрии) и насыщением гемоглобина венозной крови кислородом ( $ScvO_2$ , %, соматический оксиметр). При этом электроды церебрального/соматического оксиметра накладывались на область живота справа и слева от пупка.

Преимущество определения коэффициента утилизации кислорода тканями с помощью данной методики заключается в следующем:

1. Неинвазивность;
2. Возможность непрерывной оценки параметра в режиме реального времени.

Производные параметры кислородного обмена (доставка и потребление кислорода) определялись при использовании импедансного реографа Niccoto™ («Ollivermedical») и рассчитывались по известным формулам:

$$DO_2 = CO \times (SaO_2 \times 1,39 \times Hb) / 100 \quad (2)$$

$$VO_2 = CO \times (SaO_2 - SvO_2) \times 1,39 \times Hb / 100 \quad (3)$$

$$KERO_2 = VO_2 / DO_2 \times 100 , \quad (4)$$

где:

$DO_2$  – доставка кислорода к тканям (мл/мин);

$VO_2$  – потребление кислорода тканями (мл/ мин);

$KERO_2$  – коэффициент экстракции кислорода тканями (%);

$CO$  – сердечный выброс (л/мин);

$SaO_2$  – степень насыщения кислородом артериальной крови (%);

$SvO_2$  – степень насыщения кислородом венозной крови (%);

$Hb$  – концентрация гемоглобина (г/л);

1,39 – константа Хюффнера

Доставка кислорода к тканям и потребление кислорода тканями

рассчитывались на площадь поверхности тела и результаты отображались в величинах:

DO<sub>2</sub>I – индекс доставки кислорода к тканям из расчета на м<sup>2</sup> площади поверхности тела в мл/мин/м<sup>2</sup>;

VO<sub>2</sub>I – индекс потребления кислорода тканями из расчета на м<sup>2</sup> площади поверхности тела в мл/мин/м<sup>2</sup>.

Степень утилизации кислорода тканями также рассчитывали по разнице между парциальным давлением кислорода в артериальной и венозной крови:

$$a-v PO_2 = PaO_2 - PvO_2, (5)$$

где:

a-vPO<sub>2</sub> – степень утилизации кислорода тканями в мм рт.ст.;

PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови в мм рт.ст.;

PvO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в венозной крови в мм. рт.ст.

При этом пробы венозной крови получали из подключичной вены, а пробы артериальной крови получали путем пункции бедренной артерии.

Кислотно-основное равновесие и газы крови определяли с использованием микроанализатора марки ABL 77 (компания «Радиометр», Дания).

Регистрация биопотенциалов мозга была осуществлена с помощью системы Nihon Kohden Corporation EEG-1200K. Наложение ЭЭГ электродов проведено согласно международной системе «10-20». Схема коммутации 8-канальная, монополярная с общими ушными референтными электродами. Регистрация биосигналов производилась с частотой квантования 256 Гц. Чувствительность ЭЭГ каналов 10 мкВ/мм. Фоновая запись ЭЭГ производилась длительностью 300 секунд. Использовали фотостимуляционные пробы на частотах 2, 5, 10, 15, 20, 26 Гц. Сохраняли исходные записи биосигналов в цифровом формате, без применения программных средств фильтрации, в файл с расширением EDF (EuropeanDataFormat). Обработка биосигналов произведена в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования NationalInstrumentsLabVIEW. Предобработка биосигналов включает в себя процесс программной фильтрации. Применяются сетевые фильтры ЭЭГ каналов с центральной частотой фильтрации 50 Гц. Также для предобработки ЭЭГ каналов использованы фильтры низких частот, с пороговым значением фильтра в 35 Гц и фильтры высоких частот, со значением 0,1 Гц.

Спектральный анализ биосигналов произведен с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье (БПФ). Анализировали 5 безартефактных эпох длительностью 4 секунды. С



целью улучшения качества спектрального анализа была применена оконная функция Ханнинга, перекрытие окна 50%, размер окна 1024 семпла. Разрешение метода составляет 0,1 Гц. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта ритм- 0,5-3,9 Гц, тета- 4-7,9 Гц, альфа 1 – 9,5-11 Гц, альфа суммарно - 8-12,9 Гц, бета 1- 13-20 Гц, бета 2- 20,5-35 Гц. Для оценки динамики нейрофизиологических изменений изучали абсолютную и относительную спектральную мощность (АСМ и ОСМ), показатели межполушарной когерентности (МП КГ) в этих диапазонах. Мониторинг глубины анестезии в нашем исследовании осуществляли с помощью мониторов BIS-XP фирмы «Aspect Medical System» (США). Система мониторинга включает BIS датчик (одноразовый лобный электрод), кабель пациента, цифровой преобразователь сигнала (модуль), BIS процессор и монитор. BIS алгоритм, основанный на статистической обработке, рассчитывает вклад каждого из этих показателей, определяет их достоверную корреляцию с клиническими признаками седации, и формирует единый универсальный числовой BIS индекс. BIS индекс — это число от 0 до 100, которое позволяет судить о степени сознания пациента:

- значение BIS-индекса, равное 100, означает, что пациент в полном сознании (бодрствование);
- значение BIS-индекса, равное 0, означает полное отсутствие активности мозга;
- при общей анестезии значение BIS-индекса должно находиться в интервале от 40 до 60 (средний наркоз, низкая вероятность нахождения в сознании);
- для седации рекомендуется уровень от 60 до 70 (низкая вероятность воспоминаний); по некоторым данным, для адекватной седации уровень BIS может превышать даже 70, но при этом повышается вероятность сохранения сознания и воспоминаний о проводимых манипуляциях.

Проводили ультразвуковое доплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Germany), определяли систолическую скорость кровотока, индекс пульсации, систоло-диастолическое соотношение.

Исследования ЭЭГ, УЗ ТКДГ и BIS проводили: 1-й этап - до начала седации, 2-й этап - в момент введения, 3-й этап - через 30 мин после введения, 4-й этап – через 1 час после начала седации, 5-й этап – через 1 сутки после начала седации, 6-й этап – через 3 суток после начала седации, 7-й этап – на этапе пробуждения. В пробах плазмы венозной крови определялась концентрация мелатонина спектрофлюориметрически при помощи наборов ELISA

---

(Spectrofluorometer JASCO, FP-770, Япония).

Методология оценки биологических циркадианных ритмов была предложена в середине 70-х годов прошлого столетия Ф. Хальбергом и реализована советскими учеными Н.Л. Асланяном и Р.А. Багдасаряном. Биоритмологические показатели оценивались по частотно-индивидуальному косайнер-методу оценки биологических ритмов.

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 3 или 6 часов. Нами выбран интервал в 6 часов. Время фиксации исследуемых нами параметров составило: 24:00; 6:00; 12:00 и 18:00 часов. 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.

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили следующим образом: сначала проверяли соответствие ряда данных выборки нормальному закону распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального закона распределения для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и метод Шеффе. В случае распределения, отличного от нормального, использовали критерий Крускала-Уоллеса (кКУ) и критерий Данна (кД) для множественных сравнений. Для парных сравнений применяли t-критерий Стьюдента без предположения о дисперсиях и непараметрический критерий Вилкоксона. Анализ проводили с использованием программы MedStat, v. 4 и Microsoft Office. Характер распределения цифровых данных (по закону нормального распределения или по закону распределения, который отличается от нормального) определяли с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и теста Шапиро-Уилка. Использованы непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин. Парные сравнения центральных тенденций независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона (W-W), а двух связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона (T-W). Множественные сравнения, когда количество совокупностей для сравнения было более двух, проводили путем рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллеса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с

использованием критерия Данна. Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла) и ранговой (Спирмена) корреляции. Для оценки влияния определенных факторов (характера лечения, изменений ЭЭГ-параметров) на развитие клинических событий – смерти, когнитивных нарушений, церебральной недостаточности, регрессии неврологического дефицита были использованы расчеты отношения рисков и шансов развития события, абсолютного и относительного риска развития события в пределах 95% доверительного интервала. Статистически значимыми считали отличия при условии статистической погрешности, которая не превышает 5% ( $p < 0,05$ ).

### 7.3. Тиопентал-натрий

*7.3.1. Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ, динамики BIS-индекса и показателей интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ*

Изменение показателей BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии под влиянием инфузии тиопентал натрия представлено в таблице 7.1.

Таблица 7.1

Динамика показателей в течение 24 часов BIS-мониторинга и церебрального оксиметра под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели	1 сутки
BIS-показатель	44,10±3,30
ScvO <sub>2</sub> %	81,06±6,98

\*  $P < 0,05$  по отношению к первым суткам.

BIS – биспектральный индекс.

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови.

Изменения ЭЭГ в ответ на введение тиопентал натрия на 1-м, 2-м и 3-м этапах исследования представлены на рисунке 7.1-7.2. Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии тиопентал натрия являлись следующие изменения. В момент введения препарата (2 этап исследования) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ , критерий критерий Уилкоксона (кУ) возрастала относительная спектральная мощность (ОСМ) в диапазонах  $\theta$ - и  $\beta$ -ритмов на фоне падения межполушарной когерентности (МПКГ) в симметричных лобных (Fp1Fp2) и височных (Т3Т4) отведениях,

---

максимально за счет падения сочетанности в альфа-диапазоне (Таблица 7.2), при одновременном росте МПКГ между левой лобной и правой височной областями (Fp1T4) в дельта-диапазоне и правой центральной и левой окципитальной областями (C4O1) в альфа 1-поддиапазоне. Через полчаса после введения препарата (3-й этап) данные тенденции изменений ОСМ сохраняются (Таблица 7.2, 73). Выявлены периоды организованной тета-активности, альфа-активность сохраняется в виде «веретен сна», чаще как «веретено с вертексной волной» - во всех исследуемых областях коры (Рисунок 7.3-7.4). Продолжается разобщение ЭЭГ-ритмов в симметричных лобных отделах. В симметричных височных отведениях, наоборот, уровень МПКГ повышается ( $p \leq 0,05$ , кУ), максимально за счет увеличения сочетанности в дельта-диапазоне. Выявлен рост МПКГ в симметричных окципитальных (O1O2) отведениях, максимально в  $\delta$ - и  $\alpha$ -диапазонах. Через 1 час после проведения инъекции (4 этап) был зафиксирован выраженный рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет увеличения ( $p \leq 0,05$ , кУ) ОСМ в дельта-диапазоне при падении ( $p \leq 0,05$ , кУ) ОСМ альфа1-, бета1- и бета2-диапазонов. На нативных ЭЭГ кривых в этот период отсутствуют «веретена сна». Разобщение альфа- и бета-активности в симметричных лобных, центральных и окципитальных отделах нарастает. МПКГ в «асимметричных» парах - левой лобной и правой височной областях (Fp1T4), правой центральной и левой окципитальной областями (C4O1) - сохраняются достаточно высокими для бета1- и бета2-поддиапазонов. Накопительный эффект препарата сохранялся на протяжении всего периода - до 3-х суток - этапы 5 и 6 (Таблица 7.3-7.4) и проявлялся максимально высокими уровнями ОСМ в  $\delta$ - и  $\theta$ -диапазонах с максимально низким уровнем  $\alpha$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ -ритмов. Это синхронизировалось с умеренным падением МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет низкой сочетанности в дельта-, альфа-, бета-диапазонах при высоком уровне «межфронтальной» сочетанности тета-ритма. МПКГ в симметричных затылочных отведениях оставалась очень низкой, в симметричных височных отведениях была достаточно высокой. Выявлен выраженный рост МПКГ в «асимметричных» парах - Fp1T4 и C4O1 - за счет роста ( $p \leq 0,05$ , кУ) сочетанности в альфа- и бета-диапазонах. Этап пробуждения (7 этап) характеризовался ростом ( $p \leq 0,05$ , кУ) ОСМ в поддиапазоне «таламического» альфа1-ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности. Это сопровождалось ростом МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет роста сочетанности активности в диапазонах от 0,5-до 13 Гц ( $\delta$ -,  $\theta$ - и  $\alpha$ -ритмы) и выраженного «межфронтального» разобщения в бета1- и бета2-диапазонах. В симметричных височных, центральных и окципитальных отведениях, в

«асимметричных» парах проявлениями «пробуждения» после седации тиопенталом натрия являлось падение МПКГ ( $p \leq 0,05$ , кУ), максимально за счет снижения ( $p \leq 0,05$ , кУ) сочетанности в  $\delta$ -,  $\alpha$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ - диапазонах. На 2 этапе исследования – введение препарата - статистически возрастали ( $p \leq 0,05$ ) показатели скорости кровотока билатерально уровень индекса пульсации и, соответственно, уровень циркуляторного сопротивления, вазоспазма, как в сосудах каротидного бассейна (КБ), так и в вертебробазиллярной бассейне (ВББ) (Таблица 7.5). Через полчаса после введения препарата (3-й этап)  $V_{ps}$  снижается, не достигая, однако, уровня 1-го этапа (Таблица 7.6). Выявлено умеренное снижение вазоспазма (по данным PI), максимально выраженное в бассейне СМА. Уровень циркуляторного сопротивления в ВББ оставался достаточно высоким. Эти тенденции сохраняются и через 1 час после проведения инъекции (4 этап) (Таблица 8). Минимальный уровень кровенаполнения в КБ и ВББ был зафиксирован к концу первых суток и сохранялся до конца исследования (этапы 5 и 6), что обеспечивало снижение внутричерепного давления (ВЧД). Накопительный эффект препарата на 3-и сутки характеризовался умеренным ростом ( $p \leq 0,05$ , кУ) уровня PI и, соответственно, вазоспазма, в каротидном бассейне и падением  $p \leq 0,05$ , кУ) уровня PI в ВББ. На этапе пробуждения (7 этап) зафиксирован рост ( $p \leq 0,05$ , кУ)  $V_{ps}$  в бассейнах СМА и ПА билатерально с восстановлением циркуляторного сопротивления до уровня 1-го этапа. После пробуждения ни у одного из пациентов не было зафиксировано артериальной гипотензии. Уровень BIS - индекса умеренно прямо ( $\tau=0,5$ ;  $\rho=0,7$ ) коррелировал с показателем ОСМ (%)  $\theta$ - ритма (Таблица 7.7), что отражало высокий уровень «седативного» влияния тиопентала натрия на структуры лимбического, диэнцефального, среднемозгового уровня не специфической регуляции - зоны функционирования т.н. «центров бодрствования», активно задействованных в формировании «нормальной» картины физиологического сна. Выявлены высокие обратные корреляционные связи BIS и ОСМ в бета 2- диапазоне ( $\tau= -0,8$ ;  $\rho=-0,92$ ) и в бета 1-диапазоне ( $\tau=-0,7$ ;  $\rho=-0,85$ ), что отражает значимое падение активности корковых структур при формировании медикаментозной седации тиопентала натрия.

Интересно, что уровень МПКГ в симметричных лобных областях (Таблица 7.8) – предиктор уровня когнитивной активности ЦНС и силы влияний на «передние» отделы коры со стороны ретикулярной формации ствола - не имеет прямых или обратных высоких корреляционных связей (КС) с BIS-индексом. Мощность

корреляционных связей гораздо выше для пары «BIS-индекс и МПКГ ТЗТ4» в  $\delta$ -диапазоне обратные средние КС ( $\tau=-0,6$ ;  $\rho=-0,82$ ) и прямые

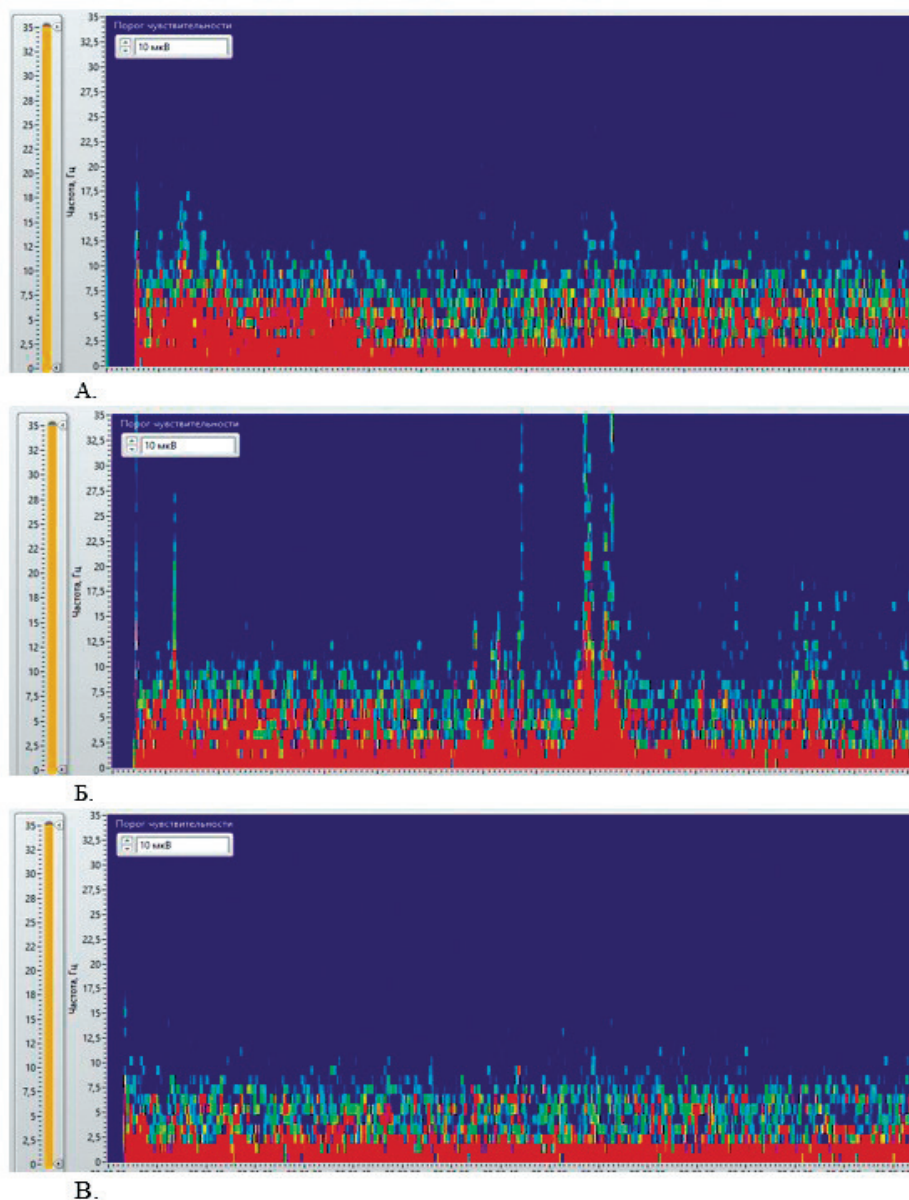


Рис. 7.1. Вейвлет-преобразование ЭЭГ на фоне введения тиопентал-натрия на 1-м (А), 2-м(Б) и 3-м(В) этапе исследования, пациент Э., женщина, 58 лет.

высокие КС в  $\theta$ -диапазоне ( $\tau=0,75$ ;  $\rho=0,89$ ). Следует подчеркнуть, что «межтемпоральные» взаимодействия, отражают степень напряженности неспецифического лимбико-гиппокампального уровня регуляции ЦНС, то есть, структур, которые принимают активное участие в физиологической смене «сон-бодрствование» у здорового человека. Также высокая прямая корреляционная связь была выявлена между парами «BIS-индекс и МПКГ СЗС4», максимально в

диапазоне  $\alpha 1$ -поддиапазоне. Так как динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных отделов (СЗС4) определяется функциональным состоянием диэнцефальных образований, седативный эффект тиопентала натрия, таким образом, обеспечивается диэнцефальными и таламическими взаимодействиями (Таблица 7.8-7.9). Высокая обратная, практически прямая, корреляционная связь была определена для пар «BIS-индекс и МПКГ Fr2T3 по  $\beta 2$ -ритму» ( $\tau=-0,9$ ;  $\rho=-0,95$ ), «BIS-индекс и МПКГ С3О1 по  $\delta$ -ритму» ( $\tau=-0,9$ ;  $\rho=-0,92$ ). Так как динамика когерентности биопотенциалов в проекции ствола – отведения СЗ-С4 и О1-О2 определяется функциональным состоянием ретикулярной формации верхнестволового уровня, эффективность седации тиопентала натрия связана с падением активирующих влияний на кору со стороны РФ. Снижение этих влияний обеспечивается и особенностями ауторегуляции кровотока в ВББ - систолическая скорость кровотока в ПА билатерально достигает минимальных значений на высоте седации. Интересны высокие обратные корреляционные связи между уровнем индекса BIS коэффициента асимметрии кровенаполнения, как в КБ ( $\tau=-0,65$ ;  $\rho=-0,85$ ), так и в ВББ ( $\tau=-0,85$ ;  $\rho=-0,92$ ) (Таблица 7.10).

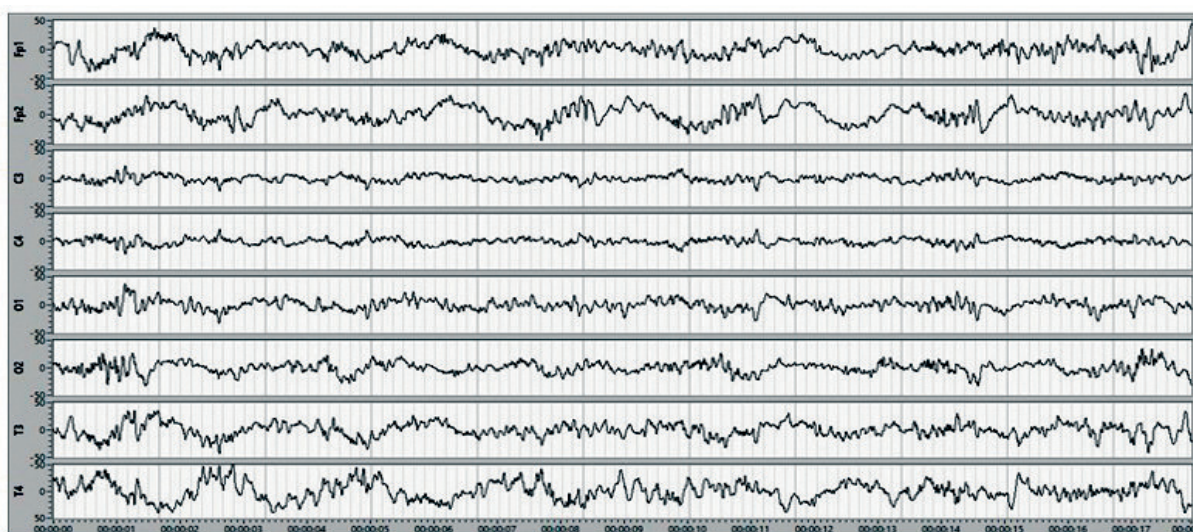


Рис. 7.2. Нативная ЭЭГ-кривая на фоне введения тиопентал-натрия на 3-м этапе исследования, пациент Э., женщина, 58 лет

Таким образом, показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата тиопентала натрия достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, как корковых, так и подкорковых систем, и особенности интракраниального кровотока. Доказательством этому являлись зафиксированные ВПКС между динамикой показателя BIS и параметрами количественной ЭЭГ, описывающие уровень активности

---

лимбико-гиппокампальных, диэнцефальных и таламических систем, и ВОКС между значениями BIS-индекса и показателями кровотока. Непосредственно при переходе от бодрствования к дремоте, обнаружено уменьшение межполушарной асимметрии, свойственной бодрствованию, за счет максимального снижения уровня когерентности в доминантном полушарии [Мегун, 1965; Жаворонкова, Трофимова, 1997]. Исследования Болдыревой и Жаворонковой (1989) показали, что в состоянии дремоты, у человека увеличивается когерентность активности симметричных точек коры больших полушарий. Причиной такого снижения когерентности в бет-та-диапазоне частот при засыпании, по мнению авторов, является ослабление активирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга. Интересные и не менее противоречивые результаты получены, также, при сравнении межполушарных отношений биоэлектрических процессов в медленноволновом сне. Показано, что у человека в симметричных отведениях ЭЭГ когерентность для дельта-, тета- и альфа-диапазонов частот в медленноволновом сне выше, чем в бодрствовании [Dumermuth et al., 1981, 1983]. Кросскорреляционный анализ оценки межполушарных функциональных взаимосвязей в бодрствовании и во сне выявил, что у человека в медленно-волновой фазе сна скоррелированность биопотенциалов в симметричных областях коры головного мозга выше, чем в бодрствовании.

### **7.3.2. Влияние инфузии тиопентал натрия на показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии**

Пятому уровню по шкале седации Ramsay соответствует доза тиопентал натрия  $604,3 \pm 26,1$  мкг/кг/ч. Указанные пределы доз использовалась для седации у 41 пациента в течение 5 суток. Вводились дозы тиопентал натрия для достижения 5-го уровня седации в связи с тем, что все пациенты находились на ИВЛ и поэтому им рекомендуется пятый уровень седации по шкале Ramsay. Одновременно проводилась регистрация насыщения кислородом гемоглобина венозной крови, оттекающей от головного мозга, путем наложения на лоб пациента справа и слева двух датчиков церебрального оксиметра. Фиксация получаемых данных проводилась в 12:00 местного времени.

Полученные при этом данные об уровне седации по показателям BIS-мониторинга представлены в Таблице 7.11.



Таблица 7.2  
Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-паггерна на этапах седации под влиянием инфузии тиопентала натрия

Показатели спектр мощности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскел-Уоллеса (множественные сравнения)
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	
Дельта-	33,6 (22-40) <sup>456</sup>	41,1 (23-56)	48,7 (22-52)	56,8 (41,2-60,8) <sup>1</sup>	55,9 (44,2-60,2) <sup>1</sup>	57,3 (45,2-64,2) <sup>1</sup>	40,5 (28,2-50,4)	P=0,046
Тета-	13,9 (8-22) <sup>26</sup>	26,7 (20-38) <sup>1</sup>	22,5 (19,8-28,7)	22,5 (15,6-24,5)	28,2 (18,8-30,2)	30,2 (25,4-38,0) <sup>1</sup>	23,1 (16,6-25,6)	P=0,048
Альфа-	32,2 (19-35) <sup>34567</sup>	22,3 (10-25,2)	14,7 (7-16,8) <sup>1</sup>	12,2 (11-15,6) <sup>1</sup>	11,9 (10-14,2) <sup>1</sup>	9,9 (7,8-12,0) <sup>1</sup>	13,9 (9,8-20,0) <sup>1</sup>	P $\leq$ 0,05
Альфа 1-	4,3 (1,5-5,6) <sup>37</sup>	5,1 (2,6-6,8) <sup>37</sup>	9,6 (8,5-12,9) <sup>1245</sup>	5,2 (3,1-5,8) <sup>37</sup>	4,4 (3,8-5,6) <sup>37</sup>	5,4 (4,8-6,2) <sup>7</sup>	10,6 (9,8-14,4) <sup>123456</sup>	P $\leq$ 0,05
Бета 1-	1,0 (0,8-1,2) <sup>237</sup>	1,4 (1,2-2,8) <sup>137</sup>	4,6 (3,2-5,8) <sup>124</sup>	1,9 (1,4-2,2) <sup>37</sup>	1,4 (1,0-4,8) <sup>7</sup>	1,2 (1,0-1,8) <sup>7</sup>	4,8 (3,9-5,2) <sup>12456</sup>	P $\leq$ 0,05
Бета 2-	1,4 (1,2-4,8) <sup>23467</sup>	0,5 (0,2-1,2) <sup>137</sup>	3,2 (1,5-5,8) <sup>1245</sup>	0,9 (0,5-1,5) <sup>137</sup>	0,6 (0,2-1,0) <sup>37</sup>	0,5 (0,2-0,8) <sup>17</sup>	3,0 (2,0-3,6) <sup>6</sup>	P $\leq$ 0,05

Расшифровка к таблице: Me( $\pm$ 95%) – Медiana и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания:<sup>1234567</sup> – значимые различия (P < 0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.3

Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-пагтерна на этапах седации под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели когерентности	До введения	Введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	
Fp1Fp2 $\delta$	0,49 (0,3-0,59) <sup>45</sup>	0,42 (0,24-0,50) <sup>5</sup>	0,36 (0,3-0,48) <sup>5</sup>	0,28 (0,12-0,3) <sup>157</sup>	0,12 (0,6-1,0) <sup>123467</sup>	0,3 (0,18-0,35) <sup>57</sup>	0,42 (0,35-0,46) <sup>456</sup>	P $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\theta$	0,43 (0,28-0,5)	0,39 (0,2-0,42)	0,46 (0,4-0,52) <sup>56</sup>	0,32 (0,24-0,36) <sup>7</sup>	0,56 (0,5-0,58) <sup>6</sup>	0,3 (0,2-0,38) <sup>357</sup>	0,49 (0,4-0,56) <sup>46</sup>	P $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha$	0,44 (0,3-0,56) <sup>23456</sup>	0,16 (0,1-0,2) <sup>167</sup>	0,19 (0,16-0,25) <sup>167</sup>	0,07 (0,05-1,0) <sup>1</sup>	0,16 (0,1-0,24) <sup>1</sup>	0,1 (0,09-1,2) <sup>123</sup>	0,44 (0,4-0,5) <sup>23</sup>	P $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha 1$	0,44 (0,38-0,5) <sup>234567</sup>	0,25 (0,18-0,3) <sup>1</sup>	0,15 (0,1-0,22) <sup>1</sup>	0,24 (0,18-0,3) <sup>1</sup>	0,23 (0,2-0,3) <sup>1</sup>	0,25 (0,15-0,34) <sup>1</sup>	0,23 (0,18-0,28) <sup>1</sup>	P $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) <sup>34567</sup>	0,25 (0,16-0,32)	0,11 (0,08-0,16) <sup>145</sup>	0,07 (0,04-0,09) <sup>13</sup>	0,08 (0,03-1,0) <sup>13</sup>	0,07 (0,04-0,08) <sup>13</sup>	0,03 (0,01-0,09) <sup>1</sup>	P $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 2$	0,02 (0,01-0,06) <sup>23456</sup>	0,14 (0,1-0,2) <sup>1</sup>	0,1 (0,08-0,14) <sup>1</sup>	0,12 (0,1-0,18) <sup>1</sup>	0,09 (0,05-1,2) <sup>1</sup>	0,1 (0,09-0,18) <sup>17</sup>	0,04 (0,02-0,06) <sup>6</sup>	P $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6) <sup>23456</sup>	0,25 (0,16-0,3) <sup>15</sup>	0,17 (0,1-0,22) <sup>17</sup>	0,18 (0,12-0,26) <sup>1</sup>	0,14 (0,1-0,18) <sup>12</sup>	0,15 (0,11-0,25) <sup>17</sup>	0,33 (0,25-0,45) <sup>36</sup>	P $\leq$ 0,05
T3T4 $\delta$	0,23 (0,2-0,3) <sup>37</sup>	0,22 (0,18-0,32) <sup>37</sup>	0,67 (0,6-0,9) <sup>124567</sup>	0,4 (0,3-0,5) <sup>37</sup>	0,32 (0,3-0,45) <sup>37</sup>	0,4 (0,3-0,5) <sup>37</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>123456</sup>	P $\leq$ 0,05
T3T4 $\theta$	0,56 (0,5-0,66) <sup>37</sup>	0,56 (0,48-0,6) <sup>3</sup>	0,21 (0,18-0,26) <sup>124567</sup>	0,35 (0,3-0,42) <sup>3</sup>	0,52 (0,5-0,66) <sup>3</sup>	0,32 (0,3-0,40) <sup>3</sup>	0,45 (0,35-0,5) <sup>13</sup>	P $\leq$ 0,05
T3T4 $\alpha$	0,53 (0,5-0,62) <sup>25</sup>	0,09 (0,2-1,2) <sup>134</sup>	0,56 (0,5-0,7) <sup>256</sup>	0,38 (0,22-0,42) <sup>235</sup>	0,6 (0,5-0,7) <sup>1346</sup>	0,35 (0,2-0,40) <sup>25</sup>	0,17 (0,1-0,25)	P $\leq$ 0,05
T3T4 $\alpha 1$	0,46 (0,4-0,6) <sup>27</sup>	0,22 (0,2-0,26) <sup>134567</sup>	0,54 (0,5-0,6) <sup>27</sup>	0,56 (0,5-0,62) <sup>27</sup>	0,6 (0,5-0,7) <sup>27</sup>	0,5 (0,5-0,63) <sup>27</sup>	0,07 (0,04-0,8) <sup>123456</sup>	P $\leq$ 0,05

Продолжение таблицы 7.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ТЗТ4 β1	0,15 (0,1-0,2) <sup>2</sup>	0,08 (0,02-1,0) <sup>13456</sup>	0,27 (0,18-0,34) <sup>27</sup>	0,24 (0,2-0,26) <sup>27</sup>	0,36 (0,3-0,45) <sup>27</sup>	0,2 (0,18-0,25) <sup>27</sup>	0,02 (0,01-0,04) <sup>3456</sup>	P<0,05
ТЗТ4 β2	0,07 (0,03-0,1) <sup>3456</sup>	0,06 (0,03-0,09) <sup>3456</sup>	0,3 (0,2-0,4) <sup>127</sup>	0,3 (0,18-0,42) <sup>127</sup>	0,34 (0,3-0,36) <sup>127</sup>	0,3 (0,2-0,45) <sup>127</sup>	0,09 (0,04-0,1) <sup>3456</sup>	P<0,05
ТЗТ4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) <sup>27</sup>	0,16 (0,1-0,26) <sup>134567</sup>	0,42 (0,38-0,46) <sup>27</sup>	0,36 (0,3-0,46) <sup>27</sup>	0,44 (0,37-0,5) <sup>27</sup>	0,35 (0,3-0,45) <sup>27</sup>	0,08 (0,07-1,0) <sup>123456</sup>	P<0,05
СЗС4 β1	0,94 (0,9-0,95) <sup>7</sup>	0,94 (0,92-0,94) <sup>7</sup>	0,94 (0,92-0,94) <sup>7</sup>	0,91 (0,9-0,94) <sup>7</sup>	0,93 (0,9-0,95) <sup>7</sup>	0,91 (0,9-0,93) <sup>7</sup>	0,86 (0,8-0,9) <sup>123456</sup>	P<0,05
СЗС4 β2	0,63 (0,6-0,8) <sup>37</sup>	0,76 (0,6-0,8) <sup>37</sup>	0,86 (0,8-0,9) <sup>124567</sup>	0,7 (0,6-0,78) <sup>37</sup>	0,62 (0,58-0,8) <sup>3</sup>	0,7 (0,65-0,79) <sup>37</sup>	0,5 (0,4-0,6) <sup>12346</sup>	P<0,05
СЗС4 суммарно	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,95 (0,9-0,98)	P<0,05
О1О2 δ	0,18 (0,1-0,22) <sup>347</sup>	0,13 (0,1-0,16) <sup>347</sup>	0,28 (0,2-0,32) <sup>124567</sup>	0,09 (0,03-0,1) <sup>12357</sup>	0,18 (0,1-0,24) <sup>347</sup>	0,12 (0,1-0,18) <sup>12357</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>123456</sup>	P<0,05
О1О2 θ	0,16 (0,1-0,22) <sup>357</sup>	0,13 (0,1-0,2) <sup>357</sup>	0,09 (0,05-1,0) <sup>124567</sup>	0,21 (0,15-0,3) <sup>37</sup>	0,31 (0,25-0,4) <sup>1237</sup>	0,21 (0,15-0,3) <sup>37</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>123456</sup>	P<0,05
О1О2 α	0,03 (0,02-0,05) <sup>3</sup>	0,02 (0,01-0,05) <sup>3</sup>	0,32 (0,2-0,35) <sup>12456</sup>	0,08 (0,02-0,1) <sup>3</sup>	0,05 (0,02-0,09) <sup>3</sup>	0,08 (0,02-0,1) <sup>3</sup>	0,04 (0,02-0,05)	P<0,05
О1О2 α1	0,07 (0,03-1,0) <sup>3</sup>	0,05 (0,03-0,09) <sup>3</sup>	0,12 (0,1-0,15) <sup>124567</sup>	0,14 (0,1-0,18) <sup>37</sup>	0,04 (0,01-0,08) <sup>37</sup>	0,14 (0,1-0,18) <sup>37</sup>	0,05 (0,02-0,05) <sup>3456</sup>	P<0,05
О1О2 β1	0,03 (0,02-0,04) <sup>3</sup>	0,06 (0,02-0,08)	0,09 (0,07-1,2) <sup>14567</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>3</sup>	0,02 (0,01-0,05) <sup>3</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>3</sup>	0,02 (0,01-0,04) <sup>3</sup>	P<0,05
О1О2 β2	0,09 (0,08-1,0) <sup>34567</sup>	0,09 (0,08-1,0) <sup>34567</sup>	0,05 (0,02-0,07) <sup>12</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>12</sup>	0,05 (0,03-0,08) <sup>12</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>12</sup>	0,02 (0,01-0,04) <sup>12</sup>	P<0,05
О1О2 суммарно	0,08 (0,05-1,0) <sup>7</sup>	0,07 (0,05-1,0)	0,11 (0,09-1,5) <sup>4567</sup>	0,08 (0,05-0,09) <sup>3</sup>	0,05 (0,03-0,07) <sup>3</sup>	0,08 (0,05-0,09) <sup>3</sup>	0,03 (0,01-0,04) <sup>13</sup>	P<0,05
Fp1Т4 δ	0,07 (0,05-0,08) <sup>234567</sup>	0,27 (0,2-0,35) <sup>17</sup>	0,32 (0,25-0,4) <sup>17</sup>	0,21 (0,18-0,25) <sup>17</sup>	0,2 (0,15-0,22) <sup>17</sup>	0,2 (0,15-0,25) <sup>17</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>123456</sup>	P<0,05
Fp1Т4 θ	0,46 (0,4-0,55) <sup>456</sup>	0,58 (0,5-0,6) <sup>456</sup>	0,41 (0,35-0,5)	0,3 (0,2-0,35) <sup>12</sup>	0,34 (0,2-0,38) <sup>12</sup>	0,3 (0,2-0,35) <sup>12</sup>	0,39 (0,25-0,45)	P<0,05

Продолжение таблицы 7.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fr1T4 α	0,48 (0,4-0,55) <sup>57</sup>	0,18 (0,1-0,25)	0,39 (0,25-0,45) <sup>7</sup>	0,31 (0,25-0,35) <sup>7</sup>	0,38 (0,3-0,45) <sup>17</sup>	0,31 (0,25-0,35) <sup>7</sup>	0,19 (0,15-0,22) <sup>13456</sup>	P<0,05
Fr1T4 α1	0,46 (0,4-0,55) <sup>7</sup>	0,38 (0,3-0,45) <sup>7</sup>	0,28 (0,2-0,35) <sup>467</sup>	0,27 (0,2-0,3) <sup>27</sup>	0,45 (0,35-0,5) <sup>347</sup>	0,28 (0,2-0,3) <sup>37</sup>	0,18 (0,15-0,22) <sup>123456</sup>	P<0,05
Fr1T4 β1	0,3 (0,2-0,5) <sup>7</sup>	0,3 (0,2-0,4) <sup>37</sup>	0,19 (0,12-0,22) <sup>2</sup>	0,17 (0,12-0,2)	0,29 (0,2-0,3) <sup>347</sup>	0,2 (0,18-0,25) <sup>7</sup>	0,13 (0,11-0,18) <sup>1256</sup>	P<0,05
Fr1T4 β2	0,11 (0,1-0,16) <sup>237</sup>	0,08 (0,04-1,0) <sup>1347</sup>	0,22 (0,2-0,25) <sup>1257</sup>	0,18 (0,15-0,25) <sup>27</sup>	0,19 (0,12-0,2) <sup>37</sup>	0,2 (0,15-0,3) <sup>7</sup>	0,05 (0,02-0,06) <sup>123456</sup>	P<0,05
Fr1T4 суммарно	0,38 (0,3-0,45) <sup>467</sup>	0,29 (0,2-0,34) <sup>7</sup>	0,3 (0,2-0,5) <sup>7</sup>	0,24 (0,2-0,3) <sup>17</sup>	0,32 (0,3-0,34) <sup>347</sup>	0,23 (0,2-0,3) <sup>17</sup>	0,16 (0,1-0,2) <sup>123456</sup>	P<0,05
C4O1 δ	0,49 (0,4-0,6) <sup>34567</sup>	0,44 (0,4-0,5) <sup>34567</sup>	0,32 (0,28-0,36) <sup>127</sup>	0,77 (0,6-0,8) <sup>1237</sup>	0,71 (0,6-0,8) <sup>127</sup>	0,75 (0,62-0,8) <sup>127</sup>	0,16 (0,1-0,18) <sup>123456</sup>	P<0,05
C4O1 θ	0,6 (0,5-0,7) <sup>37</sup>	0,73 (0,65-0,8) <sup>37</sup>	0,62 (0,55-0,65) <sup>127</sup>	0,58 (0,5-0,62) <sup>7</sup>	0,63 (0,58-0,65) <sup>7</sup>	0,55 (0,5-0,65) <sup>7</sup>	0,11 (0,1-0,14) <sup>123456</sup>	P<0,05
C4O1 α	0,47 (0,45-0,56) <sup>7</sup>	0,48 (0,4-0,6) <sup>7</sup>	0,43 (0,4-0,5) <sup>7</sup>	0,54 (0,48-0,58) <sup>7</sup>	0,53 (0,48-0,55) <sup>7</sup>	0,5 (0,45-0,57) <sup>7</sup>	0,2 (0,15-0,22) <sup>123456</sup>	P<0,05
C4O1 α1	0,27 (0,2-0,35) <sup>23</sup>	0,44 (0,4-0,55) <sup>13</sup>	0,11 (0,1-0,18) <sup>124567</sup>	0,4 (0,3-0,6) <sup>356</sup>	0,59 (0,5-0,66) <sup>34</sup>	0,4 (0,3-0,6) <sup>35</sup>	0,25 (0,2-0,3) <sup>3</sup>	P<0,05
C4O1 β1	0,31 (0,25-0,35) <sup>2367</sup>	0,24 (0,2-0,25) <sup>1367</sup>	0,58 (0,45-0,6) <sup>12467</sup>	0,42 (0,35-0,45) <sup>123567</sup>	0,63 (0,55-0,65) <sup>12467</sup>	0,4 (0,38-0,46) <sup>12337</sup>	0,12 (0,1-0,15) <sup>123456</sup>	P<0,05
C4O1 β2	0,25 (0,2-0,3) <sup>2346</sup>	0,06 (0,02-0,08) <sup>1</sup>	0,43 (0,35-0,5) <sup>17</sup>	0,39 (0,28-0,5) <sup>17</sup>	0,37 (0,25-0,4) <sup>7</sup>	0,35 (0,3-0,5) <sup>17</sup>	0,26 (0,2-0,3) <sup>3456</sup>	P<0,05
C4O1 суммарно	0,39 (0,3-0,45) <sup>5</sup>	0,44 (0,4-0,54)	0,43 (0,4-0,45) <sup>6</sup>	0,48 (0,4-0,5) <sup>5</sup>	0,61 (0,5-0,65) <sup>146</sup>	0,45 (0,4-0,5) <sup>35</sup>	0,18 (0,16-0,22) <sup>123456</sup>	P<0,05

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (p<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.4

Показатели биспектрального индекса и показателя электромиографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели	До введения	Введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллеса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	
BIS	97 (95-98) <sup>23456</sup>	64 (60-71) <sup>134567</sup>	40 (38-48) <sup>127</sup>	42 (40-48) <sup>127</sup>	43 (42-50) <sup>127</sup>	52 (41-53) <sup>127</sup>	97 (95-97) <sup>23456</sup>	p=0,025
EMG	46 (42-52) <sup>35</sup>	37 (32-47) <sup>17</sup>	36 (35-42) <sup>17</sup>	37 (32-45) <sup>17</sup>	34 (30-37) <sup>17</sup>	45 (40-50) <sup>45</sup>	42 (40-55) <sup>23456</sup>	p $\leq$ 0,05

Расшифровка к таблице: Me( $\pm$ 95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания:<sup>1,234567</sup> – значимые различия (p<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.5

Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии

Показатели	До введения	Введение	тиопентал натрия					Критерий Краскелла-Уоллиса
			30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
ЧСС	Me( $\pm 95\%$ ) 82 (71-90)	Me( $\pm 95\%$ ) 82 (79-86)	Me( $\pm 95\%$ ) 80 (75-82)	Me( $\pm 95\%$ ) 81 (74-85)	Me( $\pm 95\%$ ) 80 (75-86)	Me( $\pm 95\%$ ) 82 (72-88)	Me( $\pm 95\%$ ) 82 (78-85)	p>0,05
СМА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	100 (95-110) <sup>23</sup>	150 (120-160) <sup>14567</sup>	120 (110-135) <sup>14567</sup>	100 (94-108) <sup>23</sup>	99 (93-99) <sup>23</sup>	96 (95-102) <sup>23</sup>	102 (92-110) <sup>23</sup>	P=0,046
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	98 (92-100) <sup>234</sup>	160 (126-178) <sup>1567</sup>	130 (100-132) <sup>1567</sup>	130 (120-135) <sup>1567</sup>	109 (99-120) <sup>234</sup>	104 (96-110) <sup>234</sup>	112 (90-120) <sup>234</sup>	P=0,023
Индекс пульсации справа (PI)	1,9 (1,5-2,1) <sup>26</sup>	5,9 (3,9-6,1) <sup>134567</sup>	1,6 (1,5-2,0) <sup>26</sup>	1,6 (1,5-2,4) <sup>26</sup>	1,2 (1,1-1,9) <sup>26</sup>	3 (1,9-3,5) <sup>13457</sup>	1,1 (0,9-1,2) <sup>26</sup>	P $\leq$ 0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,9 (1,6-2,9) <sup>2</sup>	2,9 (2,1-6,8) <sup>1</sup>	2,1 (1,9-2,2) <sup>2</sup>	2,1 (2,0-2,5) <sup>2</sup>	1,6 (1,4-1,9) <sup>2</sup>	2,9 (2,5-3,5) <sup>2</sup>	1,2 (1,0-2,5) <sup>2</sup>	P=0,054
ПА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	100 (99-120) <sup>2</sup>	140 (120-150) <sup>134567</sup>	110 (99-120) <sup>2</sup>	110 (100-120) <sup>2</sup>	90 (88-98) <sup>12346</sup>	120 (100-120) <sup>2</sup>	97 (89-100) <sup>46</sup>	P=0,086
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	98 (95-120)	120 (115-135)	120 (110-135)	120 (100-125)	104 (95-115)	120 (95-125)	99 (95-110)	p>0,05
Индекс пульсации справа (PI)	2,7 (1,9-3,1) <sup>2</sup>	4,7 (3,2-5,7) <sup>1567</sup>	3,1 (3,0-4,6)	3,1 (2,5-3,6)	2,9 (1,9-3,0) <sup>2</sup>	1,4 (1,1-2,0) <sup>2</sup>	1,4 (1,1-1,9) <sup>2</sup>	P=0,046
Индекс пульсации слева (PI)	3,5 (2,5-3,8) <sup>3</sup>	3,5 (3,0-4,6) <sup>67</sup>	4,4 (3,9-4,5) <sup>167</sup>	4,4 (3,5-6,5) <sup>67</sup>	3,2 (2,5-4,5) <sup>67</sup>	2,1 (1,2-2,5) <sup>23</sup>	1,1 (1,0-1,2) <sup>2345</sup>	P=0,024

Расшифровка к таблице: Me( $\pm 95\%$ ) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили). СМА – в бассейне среднелобной артерии. ПА – в бассейне позвоночной артерии.

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.6

Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

Показатели	ОСМ (%) $\delta$ -	ОСМ (%) $\theta$ -	ОСМ (%) $\alpha$ -	ОСМ (%) $\alpha 1$ -	ОСМ (%) $\beta 1$ -	ОСМ (%) $\beta 2$ -
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла		0,5		-0,47	-0,7	-0,8
BIS Коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена		0,7		-0,65	-0,85	-0,92

Таблица 7.7

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных лобных и височных областях и уровнем BIS

Показатели	$Fp_1 Fp_2 \alpha$	$Fp_1 Fp_2 \alpha 1$	$Fp_1 Fp_2 \beta 1$	$Fp_1 Fp_2 \beta 2$	$Fp_1 Fp_2$ суммарно	$T_3 T_4 \delta$	$T_3 T_4 \theta$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	0,5	0,5	0,5	-0,5	0,3	-0,6	0,77
BIS Коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	0,62	0,62	0,62	-0,65	0,5	-0,82	0,89

Таблица 7.8  
Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

Показатели	$C_3C_4 \alpha 1$	$C_3C_4 \beta 1$	$C_3C_4 \beta 2$	$C_3C_4$ суммарно	$O_1O_2 \delta$	$O_1O_2 \theta$	$O_1O_2 \alpha$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	0,8	0,4	-0,5	0,8	-0,3	0,3	-0,7
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	0,89	0,6	-0,62	0,89	-0,5	0,5	-0,85

Таблица 7.9  
Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в «асимметричных» парах и уровнем BIS

Показатели	$Fp_1T_4 \delta$	$Fp_1T_4 \alpha$	$Fp_1T_4 \alpha 1$	$Fp_1T_4 \beta 1$	$Fp_1T_4 \beta 2$	$Fp_2T_3 \beta 2$	$C_4O_1 \alpha$	$C_4O_1 \beta 1$	$C_3O_1 \delta$	$C_3O_1 \beta 2$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	-0,7	0,2	0,6	0,6	-0,6	-0,9	0,3	-0,7	-0,9	-0,6
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	-0,85	0,4	0,75	0,75	-0,78	-0,95	0,5	-0,85	-0,92	-0,75



Таблица 7.10

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

Показатели	ЧСС	Vps (S) СМА	Vps (D) СМА	PI (S) СМА	PI (D) СМА	Кэфф асиммет рии кро- вотока	Vps (S) ПА	Vps (D) ПА	PI (S) ПА	PI (D) ПА	Кэфф асиммет рии кро- вотока
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	0,7	0,3	0,4	0,5	0,5	-0,65	-0,7	-0,3	-0,65	0,3	-0,85
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	0,85	0,5	0,55	0,56	0,56	-0,82	-0,85	-0,45	-0,72	0,4	-0,92

Таблица 7.11

Динамика показателей BIS-мониторинга и церебрального оксиметра под влиянием инфузии тиопентал натрия

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS-показатель	44,10±3,30	43,32±3,21	42,43±3,75	37,07±3,05	34,11±2,13*
ScvO <sub>2</sub> %	81,06±6,98	82,08±6,11	81,45±6,08	88,57±6,12	88,21±4,12

\*  $P < 0,05$  по отношению к первым суткам

BIS– биспектральный индекс

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

Несмотря на постоянную дозу инфузируемого тиопентал натрия на четвертые сутки глубина седации у пациентов, оцениваемая по BIS-монитору, снижается на 14%, но это снижение было статистически недостоверным. На пятые сутки показатели биспектрального мониторинга снизились на 22% в 12:00 ( $P < 0,05$ ).

При этом инфузируемая доза фентанила на 5-е сутки уменьшалась на 25% от уровня 1-х суток, но при этом продолжалось снижение показателя биспектрального анализа. Это свидетельствовало о том, что анальгезия фентанилом в обычных дозировках существенно не влияет на уровень глубины седации пациентов.

Содержание кислорода в головном мозге, по данным церебральной оксиметрии, в первые четверо суток выше нормальных значений (норма –  $71,5 \pm 25,13\%$ ) на 12-13% ( $P > 0,05$ ). На 5-е сутки проведения седативной терапии содержание кислорода в венозном русле головного мозга повышалось на 8,8 % от нормальных значений ( $P < 0,05$ ), что говорило о том, что головной мозг стал несколько меньше потреблять кислород из притекающей артериальной крови.

### 7.3.3. Концентрация мелатонина в крови у пациентов на протяжении 5 суток

Забор крови для определения концентрации мелатонина в плазме проводили в 12:00 на протяжении пяти суток седативной терапии с постоянной инфузией тиопентал натрия в качестве гипнотика. Полученные данные приведены в Таблице 7.12.

Как следует из данных таблицы 7.12, в динамике проведения седативной терапии с постоянной инфузией тиопентал натрия у пациентов постепенно возрастает концентрация мелатонина в плазме крови, но статистически достоверно различие по сравнению с первыми сутками регистрируется только на 5-е сутки от начала проведения седативной терапии.

Таблица 7.12

Концентрация мелатонина в пробах плазмы крови, взятых в 12:00

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина, нмоль/л	21,18±2,16	21,47±3,13	21,93±3,33	23,11±3,15	28,91±3,10*

\*  $P < 0,05$  по отношению к первым суткам

с постоянной инфузией тиопентал натрия у пациентов постепенно возрастает концентрация мелатонина в плазме крови, но статистически достоверно различие по сравнению с первыми сутками регистрируется только на 5-е сутки от начала проведения седативной терапии. В таблице 7.13 приведены сравнительные результаты показателя BIS-мониторирования и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов на протяжении пяти суток проведения седативной терапии с постоянной инфузией тиопентал натрия. Результаты фиксировались в 12:00. Из данных Таблицы 7.13 видно, что на 5-е сутки проведения седативной терапии инфузией тиопентал натрия отмечается сильная обратная корреляционная зависимость между показателями BIS-монитора и концентрацией мелатонина в плазме крови, что может свидетельствовать о том, что увеличение концентрации мелатонина в плазме крови является фактором, обуславливающим снижение показателя BIS - мониторинга.

Заключение к подразделу

На пятые сутки инфузия постоянной дозы тиопентал натрия снижает величину BIS-индекса на 22% по сравнению с первыми сутками. Фактором, обуславливающим снижение показателя BIS-индекса, может быть возрастание концентрации мелатонина в плазме крови. Одновременно несколько уменьшается потребление кислорода головным мозгом.

Таблица 7.13

Показатели BIS-мониторинга пациентов и концентрации мелатонина в плазме крови при проведении седативной терапии, регистрируемые в 12:00

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	21,18±2,16	21,47±3,13	21,93±3,33	23,11±3,15	28,91±3,10
Показатель BIS-монитора	44,10±3,30	43,32±3,21	42,43±3,75	37,07±3,05	34,11±2,13
Коэффициент корреляции, r		-0,12	-0,18	-0,34	-0,76

В первые сутки проведения седативной терапии в процессе анализа биологических ритмов было выявлено, что в вечерние (18:00), ночные (24:00) и ранние утренние (6:00) часы показатели BIS-индекса уменьшались от 0,20 до 9,73% по отношению к акрофазе ритма (12:00), что отражено в Таблице 7.14 и на рисунке 3. Показатели церебральной оксиметрии (ScvO<sub>2</sub>), наоборот, возрастали по отношению к акрофазе почти на 5% в 18:00 и 24:00 часа и на 6,3% - в 6:00 утра, то есть имело место наличие высокой ночной амплитуды структуры биологического ритма уровня сознания (Рисунок 7.3). Изменения всех показателей в Таблице 7.14 относительно акрофазы (12:00) были статистически недостоверными.

Амплитуды суточных показателей BIS- индекса и суточных показателей насыщения гемоглобина кислородом венозной крови приведены на Рисунке 7.3.

Таблица 7.14

Показатели суточного мониторинга BIS-индекса и церебральной оксиметрии в первые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	44,10±3,30	41,06±2,16	39,81±2,31	43,70±3,06
Амплитуда (%)	100	-6,90±0,35	-9,73±0,97	-0,20±0,03
ScvO <sub>2</sub> %	81,06±6,98	85,13±4,76	86,66±3,98	84,08±5,13
Амплитуда (%)	100	5,03±0,32	6,92±0,52	3,71±0,25

BIS– биспектральный индекс;

ScvO<sub>2</sub> % – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

Примечание: показатели, полученные в 12:00, приняты за 100% (акрофаза).

Как видно из Рисунка 7.3, структура биологических ритмов значений BIS-индекса характеризовалась наличием превалирования отрицательной амплитуды в ночное время суток, а показатели церебральной оксиметрии, наоборот, характеризовались превалированием положительной амплитуды в ночное время суток.

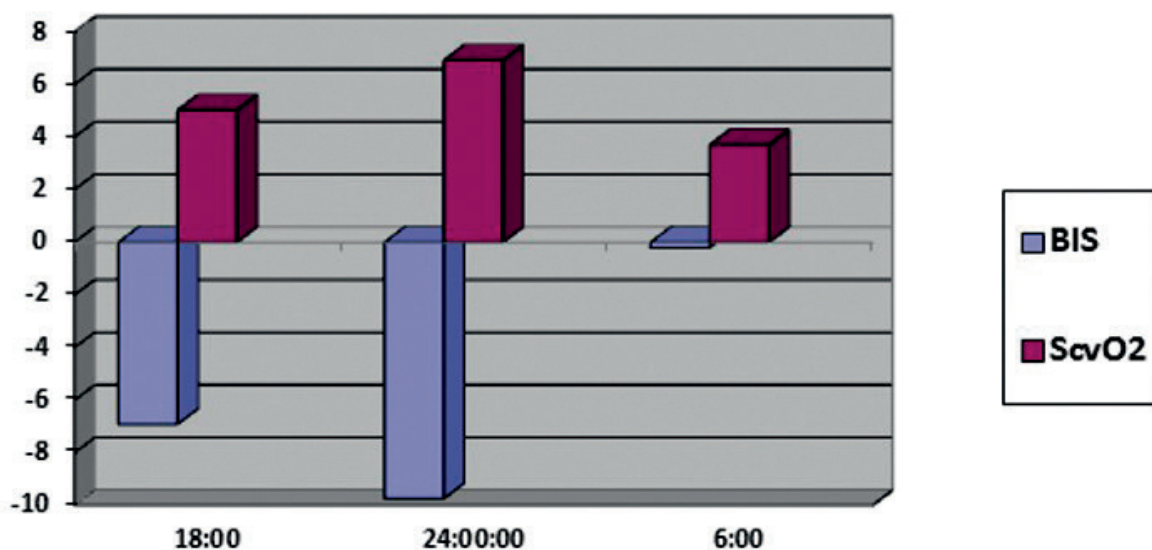


Рис. 7.3. Изменение амплитуды относительно акрофазы суточных биоритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии (в % от величины акрофазы) в первые сутки инфузии тиопентал натрия.

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на вторые сутки проведения седативной терапии инфузией тиопентал натрия представлены в Таблице 7.15 и на Рисунке 7.4. Из данных, представленных в Таблице 7.15, видно, что структура биологических ритмов BIS-индекса характеризовалась углублением уровня седации в вечерние и, особенно, в ночные часы.

Таблица 7.15

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на вторые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	43,32±3,21	41,96±2,74	40,31±2,14	42,14±2,36
Амплитуда (%)	100	-5,24±0,31	-6,94±0,37	-3,95±0,18
ScvO <sub>2</sub>	82,08±6,11	84,14±5,76	89,96±6,11	83,71±6,01
Амплитуда (%)	100	2,38±0,11	9,57±0,39	1,89±0,14

*BIS* – биспектральный индекс

*ScvO<sub>2</sub>* – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

Наоборот, структура показателей церебральной оксиметрии характеризовалась повышением в ночные часы, что говорило о снижении экстракции кислорода тканями в ночное время. Амплитуда исследуемых показателей относительно акрофазы (12:00) на вторые

сутки инфузии тиопентал натрия представлена также и на Рисунке 7.4. В таблице 7.16 представлено, что на 5-е сутки происходило статистически достоверное спонтанное снижение показателя BIS-индекса в 12:00 часов по сравнению с первыми сутками инфузии тиопентал натрия. Суточное мониторирование показало статистически достоверное угнетение амплитуды BIS-индекса в ночные часы (24:00) по сравнению с дневными и утренними (Таблица 7.16, Рисунок 7.5).

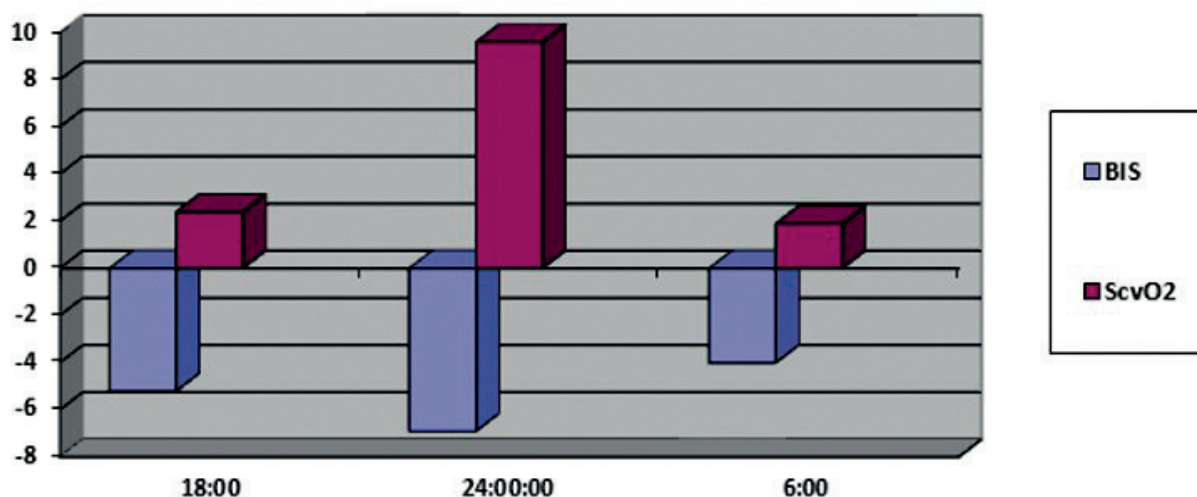


Рис. 7.4. Изменение амплитуды относительно акрофазы биоритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии (% от величины акрофазы) на вторые сутки инфузии тиопентал натрия

Примечание: показатели, полученные в 12:00, приняты за 100% (акрофаза)

Таблица 7.16

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на пятые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS – индекс	34,11±2,13	32,20±2,07	29,18±1,01*	34,01±2,01
Амплитуда (%)	100	-6,03±0,81	-12,11±1,13*	-1,11±0,26
ScvO <sub>2</sub>	88,21±4,12	90,11±4,36	94,36±4,89	91,14±4,31
Амплитуда (%)	100	1,08±0,10	5,11±0,26	2,86±0,14

BIS– биспектральный индекс

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови

\*p < 0,05

Таким образом, на пятые сутки непрерывной инфузии тиопентал натрия с целью седации происходит статистически достоверное снижение

величины BIS-индекса в дневное время (12:00) - на 22,7% по сравнению с первыми сутками седации. В ночные часы (24:00) снижение BIS индекса достигает 24,2% от аналогичного уровня, определяемого в первые сутки.

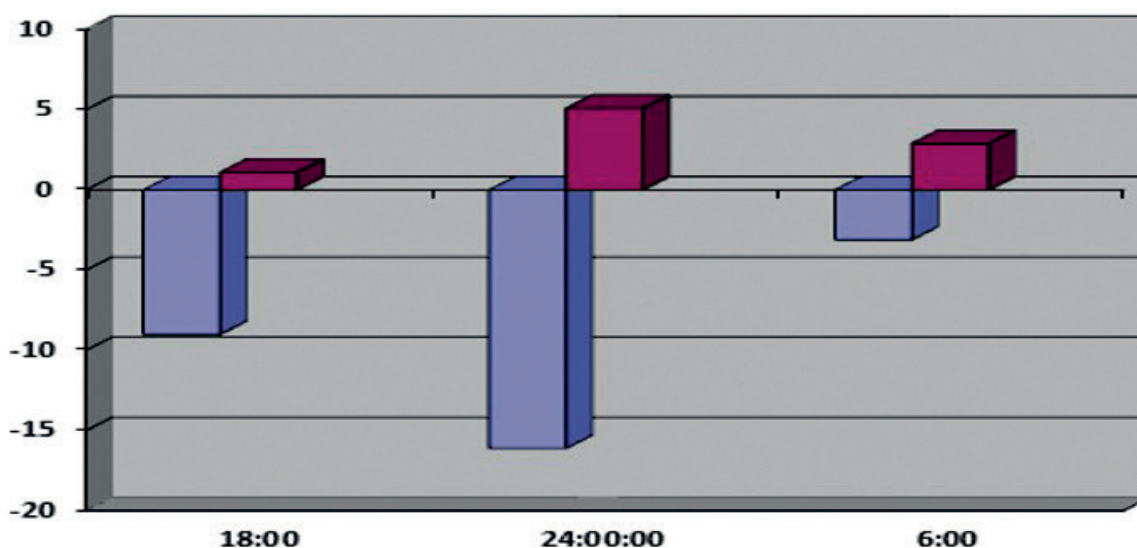


Рис. 7.5. Изменение амплитуды относительно акрофазы биоритмологических показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии (в % от величины акрофазы) на пятые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели церебральной оксиметрии на пятые сутки инфузии тиопентал натрия возрастают, но различия статистически недостоверны. В структуре суточного мониторинга BIS индекса на пятые сутки не выявлено существенных различий между показателями днем и ночью (Рисунок 7.6).

Таким образом, инфузия тиопентал натрия в течение пяти суток приводила к самопроизвольному снижению уровня седации по данным биспектрального индекса не только в дневное время на пятые сутки, но также и в ночные часы на пятые сутки от начала непрерывной инфузии. Суммарное снижение биспектрального уровня в ночное время составляет почти 38% от дневного уровня, регистрируемого в первые сутки начала инфузии тиопентал натрия. Косвенное объяснение данному феномену мы можем найти в работе T.Mihara et. al., 2012, в которой показано, что введение тиопентал натрия стимулирует синтез мелатонина эпифизом. Не исключено, что происходит кумуляция тиопентал натрия в организме с соответствующим усилением седативного эффекта. Динамика снижения уровня BIS-индекса в ночные часы (24:00) относительно аналогичного уровня в 12:00, определяемого в первые сутки (принято за 100%).

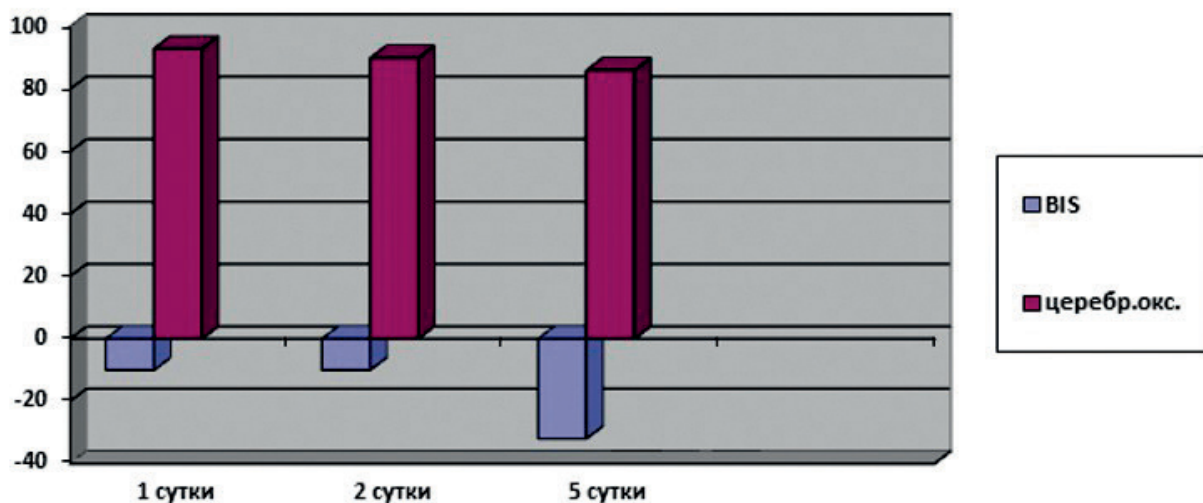


Рис. 7.6. Изменение показателей BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии в ночные часы (24:00) по сравнению с первыми сутками (дневное время принято за 100%).

### 7.3.5. Влияние инфузии тиопентал натрия на показатели кислородного обмена

В Таблице 7.17 приведены результаты сравнительного исследования величины экстракции кислорода тканью головного мозга и периферическими тканями в динамике проведения седации пациентов путем постоянной инфузии тиопентал натрия в течение пяти суток. Проведено сопоставление величин экстракции кислорода с биспектральным индексом оценки глубины седации.

Таблица 7.17

Динамика экстракции кислорода тканью мозга (ERBO<sub>2</sub>) и периферическими тканями (ERTO<sub>2</sub>) при седации пациентов инфузией тиопентал натрия

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
ERBO <sub>2</sub> N=33,4±2,2%	29,42±2,31	29,75±2,13	29,11±2,02	24,33±2,01	21,34±1,53*
ERTO <sub>2</sub> N=29,8±2,4%	20,11±1,42	20,03±1,33	20,04±1,51	17,32±1,13 r =±0,67	15,13±1,06* r =±0,72
BIS	40,11±3,31	41,32±3,23	42,43±3,41	36,01±3,04	32,15±2,12*

\* – P < 0,05 по отношению к соответствующей величине в первые сутки;

\*\* – P < 0,01 по отношению к соответствующей величине,



определяемой в первые сутки;

$r = \pm$  коэффициент корреляции между величинами экстракции кислорода тканью мозга и периферическими тканями;

ERVO<sub>2</sub> – коэффициент экстракции кислорода мозговой тканью в %;

ERTO<sub>2</sub> – коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями в %;

BIS – биспектральный индекс;

N= - показатель в контрольной группе.

Как видно из данных, приведенных в Таблице 7.17, на пятые сутки проведения седативной терапии путем постоянной инфузии тиопентал натрия у пациентов статистически достоверно снижается потребление кислорода как тканями головного мозга, так и периферическими тканями. Также статистически достоверно на пятые сутки снижается экстракция кислорода по отношению к первым суткам проведения седативной терапии.

При этом определяется прямая корреляционная зависимость между снижением экстракции кислорода тканью мозга и периферическими тканями, на что указывает положительный коэффициент корреляции ( $r = + 0,67 - 0,72$ ). Также из Таблицы 7.17 видно, что степень снижения экстракции кислорода тканью мозга, и периферическими тканями происходит параллельно снижению величины биспектрального индекса.

### **7.3.6 Мониторирование показателей кислородного обмена в течение суток**

Поскольку статистически достоверные изменения показателей кислородного обмена начинали развиваться с пятых суток после начала непрерывной инфузии тиопентал натрия, данные суточного мониторинга приведены за первые и пятые сутки наблюдения. За акрофазу (100%) принимали показатели, определяемые в 12:00. Полученные данные приведены в Таблице 7.18. Изменения акрофаз всех показателей, приведенных в Таблице 7.18, были статистически недостоверны по отношению к амплитуде. Тем не менее, обращает на себя внимание уменьшение показателя степени экстракции кислорода мозгом и периферическими тканями, так и снижение биспектрального индекса в ночные часы (24:00). Также обращает на себя внимание и то обстоятельство, что уменьшение всех трех показателей, приведенных в таблице 7.21, составило в среднем 20% на протяжении суток по отношению к дневному времени (12:00), что хорошо видно на приведенном рисунке 7.7.

Таблица 7.18

Показатели суточного мониторинга степени экстракции кислорода мозговой тканью (ERBO<sub>2</sub>), периферическими тканями (ERTO<sub>2</sub>) и BIS-индексом в первые сутки инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
ERBO <sub>2</sub>	29,42±2,31	27,31±2,18	26,36±2,31	28,68±2,81
Амплитуда	100	-7,01±0,76	-10,13±0,96	-3,14±0,32
ERTO <sub>2</sub>	20,11±1,42	18,46±1,14	17,81±1,32	19,36±1,46
Амплитуда	100	-8,13±0,82	-11,16±1,26	-4,18±0,52
BIS	44,10±3,30	41,06±2,16	39,81±2,31	43,70±3,06
Амплитуда	100	-6,90±0,35	-9,73±0,97	-0,20±0,04

ERBO<sub>2</sub> – коэффициент степень экстракции кислорода мозговой тканью в %;

ERTO<sub>2</sub> – коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями в %;

BIS– индекс.

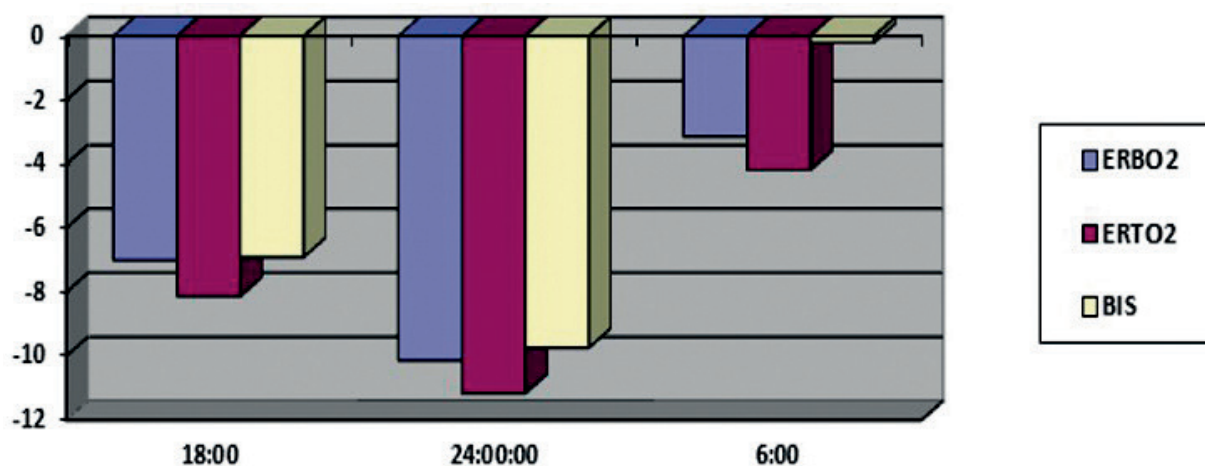


Рисунок 7.7. Суточная динамика экстракции кислорода головным мозгом, периферическими тканями и биспектральный индекс (в %) у пациентов в первые сутки после начала инфузии тиопентал натрия.

Снижение всех трех показателей было примерно в одинаковых пропорциях (20%).

Таким образом, в процессе инфузии тиопентал натрия происходит снижение биспектрального индекса, которое свидетельствует о спонтанном углублении седативного эффекта инфузии тиопентал натрия, которое одновременно сопровождается уменьшением экстракции кислорода тканью центральной нервной системы и периферическими тканями. При мониторинге суточных

показателей отмечено большее углубление всех трех показателей в ночные часы по сравнению с дневным временем суток ( $p < 0,05$ ). Логически напрашивается вопрос: за счет каких механизмов происходит снижение экстракции кислорода тканями – доставки или потребления кислорода? Ответ на данный вопрос дают результаты наших исследований по доставке и потреблению кислорода тканями, приведенные в таблице 7.19.

Как видно из данных, приведенных в таблице 7.19, на пятые сутки снижается как доставка кислорода к тканям, так и потребление кислорода тканями. Снижение доставки кислорода происходит за счет снижения сократительной способности миокарда, а также за счет уменьшения насыщения артериальной крови кислородом, что видно из таблицы 7.20. На пятые сутки проведения седативной терапии путем постоянной инфузии тиопентал натрия насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови снижалось на 4,3% от исходного уровня ( $P < 0,05$ ).

Таблица 7.19

Доставка ( $DO_2I$ ), потребление кислорода ( $VO_2I$ ) тканями и сердечный индекс (СИ) в процессе проведения седативной терапии тиопентал натрия

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
$VO_2I$ N=176,8±11,6 мл/мин/м <sup>2</sup>	164,5±12,1	163,9±12,8	164,2±13,4	135,5±12,1	124,7±12,8*
$DO_2I$ N=532,5±34,3 мл/мин/м <sup>2</sup>	513,4±32,2	513,8±32,1	511,8±31,3	498,5±30,2	444,3±23,3*
СИ N=3,7±0,4 л/мин/м <sup>2</sup>	3,34±0,30	3,31±0,21	3,21±0,20	3,01±0,11	2,71±0,10*

$P < 0,05$  по отношению к соответствующей величине, определяемой в первые сутки;

$DO_2I$ – индекс доставки кислорода к тканям;

$VO_2I$ – индекс потребления кислорода тканями;

СИ – сердечный индекс

N- показатель в контрольной группе.

Таблица 7.20

Показатели насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови (SpO<sub>2</sub>)

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
SpO <sub>2</sub> N=98,3±1,3%	95,3±1,1	95,2±1,0	94,9±1,0	93,1±0,9	91,2±0,5*

SpO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови.

Заключение к разделу.

В процессе инфузии тиопентал натрия происходит снижение биспектрального индекса, которое свидетельствует об углублении седативного эффекта препарата, которое одновременно сопровождается уменьшением экстракции кислорода как тканью центральной нервной системы, так и периферическими тканями, а также за счет снижения как доставки, так и потребления кислорода. При мониторинговании суточных показателей отмечено еще большее снижение всех трех показателей (коэффициент экстракции кислорода мозговой тканью, коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями, BIS-индекс) в ночные часы по отношению к дневному времени суток ( $p < 0.05$ ).

### 7.3.7. Лабораторные признаки развития тканевой гипоксии при инфузии тиопентал натрия

Снижение экстракции кислорода тканями за счет снижения доставки и потребления кислорода позволяет предположить развитие тканевой гипоксии, что можно подтвердить наличием увеличения в венозной крови уровня молочной кислоты (лактата) и развитием метаболического ацидоза. Подобные исследования нами были проведены в дальнейшем.

В таблице 7.21 приведены результаты изучения параметров кислотно-основного равновесия (КОС) и уровня лактата в венозной крови у пациентов в ходе проведения седативной терапии тиопентал натрием на протяжении пяти суток. Из данных таблицы 7.21 видно, что на пятые сутки у пациентов развивается ацидоз, который носит смешанный характер – метаболический и респираторный. Таким образом, начиная с пятых суток проведения седации тиопентал натрием у пациентов, находящихся на ИВЛ развивается тканевая гипоксия, которая регистрируется по наличию лабораторных признаков: снижения экстракции кислорода тканями, развития ацидоза смешанного типа и увеличения уровня лактата в пробах венозной крови (Таблица 7.22).

Таблица 7.21

Параметры КОС и лактата венозной крови при инфузии тиопентал натрия

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
pH N=7,39±0,02	7,36±0,01	7,35±0,01	7,35±0,02	7,33±0,01	7,32±0,01*
BE N=+1,10±0,02	-2,10±0,01	-2,08±0,01	-2,09±0,01	-2,31±0,02	-2,98±0,02*
pCO <sub>2</sub> N=41,11±3,26	38,16±2,16	37,18±2,19	38,78±2,73	46,14±3,18	49,27±4,15*
Лактат N=1,08±0,11	1,16±0,11	1,19±0,08	1,17±0,11	1,26±0,11	1,59±0,12*

P<0,05 по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения.

N-показатель в контрольной группе

Таблица 7.22

Динамика степени экстракции кислорода тканями, величиной pH и уровня лактата при постоянной инфузии тиопентал натрия

Показатель	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
ERTO <sub>2</sub> %	20,1±1,4	20,0±1,3	20,0±1,5	17,3±1,1	15,1±1,0
Лактат ммоль/л	1,16±0,11	1,19±0,08	1,17±0,11	1,26±0,11	1,59±0,12 r=-0,61
pH	7,36±0,01	7,35±0,01	7,35±0,02	7,33±0,01	7,32±0,01 r=+0,64

ERTO<sub>2</sub>– коэффициент экстракции кислорода тканями.

Из данных таблицы 7.22 видно, что снижение экстракции кислорода тканями на пятые и последующие сутки имеет тесную отрицательную коррелятивную связь с уровнем лактата в венозной крови и прямую коррелятивную связь с pH венозной крови. Полученные выше данные наглядно представлены на рисунке 7.8. В первые сутки проведения седативной терапии путем инфузии тиопентал натрия амплитуды параметров КОС, концентрации лактата не менялись по отношению к акрофазе (Таблица 7.23). Из представленных в таблице 7.23 данных, видно, что в первые сутки инфузии тиопентал натрия у пациентов не происходило значимых колебаний акрофаз показателей по отношению к амплитуде.

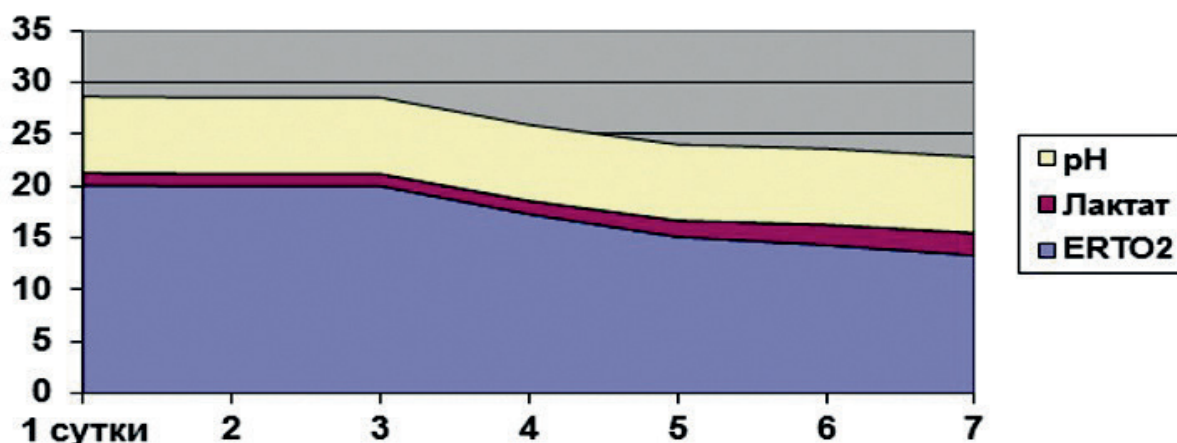


Рис.7.8. Коэффициент экстракции кислорода тканями (ERTO2), концентрация лактата и рН венозной крови при инфузии тиопентал натрия

Таблица 7.23

Суточное мониторирование показателей КОС и концентрации лактата в первые сутки проведения инфузии тиопентал натрия

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
рН	7,36±0,01	7,37±0,01	7,37±0,02	7,35±0,02
ВЕ, ммоль/л	-2,10±0,01	-2,01±0,02	-2,00±0,03	-2,11±0,03
рСО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	38,16±2,16	36,75±2,31	36,15±2,42	37,31±2,31
Лактат, ммоль/л	1,16±0,11	1,18±0,16	1,06±0,12	1,11±0,11

Заключение к разделу.

Развитие метаболического ацидоза, возрастание концентрации лактата в венозной крови свидетельствовало о развитии тканевой гипоксии у пациентов на фоне инфузии тиопентал натрия, что особенно выражено в ночные часы.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии тиопентала натрия представлена в таблице 7.24. Выявлено, что длительная инфузия тиопентал натрия пациентам, приводит к спонтанному углублению седативного эффекта с  $43,1 \pm 3,2$  до  $29,7 \pm 2,1$  по показаниям биспектрального монитора, то есть на 25%. Одновременно в эти же сроки снижается потребление кислорода как мозгом (на 25-31%), так и периферическими тканями, причем развивается тканевая гипоксия, о чем свидетельствуют лабораторные показатели – наличие ацидоза и достоверное увеличение лактата в венозной крови. Снижается доставка кислорода (DO<sub>2</sub>) как следствие уменьшения насыщения гемоглобина артериальной крови и одновременного угнетения сократительной способности миокарда. Угнетение

функциональной способности миокарда (СИ) является следствием кардиодепрессивного эффекта тиопентал натрия. Одновременно снижается и потребление кислорода тканями ( $VO_2$ ) вследствие замедления метаболической активности.

Нами выявлен механизм развития гипоксии, элементы которого схематично представлены на рисунке 7.9.

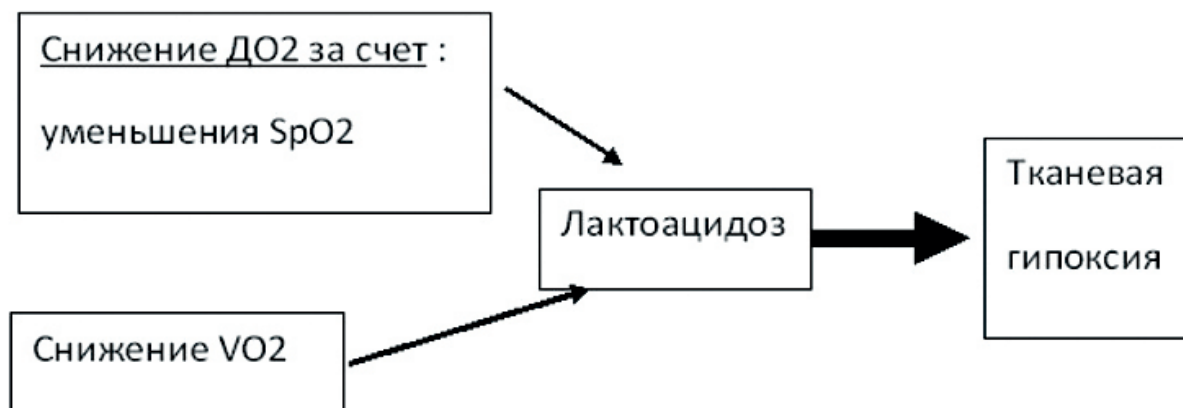


Рис. 7.9. Механизм развития тканевой гипоксии при постоянной инфузии пациентам тиопентал натрия

Оба механизма ведут к нарастанию лактоацидоза и развитию метаболического ацидоза как маркеров развития тканевой гипоксии. Причем, нами установлено, что предельным нижним уровнем степени экстракции кислорода мозговой тканью является 25%, а для периферических тканей – 15%. Ниже этих величин развивается тканевая гипоксия, что ведет к спонтанному увеличению глубины седации (более чем на 10% от нормальных значений) по данным BIS-анализа.

Также нами показано, что в ночное время суток (24:00) происходит еще большее нарастание тканевой гипоксии с одновременным снижением степени угнетения сознания по данным BIS – мониторинга. Суммарное уменьшение значений показателей в ночное время, по сравнению с дневным временем суток, достигает следующих значений:

- BIS– индекс – на 38%
- ERBO<sub>2</sub> – на 51%
- ERTO<sub>2</sub> – на 50%

Одновременно на 95% возрастает концентрация лактата в венозной крови, как маркера тканевой гипоксии.

Таблица 7.24

Динамика клинико-лабораторных показателей больных на фоне инфузии тиопентал натрия

Препарат (доза, мкг/кг/час)	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Тиопентал натрия (604,3±26,1)					
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	44,1±3,3	43,3±3,2	42,4±3,8	37,1±3,1	34,1±2,1
Динамика ScvO <sub>2</sub> , % (N 71,52±6,86 %)	81,1±6,9	82,1±6,1	81,5±6,1	81,5±6,1	88,2±4,1
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1)	121,18±2,16	21,47±3,13	21,93±3,33	23,11±3,15	28,91±3,10
	нмоль/л)				
Динамика СИ л/мин/м <sup>2</sup> (N=3,7±0,4)	3,34±0,30	3,31±0,21	3,21±0,20	3,01±0,11	2,71±0,10
Динамика аСаSpO <sub>2</sub> , % (N=98,3±1,3%)	95,3±1,1	95,2±1,0	94,9±1,0	93,1±0,9	91,2±0,5*
Динамика pCO <sub>2</sub> , мм рт ст (N=41,11±3,26)	38,16±2,16	37,18±2,19	38,78±2,73	46,14±3,18	49,27±4,15*
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,16±0,11	1,19±0,08	1,17±0,11	1,26±0,11	1,59±0,12*
Динамика ERVO <sub>2</sub> , в % (N=33,4±2,2%)	29,42±2,31	29,75±2,13	29,11±2,02	24,33±2,01	21,34±1,53*
Динамика ERTO <sub>2</sub> , в % (N=29,8±2,4%)	20,11±1,42	20,03±1,33	20,04±1,51	17,32±1,13	15,13±1,06*
Динамика VO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=176,8±11,6)	164,5±12,1	163,9±12,8	164,2±13,4	135,5±12,1	124,7±12,8*
Динамика DO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=532,5±34,3)	513,4±32,2	513,8±32,1	511,8±31,3	498,5±30,2	444,3±23,3*
ОРДС/ВАП(6,0±0,5/50,9±4)	0	0	6,0±0,5	13±1	37,9±4
ИВЛ-часы	245,45±21,3	216,76±21,0	200,23±20,0	193,45±20,1	176,89±18,7
Летальность 12,9±1,6 % (абс. кол-во)	3	1	1	0	0
Койко-дни					11,3±1,6



## 7.4. Пропофол

### 7.4.1. Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ, динамики BIS-индекса и показателей интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ

Динамика показателей BIS-мониторинга уровня глубины седации и степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии на длительной инфузии пропофола, приведена в таблице 7.25. Результаты приводятся на 12:00.

Таблица 7.25

Динамика показателей BIS-мониторинга глубины сознания и содержания кислорода в венозной крови головного мозга у пациентов под влиянием инфузии пропофола

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS	39,31±4,11	40,32±4,24	41,21±4,02	40,76±4,98	39,97±4,76
ScvO <sub>2</sub> %	82,98±6,01	82,97±6,13	80,31±7,02	80,16±5,15	81,03±6,17

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;  
BIS – биспектральный индекс.

Изменения ЭЭГ в ответ на введение пропофола на I, II, III, IV, VI этапах исследования показаны на Рисунке 7.10-7.11

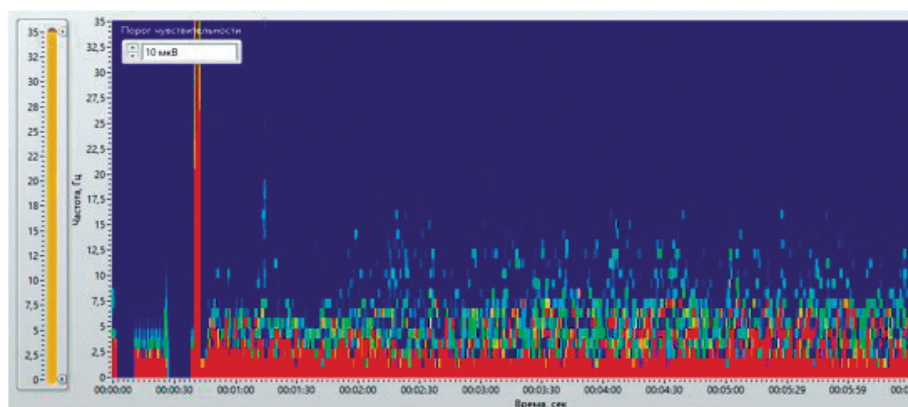
Особенностями динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии пропофола являлись:

В момент введения препарата (II этап исследования) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ , критерий критерий Уилкоксона (кУ), множественные сравнения, критерий Кроскалло-Уоллиса (кКУ)) возрастала относительная спектральная мощность (ОСМ) в диапазонах  $\delta$ -,  $\theta$ - и  $\beta_1$ - и альфа1-ритмов на фоне синхронизации (рост МПКГ в симметричных лобных (Fp1Fp2) отведениях в  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ - диапазонах, рост МПКГ в симметричных затылочных (O1O2) отделах в дельта- диапазоне при одновременном разобщении в симметричных височных (T3T4) отведениях за счет падения сочетанности в  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha_1$ -- диапазоне (Таблица 7.26), разобщения в симметричных окципитальных (O1O2) отведениях за счет падения сочетанности в  $\delta$ -,  $\alpha$ — и  $\beta_2$ - диапазоне; разобщении междулевой лобной и правой височной областями (Fp1T4) в  $\alpha_1$ - и  $\beta_1$ - диапазонах и правой центральной и левой окципитальной областями (C4O1) в  $\delta$ -,  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ - поддиапазоне.

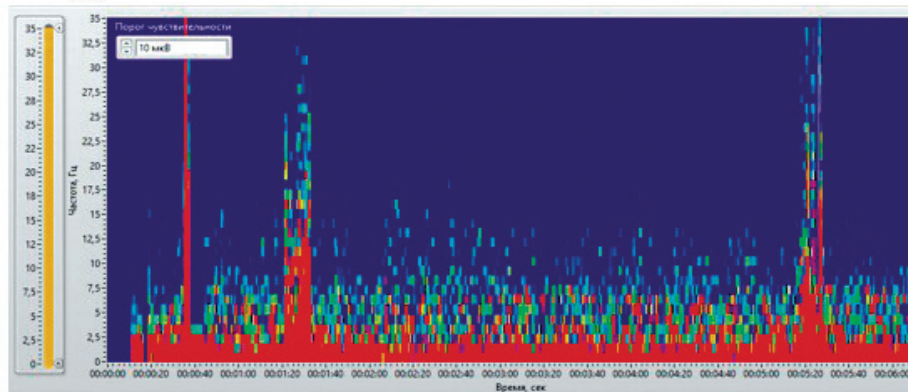
Через полчаса после введения препарата (3-й этап) данные тенденции изменений ОСМ сохраняются для дельта-, альфа- и бета- активности, показатели ОСМ тета- ритма возрастают, что связано с появлением «веретен сна», чаще как «веретено с вертексной волной» - во всех исследуемых областях коры, организованной активности в диапазоне 5-7 Гц.

Продолжалось разобщение альфа- и бета2-- ритмов в симметричных лобных отделах, сочетанность  $\theta$ - и  $\beta$ 1-, напротив, возросла. В симметричных височных, окципитальных отведениях уровень МПКГ повышался ( $p \leq 0,05$ , кУ), максимально за счет увеличения сочетанности в  $\theta$ - и  $\alpha$ - диапазоне.

На IV этапе было зафиксировано только выраженное снижение ОСМ в бета1- диапазоне, которое сочеталось с синхронизацией дельта-активности в симметричных лобных и височных отведениях, ростом когерентности в асимметричных парах (в Fp1T4 – за счет дельта- и тета- когерентности; в C4O1 – за счет альфа1- когерентности). На нативных ЭЭГ кривых в 4-м периоде увеличивается частотная характеристика «веретен сна» (7-12 Гц) и ограничивается их «зональное представительство» передними, лобно-височными проекциями коры больших полушарий (Рисунок 7.12).



А.



Б.

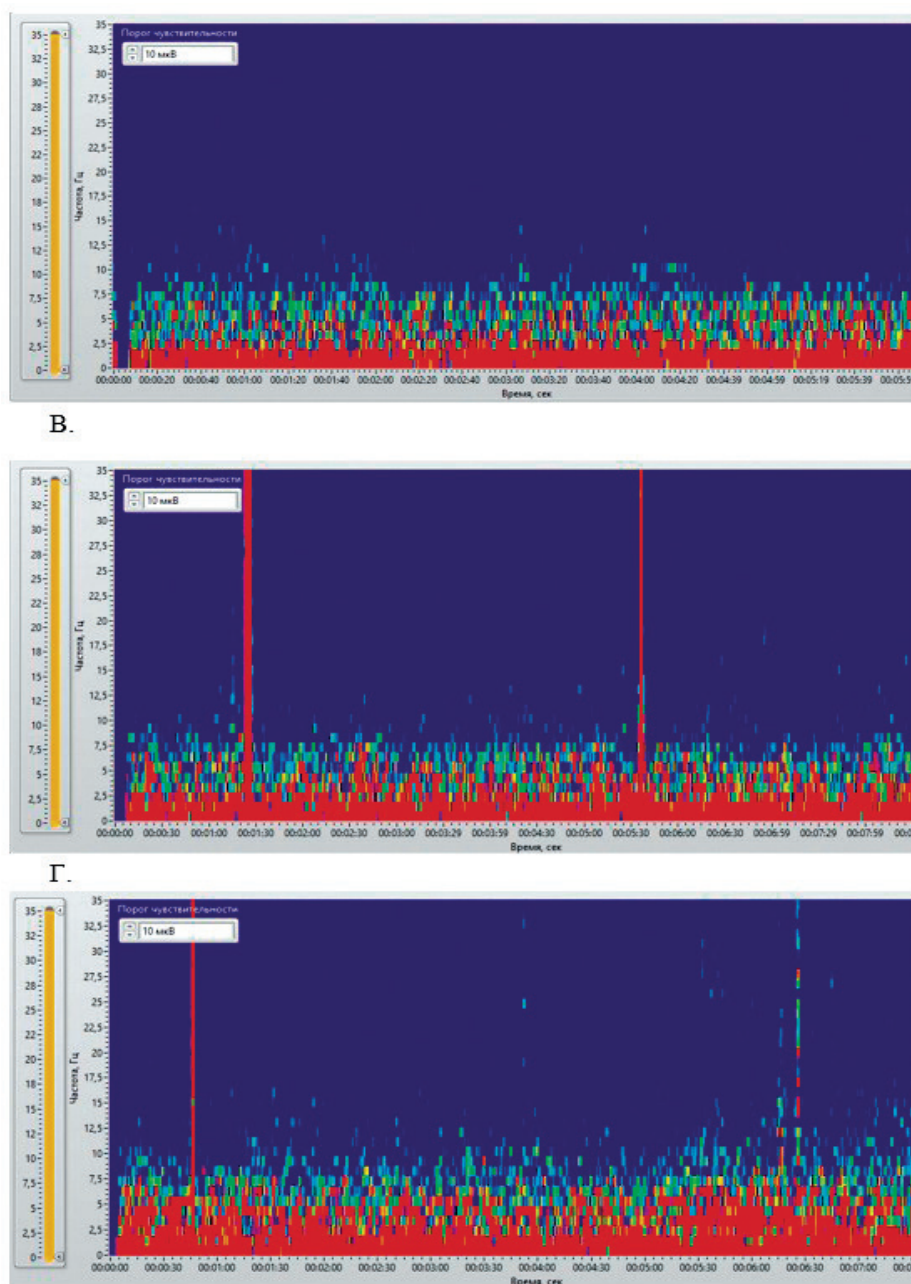


Рис. 7.10. Вейвлет – анализ ЭЭГ в ответ на введение пропофола на I (А), II (Б), III (В), IV (Г), VI (Д) этапах исследования.

Только к концу первых суток применения препарата пропофола «веретен сна» не фиксируются, снижается ОСМ тета- и бета1- диапазонов, нарастает синхронизация ЭЭГ- активности в симметричных окципитальных отделах практически во всех исследуемых диапазонах, альфа- и альфа1- когерентность в симметричных лобных, височных, асимметрично в Fp1T4 отведениях. Данный эффект препарата сохранялся на протяжении V и VI периодов – до 3-х суток и проявлялся максимально высокими уровнями

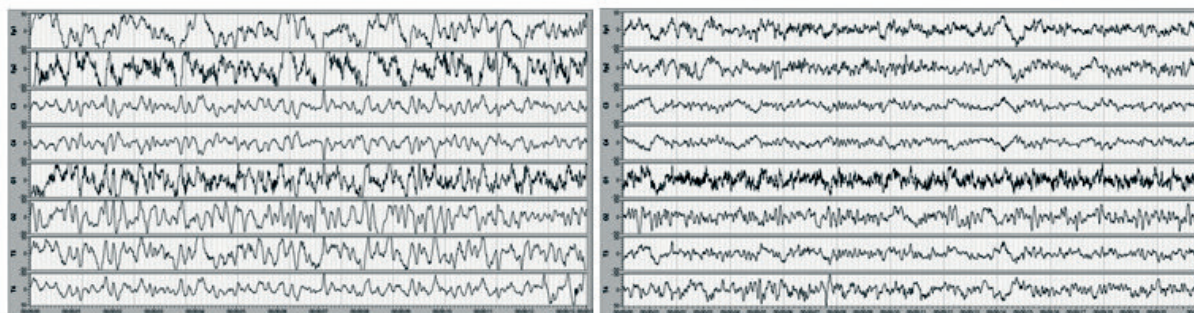


Рис. 7.11. Нативные кривые до и через 30 мин после первого введения пропофола, пациент М, 58 лет

Этап пробуждения (VII этап) характеризовался ростом ( $p \leq 0,05$ , кУ) ОСМ в диапазонах «таламического» альфа1-, альфа- ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности. Это сопровождалось ростом МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет увеличения сочетанности ЭЭГ-активности в диапазоне  $\alpha 1$ -ритма, МПКГ в симметричных височных отведениях и в асимметричной паре «левая лобная- правая височная» область за счет роста сочетанности активности в диапазоне  $\theta$ - и  $\beta 1$ -ритма. Одновременно отмечается латерализация ЭЭГ-ритмов с падением МПКГ в симметричных лобных, височных ( $\alpha$ - и  $\theta$ -), окципитальных ( $\delta$ -;  $\alpha 1$ -;  $\beta 2$ -) отведениях.

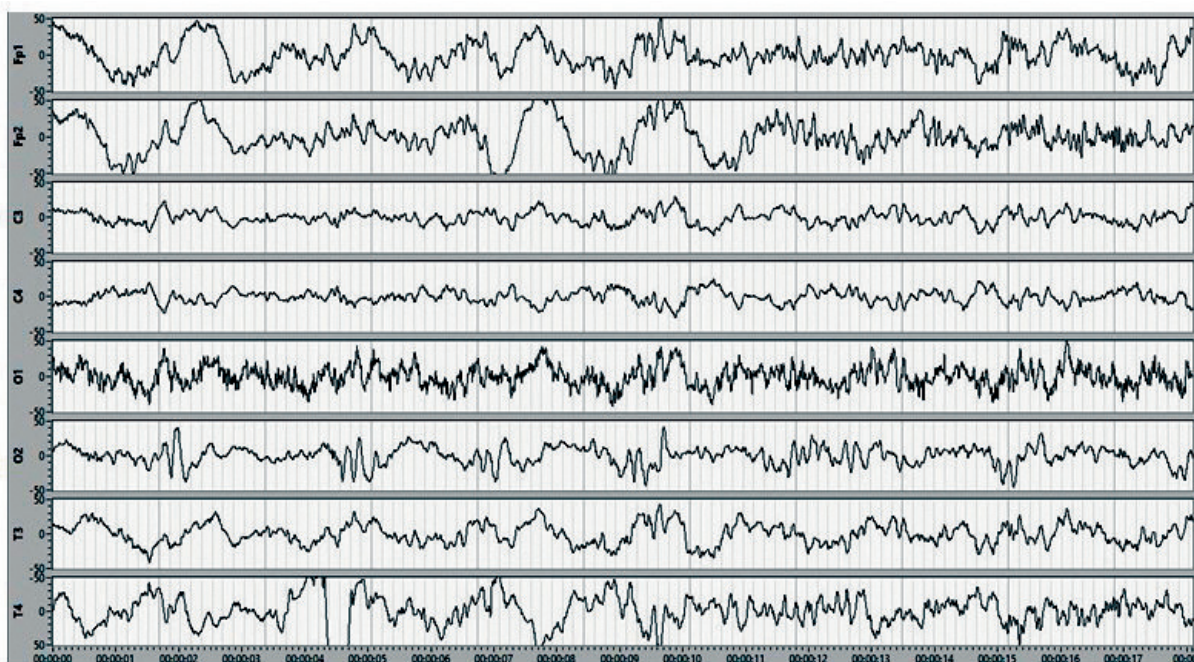


Рисунок 7.12. Нативные кривые на IV этапе исследования, пациент М, 58 лет. Примечание: формирование «веретен сна» - 7-12 Гц – в «передних» отделах коры – лобно-височных (Fp1, Fp2, T3, T4) отведениях.

На II этапе исследования статистически значимых изменений показатели ТКДГ зафиксировано не было ( $p \geq 0,05$ ). Только на III этапе – через 30 мин после введения препарата Пр -  $V_{ps}$  в ВББ имеет тенденцию к снижению ( $p \geq 0,05$ ) и значимо снижается ( $p \leq 0,05$ ) в каротидных бассейнах (КБ) билатерально. Статистически значимых изменений эластических свойств сосудистой стенки выявлено не было, отмечены тенденции к увеличению ( $p \geq 0,05$ )  $PI$  в бассейнах СМА билатерально. Через 1 час после проведения инъекции (IV этап)  $V_{ps}$  в каротидных бассейнах остается стабильно сниженной, отмечаются тенденции к росту ( $p \geq 0,05$ )  $V_{ps}$  в ВББ билатерально. Минимальный уровень кровенаполнения в КБ при максимальном ускорении кровенаполнения в ВББ был зафиксирован к концу третьих суток (этап VI), что сопровождалось тенденциями к снижению ( $p \leq 0,05$ , кУ) вазоспазма, максимально выраженные в ВББ. Таким образом, гемодинамические внутричерепные изменения при введении пропофола были максимально близкими к изменениям, зафиксированным при введении ТП. На этапе пробуждения (VII этап) зафиксирован рост ( $p \leq 0,05$ , кУ)  $V_{ps}$  в бассейнах СМА и стабильность  $V_{ps}$  ПА билатерально. Уровень циркуляторного сопротивления во всех исследуемых артериях снижалась ( $p \leq 0,05$ , кУ) (по данным  $PI$ ), регистрировался на уровне, ниже исходного. После пробуждения ни у одного из пациентов не было зафиксировано артериальной гипотензии. Уровень BIS - индекса умеренно прямо коррелировал с показателем абсолютной спектр-мощности (АСМ,  $mkB/\sqrt{Гц}$ )  $\delta$ - ( $\tau=0,61$ ;  $\rho=0,71$ ),  $\alpha$ - ( $\tau=0,6$ ;  $\rho=0,7$ ),  $\alpha 1$ - ( $\tau=0,68$ ;  $\rho=0,75$ ),  $\beta 1$ - ( $\tau=0,61$ ;  $\rho=0,72$ ),  $\beta 2$ - ( $\tau=0,59$ ;  $\rho=0,65$ ) ритма, что отражало высокий уровень «седативного» влияния пропофола на уровне ретикулярной формации, диэнцефальной области, базальных ганглиев и коры больших полушарий. Выявлены высокие обратные корреляционные связи BIS и ОСМ в дельта- диапазоне ( $\tau=-0,94$ ;  $\rho=-0,99$ ), что отражает значимое падение активности верхнестволовых структур при формировании медикаментозной седации пропофола. Интересно, что уровень МПКГ в симметричных лобных областях – предиктор уровня когнитивной активности ЦНС и силы влияний на «передние» отделы коры со стороны ретикулярной формации ствола имеет обратные средние корреляционные связи (КС) с BIS-индексом ( $\tau=-0,5$ ;  $\rho=-0,55$ ). Мощность корреляционных связей гораздо выше для пары «BIS-индекс и МПКГ СЗС4» в  $\theta$ - диапазоне - прямые средние КС ( $\tau=0,6$ ;  $\rho=0,74$ ), в  $\alpha$ - диапазоне - прямые высокие КС в диапазоне ( $\tau=0,75$ ;  $\rho=0,82$ ). Так как динамика когерентности

---

биопотенциалов симметричных центральных отделов (СЗС4) определяется функциональным состоянием диэнцефальных образований, седативный эффект пропофола, таким образом, обеспечивается преимущественно диэнцефальными и таламическими взаимодействиями. По данным BIS-мониторинга нельзя определить, как применение пропофола оказывало влияние на ауторегуляцию кровотока, ни в КБ, ни в ВББ. Об этом свидетельствуют слабые прямые или обратные связи между параметрами BIS и показателями ТКДГ (Таблица 7.26-7.34). Таким образом, динамика показателей BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата пропофола достаточно точно отражает осуществление его фармакоэффекта преимущественно на уровне подкорковых - диэнцефальных, таламических систем.

Таблица 7.26

Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели спектр мощности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение		Критерий Краскела- Уоллиса
							6	7	
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	
Дельта-	33,6 40) <sup>23456</sup>	66,7 (60,6- 68,8) <sup>1</sup>	75,2 (71-80) <sup>1</sup>	77,9 (75-86) <sup>1</sup>	82,9 (80-85) <sup>1</sup>	71,7 (70,5-76,5) 1	25,9 (20,5-30,4) 23456	p $\leq$ 0,05	
Тета-	13,9 (8-22)	22,8 (20-25) <sup>5</sup>	17,6 (15-25) <sup>5</sup>	18,2 (15-20) <sup>5</sup>	12,1 15) <sup>2346</sup>	17,9 (15,2-20,3) 5	18,7 (14-20)	p $\leq$ 0,05	
Альфа-	32,2 35) <sup>234567</sup>	2,8 (2-3,5) <sup>17</sup>	1,7 (1,5-2,8) <sup>17</sup>	1 (0,08-1,2) <sup>17</sup>	1,3 (1,0-1,9) <sup>17</sup>	1,2 (1,0-1,5) <sup>17</sup>	41,9 (38-49,8) 123456	p $\leq$ 0,05	
Альфа 1-	4,3 5,6) <sup>234567</sup>	6,3 (5-7) <sup>17</sup>	3,7 (3,2-4,0) <sup>27</sup>	2,7 (2,3-3,2) <sup>27</sup>	3 (2,5-3,1) <sup>27</sup>	3,2 (2,5-3,8) <sup>27</sup>	12,7 15) <sup>123456</sup>	p $\leq$ 0,05	
Бета 1-	1,0 (0,8-1,2) <sup>237</sup>	2,6 (2-3,2) <sup>1</sup>	2,1 (1,5-3) <sup>1</sup>	0,8 1,0) <sup>2357</sup>	1,2 (0,9-1,5) <sup>17</sup>	1,2 (1,0-1,5) <sup>7</sup>	1,8 (1,5-2,5) <sup>1456</sup>	p $\leq$ 0,05	
Бета 2-	1,4 4,8) <sup>234567</sup>	0,9 (0,5-1,0) <sup>1</sup>	0,6 (0,5-1,2) <sup>1</sup>	0,5 (0,4-0,8) <sup>1</sup>	0,7 (0,3-0,8) <sup>1</sup>	0,4 (0,2-0,5) <sup>1</sup>	0,6 (0,5-0,8) <sup>16</sup>	p $\leq$ 0,05	

Расшифровка к таблице: Me( $\pm 95\%$ ) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: 1234567 – значимые различия (P $\leq$ 0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.27

Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели когерентности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	
Fp1Fp2 $\delta$	0,49 (0,3-0,59) <sup>46</sup>	0,38 (0,3-0,45) <sup>34</sup>	0,52 (0,48-0,6) <sup>27</sup>	0,61 (0,55-0,66) <sup>12567</sup>	0,37 (0,3-0,45) <sup>4</sup>	0,49 (0,33-0,52) <sup>4</sup>	0,49 (0,35-0,55) <sup>34</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\theta$	0,43 (0,28-0,5) <sup>345</sup>	0,35 (0,28-0,4)	0,67 (0,59-0,69) <sup>1267</sup>	0,7 (0,6-0,8) <sup>1</sup>	0,66 (0,6-0,78) <sup>167</sup>	0,46 (0,4-0,56) <sup>357</sup>	0,33 (0,3-0,35) <sup>3456</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha$	0,44 (0,3-0,56) <sup>57</sup>	0,49 (0,45-0,52) <sup>345</sup>	0,31 (0,3-0,38) <sup>26</sup>	0,34 (0,3-0,4) <sup>26</sup>	0,37 (0,3-0,4) <sup>26</sup>	0,56 (0,45-0,6) <sup>3457</sup>	0,36 (0,3-0,42) <sup>26</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha 1$	0,44 (0,38-0,5) <sup>347</sup>	0,46 (0,4-0,51)	0,22 (0,2-0,25) <sup>127</sup>	0,31 (0,25-0,32) <sup>127</sup>	0,34 (0,3-0,5)	0,45 (0,38-0,5)	0,4 (0,35-0,41) <sup>123</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) <sup>34567</sup>	0,3 (0,25-0,33) <sup>157</sup>	0,35 (0,28-0,36) <sup>157</sup>	0,38 (0,3-0,43) <sup>1</sup>	0,21 (0,18-0,25) <sup>23467</sup>	0,34 (0,3-0,38) <sup>5</sup>	0,47 (0,39-0,5) <sup>235</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 2$	0,02 (0,01-0,06) <sup>2 4567</sup>	0,29 (0,2-0,32) <sup>134</sup>	0,17 (0,14-0,19) <sup>127</sup>	0,09 (0,05-1,0) <sup>127</sup>	0,27 (0,2-0,3) <sup>134</sup>	0,31 (0,25-0,32) <sup>134</sup>	0,26 (0,22-0,3) <sup>134</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6)	0,36 (0,3-0,4)	0,33 (0,3-0,41)	0,36 (0,3-0,4)	0,36 (0,3-0,42)	0,46 (0,4-0,52)	0,38 (0,3-0,42)	p $\geq$ 0,05



Продолжение таблицы 7.27

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Т3Т4 δ	0,23 (0,2-0,3) <sup>247</sup>	0,11 (0,09-0,15) <sup>134</sup>	0,23 (0,2-0,25) <sup>24</sup>	0,51 (0,45-0,52) <sup>123567</sup>	0,3 (0,2-0,32) <sup>4</sup>	0,22 (0,2-0,25) <sup>4</sup>	0,25 (0,2-0,27) <sup>4</sup>	p≤0,05
Т3Т4 θ	0,56 (0,5-0,66) <sup>2347</sup>	0,32 (0,3-0,35) <sup>17</sup>	0,58 (0,49-0,61) <sup>7</sup>	0,48 (0,4-0,5) <sup>17</sup>	0,43 (0,4-0,45) <sup>7</sup>	0,41 (0,4-0,43) <sup>7</sup>	0,21 (0,18-0,25) <sup>123456</sup>	p≤0,05
Т3Т4 α	0,53 (0,5-0,62) <sup>47</sup>	0,5 (0,4-0,6) <sup>47</sup>	0,55 (0,5-0,6) <sup>47</sup>	0,38 (0,3-0,42) <sup>1237</sup>	0,32 (0,25-0,35) <sup>1237</sup>	0,51 (0,48-0,52) <sup>47</sup>	0,17 (0,15-0,2) <sup>123456</sup>	p≤0,05
Т3Т4 α1	0,46 (0,4-0,6)2	0,39 (0,3-0,4)15	0,43 (0,36-0,45)15	0,34 (0,3-0,4)15	0,47 (0,4-0,52)23467	0,36 (0,3-0,4)15	0,38 (0,32-0,41)15	p≥0,05
Т3Т4 β1	0,15 (0,1-0,2) <sup>34</sup>	0,15 (0,1-0,2) <sup>34</sup>	0,22 (0,2-0,25) <sup>12</sup>	0,27 (0,2-0,3) <sup>12</sup>	0,07 (0,05-0,09) <sup>12347</sup>	0,1 (0,05-0,12) <sup>12347</sup>	0,21 (0,2-0,25) <sup>56</sup>	p≤0,05
Т3Т4 β2	0,07 (0,03-0,1) <sup>23456</sup>	0,13 (0,1-0,15) <sup>1567</sup>	0,11 (0,1-0,14) <sup>1567</sup>	0,15 (0,12-0,2) <sup>1567</sup>	0,05 (0,02-0,09) <sup>12347</sup>	0,06 (0,02-0,07) <sup>12347</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>123456</sup>	p≤0,05
Т3Т4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) <sup>27</sup>	0,24 (0,2-0,26) <sup>1</sup>	0,33(0,3-0,35)	0,36 (0,33-0,4)	0,31 (0,3-0,33)	0,29 (0,2-0,32)	0,21 (0,2-0,25) <sup>1</sup>	p≤0,05
С3С4 β1	0,94 (0,9-0,95)	0,94 (0,9-0,95)	0,91 (0,9-0,92)4	0,88 (0,79-0,9)3	0,9 (0,89-0,92)	0,96 (0,8-0,99)	0,96 (0,95-0,96)	p≥0,05
С3С4 β2	0,63 (0,6-0,8) <sup>4</sup>	0,71 (0,65-0,78) <sup>4</sup>	0,72 (0,69-0,75) <sup>4</sup>	0,53 (0,5-0,55) <sup>123567</sup>	0,72 (0,68-0,75) <sup>4</sup>	0,68 (0,65-0,7) <sup>47</sup>	0,76 (0,7-0,8) <sup>46</sup>	p≤0,05
С3С4 суммарно	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,98(0,98-0,99)	0,97(0,96-0,99)	0,97(0,97-0,99)	0,98(0,98-0,99)	0,99(0,98-0,99)	p≤0,05

Продолжение таблицы 7.27

1	2	3	4	5	6	7	8	9
O1O2 δ	0,18 (0,1-0,22) <sup>25</sup>	0,08 (0,05-0,1) <sup>135</sup>	0,18 (0,1-0,2) <sup>25</sup>	0,16 (0,1-0,2) <sup>25</sup>	0,32 (0,25-0,42) <sup>13467</sup>	0,12 (0,1-0,2) <sup>57</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>56</sup>	p≤0,05
O1O2 θ	0,16 (0,1-0,22) <sup>2347</sup>	0,33 (0,3-0,35) <sup>13467</sup>	0,18 (0,1-0,2) <sup>2</sup>	0,2 (0,17-0,2) <sup>2</sup>	0,34 (0,3-0,4) <sup>13467</sup>	0,17 (0,1-0,2) <sup>5</sup>	0,2 (0,16-0,22) <sup>5</sup>	p≥0,05
O1O2 α	0,03 (0,02-0,05) <sup>56</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>5</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>5</sup>	0,06 (0,04-0,09) <sup>5</sup>	0,1 (0,9-0,12) <sup>12347</sup>	0,13 (0,1-0,15) <sup>5</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>5</sup>	p≤0,05
O1O2 α1	0,07 (0,03-1,0) <sup>23</sup>	0,03 (0,02-0,04) <sup>346</sup>	0,23 (0,2-0,25) <sup>12457</sup>	0,19 (0,15-0,2) <sup>125</sup>	0,05 (0,03-0,06) <sup>346</sup>	0,13 (0,1-0,15) <sup>125</sup>	0,08 (0,05-0,09) <sup>346</sup>	p≤0,05
O1O2 β1	0,03 (0,02-0,04) <sup>57</sup>	0,04 (0,03-0,05) <sup>57</sup>	0,02 (0,01-0,03) <sup>57</sup>	0,03 (0,01-0,03) <sup>57</sup>	0,25 (0,2-0,3) <sup>123467</sup>	0,05 (0,03-0,07) <sup>57</sup>	0,09 (0,07-0,09) <sup>57</sup>	p≥0,05
O1O2 β2	0,09 (0,08-1,0) <sup>56</sup>	0,02 (0,03-0,05) <sup>56</sup>	0,03 (0,03-0,05) <sup>56</sup>	0,03 (0,03-0,05) <sup>56</sup>	0,2 (0,1-0,22) <sup>6</sup>	0,1 (0,09-0,14) <sup>5</sup>	0,06 (0,03-0,07) <sup>56</sup>	p≤0,05
O1O2 суммарно	0,08 (0,05-1,01) <sup>56</sup>	0,03 (0,03-0,05) <sup>56</sup>	0,1 (0,09-0,12) <sup>56</sup>	0,11 (0,09-0,13) <sup>56</sup>	0,23 (0,1-0,25) <sup>12347</sup>	0,13 (0,1-0,15) <sup>123457</sup>	0,07 (0,05-0,09) <sup>56</sup>	p≤0,05
Fp1T4 δ	0,07 (0,05-0,08) <sup>234567</sup>	0,1 (0,09-0,12) <sup>14567</sup>	0,12 (0,09-0,12) <sup>14567</sup>	0,52 (0,5-0,55) <sup>123567</sup>	0,21 (0,18-0,25) <sup>12347</sup>	0,26 (0,2-0,3) <sup>12347</sup>	0,14 (0,09-0,15) <sup>12456</sup>	p≤0,05
Fp1T4 θ	0,46 (0,4-0,55) <sup>47</sup>	0,31 (0,3-0,35) <sup>47</sup>	0,39 (0,3-0,41) <sup>47</sup>	0,69 (0,5-0,74) <sup>7</sup>	0,42 (0,35-0,43) <sup>47</sup>	0,39 (0,3-0,42) <sup>47</sup>	0,21 (0,18-0,22) <sup>14</sup>	p≥0,05
Fp1T4 α	0,48 (0,4-0,55) <sup>457</sup>	0,36 (0,3-0,41) <sup>457</sup>	0,37 (0,3-0,4) <sup>457</sup>	0,27 (0,25-0,3) <sup>123567</sup>	0,2 (0,18-0,22) <sup>457</sup>	0,44 (0,4-0,45) <sup>457</sup>	0,2 (0,18-0,25) <sup>457</sup>	p≤0,05
Fp1T4 α1	0,46 (0,4-0,55) <sup>34567</sup>	0,48 (0,4-0,52) <sup>34567</sup>	0,18 (0,1-0,22) <sup>12567</sup>	0,14 (0,12-0,2) <sup>12567</sup>	0,34 (0,2-0,35) <sup>1234</sup>	0,33 (0,3-0,35) <sup>1234</sup>	0,34 (0,3-0,36) <sup>1234</sup>	p≤0,05
Fp1T4 β1	0,3 (0,2-0,5) <sup>2</sup>	0,09 (0,06-0,12) <sup>1347</sup>	0,32 (0,3-0,35) <sup>2</sup>	0,33 (0,3-0,35) <sup>2</sup>	0,24 (0,19-0,25) <sup>12347</sup>	0,23 (0,2-0,24) <sup>12347</sup>	0,35 (0,3-0,35) <sup>265</sup>	p≤0,05
Fp1T4 β2	0,11 (0,1-0,16) <sup>56</sup>	0,11 (0,1-0,16) <sup>56</sup>	0,13 (0,1-0,16) <sup>56</sup>	0,13 (0,1-0,16) <sup>56</sup>	0,3 (0,2-0,35) <sup>12347</sup>	0,24 (0,2-0,28) <sup>12347</sup>	0,08 (0,05-0,09) <sup>56</sup>	p≥0,05

Продолжение таблицы 7.27

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fr1T4 суммарно	0,38 (0,3- 0,45) <sup>1234567</sup>	0,21 (0,2- 0,22) <sup>1</sup>	0,25 (0,2- 0,28) <sup>1</sup>	0,3 (0,25- 0,32) <sup>1</sup>	0,27 (0,2-0,31) 1	0,29 (0,2-0,31) 1	0,21 (0,2-0,22) 1	p≤0,05
C4O1 δ	0,49 (0,4-0,6) 24567	0,35 (0,3- 0,4)13	0,59 (0,5- 0,61) <sup>24567</sup>	0,33 (0,3- 0,36) <sup>137</sup>	0,45 (0,4-0,46) 24567	0,45 (0,4-0,47) 24567	0,47 (0,45- 0,49) <sup>24567</sup>	p≤0,05
C4O1 θ	0,6 (0,5-0,7) <sup>4</sup>	0,47 (0,4- 0,51) <sup>4</sup>	0,43 (0,4- 0,45) <sup>4</sup>	0,37 (0,3- 0,4) <sup>123567</sup>	0,61 (0,5-0,66) 4	0,39 (0,3-0,41) 4	0,54 (0,4-0,56) 4	p≤0,05
C4O1 α	0,47 (0,45- 0,56) <sup>234567</sup>	0,23 (0,2- 0,26) <sup>16</sup>	0,1 (0,08- 0,12) <sup>16</sup>	0,17 (0,1- 0,2) <sup>16</sup>	0,26 (0,2- 0,32) <sup>16</sup>	0,42 (0,35- 0,45) <sup>2345</sup>	0,16 (0,1- 0,2) <sup>1256</sup>	p≥0,05
C4O1 α1	0,27 (0,2- 0,35) <sup>3567</sup>	0,24 (0,2- 0,25) <sup>3567</sup>	0,11 (0,09- 0,13) <sup>12456</sup>	0,26 (0,2-0,3) 3567	0,32 (0,28- 0,32) <sup>123467</sup>	0,41 (0,35- 0,45) <sup>123457</sup>	0,11 (0,1-0,12) 12456	p≤0,05
C4O1 β1	0,31 (0,25- 0,35) <sup>2367</sup>	0,05 (0,03- 0,09) <sup>156</sup>	0,07(0,03- 0,09) <sup>156</sup>	0,05(0,03- 0,09) <sup>156</sup>	0,19 (0,1-0,2) 156	0,27 (0,2-0,3) 2367	0,07(0,03- 0,09) <sup>156</sup>	p≤0,05
1	2	3	4	5	6	7	8	9
C4O1 β2	0,25 (0,2- 0,3) <sup>234567</sup>	0,03 (0,02- 0,05) <sup>15</sup>	0,02 (0,02- 0,05) <sup>15</sup>	0,03 (0,02- 0,05) <sup>15</sup>	0,19 (0,1- 0,22) <sup>234</sup>	0,08 (0,05- 0,09) <sup>15</sup>	0,02 (0,02- 0,05) <sup>15</sup>	p≤0,05
C4O1 суммарно	0,39 (0,3- 0,45) <sup>2347</sup>	0,24 (0,2- 0,25) <sup>1367</sup>	0,11 (0,1- 0,13) <sup>12456</sup>	0,22 (0,2- 0,25) <sup>1367</sup>	0,29 (0,2-0,32) 2347	0,4 (0,2-0,45) 2347	0,14 (0,1-0,17) 12456	p≥0,05

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.28  
Показатели биспектрального индекса и показателя электроэнцефалографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
BIS-мониторирования	1	2	3	4	5	6	7	p≤0,05
	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	
EMG	91 (88-97) <sup>23456</sup>	69 (50-70) <sup>137</sup>	40 (38-46) <sup>127</sup>	39(38-45) <sup>127</sup>	35 (32-41) <sup>127</sup>	36 (32-40) <sup>127</sup>	89(70-98) <sup>23456</sup>	p≤0,05
	43 (40-45)	36 (30-45) <sup>7</sup>	29 (25-30) <sup>127</sup>	29 (28-35) <sup>127</sup>	29 (25-35) <sup>127</sup>	30 (28-33) <sup>127</sup>	50 (40-55) <sup>23456</sup>	

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.29  
Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии пропофола

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
ЧСС	1	2	3	4	5	6	7	p≥0,05
	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	
СМА	80 (77-85)	80 (75-88)	83 (80-85)	83 (80-89)	83 (75-85)	81 (75-82)	84 (80-85)	p≥0,05
	80 (77-85)	80 (75-88)	83 (80-85)	83 (80-89)	83 (75-85)	81 (75-82)	84 (80-85)	

Продолжение таблицы 7.30

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	100 (96-110) <sup>3456</sup>	90 (75-100) <sup>37</sup>	63 (55-70) <sup>127</sup>	60 (52-66) <sup>127</sup>	63 (50-68) <sup>127</sup>	55 (50-62) <sup>127</sup>	100 (98-120) <sup>23456</sup>	p≤0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	120 (100-120) <sup>3456</sup>	120 (90-115) <sup>3456</sup>	77 (75-80) <sup>127</sup>	65 (59-74) <sup>127</sup>	77 (60-85) <sup>127</sup>	58 (50-70) <sup>127</sup>	105 (90-120) <sup>3456</sup>	p≤0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,8 (1,2-2,0)	1,7 (1,3-1,9)	1,9 (1,8-2,0) <sup>7</sup>	2,0 (1,9-2,2) <sup>27</sup>	2,0 (1,5-2,4) <sup>7</sup>	1,7 (1,4-2,0) <sup>7</sup>	1,3 (1,0-1,4) <sup>3456</sup>	p≤0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,7 (1,2-1,9) <sup>6</sup>	1,6 (1,5-1,8) <sup>67</sup>	1,7 (1,4-1,9) <sup>7</sup>	1,7 (1,5-1,9) <sup>7</sup>	1,7 (1,4-1,9) <sup>7</sup>	2,0 (1,8-2,2) <sup>127</sup>	1,2 (0,95-1,3) <sup>23456</sup>	p≤0,05
ПА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	99 (76-150)	100 (80-109)	100 (78-110)	95 (90-100)	80 (70-99)	99 (85-110)	100 (85-110)	p≥0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	190 (120-195) <sup>57</sup>	150 (100-160)	120 (99-140)	130 (110-135)	120 (100-120) <sup>1</sup>	120 (110-130)	110 (99-120) <sup>1</sup>	p≤0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,56 (1,4-1,6) <sup>67</sup>	1,56 (1,2-1,6)	1,4 (1,1-1,5)	1,56 (1,4-1,6) <sup>67</sup>	1,4 (1,1-1,5)	1,3 (0,98-1,4) <sup>147</sup>	1,2 (0,95-1,4) <sup>14</sup>	p≤0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,6 (1,5-1,7) <sup>7</sup>	1,62 (1,6-1,7) <sup>7</sup>	1,6 (1,3-1,7)	1,7 (1,4-2,0) <sup>7</sup>	1,6 (1,4-1,8) <sup>7</sup>	1,2 (1,0-1,5)	1,3 (0,96-1,4) <sup>1245</sup>	p≤0,05

СМА – в бассейне среднелозговой артерии. ПА – в бассейне позвоночной артерии.

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.31

Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

показатели	АСМ (%) $\delta$	АСМ (%) $\alpha$ -	АСМ (%) $\alpha 1$ -	АСМ (%) $\beta 1$ -	АСМ (%) $\beta 2$ -	АСМ (%) $\delta$ -	ОСМ (%) $\theta$ -
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	0,61	0,6	0,68	0,61	0,59	-0,94	0,67
BIS Коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	0,71	0,7	0,75	0,72	0,65	-0,99	0,72

Таблица 7.32

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

показатели	$C_3C_4 \theta$	$C_3C_4 \alpha$	$C_3C_4 \beta 1$	$C_3C_4$ суммарно	$O_1O_2 \delta$	$Fp_1 Fp_2 \theta$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	0,67	0,75	0,69	0,75	-0,197	-0,479
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	0,74	0,82	0,72	0,82	-0,22	-0,55

Таблица 7.33

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в «асимметричных» парах и уровнем BIS

показатели	$Fp_1T_4 \theta$	$Fp_1T_4 \beta 2$	$Fp_2T_3 \delta$	$Fp_2T_3 \alpha$	$Fp_2T_3 \beta 2$	$C_4O_1 \delta$	$C_4O_1 \theta$	$C_4O_1 \alpha$	$C_4O_1 \alpha 1$	$C_3O_1 \alpha 1$	$C_3O_1 \beta 1$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	-0,3	-0,4	-0,39	0,33	-0,295	0,03	0,3	0,37	0,26	-0,26	0,24
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	-0,4	-0,5	-0,5	0,45	-0,35	0,1	0,4	0,45	0,35	-0,35	0,35

Таблица 7.34

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

показатели	ЧСС	$Vps$ (S) СМА	$Vps$ (D) СМА	PI (S) СМА	PI (D) СМА	Коефф асимметрии кровотока	$Vps$ (S) ПА	$Vps$ (D) ПА	PI (S) ПА	PI (D) ПА	Коефф асимметрии кровотока
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	-0,279	0,057	0,145	0,378	-0,087	-0,4	-0,087	0,261	0,03	-0,093	0,445
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	-0,35	0,1	0,2	0,4	-0,1	-0,5	-0,1	0,35	0,1	-0,1	0,56

#### 7.4.2. Влияние инфузии пропофола на показатели BIS-мониторинга и степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга

Динамика показателей BIS-мониторинга уровня глубины седации и степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии на длительной инфузии пропофола, приведена в таблице 7.35. Результаты приводятся на 12:00.

Таблица 7. 35

Динамика показателей BIS-мониторинга глубины сознания и содержания кислорода в венозной крови головного мозга у пациентов под влиянием инфузии пропофола

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
BIS	39,31±4,11	40,32±4,24	41,21±4,02	40,76±4,98	39,97±4,76
ScvO <sub>2</sub> %	82,98±6,01	82,97±6,13	80,31±7,02	80,16±5,15	81,03±6,17

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;  
BIS–биспектральный индекс.

Как видно из данных, приведенных в таблице 7.35, в процессе инфузии пропофола у пациентов оставались неизменными в динамике показатели степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови, определяемого при помощи церебрального/соматического оксиметра. Снижение насыщения гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга уменьшалось на 8-10% от нормальных величин (норма – 71,52±6,86%, P>0,05) при одних и тех же показателях глубины седации, определяемой по данным BIS-мониторинга.

#### 7.4.3. Концентрация мелатонина в образцах плазмы крови при использовании пропофола

Определяли концентрацию мелатонина в образцах плазмы крови, взятых у пациентов в 12:00. Полученные результаты сведены в Таблице 7.36. Из результатов Таблицы 7.36 видно, что при инфузии пропофола концентрация мелатонина в плазме крови пациентов в 12:00 статистически достоверно не отличалась от первых суток от начала проведения седации. Заключение к разделу Инфузия пропофола не изменяет показателей BIS-мониторинга и



степени насыщения гемоглобина кислородом. Не отмечалось статистически достоверных колебаний концентрации мелатонина в плазме крови в дневное время суток.

Таблица 7.36

Концентрация мелатонина в образцах плазмы крови у пациентов, взятых в 12:00 на протяжении пяти суток седативной терапии пропофолом

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	38,71±4,43	40,31±4,55	39,21±4,89	43,31±5,05	40,99±4,68
P(по отношению к 1-м суткам)	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

#### 7.4.4. Влияние инфузии пропофола на показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга на протяжении суток

Регистрация показателей BIS-монитора церебрального оксиметра проводилась у пациентов, получавших пропофол, каждые четыре часа на протяжении 5 суток проведения седативной терапии. За акрофазу принимали показатели, регистрируемые в 12:00. Полученные при этом результаты сведены в Таблице 7.37.

Как видно из данных таблицы 39, в ночные и ранние утренние часы (24:00 и 04:00) достоверно снижается показатель BIS-монитора и одновременно возрастает показатель церебрального оксиметра по сравнению с полуднем ( $p<0,05$ ). Это свидетельствует о том, что в ночное время суток происходит дальнейшее углубление степени сознания у пациентов, несмотря на то, что доза инфузируемого пропофола оставалась неизменной.

Величина BIS-индекса снижается на 18-21%. Величина ScvO<sub>2</sub> повышается на 11-13%. Динамика соотношения показателей BIS-монитора и церебрального оксиметра в ночное и дневное время суток хорошо прослеживается на рисунке 7.13.

Следует сказать, что динамика изменений обоих показателей в течение суток одинакова на протяжении всех пяти суток наблюдения при постоянной инфузии пропофола.

На рисунке 7.14 приведена диаграмма косайнор-анализа изменений обоих показателей на протяжении суток.

Видно, что минимальная амплитуда показателей BIS-монитора и максимальная амплитуда показателей церебрального оксиметра (ScvO<sub>2</sub>) приходятся на ночное время суток.

Таблица 7.37

Динамика показателей BIS-монитора и церебрального оксиметра у пациентов с постоянной инфузией пропофола в первые пять суток

Показатель и время суток	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
<b>BIS</b>					
12:00	39,31±4,11	40,32±4,24	41,21±4,02	40,76±4,98	39,97±4,76
16:00	38,75±3,86	39,59±4,02	40,61±4,03	39,51±3,96	38,73±3,73
20:00	35,39±3,52	36,28±3,41	39,11±3,48	39,09±3,32	38,21±3,31
24:00	33,01±2,11*	33,31±3,02*	33,35±3,21*	33,02±2,39*	31,97±2,86*
04:00	31,64±3,03*	32,31±2,53*	31,85±3,03	31,53±2,54*	31,58±3,00*
08:00	37,46±3,71	38,00±4,01	38,31±3,69	38,55±3,62	38,91±4,38
<b>ScvO<sub>2</sub></b>					
12:00	82,98±6,01	82,97±6,13	80,31±7,02	80,16±5,15	81,03±6,17
16:00	82,11±6,65	82,14±6,01	80,01±5,85	80,92±6,21	81,35±6,11
20:00	84,52±6,23	83,58±6,00	81,27±6,00	81,49±6,04	82,52±5,92
24:00	92,32±4,56*	92,59±4,11*	93,09±4,04*	93,21±4,11*	93,42±4,00*
04:00	93,82±4,04*	93,62±3,57*	93,59±3,49	93,47±3,51*	93,51±3,61*
08:00	83,62±5,01	83,51±3,94	83,82±3,99	82,21±3,79	82,85±4,02

\*— $P < 0,05$  по отношению к соответствующей величине, зарегистрированной в 12:00;

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

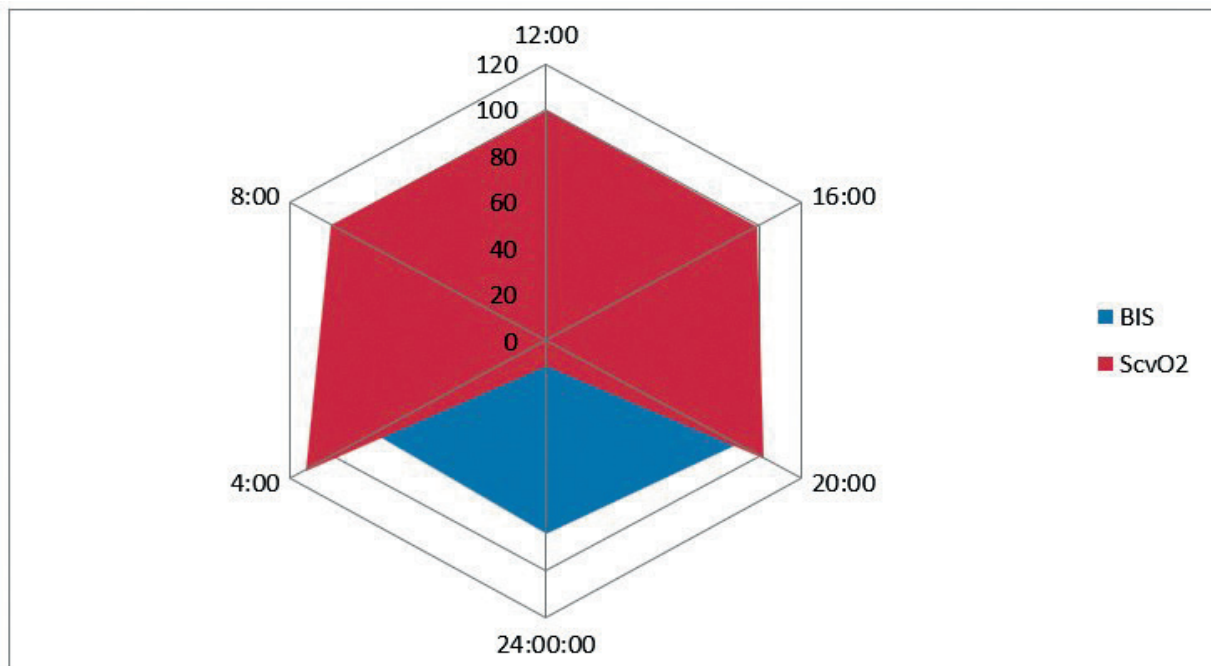


Рис. 7.13. Косайнор-анализ изменений показателей BIS-монитора и церебрального оксиметра на протяжении суток

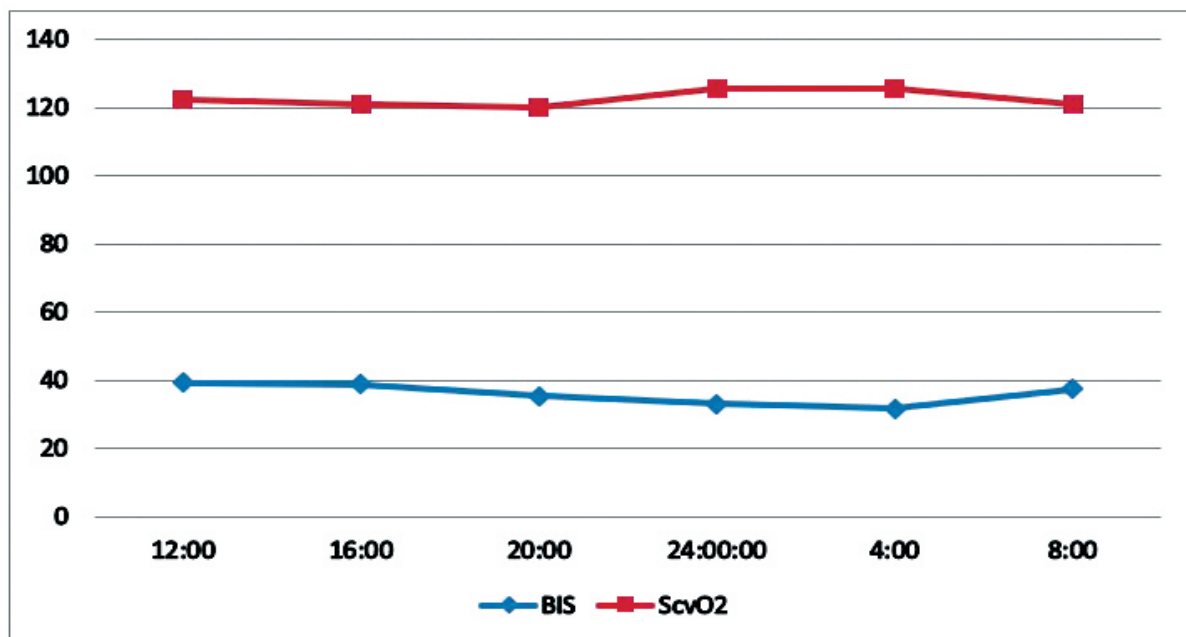


Рис. 7.14. Изменение показателей BIS-монитора и содержания кислорода в венозной крови в течение первых суток инфузии пропофола

#### 7.4.5. Концентрация мелатонина в плазме крови в дневное и ночное время суток при проведении седативной терапии путем инфузии пропофола

Концентрацию мелатонина в плазме крови исследовали в образцах, взятых в 12:00 и в 24:00 часов, учитывая данные, приведенные в таблице 7.40 о неизменности показателей BIS-мониторирования головного мозга в дневное время и снижения этих показателей в ночное время суток. Результаты приведены в таблице 7.38 в сопоставлении с данными BIS-мониторирования.

Таблица 7.38

Концентрация мелатонина в плазме крови в ночные часы (24:00) и показатели BIS– мониторинга

Показатель	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	89,25±10,11	90,42±12,11	87,99±10,01	89,95±9,42	90,65±9,79
Показатель BIS-мониторирования	33,01±2,11	33,31±3,02	33,35±3,21	33,02±2,39	31,97±2,86
Коэффициент корреляции, r	-0,75	-0,78	-0,78	-0,80	-0,79

Данные таблицы 7.38 показывают, что в ночное время суток у пациентов, которые получали седативную терапию в виде постоянной инфузии пропофола, в ночные часы (24:00) возрастает концентрация мелатонина в плазме крови по сравнению с дневными часами (в пределах 33 – 35 ммоль/л). Одновременно снижался показатель BIS-индекса (в дневное время суток колебался в пределах 30-41). Таким образом, увеличение концентрации мелатонина в ночное время суток вызывало снижение индекса BIS -мониторинга, что имеет сильную обратную корреляционную зависимость.

*Заключение к разделу.*

*При постоянной инфузии пропофола в ночные часы происходит снижение показателей BIS-мониторинга и возрастание концентрации мелатонина в плазме крови. Оба показателя имеют обратную корреляционную зависимость, что говорит о том, что спонтанное угнетение сознания, отражаемое в виде снижения показателя BIS-мониторинга, является следствием гиперсекреции мелатонина эпифизарной системой. Одновременно имеет место возрастание показателей церебрального оксиметра.*

#### 7.4.6. Влияние инфузии пропофола на показатели кислородного обмена

Полученные данные о кислородном балансе (доставка –  $DO_2I$ , потребление кислорода тканями –  $VO_2I$ ), сердечном индексе (СИ) и насыщении гемоглобина кислородом артериальной крови ( $SpO_2$ ) у критических пациентов в процессе седации путем проведения инфузии пропофолом в течение пяти суток представлены в таблице 7.39. Как видно из результатов таблицы 7.39, инфузия постоянной дозы пропофола пациентам с целью седации в течение пяти суток наблюдения не изменяет параметров кислородного статуса, а также не оказывает влияния на сократительную способность миокарда.

Таблица 7.39

Показатели кислородного баланса и сократительной способности миокарда у пациентов с инфузией пропофола

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
$VO_2I$ мл/мин/м <sup>2</sup>	163,42±13,65	163,87±12,67	164,71±13,0	160,64±12,14	162,43±13,11
$DO_2I$ мл/мин/м <sup>2</sup>	514,57±45,78	512,45±51,12	518,43±50,12	511,65±43,16	517,23±43,07
$SpO_2$ %	94,86±1,05	94,89±1,08	95,11±1,12	95,43±1,05	96,05±1,01
СИ л/м <sup>2</sup> /мин	3,11±0,31	3,21±0,37	3,35±0,31	3,41±0,42	3,26±0,37

$DO_2I$ – индекс доставки кислорода к тканям;

$VO_2I$ – индекс потребления кислорода тканями;

СИ –сердечный индекс;

$SpO_2$ – степень насыщения кислородом артериальной крови.

#### 7.4.7. Влияние инфузии пропофола на показатели кислородного обмена на протяжении суток

С учетом того, что на протяжении всех пяти суток изменения показателей BIS-монитора и насыщения кислородом венозной крови, по данным церебрального/соматического оксиметра, были практически одинаковы, с наличием минимальной и максимальной амплитуды в ночное время, показатели кислородного обмена

---

мы регистрировали в первые, третьи и пятые сутки постоянной инфузии пропофола. Полученные данные приведены в таблице 7.40. Как видно из данных таблицы 7.40, в процессе суточного мониторинга не обнаружено изменений показателей кислородного обмена и сердечного индекса у пациентов с постоянной инфузией пропофола.

В таблице 7.41 приведены результаты динамического исследования параметров кислотно-основного состояния и содержания лактата в венозной крови у тридцати пациентов на фоне постоянной инфузии пропофола.

Из данных таблицы 7.41 видно, что в течение пяти суток у пациентов не наблюдалось статистически значимых изменений показателей рН и ВЕ венозной крови. На вторые-пятые сутки наблюдения у пациентов в крови регистрировалось достоверное снижение уровня рСО<sub>2</sub>, что можно объяснить улучшением перфузионно-вентиляционных отношений в легких под влиянием пропофола и улучшением элиминации углекислого газа легкими за счет угнетения аэробного метаболизма, которое характерно для пропофола. Концентрация лактата в пробах венозной крови в процессе динамического наблюдения не претерпевала значимых изменений, что свидетельствует об отсутствии развития тканевой гипоксии при седации пропофолом пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии. Для уточнения динамики изменений лабораторных показателей в течение суток образцы крови брались в первые, третьи и пятые сутки в 12:00 и в 24:00, то есть в периоды времени, когда фиксировались наиболее значимые изменения BIS-мониторинга и церебрального оксиметра. Данные приведены в таблице 7.42. Как видно из данных, приведенных в таблице 7,42, 7.43, показатели кислотно-щелочного равновесия и концентрации лактата в пробах венозной крови оставались неизменными в дневные и ночные часы.

Таким образом, несмотря на уменьшение BIS-индекса на 18-21% и снижение насыщения гемоглобина венозной крови на 11-13% в ночное время суток показатели кислородного обмена тканей, уровня КОС и концентрации лактата в венозной крови в ночное время суток остаются неизменными. Это свидетельствует о том, что в ночное время у пациентов не развивается тканевая гипоксия.

*Под влиянием постоянной инфузии пропофола пациентам не происходит значимых изменений кислородного обмена тканей. Постоянная инфузия пропофола у пациентов не вызывает спонтанного углубления уровня сознания по данным BIS-мониторинга,*

как это регистрировалось при инфузии тиопентал натрия. В ночное время суток при постоянной инфузии пропофола отмечается спонтанное углубления уровня сознания по сравнению

Таблица 7.40

Кислородный обмен и сердечный индекс  
в течение суток у пациентов с постоянной инфузией пропофола

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
1	2	3	4
VO <sub>2</sub> I			
12:00	163,42±13,65	164,71±13,02	162,43±13,11
16:00	161,32±124,71	162,78±14,63	162,32±14,89
20:00	160,41±16,41	162,46±15,91	159,59±14,99
24:00	160,33±15,67	161,71±14,91	159,91±15,05
04:00	160,62±15,91	163,86±15,31	159,98±15,05
08:00	161,42±14,612	161,07±14,62	160,74±5,08
DO <sub>2</sub> I			
12:00	514,57±45,78	518,43±50,12	517,23±43,07
16:00	511,87±43,97	513,56±56,54	514,37±51,00
20:00	512,92±54,34	512,31±51,01	517,36±49,99
24:00	511,54±51,31	513,65±56,09	514,08±49,05
04:00	508,99±51,05	517,23±54,16	515,07±58,93
08:00	509,67±53,89	516,62±51,00	516,90±54,91
SpO <sub>2</sub>			
12:00	94,86±1,05	95,11±1,12	96,05±1,01
16:00	95,07±1,04	95,31±1,41	96,21±1,05
20:00	95,56±1,01	96,05±1,03	95,51±0,69
24:00	95,08±0,98	94,91±1,01	95,89±1,34
04:00	95,21±1,00	95,51±0,84	95,81±1,06
08:00	95,45±1,21	95,73±1,31	95,92±1,21
СИ			
12:00	3,11±0,31	3,35±0,31	3,26±0,37
16:00	3,08±0,41	3,33±0,51	3,29±0,34
20:00	3,01±0,31	3,37±0,30	3,22±0,31
24:00	3,06±0,35	3,41±0,30	3,19±0,34
04:00	3,21±0,41	3,08±0,40	3,31±0,35
08:00	3,19±0,35	3,31±0,32	3,37±0,40

DO<sub>2</sub>I – индекс доставки кислорода к тканям;

VO<sub>2</sub>I – индекс потребления кислорода тканями;

СИ – сердечный индекс;

SpO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови.

с дневным временем суток, обусловленное гиперсекрецией

мелатонина эпиталамо-этифизарной системой. Но, при этом не развивается гипоксия головного мозга, не отмечается тканевая гипоксия, как это наблюдалось при инфузии тиопентал натрия.

Таблица 7.41

Показатели КОС и уровня лактата в крови у пациентов  
в процессе постоянной инфузии пропофола

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
pH	7,35±0,01	7,37±0,01	7,38±0,02	7,38±0,01	7,39±0,02
BE, ммоль/л	-1,02±0,11	-0,96±0,12	-0,54±0,10	0,59±0,07	0,65±0,05
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст	39,14±0,42	38,98±0,43	36,11±0,45	35,81±0,54	33,76±0,45*
Лактат, ммоль/л	1,15±0,11	1,17±0,13	1,18±0,19	1,21±0,18	1,17±0,19

\* P<0,05 по отношению к первым суткам наблюдения.

Таблица 7.42

Показатели КОС и лактата в дневные и ночные часы

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
pH			
12:00	7,35±0,01	7,38±0,02	7,39±0,020
24:00	7,36±0,01	7,37±0,01	7,37±0,02
BE			
12:00	-1,02±0,11	-0,54±0,10	0,65±0,05
24:00	0,87±0,12	-0,56±0,11	0,42±0,08
pCO <sub>2</sub>			
12:00	39,14±0,42	39,11±0,45	43,76±0,45
24:00	41,25±0,49	39,87±0,51	42,15±0,51
Лактат			
12:00	1,15±0,11	1,18±0,19	1,17±0,19
24:00	1,14±0,12	1,14±0,17	1,14±0,23



Таблица 7.43

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии пропофола

	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Препарат (доза, мкг/кг/час)					
Пропофол (2004,3±18,8)					
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	39,3±4,1	40,3±4,2	41,2±4,0	40,8±4,9	39,9±4,8
Динамика ScvO <sub>2</sub> , % (N 71,52±6,86 %)	82,9±6,0	82,9±6,1	80,3±7,0	80,2±5,2	81,0±6,2
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 нмоль/л)	38,71±4,43	40,31±4,55	39,21±4,89	43,31±5,05	40,99±4,68
Динамика СИ л/мин/м <sup>2</sup> (N=3,7±0,4)	3,11±0,31	3,21±0,37	3,35±0,31	3,41±0,42	3,26±0,37
ДинамикааSpO <sub>2</sub> , % (N=98,3±1,3%)	94,86±1,05	94,89±1,08	95,11±1,12	95,43±1,05	96,05±1,01
Динамика pCO <sub>2</sub> , мм рт ст (N=41,11±3,26)	39,14±0,42	38,98±0,43	36,11±0,45	35,81±0,54	33,76±0,45*
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,15±0,11	1,17±0,13	1,18±0,19	1,21±0,18	1,17±0,19
Динамика ERVO <sub>2</sub> , в % (N=33,4±2,2%)	30,34±2,11	31,08±2,07	31,09±1,52	30,24±1,6	30,89±1,52
Динамика ERTO <sub>2</sub> , в % (N=29,8±2,4%)	26,25±1,63	27,73±1,51	25,25±1,2	26,34±1,13	25,89±1,08
Динамика VO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=176,8±11,6)	163,42±13,65	163,87±12,67	164,71±13,06	160,64±12,14	162,43±13,1
Динамика DO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=532,5±34,3)	514,57±45,78	512,45±51,12	518,43±50,12	511,65±43,16	517,23±43,07
ИВЛ-часы	202,03±23,5	200,02±27,1	209,21±23,5	200,02±19,0	198,76±16,9
ОРДС/ВАП (3,0±0,5/25,0±3,0)	0	0	3,0±0,5	7,1±2,0	17,9±2,0
Летальность 10,9±1,1%(абс.кол-во)	2	1	1	0	0
Койко-дни					9,8±1,0

### 7.5.1. Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ, динамики BIS-индекса и показателей интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ

Исследовано влияние инфузии мидазолама на показатели биспектрального мониторинга и насыщения гемоглобина венозной крови мозговой ткани (Таблица 7.44)

Таблица 7.44

Влияние инфузии мидазолама на показатели биспектрального мониторинга и насыщения гемоглобина венозной крови мозговой ткани

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS-баллы	42,11±3,4180, 14±4,76	34,26±2,14*7, 63±6,12	34,17±2,21*88, ,11±4,13	30,71± 2,64*	27,32±2,11**92, 12±4,18**
ScvO <sub>2</sub> %				89,32± 3,24*	

Расшифровка к таблице: \* -  $P < 0,05$  ; \*\*  $P < 0,01$  по отношению к первым суткам наблюдения;

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;  
BIS– биспектральный индекс.

Препарат взаимодействует со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМКА-рецепторном комплексе, повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК). При этом повышается частота открытия ионных каналов для входящих токов ионов хлора, возникает гиперполяризация мембраны и угнетается нейрональная активность. Препятствует обратному захвату ГАМК, способствуя ее накоплению в синаптической щели. Имеются сведения о том, что избыточное накопление ГАМК в нейрональных синапсах обуславливает индукцию общей анестезии. Нами исследованы уровни дезорганизации ЭЭГ при седации препаратом Мидазолам в послеоперационном периоде с помощью вейвлет (wavelet) преобразования (рисунок 7.15). Установлено умеренное однообразие частотного представительства, стабильность доминирующего ритма в тета– и дельта- диапазонах на 1- и этапе исследования, значимое падение частотно-амплитудных характеристик с доминированием тета- спектральной

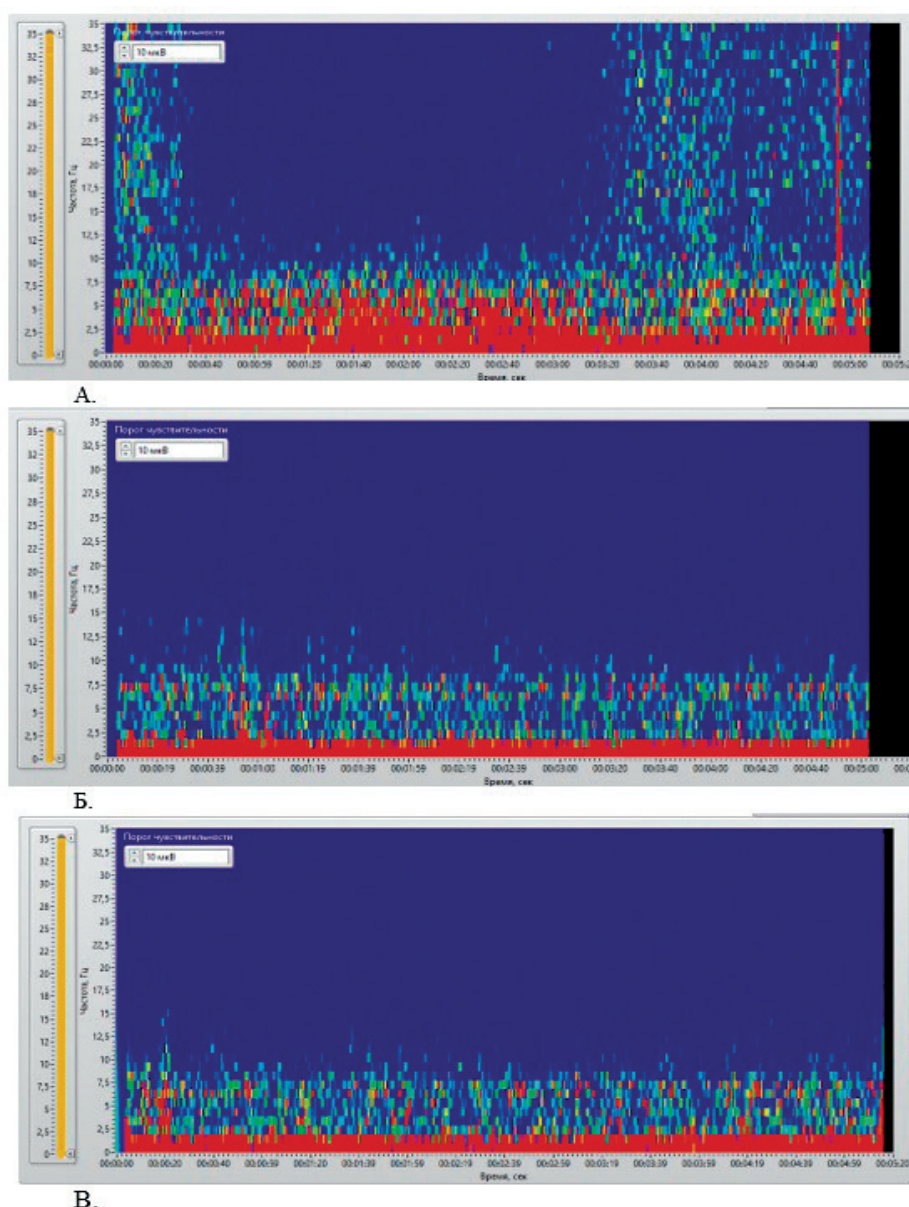
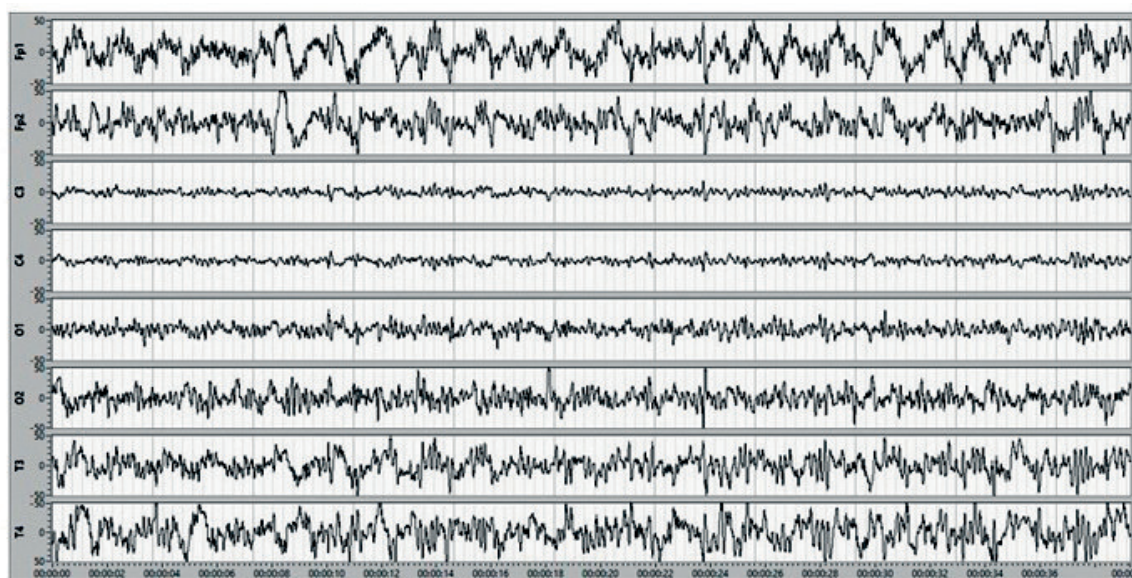
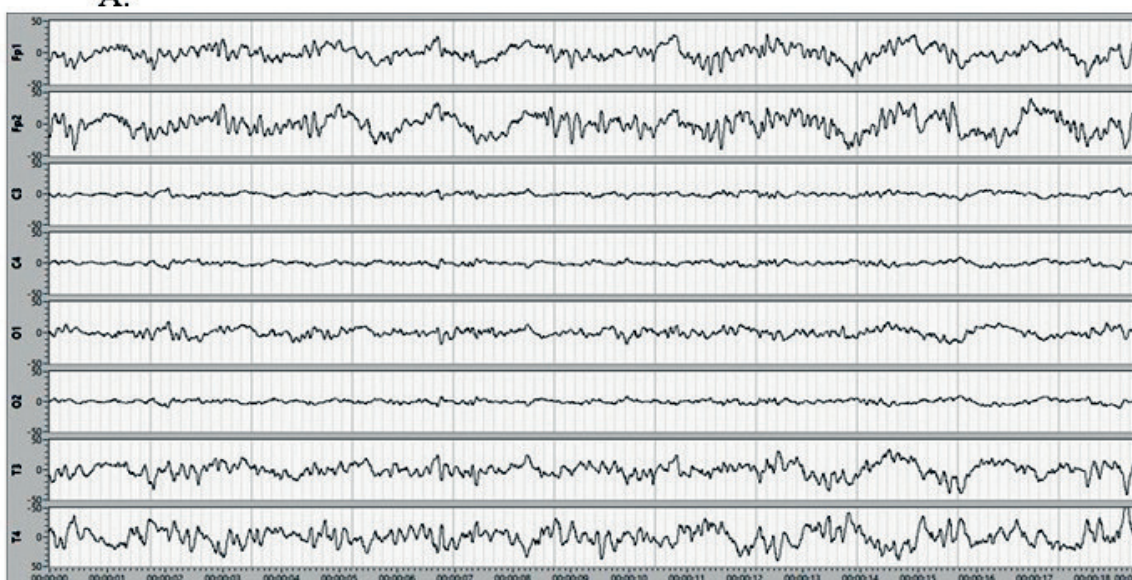


Рисунок 7.15. Вейвлет-преобразование ЭЭГ на 1-м (А), 2-м (Б) и 3-м (В) этапе исследования, пациент А., женщина, 65 лет

мощности (6-7 Гц) на вейвлет-графике на 3-м этапе (рисунок 7.16). Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии Мидазолама являлись следующие изменения. В момент введения препарата (2 этап исследования) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ , критерий критерий Уилкоксона (кУ)) возростала относительная спектральная мощность (ОСМ) в диапазонах  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha 1$ - и  $\beta 1$ - ритмов, МПКГ в симметричных лобных (Fp1Fp2) отведениях в  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ - диапазонах, в симметричных височных (ТЗТ4) отведениях в  $\theta$ -,  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ - диапазонах на фоне падения ОСМ  $\alpha$ -диапазона, межполушарной когерентности в симметричных височных (ТЗТ4),



А.



Б.

Рис 7.16. Нативная ЭЭГ- кривая на 1-м (А) и 3-м (Б) этапе исследования, пациент А., женщина, 65 лет

центральных (СЗС4) и окципитальных (О1О2) отведениях в дельта-диапазоне, что являлось предикторами активации неспецифических активирующих систем верхнестебельного и лимбико-гиппокампального уровней при легкой недостаточности таламического уровня. На 3-м этапе исследования тенденции сохранялись. Через 1 час после начала введения препарата сохранялся рост ОСМ в диапазонах  $\alpha$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ , высокий уровень МПКГ в лобных отведениях практически во всех диапазонах, рост «межтемпоральной» (ТЗТ4) и «межокципитальной» (О1О2) когерентности, сочетанности в «асимметричных»

межполушарных парax Fp1T4 и C4O1в  $\delta$ - и  $\theta$ - диапазонах.

Этап пробуждения (7 этап) характеризовался значимым ростом ( $p \leq 0,05$ , кУ) ОСМ в диапазоне альфа- ритма, поддиапазоне «таламического» альфа1- ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности. Это сопровождалось ростом МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет роста сочетанности активности в диапазоне  $\alpha$ - ритма и выраженного «межфронтального», «межтемпорального» и «межокципитального» разобщения в  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - диапазонах. То есть, в симметричных височных, центральных и окципитальных отведениях, в «асимметричных» парах проявлениями «пробуждения» после седации мидазоламом типичным было падение МПКГ ( $p \leq 0,05$ , кУ), максимально за счет снижения ( $p \leq 0,05$ , кУ) сочетанности в  $\delta$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - диапазонах, как и после пробуждения после седации тиопенталом натрия. Разобщение ритмов, таким образом, следует считать единым признаком восстановления уровня сознания после седации любым препаратом. Уровень BIS - индекса умеренно обратно ( $\tau = -0,63$ ;  $\rho = -0,77$ ) коррелировал с показателем ОСМ (%)  $\delta$ - ритма, выявлены также умеренные обратные корреляционные связи BIS и МПКГ в симметричных затылочных отделах (O1O2) в  $\alpha$ - диапазоне ( $\tau = -0,52$ ;  $\rho = -0,74$ ) что отражало высокий уровень «седативного» влияния мидазолама только на уровне неспецифической регуляции ретикулярной формации ствола. Выявлены выраженные зависимости между динамикой BIS-индекса и показателями интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ. В отличие от тиопентала натрия, в ответ на введение мидазолама отмечалось увеличение ЧСС, снижение систолическая скорость кровотока и признаков циркуляторного сопротивления, легкая асимметрия кровотока за счет снижения левосторонних показателей кровенаполнения, как в каротидном, так и в вертебро-базилярном бассейнах. Выявлены высокие обратные корреляционные связи между уровнем индекса BIS и ЧСС ( $\tau = -0,84$ ;  $\rho = -0,9$ ), коэффициента асимметрии кровенаполнения по среднемозговой артерии (СМА) ( $\tau = -0,77$ ;  $\rho = -0,87$ ), высокие прямые корреляционные зависимости между уровнями BIS и индекса пульсации в левой СМА ( $\tau = 0,84$ ;  $\rho = 0,9$ ), систолической скорости кровотока в левой позвоночной артерии (ПА) ( $\tau = 0,72$ ;  $\rho = 0,83$ ), индекса пульсации в бассейнах левой ( $\tau = 0,94$ ) и правой ( $\tau = 0,97$ ;  $\rho = 0,79$ ) ПА. Таким образом, показатели BIS-индекса в случае применения в качестве седативного препарата мидазолама достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС на уровне подкорковых систем, а именно - ретикулярной формации ствола мозга, и особенности интракраниального кровотока преимущественно в ВББ. Седация, таким образом, обеспечивается, в данном случае снижением

---

активности верхнестволового уровня неспецифической регуляции ЦНС, в том числе и за счет падения скорости кровенаполнения ВББ (интрацеребральный гемодинамический эффект препарата).

Таблица 7.45

Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-паггерна на этапах седации под влиянием инфузии

МИДАЗОЛАМА

Показатели спектр мощности Этапы исследования	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение
	1	2	3	4	5	6	7
	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )
Дельта-	33,6 (22-40) <sup>23456</sup>	60,2 (42,8-70,6) <sup>1</sup>	61,2 (50,2-75,2) <sup>1</sup>	52,5 (40,2-60,0) <sup>1</sup>	53,6 (50,0-58,0) <sup>1</sup>	47,9 (45,0-51,2) <sup>1</sup>	40,5 (28,2-50,4) <sup>3</sup>
Тета-	13,9 (8-22) <sup>2367</sup>	28,9 (20,1-36,6) <sup>1</sup>	28,1 (18,9-32,5) <sup>1</sup>	21,6 (19,2-25,6)	26,5 (22,2-30,8)	34,1 (27,2-40,5) <sup>17</sup>	19,1 (16,6-25,6) <sup>1236</sup>
Альфа-	32,2 (19-35) <sup>234567</sup>	3,1 (2-5,2) <sup>17</sup>	3,5 (1,8-3,9) <sup>17</sup>	5,6 (4,8-10,2) <sup>137</sup>	3,1 (2,1-4,4) <sup>147</sup>	2,7 (2,0-3,2) <sup>17</sup>	23,9 (19,8-30,0) <sup>23456</sup>
Альфа 1-	4,3 (1,5-5,6) <sup>237</sup>	7,2 (6,4-8,8) <sup>17</sup>	7,7 (5,2-9,0) <sup>17</sup>	9,1 (8,2-12,5) <sup>127</sup>	7,9 (6,8-8,8) <sup>17</sup>	6,4 (5,2-7,8) <sup>127</sup>	20,6 (19,8-24,4) <sup>123456</sup>
Бета 1-	1,0 (0,8-1,2) <sup>2347</sup>	2,6 (1,8-3,8) <sup>17</sup>	2,3 (2-2,6) <sup>17</sup>	4,9 (3,8-8,0) <sup>123</sup>	2,2 (1,8-3,0) <sup>147</sup>	1,8 (1,5-2,5) <sup>17</sup>	4,8 (3,9-5,2) <sup>1256</sup>
Бета 2-	1,4 (1,2-4,8) <sup>467</sup>	1,2 (1,1-5,0) <sup>47</sup>	1,2 (0,9-2,0) <sup>47</sup>	5,1 (4,7-6,2) <sup>1237</sup>	0,7 (0,5-1,0) <sup>1247</sup>	0,6 (0,5-0,8) <sup>12347</sup>	3,0 (2,0-3,6) <sup>6</sup>

Таблица 7.46

## Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии мидазолама

Показатели когерентности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	
								1
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	8
Fp1Fp2 δ	Me(±95%) 0,49 (0,3-0,59) <sup>46</sup>	Me(±95%) 0,52 (0,45-0,7)	Me(±95%) 0,53 (0,5-0,6)	Me(±95%) 0,63 (0,6-0,72) <sup>1</sup>	Me(±95%) 0,57(0,5-0,62)	Me(±95%) 0,61 (0,56-0,74) <sup>17</sup>	Me(±95%) 0,42 (0,35-0,46) <sup>46</sup>	
Fp1Fp2 θ	0,43 (0,28-0,5) <sup>23</sup>	0,71 (0,62-0,75) <sup>17</sup>	0,75 (0,7-0,85) <sup>17</sup>	0,8 (0,75-0,84) <sup>17</sup>	0,6 (0,5-0,7) <sup>17</sup>	0,68 (0,52-0,7) <sup>17</sup>	0,49 (0,4-0,56) <sup>23;45;6</sup>	
Fp1Fp2 α	0,44 (0,3-0,56) <sup>37</sup>	0,58 (0,5-0,62) <sup>7</sup>	0,48 (0,38-0,55) <sup>7</sup>	0,66 (0,5-0,72) <sup>7</sup>	0,62 (0,58-0,74) <sup>17</sup>	0,72 (0,68-0,75) <sup>17</sup>	0,74 (0,7-0,8) <sup>123;45;6</sup>	
Fp1Fp2 α1	0,44 (0,38-0,5) <sup>23;45;67</sup>	0,42 (0,35-0,48) <sup>7</sup>	0,63 (0,5-0,68) <sup>126</sup>	0,49 (0,45-0,52)	0,37 (0,32-0,42) <sup>34</sup>	0,73 (0,69-0,75) <sup>37</sup>	0,53 (0,48-0,68) <sup>126</sup>	
Fp1Fp2 β1	0,15 (0,1-0,2) <sup>34;567</sup>	0,46 (0,45-0,58) <sup>17</sup>	0,24 (0,15-0,35) <sup>27</sup>	0,44 (0,3-0,52) <sup>17</sup>	0,56 (0,45-0,56) <sup>137</sup>	0,6 (0,5-0,65) <sup>37</sup>	0,03 (0,01-0,09) <sup>123;45;6</sup>	
Fp1Fp2 β2	0,02 (0,01-0,06) <sup>2-456</sup>	0,54 (0,48-0,58) <sup>1347</sup>	0,02 (0,02-0,03) <sup>2</sup>	0,16 (0,1-0,3) <sup>1237</sup>	0,18 (0,1-0,28) <sup>1237</sup>	0,2 (0,1-0,22) <sup>1237</sup>	0,04 (0,02-0,06) <sup>6</sup>	
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6)	0,53 (0,5-0,6) <sup>7</sup>	0,5 (0,45-0,55) <sup>7</sup>	0,56 (0,5-0,6) <sup>7</sup>	0,57 (0,5-0,62) <sup>7</sup>	0,65 (0,6-0,74) <sup>7</sup>	0,33 (0,25-0,45) <sup>23;45;6</sup>	
T3T4 δ	0,23 (0,2-0,3) <sup>7</sup>	0,05 (0,02-0,06) <sup>13456</sup>	0,38 (0,28-0,39) <sup>7</sup>	0,54 (0,48-0,59) <sup>17</sup>	0,36 (0,3-0,52) <sup>17</sup>	0,35 (0,3-0,42) <sup>17</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>123;45;6</sup>	



Продолжение таблицы 7.46

1	2	3	4	5	6	7	8
Т3Т4 θ	0,56 (0,5-0,66) <sup>2347</sup>	0,86 (0,82-0,91) <sup>137</sup>	0,54 (0,5-0,62) <sup>247</sup>	0,72 (0,68-0,75) <sup>137</sup>	0,59 (0,5-0,64) <sup>7</sup>	0,56 (0,5-0,7) <sup>7</sup>	0,45 (0,35-0,5) <sup>123456</sup>
Т3Т4 α	0,53 (0,5-0,62)	0,48 (0,4-0,52)	0,45 (0,4-0,6)	0,65 (0,5-0,72)	0,48 (0,4-0,56)	0,49 (0,4-0,52)	0,17 (0,1-0,25)
Т3Т4 α1	0,46 (0,4-0,6) <sup>7</sup>	0,52 (0,48-0,58) <sup>7</sup>	0,59 (0,5-0,62) <sup>7</sup>	0,47 (0,41-0,52) <sup>7</sup>	0,36 (0,35-0,46) <sup>7</sup>	0,6 (0,5-0,8) <sup>7</sup>	0,07 (0,04-0,8) <sup>123456</sup>
Т3Т4 β1	0,15 (0,1-0,2) <sup>27</sup>	0,36 (0,3-0,45) <sup>17</sup>	0,38 (0,32-0,45) <sup>17</sup>	0,25 (0,2-0,32) <sup>17</sup>	0,37 (0,3-0,45) <sup>17</sup>	0,4 (0,3-0,5) <sup>17</sup>	0,02 (0,01-0,04) <sup>123456</sup>
Т3Т4 β2	0,07 (0,03-0,1) <sup>23456</sup>	0,26 (0,2-0,35) <sup>17</sup>	0,18 (0,15-0,22) <sup>17</sup>	0,24 (0,19-0,25) <sup>17</sup>	0,15 (0,1-0,2) <sup>17</sup>	0,27 (0,22-0,34) <sup>17</sup>	0,09 (0,04-0,1) <sup>23456</sup>
Т3Т4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) <sup>7</sup>	0,42 (0,38-0,45) <sup>7</sup>	0,42 (0,4-0,45) <sup>7</sup>	0,51 (0,45-0,6) <sup>7</sup>	0,37 (0,3-0,42) <sup>7</sup>	0,44 (0,35-0,54) <sup>7</sup>	0,08 (0,07-1,0) <sup>123456</sup>
С3С4 β1	0,94 (0,9-0,95) <sup>234567</sup>	0,84 (0,76-0,9) <sup>7</sup>	0,55 (0,5-0,65) <sup>7</sup>	0,65 (0,6-0,72) <sup>7</sup>	0,73 (0,62-0,78) <sup>7</sup>	0,8 (0,6-0,81) <sup>7</sup>	0,86 (0,8-0,9) <sup>123456</sup>
С3С4 β2	0,63 (0,6-0,8) <sup>34567</sup>	0,58 (0,5-0,62)	0,16 (0,1-0,25) <sup>17</sup>	0,29 (0,2-0,35) <sup>17</sup>	0,24 (0,2-0,28) <sup>17</sup>	0,21 (0,2-0,25) <sup>17</sup>	0,5 (0,4-0,6) <sup>12346</sup>
С3С4 суммарно	0,99 (0,98-0,99) <sup>234567</sup>	0,96 (0,95-0,97) <sup>17</sup>	0,87 (0,8-0,92) <sup>17</sup>	0,9 (0,88-0,91) <sup>17</sup>	0,95 (0,92-0,95) <sup>17</sup>	0,94 (0,92-0,98) <sup>17</sup>	0,95 (0,9-0,98) <sup>123456</sup>
О1О2 δ	0,18 (0,1-0,22) <sup>2457</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>1</sup>	0,03 (0,01-0,04) <sup>1</sup>	0,02 (0,01-0,04) <sup>1</sup>	0,31 (0,25-0,38) <sup>17</sup>	0,37 (0,32-0,4) <sup>17</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>123456</sup>

Продолжение таблицы 7.46

1	2	3	4	5	6	7	8
O1O2 θ	0,16 (0,1-0,22) <sup>2347</sup>	0,08 (0,05-0,1) <sup>15</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>15</sup>	0,02 (0,01-0,5) <sup>15</sup>	0,43 (0,3-0,45) <sup>12347</sup>	0,5 (0,4-0,62) <sup>12347</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>156</sup>
O1O2 α	0,03 (0,02-0,05) <sup>6</sup>	0,05 (0,02-0,06) <sup>6</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>6</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>6</sup>	0,2 (0,01-0,02) <sup>6</sup>	0,11 (0,1-0,15) <sup>123457</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>6</sup>
O1O2 α1	0,07 (0,03-1,0) <sup>23</sup>	0,34 (0,3-0,38) <sup>13467</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>2</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>2</sup>	0,2 (0,1-0,3) <sup>2</sup>	0,17 (0,1-0,2) <sup>2</sup>	0,05 (0,02-0,05) <sup>2</sup>
O1O2 β1	0,03 (0,02-0,04) <sup>56</sup>	0,07 (0,04-0,09)	0,01 (0,01-0,02)	0,05 (0,02-0,06)	0,2 (0,1-0,25) <sup>12347</sup>	0,18 (0,1-0,22) <sup>12347</sup>	0,02 (0,01-0,04) <sup>56</sup>
O1O2 β2	0,09 (0,08-1,0) <sup>34567</sup>	0,15 (0,1-0,2) <sup>1346</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>12</sup>	0,05 (0,03-0,06) <sup>2</sup>	0,17 (0,1-0,2) <sup>13467</sup>	0,06 (0,02-0,09) <sup>25</sup>	0,02 (0,01-0,04) <sup>125</sup>
O1O2 суммарно	0,08 (0,05-1,01) <sup>7</sup>	0,08 (0,06-0,09) <sup>7</sup>	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,01-0,03)	0,2 (0,1-0,25) <sup>17</sup>	0,18 (0,1-0,2) <sup>17</sup>	0,03 (0,01-0,04) <sup>156</sup>
Fp1T4 δ	0,07 (0,05-0,08) <sup>234567</sup>	0,31 (0,25-0,35) <sup>137</sup>	0,18 (0,1-0,2) <sup>1247</sup>	0,36 (0,3-0,42) <sup>137</sup>	0,14 (0,1-0,19) <sup>12467</sup>	0,09 (0,04-0,1) <sup>23457</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>123456</sup>
Fp1T4 θ	0,46 (0,4-0,55) <sup>235</sup>	0,71 (0,65-0,78) <sup>157</sup>	0,16 (0,15-0,2) <sup>157</sup>	0,59 (0,5-0,6) <sup>25</sup>	0,27 (0,2-0,35) <sup>1234</sup>	0,29 (0,25-0,32) <sup>1234</sup>	0,39 (0,25-0,45) <sup>23</sup>
Fp1T4 α	0,48 (0,4-0,55) <sup>337</sup>	0,39 (0,28-0,4) <sup>7</sup>	0,25 (0,2-0,32) <sup>17</sup>	0,4 (0,2-0,52) <sup>7</sup>	0,26 (0,2-0,32) <sup>7</sup>	0,38 (0,3-0,39) <sup>7</sup>	0,19 (0,15-0,22) <sup>123456</sup>
Fp1T4 α1	0,46 (0,4-0,55) <sup>23467</sup>	0,1 (0,08-0,12) <sup>1</sup>	0,25 (0,2-0,28) <sup>14</sup>	0,19 (0,16-0,2) <sup>15</sup>	0,2 (0,18-0,22) <sup>126</sup>	0,38 (0,3-0,4) <sup>12</sup>	0,18 (0,15-0,22) <sup>123456</sup>
Fp1T4 β1	0,3 (0,2-0,5) <sup>7</sup>	0,23 (0,2-0,25) <sup>37</sup>	0,13 (0,1-0,2) <sup>24</sup>	0,25 (0,2-0,32) <sup>37</sup>	0,29 (0,2-0,35) <sup>7</sup>	0,31 (0,25-0,32) <sup>7</sup>	0,13 (0,11-0,18) <sup>12456</sup>

Продолжение таблицы 7.46

1	2	3	4	5	6	7	8
Fr1Г4 β2	0,11 (0,1-0,16) <sup>237</sup>	0,37 (0,3-0,5) <sup>145</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>145</sup>	0,15 (0,1-0,2) <sup>23</sup>	0,17 (0,1-0,18) <sup>23</sup>	0,09 (0,02-0,09) <sup>145</sup>	0,05 (0,02-0,06) <sup>1234</sup>
Fr1Г4 суммарно	0,38 (0,3-0,45) <sup>37</sup>	0,34 (0,3-0,35) <sup>37</sup>	0,17 (0,1-0,19) <sup>124</sup>	0,3 (0,2-0,45) <sup>37</sup>	0,23 (0,2-0,29) <sup>37</sup>	0,3 (0,25-0,39) <sup>37</sup>	0,16 (0,1-0,2) <sup>12456</sup>
C401 δ	0,49 (0,4-0,6) <sup>27</sup>	0,15 (0,1-0,18) <sup>1</sup>	0,55 (0,5-0,62) <sup>27</sup>	0,54 (0,48-0,55) <sup>27</sup>	0,31 (0,28-0,35) <sup>27</sup>	0,36 (0,3-0,4) <sup>27</sup>	0,16 (0,1-0,18) <sup>13456</sup>
C401 θ	0,6 (0,5-0,7) <sup>347</sup>	0,41 (0,35-0,45) <sup>347</sup>	0,26 (0,2-0,28) <sup>127</sup>	0,2 (0,15-0,21) <sup>127</sup>	0,45 (0,4-0,5) <sup>7</sup>	0,5 (0,4-0,55) <sup>7</sup>	0,11 (0,1-0,14) <sup>123456</sup>
C401 α	0,47 (0,45-0,56) <sup>267</sup>	0,17 (0,1-0,2) <sup>13</sup>	0,32 (0,25-0,34) <sup>2467</sup>	0,18 (0,15-0,2) <sup>3</sup>	0,21 (0,15-0,22) <sup>36</sup>	0,12 (0,1-0,15) <sup>1357</sup>	0,2 (0,15-0,22) <sup>136</sup>
C401 α1	0,27 (0,2-0,35) <sup>23</sup>	0,5 (0,42-0,52) <sup>17</sup>	0,16 (0,1-0,2) <sup>17</sup>	0,2 (0,15-0,21)	0,2 (0,17-0,2)	0,17 (0,15-0,19) <sup>127</sup>	0,25 (0,2-0,3) <sup>236</sup>
C401 β1	0,31 (0,25-0,35) <sup>2367</sup>	0,15 (0,1-0,19) <sup>1</sup>	0,22 (0,15-0,25) <sup>1</sup>	0,13 (0,1-0,14) <sup>1</sup>	0,19 (0,1-0,22) <sup>1</sup>	0,17 (0,15-0,2) <sup>1</sup>	0,12 (0,1-0,15) <sup>123456</sup>
C401 β2	0,25 (0,2-0,3) <sup>3456</sup>	0,17 (0,12-0,21)	0,13 (0,1-0,13) <sup>17</sup>	0,17 (0,13-0,19) <sup>17</sup>	0,13 (0,1-0,15) <sup>17</sup>	0,05 (0,02-0,08) <sup>17</sup>	0,26 (0,2-0,3) <sup>3456</sup>
C401 суммарно	0,39 (0,3-0,45) <sup>24567</sup>	0,17 (0,12-0,2) <sup>1</sup>	0,24 (0,2-0,31)	0,19 (0,12-0,22) <sup>1</sup>	0,21 (0,16-0,25) <sup>1</sup>	0,17 (0,14-0,2) <sup>1</sup>	0,18 (0,16-0,22) <sup>1</sup>

Расшифровка к таблице: Me(±95%) – Медiana и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания:<sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.47

Показатели биспектрального индекса и показателя электромиографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации под влиянием инфузии мидазолама

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	Me( $\pm$ 95%)	
BIS	97 (94-97) <sup>3456</sup>	80 (78-85) <sup>3456</sup>	38(32-40) <sup>127</sup>	38 (33-41) <sup>127</sup>	36 (32-38) <sup>127</sup>	46 (40-48) <sup>127</sup>	90 (88-95) <sup>3456</sup>	P=0,03
EMG	46 (40-50) <sup>3456</sup>	45 (40-48) <sup>3456</sup>	32 (31-38) <sup>127</sup>	31 (30-33) <sup>127</sup>	31 (28-35) <sup>127</sup>	34 (28-40) <sup>127</sup>	42 (40-45) <sup>3456</sup>	p $\leq$ 0,05

Расшифровка к таблице: Me( $\pm$ 95%) – Медiana и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания:<sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.48

Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии мидазолама

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскелла-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	
ЧСС	82 (80-85) <sup>23456</sup>	100 (95-110) <sup>17</sup>	113 (95-120) <sup>17</sup>	113 (95-115) <sup>17</sup>	112 (99-115) <sup>17</sup>	113 (102-115) <sup>17</sup>	82 (80-85) <sup>23456</sup>	p $\leq 0,05$
СМА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	150 (98-160) <sup>23456</sup>	90 (85-95) <sup>17</sup>	94 (90-95) <sup>17</sup>	94 (90-98) <sup>17</sup>	94 (90-98) <sup>17</sup>	94 (88-97) <sup>17</sup>	130 (95-160) <sup>23456</sup>	P=0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	160 (101-180) <sup>23456</sup>	80 (75-89) <sup>17</sup>	60 (58-90) <sup>17</sup>	70 (60-75) <sup>17</sup>	68 (50-70) <sup>17</sup>	75 (60-78) <sup>17</sup>	120 (98-150) <sup>23456</sup>	P=0,03
Индекс пульсации справа (PI)	4,9 (3,0-5,1) <sup>3456</sup>	3,2 (3,0-4,2) <sup>3456</sup>	1,4 (1-1,5) <sup>17</sup>	1,4 (1,-1,8) <sup>17</sup>	1,4 (0,99-1,5) <sup>17</sup>	1,4 (1-1,6) <sup>17</sup>	3,9 (2,8-5,6) <sup>3456</sup>	P $\leq 0,05$
Индекс пульсации слева (PI)	2,9 (2,5-4,8) <sup>3456</sup>	3,9 (3,0-4,5) <sup>3456</sup>	1,1 (0,9-1,5) <sup>17</sup>	1,1 (0,9-1,5) <sup>17</sup>	1,1 (0,9-1,8) <sup>17</sup>	1,1 (1-1,5) <sup>17</sup>	2,9 (1,8-3,8) <sup>3456</sup>	P=0,05
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	130 (99-140) <sup>3456</sup>	88 (75-90) <sup>17</sup>	80 (72-88) <sup>17</sup>	72 (70-89) <sup>17</sup>	75 (72-88) <sup>17</sup>	80 (79-86) <sup>17</sup>	140 (78-150) <sup>3456</sup>	P=0,09

Продолжение таблицы 7.48

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	120 (98-130) 3456	75 (72-88) <sup>17</sup>	60 (58-72) <sup>17</sup>	60 (55-68) <sup>17</sup>	62 (58-70) <sup>17</sup>	60 (55-70) <sup>17</sup>	140 (60-160) 3456	p>0,05
Индекс пульсации справа (PI)	5,9 (4,5-6,0) 3456	3,2 (3-4,2) 3456	1,2 (1-1,4) <sup>17</sup>	1,2 (0,9-1,5) 17	1,2 (1-1,3) <sup>17</sup>	1,1 (1,-1,2) <sup>17</sup>	3,9 (2-4,1) 3456	P=0,048
Индекс пульсации слева (PI)	3,9 (2,5-4,1) 3456	3,9 (2,5-4,1) 3456	1,1 (0,9-1,5) 17	1,1 (0,98-1,2) <sup>17</sup>	1,1 (0,98-1,2) <sup>17</sup>	1,1 (0,99-1,5) <sup>17</sup>	2,9 (1,8-3,5) 3456	P=0,024

Расшифровка к таблице: Me( $\pm 95\%$ ) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания:<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.49

## Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

Показатели	ОСМ (%) $\delta$ -	ОСМ (%) $\theta$ -	ОСМ (%) $\alpha$ -	ОСМ (%) $\alpha 1$ -	ОСМ (%) $\beta 1$ -	ОСМ (%) $\beta 2$ -
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	-0,629					
BIS Коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	-0,772					

Таблица 7.50

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

Показатели	$C_3C_4 \alpha 1$	$C_3C_4 \beta 1$	$C_3C_4 \beta 2$	$C_3C_4$ суммарно	$O_1O_2 \delta$	$O_1O_2 \theta$	$O_1O_2 \alpha$
BIS							
коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла							-0,523
BIS							
коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена							-0,744

Таблица 7.51

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

показатели	ЧСС	Vps (S) СМА	Vps (D) СМА	PI (S) СМА	PI (D) СМА	Кэфф асиммет рии кро- вотока	Vps (S) ПА	Vps (D) ПА	PI (S) ПА	PI (D) ПА	Кэфф асиммет рии кро- вотока
BIS											
коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	-0,837			0,837		-0,775	0,718		0,949	0,972	
BIS											
коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	-0,9			0,9		-0,866	0,826	0,822		0,792	

### 7.5.2. Влияние инфузии мидазолама на показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии

Влияние постоянной инфузии дозы мидазолама ( $84,3 \pm 7,2$  мкг/кг/ч) на показатели биспектрального мониторинга уровня сознания и насыщения кислородом гемоглобина венозной крови мозговой ткани по данным церебральной оксиметрии у пациентов на протяжении пяти суток приведены в таблице 7.52. Как видно из представленных в таблице 7.52 данных, показатели биспектрального мониторинга снижаются на 18,6%– 36% ( $p < 0.05$ ).

Таблица 7.52

Влияние инфузии мидазолама на показатели биспектрального мониторинга и насыщения гемоглобина венозной крови мозговой ткани

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS-баллы	$42,11 \pm 3,41$	$34,26 \pm 2,14^*$	$34,17 \pm 2,21^*$	$30,71 \pm 2,64^*$	$27,32 \pm 2,11^{**}$
ScvO <sub>2</sub> %	$80,14 \pm 4,76$	$7,63 \pm 6,12$	$88,11 \pm 4,13$	$89,32 \pm 3,24^*$	$92,12 \pm 4,18^{**}$

\* -  $P < 0,05$  ; \*\*  $P < 0,01$  по отношению к первым суткам наблюдения;  
ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;  
BIS– биспектральный индекс.

Насыщение гемоглобина кислородом венозной крови головного мозга возрастает соответственно на 14,4% по сравнению с первыми сутками, что свидетельствует о существенном, статистически значимом, уменьшении экстракции кислорода головным мозгом из притекающей артериальной крови.

Постоянная инфузия мидазолама приводит к спонтанному снижению BIS-индекса на 36%. Одновременно снижается экстракция кислорода из притекающей крови к головному мозгу.

### 7.5.3. Концентрация мелатонина в крови у пациентов при проведении седации мидазоламом

Динамика концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов на протяжении пяти суток проведения седативной терапии постоянной инфузией мидазолама приведена в таблице 7.53.



Таблица 7.53

Концентрация мелатонина в образцах плазмы крови, взятых в 12:00

Показатель	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Концентрация мелатонина	22,35±2,91	32,18±2,49	32,19±3,41	34,86±3,45	39,93±3,87
P(по отношению к 1-м суткам)	-	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001

Из данных, приведенных в таблице 7.53 видно, что при проведении седации мидазоламом концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов статистически достоверно

повышается.

В таблице 7.54 приведены сравнительные результаты показателей BIS-мониторинга и концентрации мелатонина в плазме крови, зафиксированных на 12:00 у пациентов, которые получали седативную терапию постоянной инфузией мидазолама на протяжении пяти суток.

Таблица 7.54

Показатели BIS-мониторинга и концентрации мелатонина в плазме крови на 12:00 на протяжении пяти суток седации мидазоламом

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Показатели BIS-мониторинга	42,11±3,41	34,20±2,14	34,17±2,21	30,71±2,64	27,32±2,11
Концентрация мелатонина	22,35±2,91	32,18±2,49	32,19±3,41	34,86±3,45	39,93±3,87
Коэффициент корреляции, r	-	-0,28	-0,32	-0,75	-0,78

Данные таблицы 7.54 показывают, что наблюдается сильная обратная корреляционная зависимость между показателями BIS-мониторинга и концентрацией мелатонина в плазме крови, что может говорить о том, что повышение мелатонина в крови является фактором, обуславливающим спонтанное угнетение сознания.

#### 7.5.4. Влияние инфузии мидазолама на показатели кислородного обмена

Результаты изучения степени экстракции кислорода мозговой тканью и периферическими тканями приведены в таблице 7.55. Они сопоставлялись с показателями биспектрального мониторинга в процессе инфузии

мидазолама пациентам с целью седации на протяжении пяти суток.

Таблица 7.55

Степень экстракции кислорода мозгом (ERVO<sub>2</sub>) и периферическими тканями (ERTO<sub>2</sub>) при седации пациентов мидазоламом

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
ERVO <sub>2</sub> N=33,4±2,2	28,32±2,11	23,34±2,07	23,08±1,52*	22,51±1,61*	22,33±1,41*
ERTO <sub>2</sub> N=29,8±2,4	25,25±1,51	21,73±1,63*	21,26±1,14*	20,34±1,23*	20,17±1,08*
BIS	42,12±3,15	34,26±2,14*	34,17±2,21*	30,71±2,64* r=+0,57	27,32±2,11** r=+0,68

\*– P<0,05; P<0,01 по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения;

r = – положительная корреляционная связь между степенью экстракции кислорода тканями и показателями биспектрального монитора;

ERVO<sub>2</sub>– коэффициент экстракции кислорода мозговой тканью в %;

ERTO<sub>2</sub> – коэффициент экстракции кислорода периферическими тканями в %;

BIS– биспектральный индекс;

N= - показатель в контрольной группе.

Как видно из данных таблицы 7.56, на фоне инфузии мидазолама происходит достоверное снижение экстракции кислорода как головным мозгом, так и периферическими тканями, которое продолжается вплоть до пятых суток наблюдения.

Таблица 7.56

Доставка (DO<sub>2</sub>I), потребление кислорода (VO<sub>2</sub>I) и сердечный индекс (СИ) у пациентов в процессе проведения седативной терапии инфузией мидазолама

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
VO <sub>2</sub> I мл/мин/м <sup>2</sup>	167,43±13,42	165,62±13,08	158,67±12,23	142,62±11,11	132,02±10,25*
DO <sub>2</sub> I мл/мин/м <sup>2</sup>	517,63±34,82	435,83±30,81*	432,52±30,94*	430,91±34,33*	400,06±30,23*
SpO <sub>2</sub> %	94,72±1,10	91,63± 0,52*	91,17± 0,53*	88,71±0,66**	87,77±0,71**
СИ л/м <sup>2</sup> /мин	3,26±0,26	3,31±0,29	3,32±0,30	3,23±0,43	3,24±0,42

\* –  $P < 0,05$ ;

\*\* –  $p < 0,01$  по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения;

DO<sub>2</sub>I – индекс доставки кислорода к тканям;

VO<sub>2</sub>I – индекс потребления кислорода тканями;

СИ – сердечный индекс;

SpO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови.

Из данных, приведенных в таблице 7.56 видно, что на фоне инфузии мидазолама у пациентов снижается доставка кислорода к тканям на 21,7 %, что статистически достоверно. Потребление кислорода тканями начинает прогрессивно падать статистически достоверно уже на вторые сутки – на 15,8%, на третьи – на 16,4%, на четвертые – на 16,8% , на пятые – на 21,7%. Со вторых по пятые сутки неуклонно снижается насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>). Сердечный индекс (СИ) на протяжении всех пяти суток наблюдения оставался довольно стабильным.

Приведенные данные показывают, что снижение степени экстракции кислорода как мозгом, так и периферическими тканями (ERVO<sub>2</sub> и ERTO<sub>2</sub>), начиная со вторых суток постоянной седации путем инфузии мидазолама, является в большей степени следствием уменьшения потребления кислорода тканями.

Отсутствие изменений со стороны сердечного индекса свидетельствует о том, что доставка кислорода к тканям обусловлена только ограничением насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови, о чем свидетельствуют показатели снижения величины SpO<sub>2</sub> . Значительное угнетение потребления кислорода тканями является следствием резкого ограничения тканевого метаболизма под влиянием постоянной инфузии мидазолама, проводимой с целью седации пациентов.

*Получено, что на фоне применения мидазолама значительно снижается как доставка, так и потребление кислорода тканями.*

#### **7.5.5. Лабораторные признаки развития тканевой гипоксии при инфузии мидазолама**

Показатели кислотно-щелочного равновесия и содержания лактата в венозной крови у пациентов, получавших мидазолам, приведены в таблице 7.57.

Таблица 7.57

Параметры КОС и лактата венозной крови

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
pH	7,37±0,01	7,33±0,01*	7,33±0,01*	7,33±0,01*	7,34±0,01*
BE, ммоль/л	0,90±0,10	-3,15±0,12*	-3,14±0,11*	-3,06±0,16*	-3,08±0,16*
pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	40,54±4,11	33,11±3,18*	34,11±4,09	32,01±2,01*	31,21±2,11*
Лактат, моль/л	1,21±0,11	1,86±0,11*	1,76±0,13*	2,09±0,17**	2,11±0,19**

\*— $P < 0,05$ ;

\*\*— $P < 0,01$  по отношению к соответствующей величине в первые сутки наблюдения.

Как видно из таблицы 7.57, после инфузии мидазолама у пациентов развивается ацидоз смешанного типа. В дальнейшем ацидоз смешанного типа усугубляется. В эти же сроки нарастает концентрация молочной кислоты (лактата) в венозной крови, что является лабораторным маркером развития тканевой гипоксии (таблица 7.58).

Таблица 7.58

Корреляционная зависимость между экстракцией кислорода тканями (ERTO<sub>2</sub>), уровнем лактата и pH венозной крови

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
ERTO <sub>2</sub>	25,25±1,51	21,76±1,63	21,26±1,14	20,34±1,23	20,17±1,08
pH	7,37±0,01	7,33±0,01	7,33±0,01*	7,33±0,01*	7,34±0,01*
Лактат	1,21±0,11	1,86±0,11	1,76±0,13	2,09±0,17*	2,11±0,19*

\* — положительная корреляционная связь ( $r \leq 0,67$ ).

Как следует из результатов таблицы 7.58, начиная со вторых и по пятые сутки наблюдения включительно существует прямая корреляционная связь ( $r = +0,63$ ) между степенью тканевой гипоксии, определяемой по уровню лактата ( $r = +0,63$ ), величиной метаболического ацидоза ( $r = +0,64$ ) и степенью экстракции кислорода тканями ( $r = +0,67$ ).

### 7.5.6. Влияние инфузии мидазолама на показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга на протяжении суток

У пациентов исследовались показатели BIS-мониторинга и насыщение кислородом венозной крови головного мозга через каждые 4 часа. За акрофазу, то есть базовый показатель, брались данные, полученные

в 12:00. Полученные результаты представлены в таблице 7.59. Из данных, приведенных в Таблице 7.59, видно, что в ночные (24:00) и ранние утренние (04:00) часы отмечается депрессивный эффект мидазолама на показатель BIS-мониторинга. Причем, данный депрессивный эффект регистрируется в течение всех пяти суток наблюдения за пациентами в отделении реанимации.

Таблица 7.59

Суточные показатели BIS-мониторинга и насыщения кислородом венозной крови головного мозга

Показатель, время	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
1	2	3	4	5	6
<u>BIS</u>					
12:00	42,11±3,41	34,26±2,14	34,17±2,21	30,71±2,64	27,32±2,11
16:00	42,09±3,40	34,17±2,06	33,69±2,11	30,31±2,48	27,47±2,05
20:00	42,01±3,40	33,06±2,01	33,42±2,09	29,54±2,21	27,35±1,47
24:00	34,41±2,14*	28,08±1,61*	27,43±1,31*	25,02±1,31*	22,31±1,15*
04:00	34,68±2,11*	29,32±1,43*	27,73±1,42*	25,00±1,23*	22,11±1,18*
08:00	40,51±3,00	32,85±2,11	31,87±1,67	27,75±1,49	25,81±1,69
<u>ScvO<sub>2</sub></u>					
12:00	80,14±4,76	87,63±6,12	88,11±4,13	89,32±3,24	91,12±4,18
16:00	80,08±4,11	87,41±4,12	88,45±4,11	89,67±3,12	90,93±3,42
20:00	84,12±4,00	88,92±4,05	89,89±3,04	89,99±3,06	90,99±3,05
24:00	89,67±2,11*	93,73±2,00*	94,83±2,09*	95,11±2,05*	96,85±2,05*
04:00	89,91±2,17*	93,34±2,02*	94,75±2,00*	95,41±2,01*	96,42±2,01*
08:00	82,16±2,65	88,71±2,89	89,79±2,84	90,53±2,06	91,72±2,08

\*– $P < 0,05$  по отношению к соответствующей величине в 12:00;

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс.

Наоборот, во все дни наблюдения в те же ночные и ранние утренние часы регистрируется повышение насыщения венозной крови кислородом, которое статистически достоверно, то есть в указанные ночные и ранние утренние часы происходит спонтанная депрессия уровня сознания при одновременном уменьшении экстракции кислорода тканью мозга. Пример уменьшения показателя BIS-мониторинга и повышения степени насыщения венозной крови кислородом, регистрируемый на третьи сутки наблюдения, рассчитанный по косайнор-анализу суточного биоритма, приводится на рисунке 7.17.

На рисунке 7.17 видно, что минимальная амплитуда BIS-индекса приходится на 24:00. На эти же часы приходится максимальная амплитуда насыщения гемоглобина венозной крови кислородом. Наоборот, максимальная амплитуда показателей BIS-монитора и насыщения гемоглобина венозной крови кислородом приходится на дневные (12:00) часы.

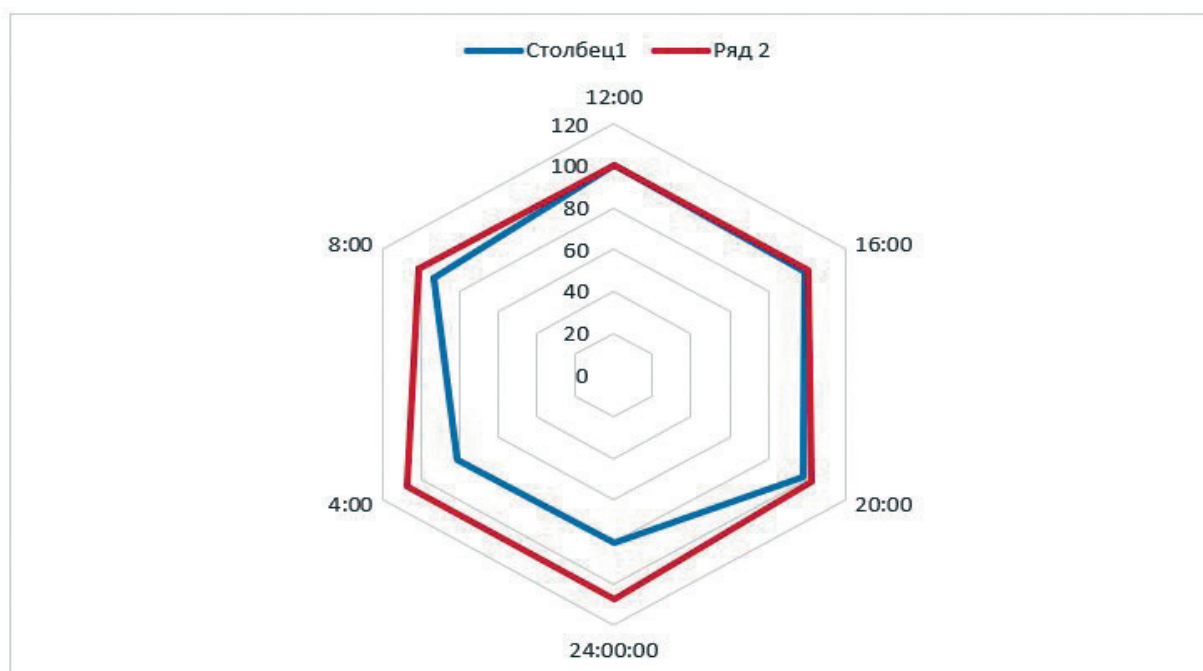


Рис. 7.17. Косайнор-анализ BIS-мониторирования (столбец 1) и насыщения гемоглобина венозной крови кислородом (ряд 2) на третьи сутки наблюдения в процессе инфузии мидозалама

### 7.5.7. Динамика показателей BIS-монитора и концентрации мелатонина в плазме крови на протяжении суток на 5-е сутки инфузии мидозолама

В Таблице 7.60 приведены результаты исследования показателей BIS-мониторинга и концентрации мелатонина в плазме крови у пациентов, получавших мидозолам. Регистрировалась выраженная корреляционная обратная зависимость между этими показателями в 12:00, поэтому представлялось интересным моментом отследить соотношение между двумя величинами с точки зрения циркадного ритма. Данные таблицы 7.60 показывают, что в ночные часы (24:00) регистрируется выраженная обратная корреляционная зависимость между показателями BIS-мониторирования головного мозга и концентрацией мелатонина в плазме крови у пациентов, которые

получали седативную терапию путем постоянной инфузии мидозалама. Эти данные говорят в пользу того, что спонтанное угнетение сознания по данным BIS-мониторирования в ночные часы является следствием увеличения секреции мелатонина эпифизарной системой.

Таблица 7.60

Динамика показателей BIS-монитора и концентрации мелатонина в плазме крови в течение суток на 5-е сутки инфузии мидазолама

Показатели	12:00	18:00	24:00	06:00
Концентрация мелатонина	39,93±3,87	43,15±4,11	89,90±4,79	43,17±4,89
Показатели BIS-монитора	27,32±2,11	26,11±2,05	22,31±1,15	25,91±2,11
Коэффициент корреляции,г	-	-023	-0,81	-0,12

#### 7.5.8. Влияние инфузии мидазолама на показатели кислородного обмена в течение суток

Мы мониторировали показатели кислородного обмена (доставка и потребление), а также сократительную способность миокарда в течение суток на фоне инфузии мидазолама. Полученные данные приведены в таблице 7.61. На Рисунке 7.18 графически представлен косайнор-анализ суточного биоритма доставки и потребления кислорода. Амплитуда указанных показателей приходится на 24:00. Как видно из данных, представленных в таблице 7.62, в 24:00 и в 04:00 регистрировалось статистически достоверное снижение потребления кислорода тканями при неизменных параметрах доставки кислорода и адекватной сократительной способности миокарда. Показатели кислотно-основного состояния и уровня лактата в венозной крови, определяемые у пациентов на первые, третьи и пятые сутки в 12:00 и в 24:00, представлены. Как видно из результатов таблицы 7.62, у пациентов с постоянной инфузией мидазолама регистрируется метаболический ацидоз не только на третьи и пятые сутки (по горизонтали), но и в ночные часы (по вертикали). В эти же сроки возрастает и содержание лактата в венозной крови, то есть развивается лактоацидоз, как маркер тканевой гипоксии. Тканевая гипоксия обусловлена снижением потребления кислорода тканями, тогда как доставка кислорода и сократительная способность миокарда не страдают. Из данных, представленных в настоящем разделе следует, что снижение доставки и потребления кислорода при постоянной инфузией мидазолама приводит к развитию тканевой гипоксии, маркерами которой являются метаболический ацидоз и увеличение концентрации лактата в венозной

крови.

Таблица 7.61

Кислородный обмен и сократительная способность миокарда у пациентов в течение суток при постоянной инфузии мидазолама

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
<u>VO2I</u>			
12:00	168,31±11,14	160,26±14,11	161,32±12,13
16:00	163,29±12,14	152,17±11,12	160,71±12,18
20:00	169,14±13,26	153,01±12,11	158,26±11,14
24:00	160,21±10,11	155,28±12,14	163,28±13,14
04:00	161,21±11,56	157,31±12,26	160,71±13,01
08:00	163,51±13,71	159,02±13,01	162,13±14,15
<u>DO2I</u>			
12:00	516,71±53,11	517,17±50,14	508,79±50,99
16:00	508,21±43,26	503,13±43,14	503,01±42,71
20:00	500,13±40,11	500,21±36,25	500,00±40,14
24:00	401,17±31,35*	409,05±30,12*	402,02±26,13*
04:00	400,13±30,26*	403,17±26,15*	401,07±20,78*
08:00	471,25±31,71	478,71±30,05	479,89±23,14
<u>СИ</u>			
12:00	3,71±0,26	3,60±0,31	3,26±0,17
16:00	3,65±0,25	3,52±0,14	3,28±0,21
20:00	3,26±0,21	3,50±0,18	3,41±0,38
24:00	3,71±0,33	3,41±0,14	3,14±0,28
04:00	3,14±0,21	3,22±0,15	3,09±0,17
08:00	3,18±0,18	3,32±0,14	3,18±0,21

\*— $P < 0,05$  по отношению к соответствующей величине в 12:00;

DO2I – индекс доставки кислорода к тканям; VO2I – индекс потребления кислорода тканями; СИ – сердечный индекс.

Приведенные в данном разделе результаты свидетельствуют о том, что инфузия постоянных доз мидазолама способствует развитию тканевой гипоксии, прежде всего – головного мозга, определяемая методом церебральной оксиметрии. Одновременно углубляется степень утраты сознания, регистрируемая по показателям BIS-мониторинга головного мозга.

Тканевая гипоксия является следствием угнетения метаболических процессов в тканях под влиянием мидазолама, что подтверждается снижением потребления кислорода тканями. Это, в свою очередь, ведет к функциональным нарушениям в различных органах, в том числе и в легких. В легких развивается нарушение вентиляционно-перфузионных



ОТНОШЕНИЙ

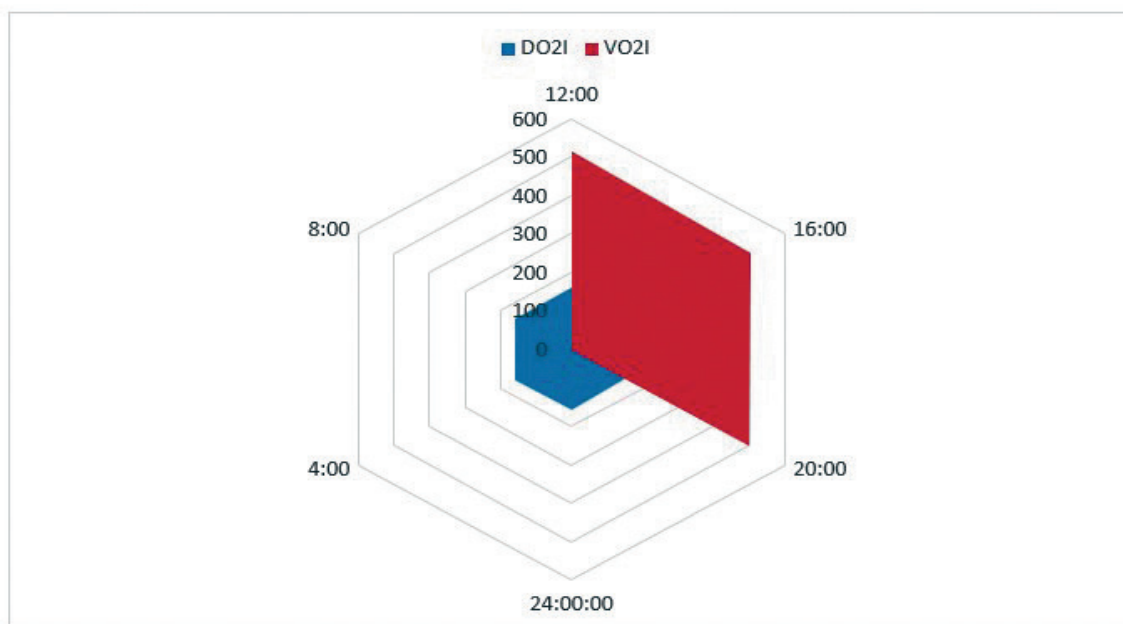


Рисунок 7.18. Косайнор-анализ суточного биоритма доставки и потребления кислорода у пациентов с инфузией мидазолама на третьи сутки мониторинга.

DO2I - индекс доставки кислорода; VO2I – индекс потребления кислорода.

Таблица 7.62

Показатели КОС и лактата венозной крови в дневные и ночные часы у пациентов с постоянной инфузией мидазолама

Показатели, время	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
<u>pH</u>			
12:00	7,37±0,01	7,33±0,01*	7,34±0,01*
24:00	7,31±0,02**	7,28±0,02**	7,29±0,02**
<u>BE, ммоль/л</u>			
12:00	0,90±0,10	-3,14±0,11*	-3,08±0,16*
24:00	-2,09±0,13**	-4,16±0,25**	-4,56±0,27**
<u>pCO<sub>2</sub>, мм рт.ст.</u>			
12:00	40,54±4,11	34,11±4,09	31,21±2,11*
24:00	42,11±4,24	35,71±4,54	30,35±3,07
<u>Лактат, ммоль/л</u>			
12:00	1,21±0,11	1,76±0,13*	2,11±0,19*
24:00	1,89±0,14**	2,36±0,19**	3,17±0,21**

с пониженной элиминацией углекислого газа, возникает респираторный дистресс-синдром. Имея частичную скомпроментированность легких за счет основной патологии и присоединение дополнительного

фактора – инфузии мидазолама, у части пациентов уже на третьи сутки развивается биотравма легких. Коэффициент  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  у пациентов колеблется от 290 до 240. Данная схема развития патогенеза тканевой гипоксии под влиянием инфузии мидазолама представлена на рисунке 7.19.



Рисунок 7.19. Схема развития патогенеза тканевой гипоксии под влиянием инфузии мидазолама

Инфузия мидазолама приводит к углублению уровня сознания по данным BIS-мониторинга, то есть происходит постоянное снижение уровня сознания, несмотря на постоянную дозу инфузируемого мидазолама. Если же величину BIS-мониторинга проследить от дневных (в 12:00) до ночных (24:00) значений, то величины BIS-мониторинга прогрессивно снижаются почти на 50% от исходных величин в ночные часы по сравнению с дневными.

При инфузии мидазолама с целью обеспечения длительной седации пациентов критическим уровнем снижения содержания кислорода в тканях является величина ниже 22-25% от нормальных значений. При подобном значении кислорода развивается тканевая гипоксия как головного мозга, так и периферических тканей. Развитие гипоксии головного мозга способствует дальнейшему угнетению уровня сознания, а развитие гипоксии периферических тканей, по-видимому, способствует более раннему развитию и увеличению частоты развития респираторного дистресс-синдрома со снижением коэффициента  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  ниже 300. Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии мидазолама представлена в таблице 7.63.

Таблица 7.63

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии мидазолама

Препарат (доза, мкг/кг/час)	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Мидазолам (84,3±7,2)					
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	42,1±3,4	34,3±2,1	34,2±2,2	30,7±2,6	27,3±2,1
Динамика ScvO <sub>2</sub> , % (N 71,52±6,86 %)	80,1±4,8	87,6±6,1	88,1±4,1	89,3±3,2	92,1±4,2
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 нмоль/л)	22,35±2,91	32,18±2,49	32,19±3,41	34,86±3,45	39,93±3,87
Динамика СИ л/мин/м <sup>2</sup> (N=3,7±0,4)	3,26±0,26	3,31±0,29	3,32±0,30	3,23±0,43	3,24±0,42
Динамика aSpO <sub>2</sub> , % (N=98,3±1,3%)	94,72±1,10	91,63±0,52*	91,17±0,53*	88,71±0,66**	87,77±0,71**
Динамика pCO <sub>2</sub> , мм рт ст (N=41,11±3,26)	40,54±4,11	33,11±3,18*	34,11±4,09	32,01±2,01*	31,21±2,11*
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,21±0,11	1,86±0,11*	1,76±0,13*	2,09±0,17**	2,11±0,19**
Динамика ERVO <sub>2</sub> , в % (N=33,4±2,2%)	28,32±2,11	23,34±2,07	23,08±1,52*	22,51±1,61*	22,33±1,41*
Динамика ERTO <sub>2</sub> , в % (N=29,8±2,4%)	25,25±1,51	21,73±1,63*	21,26±1,14*	20,34±1,23*	20,17±1,08*
Динамика VO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=176,8±11,6)	167,43±13,42	165,62±13,08	158,67±12,23	142,62±11,11	132,02±10,25*
Динамика DO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=532,5±34,3)	517,63±34,82	435,83±30,81*	432,52±30,94*	430,91±34,33*	400,06±30,23*
ИВЛ-часы	278,23±28,2	252,31±25,9	204,52±23,1	202,34±17,9	202,32±23,1
ОРДС/ВАП (20,6±2,8/88,3±6,6)	0	8,3±1,1	12,3±1,9	33,3±4,9	50,0±5,8
Легальность 1,2±0,7% (абс.кол-во)	2	2	1	0	0
Койко-дни					10,4±2,0

## 7.6. Дексмедетомидин

### 7.6.1. Особенности динамики показателей количественной ЭЭГ, динамики BIS-индекса и показателей интрацеребрального кровотока по данным УЗ ТКДГ

Уровню 5 по шкале седации Ramsay соответствует доза дексмедетомидина  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч. Фиксация данных проводилась в полдень – в 12:00. Полученные при этом данные об уровне седации по показателям BIS-анализа представлены в таблице 7.64. Как видно из данных, представленных в таблице, получены неоднозначные результаты. Несмотря на постоянную дозу инфузируемого дексмедетомидина, на третьи сутки глубина седации, оцениваемая по BIS-мониторингу, в 12:00 начинала статистически достоверно ( $P < 0,05$ ) снижаться. На четвертые и пятые сутки показатели биспектрального мониторинга снизились в еще большей степени ( $P < 0,01$ ).

Таблица 7.64

Динамика BIS-мониторинга и показателей церебральной оксиметрии под влиянием дексмедетомидина в дозе  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS	$44,10 \pm 3,30$	$43,32 \pm 3,21$	$35,43 \pm 3,44^*$	$33,07 \pm 3,00^*$	$31,11 \pm 2,13^{**}$
ScvO <sub>2</sub> %	$81,06 \pm 5,98$	$82,08 \pm 6,11$	$93,45 \pm 6,08$	$95,57 \pm 6,12^*$	$96,21 \pm 4,12^*$

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс

\*  $P < 0,05$  по отношению к первым суткам;  $P < 0,001$  по отношению к первым суткам соответствующей величины.

По данным литературы в формировании физиологического сна, непосредственно при переходе от бодрствования к дремоте, обнаружено уменьшение межполушарной асимметрии, свойственной бодрствованию, за счет максимального снижения уровня когерентности в доминантном полушарии. Исследования Болдыревой и Жаворонковой (1989) показали, что в состоянии дремоты, у человека увеличивается когерентность активности симметричных точек коры больших полушарий. Причиной такого снижения когерентности в бета-диапазоне частот при засыпании, по мнению авторов, является ослабление активирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга.

Интересные и не менее противоречивые результаты получены, также, при сравнении межполушарных отношений биоэлектрических процессов в медленноволновом сне. Показано, что у человека в симметричных отведениях ЭЭГ когерентность для дельта-, тета- и альфа-диапазонов частот в медленноволновом сне выше, чем в бодрствовании.

Кросскорреляционный анализ оценки межполушарных функциональных взаимосвязей в бодрствовании и во сне выявил, что у человека в медленноволновой фазе сна скоррелированность биопотенциалов в симметричных областях коры головного мозга выше, чем в бодрствовании.

Межполушарная асимметрия (по показателям ЭЭГ) представляет собой динамический процесс, меняющийся как в течение всего периода сна, так и в соответствии с фазами и циклами сна. Качественной смене функционального состояния, а именно, переходу от бодрствования ко сну и от сна к бодрствованию, соответствует усиление взаимодействия полушарий мозга, приводящее к снижению межполушарных различий. Установлено, что при преимущественном доминировании правого полушария мозга в сигма- и альфа-диапазонах частот в состоянии релаксированного бодрствования и в течении сна развивается достаточно длительный и высокоэффективный сон, а при преимущественном доминировании левого полушария - сон длительный, но эффективность и качество его весьма низкие. Для здоровых испытуемых характерна преимущественное доминирование правого полушария в динамике развития сна; для гипертензивных больных - преимущественное доминирование левого полушария.

Препараты из группы  $\alpha_2$ -адреномиметиков, к которой, в частности, относится дексмететомидин, давно заняли особое место в арсенале анестезиологов-реаниматологов. Эффект, дающий препаратами этой группы, носит комплексный характер, изменяя параметры функционирования множества органов и систем. Такого рода эффект, как ясно из названия фармакологической группы, обусловлен стимулированием  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Эти рецепторы включают сразу несколько подтипов, среди которых, в основном, выделяют  $\alpha_2A$ -,  $\alpha_2B$ - и  $\alpha_2C$ -рецепторы.  $\alpha_2A$ -адренорецепторы преимущественно располагаются в мозге, в основном пресинаптически на нервных окончаниях. При стимуляции этих рецепторов угнетается активность аденилатциклазы в клетках, что приводит к уменьшению поступления ионов кальция в нервные окончания. Это в свою очередь подавляет выделение в синаптическую щель норадреналина. Именно с воздействием на эти рецепторы, локализованные в области голубого пятна ствола мозга (*locus coeruleus*), связывают большинство эффектов. Как и у всех  $\alpha_2$ -адреномиметиков, гемодинамический эффект дексмететомидина

носит двухфазный характер. Использование дексмететомидина в терапевтических дозах (в форме инфузии) приводит к снижению систолического и диастолического АД, при этом показатели ЦВД, среднего ДЛА, ДЗЛА и расчетное сосудистое сопротивление не изменяются. Однако при резком увеличении концентрации дексмететомидина в крови (например, в результате болюсного введения) или при инфузии с высокой скоростью наблюдается, напротив, повышение АД, объясняемое преимущественным воздействием препарата не на центральные, а на периферические адренорецепторы в сосудах. При этом дексмететомидин вызывает развитие дозозависимой брадикардии. Имеются даже отдельные наблюдения асистолии, развивающейся на фоне инфузии этого препарата. Следует, однако, подчеркнуть, что в терапевтических дозах, при отсутствии тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, снижение АД не превышает 10-15%, а брадикардия не достигает клинически значимых значений ниже 50 ударов в 1 мин. Определены следующие особенности динамики показателей количественной ЭЭГ в ответ на проведение инфузии дексмететомидина: В момент введения препарата (II этап исследования) статистически значимо ( $p \leq 0,05$ , критерий критерий Уилкоксона (кУ), множественные сравнения, критерий Кроскалло-Уоллиса (кКУ)) возростала относительная спектральная мощность (ОСМ, %) в диапазонах  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ - ритмов, при одновременном падении ОСМ ( $p \leq 0,05$ ) в  $\alpha$ - и  $\beta 2$ - диапазонах, на фоне синхронизации (рост МПКГ в симметричных лобных отведениях в  $\theta$ -,  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -диапазонах) при одновременном разобщении в симметричных височных (ТЗТ4) отведениях за счет падения сочетанности в  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -,  $\alpha 1$ - диапазоне, разобщения в симметричных окципитальных (О1О2) отведениях за счет падения сочетанности в  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ - и  $\beta 2$ - диапазоне; снижение МПКГ между левой лобной и правой височной областями (Fp1T4) в  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 2$  и  $\beta 1$ - диапазонах и правой центральной и левой окципитальной областями (С4О1) в  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ - поддиапазонах. Через полчаса после введения препарата (III этап) ОСМ сохраняется на прежнем уровне. «Веретена сна» формируются уже на II этапе исследования в виде амплитудно организованной активности в диапазоне 10-15 Гц (диапазон альфа-и бета1- активности) (Рисунок 7.22). Уровень разобщения в симметричных височных (ТЗТ4) и центральных (СЗС4) отведениях, максимально в  $\beta 2$ -диапазоне, снижается ( $p \leq 0,05$ , кУ). Сохраняется низкий уровень МПКГ в симметричных затылочных (О1О2) отделах и в асимметричных парах (лобно-височных и центрально-окципитальных). На VI этапе (3-и сутки) было зафиксировано только выраженное падение ОСМ в  $\theta$ - и  $\alpha$ - диапазонах, которое сочеталось с разобщением

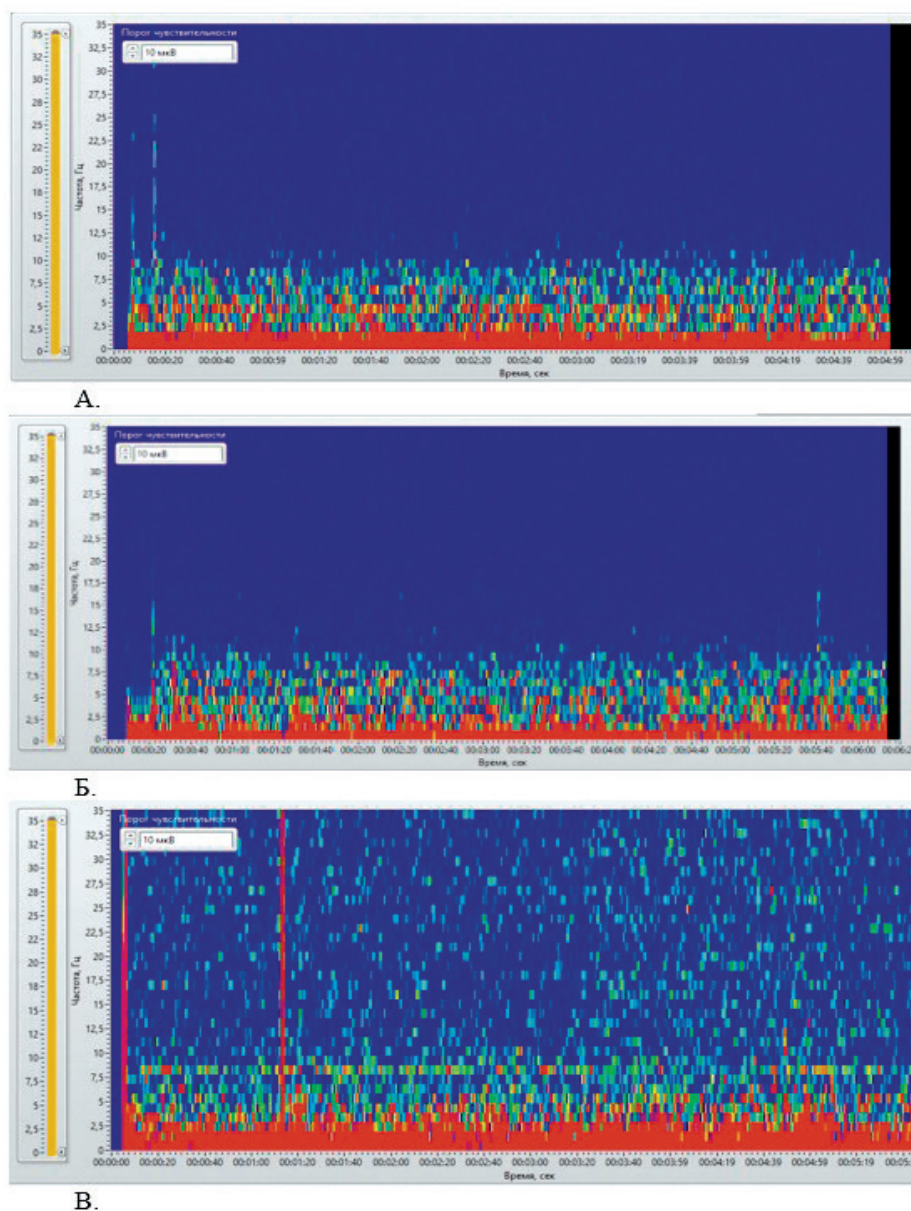


Рис. 7.20. Вейвлет-анализ ЭЭГ на I (А), III (Б) и VII (В) этапах.  
Примечание: Формирование доминирующей активности в диапазоне 9 Гц (альфа – ритм) на этапе пробуждения.

(рост ( $p \leq 0,05$ ) МПКГ) в височных (Т3Т4) и окципитальных (О1О2) областях коры.

Только к концу третьих суток применения дексмететомидина «веретена сна» исчезают с ЭЭГ нативной кривой, снижается ОСМ тета- и альфа-диапазонов.

Этап пробуждения (VII этап) характеризовался ростом ( $p \leq 0,05$ , кУ) ОСМ в диапазонах «таламического» альфа 1-, альфа- ритма и в диапазонах низко- и высокочастотной бета-активности и, в отличие от применения других

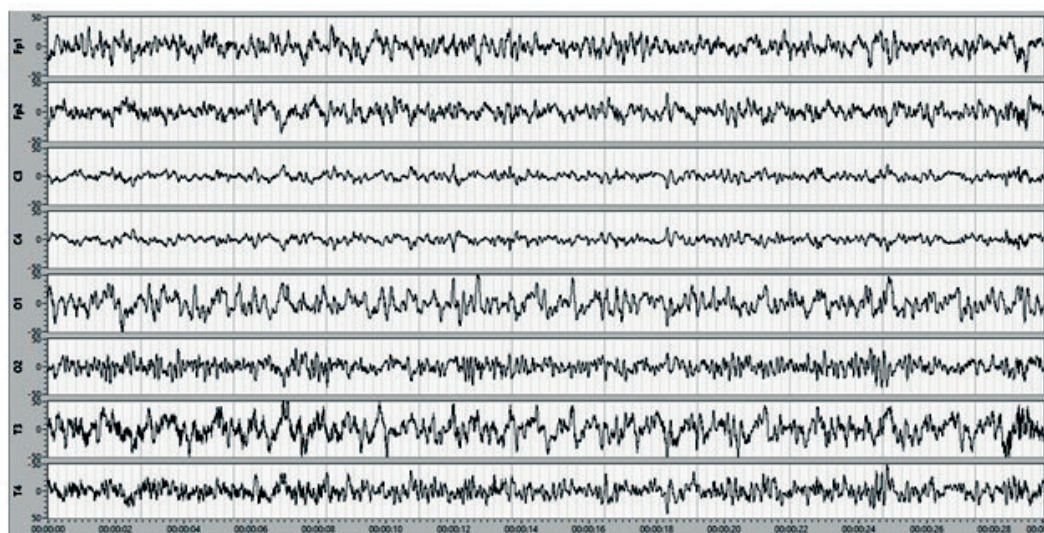


Рис 7.21. Нативные кривые до введения дексмедетомидина (I этап),

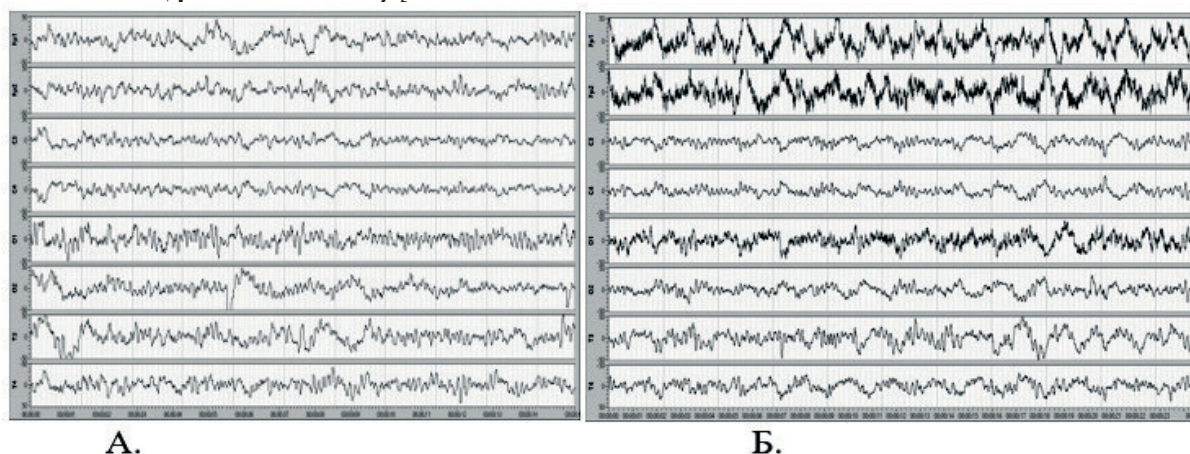


Рис. 7.22. Нативные кривые на II(A) и IV (Б) этапах исследования введения дексмедетомидина, пациент 3, женщина, 65 лет

исследуемых седативных комплексов,  $\theta$ - активности. Это сопровождалось ростом ( $p \leq 0,05$ ) МПКГ в симметричных лобных отведениях за счет увеличения сочетанности ЭЭГ-активности практически всех диапазонов, МПКГ в симметричных височных отведениях и в асимметричной паре «левая лобная- правая височная» область за счет роста сочетанности активности в диапазоне  $\beta_2$ - и  $\beta_1$ -ритма. На II этапе исследования было зафиксировано статистически значимое изменений показатели ТКДГ ( $p \leq 0,05$ ): падение систолической скорости кровотока ( $V_{ps}$ ) симметрично в каротидных (КБ) и вертебробазиллярном бассейнах, умеренный рост ( $p \leq 0,05$ ) циркуляторного сопротивления (PI) в каротидных артериях



билатерально, тенденции к росту ( $p \geq 0,05$ ) PI в позвоночных артериях. Только на III этапе – через 30 мин после введения препарата дексмедетомидин значительно возрастает ЧСС, что на IV этапе (1-й час введения) приводило к умеренному росту ( $p \leq 0,05$ ) Vps в КБ справа, росту циркуляторного сопротивления в ВББ, больше справа. Снижение PI в позвоночных артериях одновременно со снижением в них Vps, фиксируется уже к концу 1-х суток седации (этап V) и сохраняется до конца исследования. Следует подчеркнуть, что Vps в ВББ, исходно высокая до начала исследования, «нормализуется», то есть, достигает значений в КГ, на 3-и сутки терапии и при пробуждении (VI и VII этапы). После пробуждения ни у одного из пациентов не было зафиксировано артериальной гипотензии.

Уровень BIS - индекса умеренно прямо коррелировал с показателем относительной спектр-мощности (ОСМ%)  $\beta$ 2- ритма ( $\tau=0,77$ ;  $\rho=0,78$ ), что отражало высокий уровень «седативного» влияния дексмедетомидина, по показателям BIS-анализа, на кору больших полушарий. Выявлены высокие обратные корреляции BIS- и ОСМ  $\delta$ - ( $\tau=-0,95$ ;  $\rho=0,8$ ),  $\alpha$ - ( $\tau=-0,57$ ;  $\rho=-0,71$ ) и  $\alpha$ 1- ( $\tau=-0,73$ ;  $\rho=-0,83$ ) диапазонах в окципитальной области коры, что демонстрировало высокий уровень «седативного» влияния дексмедетомидина, по показателям BIS-анализа, на активность ретикулярной формации ствола и таламического уровня неспецифической регуляции. Интересно, что уровень МПКГ в симметричных лобных областях – предиктор уровня когнитивной активности ЦНС и силы влияний на «передние» отделы коры со стороны ретикулярной формации ствола не имеет значимых корреляционных связей (КС) с BIS-индексом – слабые прямые и обратные связи ( $\tau=0,03$ ;  $\rho=-0,23$ ). Мощность корреляционных связей гораздо выше для пары «BIS-индекс и МПКГ С3С4» в  $\alpha$ - диапазоне – обратные высокие (сильные) КС ( $\tau=-0,73$ ;  $\rho=-0,99$ ), в  $\alpha$ 1- поддиапазоне – обратные высокие КС в диапазоне ( $\tau=-0,97$ ;  $\rho=-0,83$ ). Так как динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных отделов (С3С4) определяется преимущественно функциональным состоянием диэнцефальных образований, седативный эффект дексмедетомидина, таким образом, обеспечивается преимущественно диэнцефальными и таламическими взаимодействиями по данным BIS- анализа. Также интересны высокие обратные КС между показателями BIS-индекса и МПКГ в окципитальных отделах (О1О2) максимально в альфа-диапазоне ( $\tau=-0,85$ ;  $\rho=-0,83$ ), в парах «BIS-индекс и МПКГ Fp1T4» ( $\tau=0,97$ ;  $\rho=-0,9$ ) и «BIS-индекс и МПКГ Fp2T3» ( $\tau=-0,05$ ;  $\rho=-0,77$ ) в дельта- и бета 1-диапазонах.

На основании корреляционного анализа выявлено, что в случае

---

применения в качестве седативного препарата Дексмедетомидина, показатели BIS-индекса высоко прямо коррелируют с  $V_{ps}$  левой (S) среднемозговой артерии (СМА) ( $\tau=0,95$ ;  $\rho=0,97$ ), высоко обратно коррелируют с параметрами индекса пульсации (PI) в бассейне левой СМА ( $\tau=-(\tau=-0,74$ ;  $\rho=-0,87$ ) и правой СМА ( $\tau=-0,95$ ;  $\rho=-0,97$ ) и уровнем асимметрии кровенаполнения в каротидных бассейнах ( $\tau=-0,9$ ;  $\rho=-0,95$ ). Связей с показателями кровенаполнения в ВББ не зафиксировано. Это можно расценить как достаточно выраженное влияние уровня гемодинамических изменений под влиянием препарата дексмедетомидин на показатели BIS-мониторинга.

Таким образом, особенности формирования седативного эффекта препарата дексмедетомидин по данным BIS-мониторирования связаны с активацией структур, продуцирующих ритмы  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ -, а именно: ретикулярной формации верхнестволового уровня, диэнцефальных систем, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев. Проявление эффекта препарата снижает уровень сочетанности височных, центральных отделов коры, что отражает падение напряженности в системах диэнцефального и лимбико-гиппокампального уровня неспецифической регуляции под влиянием дексмедетомидина. Фармакологический гемодинамический эффект препарата проявлялся кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне с умеренным замедлением кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне. В условиях введения дексмедетомидина динамика BIS-индекса отражает уровень активности ретикулярной формации ствола и таламического уровня неспецифической регуляции, уровень гемодинамики в каротидных бассейнах билатерально.

Таблица 7.65

Показатели относительной спектральной мощности (%) ЭЭГ-пагтерна на этапах седации под влиянием инфузии дексмететомидина

Показатели спектр мощности	Этапы исследования	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
Дельта-	1	33,6	57,2	62,1	57,6	64,7	71,7	34,5	p $\leq$ 0,05
		(22-40) <sup>23456</sup>	(50,3-60,4) <sup>17</sup>	(60,5-65) <sup>17</sup>	(52,5-60,5) <sup>17</sup>	(60,2-66,5) <sup>17</sup>	(69,2-72,5) <sup>17</sup>	(30-38) <sup>23456</sup>	
Тета-	1	13,9	32,2	32,6	37,6	28,8	16,5	34,5	p $\leq$ 0,05
		(8-22) <sup>23457</sup>	(30,2-35) <sup>16</sup>	(30,2-34) <sup>16</sup>	(30-41) <sup>16</sup>	(22-35) <sup>16</sup>	(15-22) <sup>23457</sup>	(32,2-39) <sup>16</sup>	
Альфа-	1	32,2	2,7	2,5	2,3	1,9	1,5	23,5	p $\leq$ 0,05
		(19-35) <sup>23456</sup>	(2-3,5) <sup>17</sup>	(2-2,9) <sup>17</sup>	(1,8-2,5) <sup>17</sup>	(1,5-2,2) <sup>17</sup>	(1,0-2) <sup>1237</sup>	(20,1-25) <sup>23456</sup>	
Альфа 1-	1	4,3	7,7	6,7	5,9	4,1	3,4	8,1	p $\leq$ 0,05
		(1,5-5,6) <sup>27</sup>	(7-8,2) <sup>1345</sup>	(6,1-7,4) <sup>1345</sup>	(5-6,5) <sup>237</sup>	(3,8-5) <sup>237</sup>	(3-3,5) <sup>237</sup>	(7-9,2) <sup>1345</sup>	
Бета 1-	1	1,0	2,2	2,3	2,0	1,3	1,3	2,7	p $\leq$ 0,05
		(0,8-1,2) <sup>237</sup>	(1,8-2,5) <sup>156</sup>	(1,9-2,5) <sup>156</sup>	(1,8-2,2) <sup>156</sup>	(1-1,5) <sup>237</sup>	(1-1,5) <sup>237</sup>	(2,5-2,9) <sup>156</sup>	
Бета 2-	1	1,4	1,1	1,1	0,7	0,75	0,8	2,6	p $\leq$ 0,05
		(1,2-4,8) <sup>234567</sup>	(1-1,2)	(1-1,2)	(0,5-1,2)	(0,5-1,2)	(0,5-1,2)	(2,5-3,2) <sup>23456</sup>	

Me( $\pm 95\%$ ) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (P $<$ 0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.66

Показатели межполушарной когерентности ЭЭГ-паттерна на этапах седации под влиянием инфузии дексмететомидина

Показатели когерентности	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	Me( $\pm 95\%$ )	
Fp1Fp2 $\delta$	0,49 (0,3-0,59) <sup>6</sup>	0,31 (0,27-0,35) <sup>6</sup>	0,3 (0,27-0,3) <sup>6</sup>	0,29 (0,27-0,31) <sup>6</sup>	0,39 (0,47-0,65) <sup>6</sup>	0,08 (0,07-1,0) <sup>12345</sup>	0,5 (0,2-0,9) <sup>6</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\theta$	0,43 (0,28-0,5) <sup>256</sup>	0,55 (0,5-0,65) <sup>134567</sup>	0,36 (0,25-0,5) <sup>256</sup>	0,36 (0,27-0,5) <sup>256</sup>	0,18 (0,15-0,3) <sup>1234</sup>	0,11 (0,05-0,2) <sup>1234</sup>	0,31 (0,29-0,49) <sup>256</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha$	0,44 (0,3-0,56) <sup>56</sup>	0,5 (0,45-0,58) <sup>56</sup>	0,35 (0,25-0,48) <sup>56</sup>	0,3 (0,25-0,40) <sup>56</sup>	0,15 (0,1-0,18) <sup>12347</sup>	0,09 (0,05-0,18) <sup>12347</sup>	0,37 (0,25-0,4) <sup>56</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\alpha 1$	0,44 (0,38-0,5) <sup>256</sup>	0,22 (0,2-0,25) <sup>156</sup>	0,31 (0,28-0,35) <sup>1256</sup>	0,41 (0,3-0,48) <sup>56</sup>	0,02 (0,02-0,05) <sup>123467</sup>	0,13 (0,1-0,15) <sup>123457</sup>	0,4 (0,3-0,45) <sup>256</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 1$	0,15 (0,1-0,2) <sup>234567</sup>	0,42 (0,4-0,45) <sup>1567</sup>	0,34 (0,3-0,38) <sup>1567</sup>	0,4 (0,37-0,42) <sup>1567</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>1234</sup>	0,03 (0,02-0,04) <sup>1234</sup>	0,05 (0,02-0,07) <sup>1234</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 $\beta 2$	0,02 (0,01-0,06) <sup>347</sup>	0,08 (0,05-0,14) <sup>347</sup>	0,11 (0,09-0,17) <sup>47</sup>	0,27 (0,15-0,34) <sup>1237</sup>	0,02 (0,01-0,05) <sup>347</sup>	0,03 (0,02-0,07) <sup>347</sup>	0,25 (0,2-0,35) <sup>1235</sup>	p $\leq$ 0,05
Fp1Fp2 суммарно	0,43 (0,38-0,6) <sup>56</sup>	0,37 (0,3-0,4) <sup>56</sup>	0,32 (0,28-0,4) <sup>56</sup>	0,33 (0,25-0,35) <sup>56</sup>	0,1 (0,09-1,0) <sup>12347</sup>	0,09 (0,09-1,0) <sup>12347</sup>	0,34 (0,3-0,35) <sup>56</sup>	p $\leq$ 0,05
T3T4 $\delta$	0,23 (0,2-0,3) <sup>234567</sup>	0,08 (0,05-0,09) <sup>17</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>17</sup>	0,05 (0,04-0,05) <sup>17</sup>	0,03 (0,02-0,06) <sup>17</sup>	0,04 (0,03-0,07) <sup>17</sup>	0,45 (0,35-0,49) <sup>123456</sup>	p $\leq$ 0,05
T3T4 $\theta$	0,56 (0,5-0,66) <sup>234567</sup>	0,22 (0,2-0,25) <sup>134567</sup>	0,08 (0,04-0,09) <sup>12</sup>	0,05 (0,03-0,06) <sup>12</sup>	0,07 (0,05-0,08) <sup>12</sup>	0,03 (0,02-0,07) <sup>12</sup>	0,08 (0,05-0,1) <sup>12</sup>	p $\leq$ 0,05
T3T4 $\alpha$	0,53 (0,5-0,62) <sup>234567</sup>	0,12 (0,1-0,2) <sup>134567</sup>	0,05 (0,04-0,08) <sup>127</sup>	0,08 (0,06-0,08) <sup>127</sup>	0,12 (0,1-0,2) <sup>134567</sup>	0,06 (0,04-0,08) <sup>127</sup>	0,32 (0,24-0,38) <sup>123456</sup>	p $\leq$ 0,05

Продолжение таблицы 7.66

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Т3Т4 α1	0,46 (0,4-0,6) <sup>234567</sup>	0,07 (0,04-0,09) <sup>1567</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>1567</sup>	0,06 (0,04-0,08) <sup>1567</sup>	0,12 (0,1-0,2) <sup>12347</sup>	0,15 (0,12-0,2) <sup>12347</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>156</sup>	p≤0,05
Т3Т4 β1	0,15 (0,1-0,2) <sup>7</sup>	0,19 (0,15-0,2) <sup>7</sup>	0,1 (0,09-0,15) <sup>7</sup>	0,13 (0,12-0,2) <sup>7</sup>	0,16 (0,12-0,2) <sup>7</sup>	0,19 (0,18-0,25) <sup>7</sup>	0,04(0,02-0,1) <sup>123456</sup>	p≤0,05
Т3Т4 β2	0,07 (0,03-0,1) <sup>56</sup>	0,03 (0,02-0,05) <sup>56</sup>	0,1 (0,05-0,12) <sup>56</sup>	0,07 (0,05-0,1) <sup>56</sup>	0,14 (0,1-0,15) <sup>12347</sup>	0,12 (0,1-0,16) <sup>12347</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>56</sup>	p≤0,05
Т3Т4 суммарно	0,34 (0,3-0,4) <sup>234567</sup>	0,1 (0,09-0,12) <sup>15</sup>	0,07 (0,05-0,09) <sup>15</sup>	0,06 (0,05-0,09) <sup>15</sup>	0,12 (0,09-0,12) <sup>123467</sup>	0,09 (0,05-0,09) <sup>15</sup>	0,06 (0,05-0,09) <sup>15</sup>	p≤0,05
С3С4 β1	0,94 (0,9-0,95) <sup>567</sup>	0,91 (0,9-0,92) <sup>567</sup>	0,93 (0,9-0,95) <sup>567</sup>	0,94 (0,9-0,95) <sup>567</sup>	0,76 (0,7-0,8) <sup>1234</sup>	0,76 (0,7-0,8) <sup>1234</sup>	0,6 (0,58-0,62) <sup>1234</sup>	p≤0,05
С3С4 β2	0,63 (0,6-0,8) <sup>24567</sup>	0,56 (0,5-0,66) <sup>13</sup>	0,72 (0,68-0,72) <sup>24567</sup>	0,59 (0,5-0,62) <sup>13</sup>	0,36 (0,3-0,5) <sup>13</sup>	0,37 (0,3-0,4) <sup>13</sup>	0,42 (0,42-0,5) <sup>13</sup>	p≤0,05
С3С4 суммарно	0,99 (0,98-0,99)	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,97 (0,96-0,99)	0,97 (0,96-0,99)	0,95 (0,92-0,99)	0,94 (0,92-0,99)	p≤0,05
О1О2 δ	0,18 (0,1-0,22) <sup>2567</sup>	0,02 (0,02-0,05) <sup>1347</sup>	0,15 (0,1-0,2) <sup>2567</sup>	0,12 (0,1-0,18) <sup>2567</sup>	0,05 (0,02-0,08) <sup>1347</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>1347</sup>	0,41 (0,4-0,45) <sup>123456</sup>	p≤0,05
О1О2 θ	0,16 (0,1-0,22) <sup>234</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>1567</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>1567</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>1567</sup>	0,16 (0,12-0,2) <sup>2346</sup>	0,29 (0,2-0,32) <sup>2347</sup>	0,11 (0,1-0,2) <sup>234</sup>	p≤0,05
О1О2 α	0,03 (0,02-0,05)	0,05 (0,02-0,05)	0,06 (0,02-0,08)	0 (0,0-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01 (0,0-0,02)	0,07 (0,02-0,08)	p≤0,05
О1О2 α1	0,07 (0,03-1,0) <sup>7</sup>	0,03 (0,02-0,03) <sup>7</sup>	0,07 (0,05-0,08) <sup>7</sup>	0,05 (0,03-0,06) <sup>7</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>7</sup>	0,04 (0,02-0,05) <sup>7</sup>	0,13 (0,1-0,2) <sup>123456</sup>	p≤0,05
О1О2 β1	0,03 (0,02-0,04)	0,04 (0,02-0,04)	0,02 (0,01-0,03)	0,01 (0,0-0,01)	0,03 (0,02-0,03)	0,03 (0,03-0,04)	0,02 (0,01-0,02)	p≤0,05
О1О2 β2	0,09 (0,08-1,0) <sup>7</sup>	0,03 (0,01-0,03) <sup>7</sup>	0,04 (0,02-0,04) <sup>7</sup>	0,04 (0,02-0,04) <sup>7</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>7</sup>	0,03 (0,01-0,03) <sup>7</sup>	0,16 (0,1-0,2) <sup>123456</sup>	p≤0,05

Продолжение таблицы 7.66

1	2	3	4	5	6	7	8	9
O1O2 суммарно	0,08 (0,05- 1,01) <sup>7</sup>	0,03 (0,02- 0,03) <sup>7</sup>	0,05 (0,02- 0,06) <sup>7</sup>	0,03 (0,02- 0,03) <sup>7</sup>	0,02 (0,01- 0,02) <sup>7</sup>	0,04 (0,02- 0,05) <sup>7</sup>	0,12 (0,1-0,15) 123456	p≤0,05
Fp1T4 δ	0,07 (0,05- 0,08) <sup>27</sup>	0,04 (0,02- 0,05) <sup>17</sup>	0,08 (0,05- 0,09) <sup>27</sup>	0,09 (0,05- 0,09) <sup>27</sup>	0,06 (0,05- 0,07) <sup>27</sup>	0,04 (0,02- 0,05) <sup>27</sup>	0,33 (0,2-0,5) <sup>12</sup>	p≤0,05
Fp1T4 θ	0,46 (0,4- 0,55) <sup>2</sup>	0,22 (0,2- 0,25) <sup>1</sup>	0,08 (0,05- 0,09) <sup>12</sup>	0,03 (0,02- 0,06) <sup>12</sup>	0,01 (0,01- 0,02) <sup>12</sup>	0,04 (0,02- 0,05) <sup>12</sup>	0,06 (0,05- 0,08) <sup>12</sup>	p≤0,05
Fp1T4 α	0,48 (0,4- 0,55) <sup>234567</sup>	0,18 (0,1- 0,2) <sup>134567</sup>	0,01 (0,01- 0,02) <sup>12</sup>	0,01 (0,01- 0,02) <sup>12</sup>	0,07 (0,05- 0,09) <sup>12</sup>	0,02 (0,01- 0,02) <sup>12</sup>	0,07 (0,06- 0,08) <sup>12</sup>	p≤0,05
Fp1T4 α1	0,46 (0,4- 0,55) <sup>234567</sup>	0,05 (0,02- 0,09) <sup>1</sup>	0,01 (0,01- 0,02) <sup>1</sup>	0,07 (0,05- 0,09) <sup>1</sup>	0,02 (0,01- 0,03) <sup>1</sup>	0,07 (0,05- 0,08) <sup>1</sup>	0,04 (0,02- 0,05) <sup>1</sup>	p≤0,05
Fp1T4 β1	0,3 (0,2- 0,5) <sup>234567</sup>	0,14 (0,1- 0,18) <sup>134567</sup>	0,06 (0,05- 0,08) <sup>12</sup>	0,09 (0,05- 1,0) <sup>12</sup>	0,02 (0,01- 0,02) <sup>12</sup>	0,02 (0,01- 0,02) <sup>12</sup>	0,03 (0,01- 0,05) <sup>12</sup>	p≤0,05
Fp1T4 β2	0,11 (0,1- 0,16) <sup>23456</sup>	0,04 (0,02- 0,05) <sup>17</sup>	0,09 (0,05- 0,1) <sup>17</sup>	0,07 (0,05- 0,08) <sup>17</sup>	0,02 (0,01- 0,05) <sup>17</sup>	0,01 (0,01- 0,02) <sup>17</sup>	0,18 (0,1- 0,21) <sup>23456</sup>	p≤0,05
Fp1T4 суммарно	0,38 (0,3- 0,45) <sup>1234567</sup>	0,09 (0,05- 0,1)	0,07 (0,05- 0,08)	0,07 (0,05- 0,09)	0,02 (0,01- 0,02)	0,03 (0,02- 0,05)	0,06 (0,03- 0,08)	p≤0,05
C4O1 δ	0,49 (0,4-0,6) 234567	0,24 (0,2- 0,3) <sup>1</sup>	0,24 (0,2- 0,29) <sup>1</sup>	0,22 (0,2- 0,23) <sup>1</sup>	0,29 (0,19-0,5) 1	0,14 (0,1-0,15) 1	0,19 (0,15-0,2) 1	p≤0,05
C4O1 θ	0,6 (0,5- 0,7) <sup>2567</sup>	0,13 (0,1- 0,15) <sup>134567</sup>	0,06 (0,05- 0,08) <sup>12367</sup>	0,09 (0,05- 0,1) <sup>12367</sup>	0,33 (0,3-0,5) <sup>34</sup>	0,43 (0,33-0,5) 34	0,13 (0,1-0,15) 34	p≤0,05
C4O1 α	0,47 (0,45- 0,56) <sup>4567</sup>	0,38 (0,3- 0,42) <sup>4567</sup>	0,24 (0,2- 0,25) <sup>4567</sup>	0,11 (0,1- 0,12) <sup>123</sup>	0,15 (0,1-0,2) 123	0,1 (0,1-0,11) 123	0,07 (0,05- 0,09) <sup>123</sup>	p≤0,05
C4O1 α1	0,27 (0,2- 0,35) <sup>45</sup>	0,27 (0,2- 0,33) <sup>45</sup>	0,33 (0,29- 0,35) <sup>45</sup>	0,12 (0,1- 0,15) <sup>67</sup>	0,13 (0,1- 0,15) <sup>67</sup>	0,21 (0,2-0,3) 45	0,21 (0,2-0,29) 45	p≤0,05
C4O1 β1	0,31 (0,25- 0,35) <sup>234567</sup>	0,22 (0,2- 0,25) <sup>134567</sup>	0,1 (0,1- 0,12) <sup>124567</sup>	0,13 (0,1- 0,15) <sup>124567</sup>	0,02 (0,01- 0,05) <sup>1234</sup>	0,03 (0,02- 0,05) <sup>1234</sup>	0,05 (0,03- 0,07) <sup>1234</sup>	p≤0,05

Продолжение таблицы 7.66

1	2	3	4	5	6	7	8	9
S401 β2	0,25 (0,2-0,3) <sup>234567</sup>	0,09 (0,05-0,09) <sup>2456</sup>	0,02 (0,02-0,03) <sup>1247</sup>	0,1 (0,08-0,1) <sup>2456</sup>	0,05 (0,02-0,05) <sup>1247</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>1247</sup>	0,08 (0,05-0,09)	p≤0,05
S401 суммарно	0,39 (0,3-0,45) <sup>2347</sup>	0,23 (0,2-0,25) <sup>13</sup>	0,17 (0,15-0,2) <sup>12</sup>	0,12 (0,1-0,15) <sup>123</sup>	0,14 (0,1-0,15) <sup>123</sup>	0,12 (0,1-0,15) <sup>123</sup>	0,11 (0,1-0,12) <sup>123</sup>	p≤0,05

Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.67

Показатели биспектрального индекса и показателя электромиографии по данным BIS-мониторирования на этапах седации

ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНФУЗИИ ДЕКМЕДЕТОМИДИНА

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
BIS-мониторирован	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	Me(±95%)	
EMG	87 (80-98) <sup>3</sup>	68 (55-70) <sup>137</sup>	47 (40-50) <sup>127</sup>	52 (42-55) <sup>127</sup>	45 (40-48) <sup>127</sup>	50 (40-55) <sup>127</sup>	87 (85-98) <sup>23456</sup>	p≤0,05
	49 (40-50)	50 (45-60) <sup>3</sup>	38 (28-45) <sup>27</sup>	42 (40-45) <sup>7</sup>	40 (38-46) <sup>7</sup>	42 (38-48)	49 (45-55) <sup>345</sup>	p≤0,05

Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: <sup>1234567</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования.

Таблица 7.68

Показатели кровотока по данным УЗ транскраниальной доплерографии на этапах седации под влиянием инфузии дексмететомидина

Показатели	До введения	введение	30 мин после введения	1 час после введения	1 сутки	3 сутки	Пробуждение	Критерий Краскела-Уоллиса
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Этапы исследования	1	2	3	4	5	6	7	
ЧСС	Me( $\pm$ 95%) 95 (89-100) <sup>3</sup>	Me( $\pm$ 95%) 92 (90-100) <sup>3</sup>	Me( $\pm$ 95%) 111 (100-120) <sup>124567</sup>	Me( $\pm$ 95%) 90 (88-95) <sup>3</sup>	Me( $\pm$ 95%) 70 (60-88) <sup>3</sup>	Me( $\pm$ 95%) 85 (75-85) <sup>3</sup>	Me( $\pm$ 95%) 88 (75-90) <sup>3</sup>	p $\leq$ 0,05
СМА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	98 (95-105) <sup>247</sup>	88 (80-90) <sup>147</sup>	90 (80-100) <sup>47</sup>	120 (100-130) <sup>123</sup>	100 (90-120) <sup>2</sup>	98 (90-110) <sup>2</sup>	98 (90-110) <sup>2</sup>	p $\leq$ 0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	100 (95-110)	58 (55-100)	78 (75-100)	92 (80-100)	80 (75-95)	100 (95-110)	100 (90-110)	p $\leq$ 0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,2 (1-1,3) <sup>27</sup>	1,8 (1,5-2,0) <sup>17</sup>	2,0 (1,8-2,2) <sup>7</sup>	4,5 (1,9-5,0) <sup>7</sup>	2,6 (1,8-2,5) <sup>7</sup>	1,2 (1-1,3) <sup>7</sup>	1,2 (0,98-1,3) <sup>23456</sup>	p $\leq$ 0,05



Продолжение таблицы 7.68

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Индекс пульсации слева (PI)	1,5 (1,2-1,8) <sup>2,4,5</sup>	3,0 (2,0-3,5) <sup>1</sup>	2,2 (1,9-2,5)	3,5 (2,8-4,0) <sup>1</sup>	2,3 (2,2-2,5) <sup>1</sup>	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,1-2,0)	p≤0,05
ПА								
Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	120 (100-125) <sup>2,3,4,5,6,7</sup>	69 (55-78) <sup>1</sup>	61 (55-80) <sup>1</sup>	90 (60-120) <sup>1</sup>	70 (55-84) <sup>1</sup>	75 (60-80) <sup>1</sup>	75 (55-85) <sup>1</sup>	p≤0,05
Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	100 (95-110) <sup>3,4,5,6,7</sup>	89 (85-100) <sup>3,4,5,6,7</sup>	58 (55-78) <sup>1,2</sup>	69 (55-75) <sup>1,2</sup>	70 (60-80) <sup>1,2</sup>	70 (60-72) <sup>1,2</sup>	72 (65-80) <sup>1,2</sup>	p≤0,05
Индекс пульсации справа (PI)	1,7 (1,2-1,9) <sup>4,5,6</sup>	1,9 (1,5-2,0) <sup>4,5,6</sup>	1,9 (1,8-2,0) <sup>4,5,6</sup>	3,3 (2,0-3,5) <sup>1,2,3,7</sup>	2,4 (2,0-2,6) <sup>1,2,3,7</sup>	2,3 (2,0-2,5) <sup>1,2,3,7</sup>	1,6 (1,4-1,8) <sup>4,5,6</sup>	p≤0,05
Индекс пульсации слева (PI)	1,5 (1,1-1,6) <sup>5,6</sup>	1,7 (1,4-1,8) <sup>5,6</sup>	1,7 (1,5-2,0) <sup>5,6</sup>	2,1 (1,9-2,2) <sup>5,6</sup>	3,5 (2,0-3,8) <sup>1,2,3,7</sup>	3,5 (2,0-4,0) <sup>1,2,3,7</sup>	1,5 (1,1-1,9) <sup>5,6</sup>	p≤0,05

Me(±95%) – Медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили).

Примечания: <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> – значимые различия (P<0,05, критерий Уилкоксона) по отношению к данным на этапах исследования; СМА – среднелобовая артерия, ПА – позвоночная артерия.

Таблица 7.69

Корреляционные связи между показателями ОСМ (%) ЭЭГ-паттерна и уровнем BIS

Показатели	ОСМ (%) $\delta - O_1$	ОСМ (%) $\alpha - O_1$	ОСМ (%) $\alpha 1 - O_1$	ОСМ (%) $\beta 2 - Fp_2$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	-0,95	-0,41	-0,73	0,77
BIS Коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена	-0,83	-0,71	-0,83	0,78

Таблица 7.70

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в симметричных центральных и затылочных областях и уровнем BIS

Показатели	$C_3C_4 \theta$	$C_3C_4 \alpha$	$C_3C_4 \alpha 1$	$C_3C_4 \beta 1$	$C_3C_4$ суммарно	$O_1O_2 \alpha$	$Fp_1Fp_2 \delta$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	0,04	-0,73	-0,97				0,03
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена		-0,99	-0,83	-0,4	-0,5	-0,85	0,23

Таблица 7.71

Корреляционные связи между показателями межполушарной когерентности в «асимметричных» парах и уровнем BIS

Показатели	$Fp1, T4, \delta$	$Fp1, T4, \alpha$	$Fp2, T3, \beta1$	$C4O1, \delta$	$C4O1, \theta$	$C4O1, \alpha$	$C4O1, \alpha1$	$C3O1, \alpha1$	$C3O1, \beta1$
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла	0,97								
BIS коэффициент ранговой корреляции( $\rho$ ) - Спирмена	-0,9	0,6	-0,72		0,6			-0,77	

Таблица 7.72

Корреляционные связи между показателями кровотока и уровнем BIS

Показатели	ЧСС	$V_{ps}(S)$ СМА	$V_{ps}(D)$ СМА	PI (S) СМА	PI (D) СМА	Кoeff асимметрии кровотока	$V_{ps}(S)$ ПА	$V_{ps}(D)$ ПА	PI (S) ПА	PI (D) ПА	Кoeff асимметрии кровотока
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\tau$ ) - Кендалла		0,95		-0,74	-0,95	-0,9					
BIS коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) - Спирмена		0,97		-0,87	-0,97	-0,95					

### 7.6.2. Влияние дексмететомидина на показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии

Показано, что уровню 5 по шкале седации Ramsay соответствует доза дексмететомидина  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч. Полученные при этом данные об уровне седации по показателям BIS-анализа представлены в таблице 7.73.

Таблица 7.73

Динамика BIS-мониторинга и показателей церебральной оксиметрии

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS	$44,10 \pm 3,30$	$43,32 \pm 3,21$	$35,43 \pm 3,44^*$	$33,07 \pm 3,00^*$	$31,11 \pm 2,13^{**}$
ScvO <sub>2</sub> %	$81,06 \pm 5,98$	$82,08 \pm 6,11$	$93,45 \pm 6,08$	$95,57 \pm 6,12^*$	$96,21 \pm 4,12^*$

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения кислородом венозной крови;

BIS– биспектральный индекс

\*  $P < 0,05$  по отношению к первым суткам;  $P < 0,001$  по отношению к первым суткам соответствующей величины

Как видно из данных, представленных в таблице 7.73, получены неоднозначные результаты. Несмотря на постоянную дозу инфузируемого дексмететомидина, на третьи сутки глубина седации, оцениваемая по BIS- мониторингу, в 12:00 начинала статистически достоверно ( $P < 0,05$ ) снижаться. На четвертые и пятые сутки показатели биспектрального мониторинга снизились в еще большей степени ( $P < 0,01$ ). Содержание кислорода в венозном русле головного мозга, по данным церебральной оксиметрии, наоборот, прогрессивно возрастало параллельно уменьшению показателей BIS-монитора, что говорило о том, что головной мозг практически не потреблял кислород из притекающей артериальной крови. Данный раздел исследования мы вынуждены были прекратить, ограничившись исследованием только двенадцати пациентов, так как, начиная со вторых суток, отмечалось значительное снижение показателей артериального давления и ЧСС (табл. 7.74). У пациентов при этом отсутствовала гиповолемия и значительное снижение артериального давления у трех пациентов (АД сист. ниже 90 мм рт.ст.) приходилось корректировать инфузией дофамина.

Фиксация параметров центральной гемодинамики в 12:00 показала, что падение артериального давления является следствием снижения сердечного индекса в результате развития брадикардии. При этом общее периферическое сосудистое сопротивление даже несколько нарастало, хотя статистически и недостоверно (Таблица 7.75).

Таблица 7.74

Показатели гемодинамики при инфузии дексмететомидина в дозе  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
АД сист. мм рт.ст.	126,0±6,3	111,3±4,7*	96,7±4,1**	82,3±3,2**	76,4±4,3**
АД диаст мм рт.ст.	81,7±3,7	80,0±3,1	62,9±3,5**	60,1±2,7**	57,9±2,5**
АД ср мм рт.ст.	90,3±4,5	78,9±4,0*	70,1±3,1**	63,1±2,3**	60,0±2,8**
ЧСС уд/мин	96,3±3,1	88,1±3,3	82,1±3,0*	66,1±2,3**	60,1±3,0**

\*P<0,05; \*\*P<0,001 по отношению к соответствующей величине, определяемой в первые сутки.

Таблица 7.75

Показатели центральной гемодинамики у пациентов при инфузии дексмететомидина в дозе  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
СИ	3,25±0,38	3,00±0,24	2,55±0,21*	2,32±0,11*	2,30±0,12*
ОПСС	1398,6±125,6	1421,6±128,5	1476,7±142,4	1499,7±138,6	1503,4±134,6

СИ – сердечный индекс;

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

Таким образом, для достижения оптимальной глубины седации по шкале Ramsay (5-й уровень), требуются дозы дексмететомидина, которые угнетают гемодинамику. Отмечалось снижение артериального давления и брадикардия.

В связи с этим обстоятельством дексмететомидин применяли пациентам, которым требовался меньший уровень седации (3-й уровень по шкале Ramsay). При этом, седация в течение пяти суток обеспечивалась

двенадцати пациентам путем инфузии дексмететомидина в дозе  $0,80 \pm 0,10$  мкг/кг/ч. Полученные показатели BIS-мониторирования и церебральной оксиметрии приведены в таблице 7.76.

Таблица 7.76

Показатели BIS-мониторинга и церебральной оксиметрии у пациентов под влиянием инфузии дексмететомидина в дозе  $0,80 \pm 0,20$  мкг/кг/ч

Показатели	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
BIS	$71,10 \pm 5,90$	$70,23 \pm 6,90$	$70,45 \pm 5,90$	$70,51 \pm 7,10$	$71,07 \pm 7,80$
ScvO <sub>2</sub>	$80,11 \pm 8,50$	$81,71 \pm 8,50$	$81,73 \pm 8,11$	$81,65 \pm 7,55$	$81,00 \pm 7,92$

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения кислородом венозной крови;  
BIS– биспектральный индекс.

Как видно из данных, приведенных в таблице 7.76, постоянная инфузия дексмететомидина в дозе  $0,80 \pm 0,20$  мкг/кг/ч, обеспечивающая седативный эффект на уровне 3 по шкале седации Ramsay, не изменяет данные BIS-мониторирования на протяжении пяти суток. Показатель насыщения гемоглобина венозной крови кислородом по данным церебральной оксиметрии также остался неизменным.

### 7.6.3. Концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с инфузией различных доз дексмететомидина

Исследовали концентрацию мелатонина в образцах плазмы крови, взятых в 12:00 у пациентов, которым проводилась постоянная инфузия дексмететомидина в дозе  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч и в дозе  $0,80 \pm 0,20$  мкг/кг/ч. Данные BIS-мониторирования и концентрации мелатонина на 12:00 сведены в таблице 7.77. Данные таблицы 7.77 показывают, что при инфузии дексмететомидина в дозе  $1,10 \pm 0,20$  мкг/кг/ч на 3, 4 и 5-е сутки значительно возрастает концентрация мелатонина в плазме крови при одновременном снижении показателя BIS-мониторирования головного мозга. Следовательно, спонтанное угнетение сознания при постоянной инфузии дексмететомидина являлось следствием гиперсекреции мелатонина, который потенцировал действие гипнотика. При уменьшении дозы дексмететомидина до  $0,80 \pm 0,20$  мкг/кг/ч концентрация мелатонина в плазме крови на протяжении пяти суток проведения седативной терапии незначительно колебалась в узких пределах. Также и показатель BIS-мониторинга практически не менялся на протяжении пяти суток проведения седативной терапии незначительно колебалась в узких пределах. Также и показатель BIS-мониторинга практически не

менялся на протяжении всех пяти суток наблюдения, то есть седация проходила на уровне 3 по шкале Ramsay. При этом не отмечалось и развития гипоксии головного мозга и тканей.

Таблица 7.77

Концентрация мелатонина в плазме крови и BIS-мониторирования при инфузии различных доз дексмететомидина на протяжении 5 суток

Показатели	Дозы дексмететомидина мкг/кг/ч	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Мелатонин	1,10±0,20	28,85±	28,81±	45,11±	49,11±	52,25±
BIS		3,14	3,01	4,59*	5,61*	5,13**
		44,10±	43,32±	35,43±	33,07±	31,11±
		3,30	3,21	3,44*	3,00*	2,13**
Мелатонин	0,80±0,20	29,56±	30,10±	30,25±	29,61±	30,05±
BIS		3,43	4,12	4,00	3,21	4,13
		71,10±	70,23±	70,45±	70,45±	71,07±
		5,90	6,90	5,90	5,90	7,80

\* P<0,05 по отношению к первым суткам; P<0,001 по отношению к первым суткам соответствующей величины.

Данные показывают, что применение дексмететомидина в относительно больших дозах (1,10±0,10 мкг/кг/ч) с целью седации нецелесообразно, так как за счет центрального симпатолитического эффекта происходит угнетение гемодинамических показателей. Использование дексмететомидина возможно только у тех пациентов с сохранением речевого контакта.

#### 7.6.4. Суточное мониторирование BIS-индекса и церебральной оксиметрии в процессе инфузии дексмететомидина

Суточное мониторирование проводили при инфузии дексмететомидина в дозе 0,80 мкг/кг/мин.

В первые сутки проведения седативной терапии в процессе анализа биологических ритмов было выявлено, что в вечерние (18:00), ночные (24:00) и ранние утренние (6:00) часы показатели BIS-индекса (амплитуда) уменьшались от 0,2 до 9,73% по отношению к акрофазе ритма (12:00), что отражено в таблице 7.78 и на рисунке 7.23.

Таблица 7.78

Показатели суточного мониторинга показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии в первые сутки инфузии дексметомидина

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	71,10±5,90	67,06±2,16	63,81±2,31	68,70±3,06
Амплитуда (%)	100	-5,90±0,35	-5,73±0,97	-3,20±0,30
ScvO <sub>2</sub>	80,11±6,98	85,13±4,76	86,66±3,98	84,08±5,13
Амплитуда (%)	100	5,03±0,32	6,92±0,52	3,71±0,25

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения кислородом венозной крови;  
BIS–индекс.

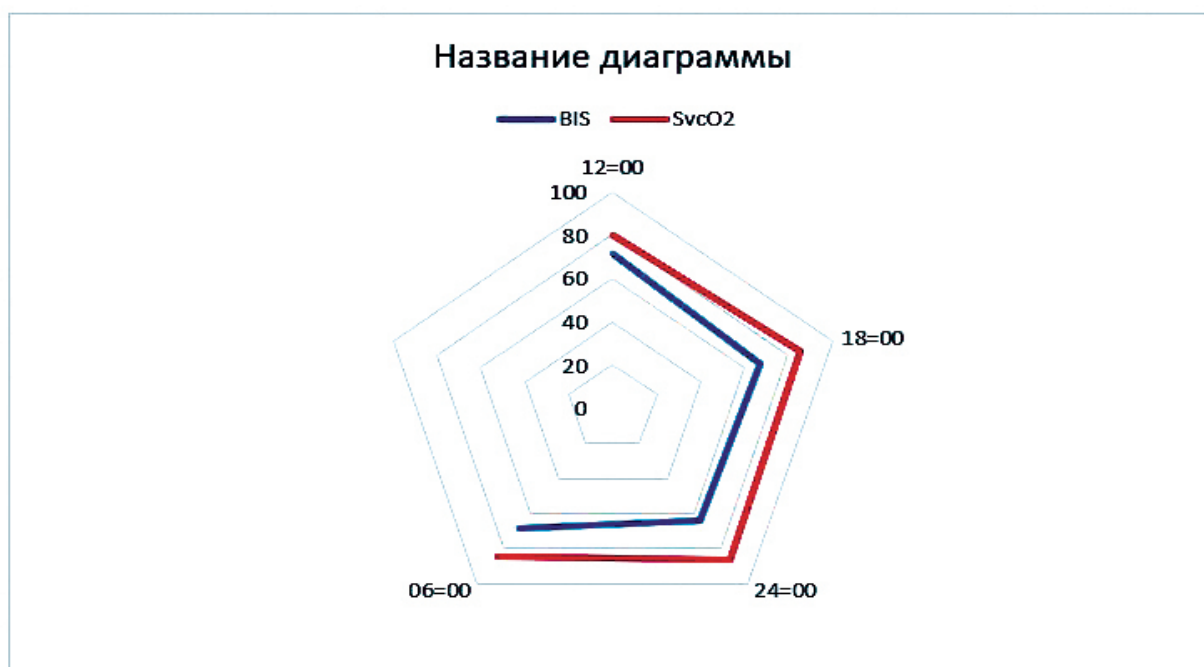


Рисунок 7.23. Косайнор-анализ биологических ритмов значений BIS-индекса и ScvO<sub>2</sub> в процессе инфузии дексметомидина в первые сутки.

Таблица 7.79

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на вторые сутки инфузии дексметомидина

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS индекс	70,23±6,90	67,43±6,07	64,22±6,01	64,98±5,61
Амплитуда(%)	100	-4,24±0,31	-8,84±0,37	-7,75±0,18
ScvO <sub>2</sub>	81,71±8,50	84,14±5,76	89,96±6,11	83,71±6,01
Амплитуда(%)	100	2,68±0,11	9,57±0,39	2,39±0,14

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения кислородом венозной крови;  
BIS– биспектральный индекс



Показатели церебральной оксиметрии (ScvO<sub>2</sub>), наоборот, возрастали по отношению к акрофазе на 5,0% в 18:00 и 24:00 часа и на 6,3% в 6:00 утра, то есть имело место наличие ночной амплитуды структуры биологических ритмов (рис.7 23). Изменения всех показателей, представленных в таблице 7.79, относительно акрофазы (12:00) были статистически недостоверными и колебались от 3,20 до – 5,90 %.

Как видно из рисунка 7.23, структура биологических ритмов значений BIS-индекса характеризовалась наличием превалирования отрицательной ночной амплитуды, а показатели церебральной оксиметрии, наоборот, характеризовались превалированием положительной ночной амплитуды.

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на вторые сутки проведения седативной терапии инфузией дексмететомидина представлены в таблице 7.79. Из данных, представленных в таблице 7.79, видно, что структура биологических ритмов BIS-индекса характеризовалась углублением уровня сознания в вечерние и, особенно, в ночные часы. Наоборот, структура показателей церебральной оксиметрии характеризовалась повышением в ночные часы, что говорило о некотором снижении экстракции кислорода тканями в ночное время.

Все приведенные в таблице 7.80 показатели изменялись статистически недостоверно относительно соответствующего показателя, определяемого в 12:00 (акрофаза).

В таблице 7.80 приведена суточная динамика показателей BIS-монитора и содержания кислорода в венозной крови, определяемая методом церебрально/соматической оксиметрии на пятые сутки инфузии дексмететомидина.

Из таблицы 7.80 видно, что исследуемые показатели изменялись в течение суток относительно акрофазы (12:00), но эти изменения не носили статистически значимого характера.

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии дексмететомидина представлена в сводной таблице 7.81.

*Суммируя данные, полученные в процессе инфузии дексмететомидина можно сделать следующие выводы:*

*- Дексмететомидин нежелательно использовать в дозах, при которых достигается уровень 5 по шкале седации Ramsay, так как при этом происходит угнетение гемодинамики – падение артериального давления за счет уменьшения сердечного индекса, обусловленное развитием брадикардии;*

- При использовании дексмететомидина в дозах, обеспечивающих 3 уровень по шкале седации Ramsay, не происходит значимых изменений показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии как на протяжении пяти суток, так и в течение суток – в дневные и ночные часы.

Таблица 7.80

Структура биологических ритмов показателей BIS-индекса и церебральной оксиметрии на пятые сутки инфузии дексмететомидина

Показатели	12:00	18:00	24:00	6:00
BIS-индекс	71,07±7,80	66,20±2,07	64,18±1,01	67,01±2,01
Амплитуда (%)	100	-6,53±0,81	-9,11±1,13	-5,41±0,26
ScvO <sub>2</sub>	81,00±7,92	84,35±7,41	84,36±4,89	81,14±4,31
Амплитуда (%)	100	4,08±0,10	4,11±0,26	0,86±0,14

ScvO<sub>2</sub> – степень насыщения гемоглобина кислородом венозной крови;  
BIS– биспектральный индекс.

Таблица 7.81

Динамика клинико-лабораторных показателей больных в режиме постоянной инфузии дексмететомидина						
Препарат (доза, мкг/кг/час)	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	
Дексмететомидин (1,1±0,2)						
Динамика BIS, балл (43,1±3,2)	44,1±3,3	43,3±3,2	35,3±3,4	33,1±3,0	31,1±2,1	
Динамика ScvO <sub>2</sub> , % (N 71,52±6,86 %)	81,1±5,9	82,1±6,1	93,5±6,1	95,6±6,1	96,2±4,1	
Динамика мелатонина нмоль/л (N 37,4±3,1 нмоль/л)	28,85±3,14	28,81±3,01	45,11±4,59	49,11±5,61	52,25±5,13	
Динамика СИ л/мин/м <sup>2</sup> (N=3,7±0,4)	3,25±0,38	3,00±0,24	2,55±0,21	2,32±0,11	2,30±0,12	
Динамика SpO <sub>2</sub> , % (N=98,3±1,3%)	95,31±1,05	94,61±1,05	95,76±1,06	93,92±1,05	94,21±1,06	
Динамика pCO <sub>2</sub> , мм рт ст (N=41,11±3,26)	39,14±0,42	39,96 ±0,53	37,24±0,37	35,19±0,48	35,64±0,57	
Динамика лактата, ммоль/л (N=1,08±0,11)	1,16±0,11	1,17±0,12	1,16±0,11	1,23 ±0,10	1,16±0,13	
Динамика ERVO <sub>2</sub> , в % (N=33.4±2,2%)	30,32±2,11	31,21±2,08	30,24 ±1,01	31,53 ±1,42	30,24 ±1,51	
Динамика ERTO <sub>2</sub> , в % (N=29,8±2,4%)	26,25±1,63	25,42 ±1,65	26,74 ±1,91	27,28±1,42	25,29±1,33	
Динамика VO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=176,8±11,6)	163,42±13,65	163,63 ±13,25	161,44±11,45	162,42±10,61	161,42±12,21	
Динамика DO <sub>2</sub> I, в мл/мин/м <sup>2</sup> (N=532,5±34,3)	514,57±45,78	512,71±35,83	514,57±15,29	517,57±81,32	511,36±45,73	
ИВЛ-часы	176,89±11,9	176,66±12,3	156,67±17,6	140,70±8,8	134,56±8,3	
ОРДС/ВАП (4,3±0,5/8,0±0,4)	0	0	4,2±0,3	3±0,4	5±0,5	
Летальность 10,3±0,6%(абс.кол-во)	1	1	0	0	0	
Койко-дни					8,9±0,8	

## Заключение к главе 7

1. Для всех исследуемых препаратов для проведения седации было типично на II этапе (введение препарата) рост спектр-мощности ЭЭГ-паттерна в диапазонах  $\delta$ - и  $\beta$ - диапазонов; падение МПКГ в симметричных височных отведениях в альфа-диапазоне; на этапе пробуждения - обязательный рост активности  $\alpha$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$  диапазонов и МПКГ в симметричных лобных отведениях в альфа- и бета1- диапазоне.

2. Только применение тиопентала натрия, пропофола и дексмететомидина сопровождалось появлением на нативных ЭЭГ-кривых так называемых «веретен сна», на II и III этапах исследования, причем, для ТН частота «веретен сна» составляла 5-11 Гц, для пропофола – от 5-7 Гц на III этапе до 11-12 Гц на IV этапе в лобно-височных областях коры, для дексмететомидина – 10-15 Гц, максимально во фронтальнотемпоральных отведениях билатерально. Во время седации с помощью мидазолама «веретен сна» не отмечено.

3. Формирование стойкого седативного эффекта к концу первых суток терапии (IV этап) характеризовалось ростом дезорганизации ЭЭГ-паттерна: при применении ТН -за счет активации  $\delta$ -ритма, при использовании пропофола – за счет угнетения  $\beta 1$ - ритма, при введении дексмететомидина – за счет снижения альфа-активности. Только применение мидазолама снижало уровень ЭЭГ-дезорганизации за счет активации  $\alpha$ -,  $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ - ритмов. Одновременно, формирование стойкого эффекта седации было связано у всех пациентов с ростом сопряженности ЭЭГ- ритмов в симметричных лобных отведениях, преимущественно в  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ - диапазонах к концу 1- суток терапии.

4. В случае применения в качестве седативного препарата тиопентала натрия динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, в большей мере подкорковых структур (лимбико-гиппокампальных, диэнцефальных и таламических систем неспецифической регуляции), и особенности интракраниального кровотока в ВББ (систолическая скорость кровотока в ПА билатерально).

5. В случае применения в качестве седативного препарата пропофола динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС подкорковых структур (диэнцефальных, таламических систем неспецифической регуляции) и практически не связана с особенностями интракраниального кровотока.

6. В случае применения в качестве седативного препарата мидазолама динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС на уровне подкорковых систем, а именно - ретикулярной формации ствола мозга, и особенности интракраниального кровотока преимущественно в ВББ.



Рисунок 7.24. Особенности изменения показателей на фоне постоянной инфузии тиопентала натрия, мидазолама и дексмедетомидина

9. Полученные нами результаты позволили нам составить следующую логическую цепочку :



Рисунок 7.25. Патогенетическая цепь событий в случае при избыточной (глубокой) седации пациентов

7. В случае применения в качестве седативного препарата дексмедетомидина динамика показателя BIS-индекса достаточно точно описывает функциональное состояние ЦНС, связанное с активацией ретикулярной формации верхнестволового уровня, диэнцефальных

---

систем, неспецифических ядер таламуса, базальных ганглиев, с падением напряженности в системах диэнцефального и лимбико-гиппокампального уровня неспецифической регуляции, с кратковременным ростом ЧСС и скорости кровотока в каротидном бассейне при умеренном замедлении кровенаполнения в вертебробазилярном бассейне.

8. Выявлена общность для тиопентала натрия, мидазолама и дексмететомидина по увеличению степени насыщения гемоглобина кислородом венозной крови ( $ScvO_2$ , %), которая демонстрирует уменьшение индекса потребления кислорода тканями ( $VO_2I$ , мл/мин/м<sup>2</sup>) (Рисунок 7.24) наряду с повышением уровней мелатонина и снижением BIS-индекса.

---

### Цитированная литература

1. Осканова М.Ю. Стратегия седативной терапии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, с позиций хронофизиологии [Текст]: дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Осканова Марет Юсуповна. - Донецк, 2021.- 469 с.  
Литература, использованная в обзоре, представлена в списке цитированной литературы в диссертационном исследовании.



## ГЛАВА VIII

### «УМНЕЕ ТЫ НЕ МОЖЕШЬ ГОВОРИТЬ, НО, ПРАВО ЖЕ, УМНЕЕ И НЕ НАДО..»: АКТИВАЦИЯ ЭНДОГЕННОЙ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

#### ДАЛАРГИН, МАГНИЯ СУЛЬФАТ И ОКСИТОЦИН.

---

*Саламов Р.З.*

- |   |              |
|---|--------------|
| <b>8.1. «Боль – это ощущение страдания!»</b>  | <b>с.324</b> |
| <b>8.2. Определение параметров эндогенной антиноцицептивной системы в крови у пациентов в предоперационном периоде</b>  | <b>с.326</b> |
| <b>8.3. Параметры мониторинга, характеризующие уровень седации (BIS), ноцицепции (NOL) и миорелаксации (TOF) при проведении анестезиологического пособия (авторские данные)</b> | <b>с.330</b> |
| <b>8.4. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА. Расход опиоидного анальгетика фентанила, необходимого для адекватного обезболивания</b>                             |              |
| <b>8.5 Влияние введения даларгина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА</b>   | <b>с.331</b> |
| <b>8.6. Влияние введения сернокислой магнезии на течение анестезиологического пособия по методу ТВА</b>   | <b>с.332</b> |
| <b>8.7. Влияние внутривенного введения окситоцина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА</b>   | <b>с.337</b> |
| <b>8.8. Проведение спинномозговой анестезии без использования адьювантов</b>  | <b>с.343</b> |
| <b>8.8.1. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта даларгина</b>   | <b>с.352</b> |
| <b>8.8.2. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта сульфата магния</b>   | <b>с.353</b> |
| <b>8.8.3. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта внутривенного введения окситоцина</b>   | <b>с.354</b> |
| <b>8.8.4. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта интраназального введения окситоцина</b>   | <b>с.355</b> |





## 8.1. «Боль – это ощущение страдания!»

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой. В разное время давали различное определение боли, хотя в основе все они имеют общий смысл как страдание. 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, сказав, что: «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».

В 2010 году группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли выработала следующее определение: «Боль – это неприятной ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [Кукушкин М.ЛД., 2011; Овечкин А.М., 2012]. Данное определение подразумевает вербальный контакт с пациентом, в то же время отсутствие подобного контакта (пациенты без сознания или с тяжелыми нарушениями интеллекта) не означает, что пациент не испытывает боли и не нуждается в обезболивании [Овечкин А.М., 2012].

В 2020 году Международная ассоциация по изучению боли дала более лаконичное и точное определение боли: «Неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с актуальным или потенциальным повреждением ткани, или опыт, напоминающий таковой» [Srinivasa N.R. et al., 2020]. Несколько другой перевод приведен в работе Divya K. (2020): «Дефиниция боли – как неприятное чувствительное или эмоциональное определение, ассоциирующееся с действительным или возможным повреждением тканей или описанием такого повреждения».

Актуальность борьбы с болью доказывается тем, что международной ассоциацией по изучению боли 2017 год был объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит проблема как интраоперационной, так и послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение боли [Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [Hurley R., 2017]. Важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в интраоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [Beloeil H. et al., 2017; Steyaert A., Lavandhomme P.,

2017]. Ни концепция сбалансированной анестезии, предложенная John S. Lundy в 1926 году, ни предложенная мультимодальная анальгезия, предложенная Kehlet and Dahl в 1993 году, не решили принципиального решения устранения в полной мере интраоперационной боли и уменьшения послеоперационного болевого синдрома [Jae Hang Shim, 2020]. В дискуссионных работах превалирует мнение, что ни сейчас, ни в ближайшее время невозможно будет отказаться от применения опиоидов, но должны выполняться исследования, направленные на оптимизацию обезбоживания с уменьшением использования опиоидов [Lirk P., Rathmell J., 2019; Lavandhomme P., 2019; Veysckemans F., 2019]. Концептуальным фундаментом возможного уменьшения болевого синдрома является учение о наличии двух систем: ноцицептивной и антиноцицептивной.

Пока антиноцицептивная система функционирует в достаточной мере, боль может не развиваться даже при наличии повреждения. Один из важнейших механизмов антиноцицепции - гуморальный путь, то есть образование веществ, блокирующих передачу болевых импульсов и, таким образом, формирующих уменьшение болевого ощущения [Овсянников В.Г., с соавт., 2014].

К настоящему времени в литературе достаточно полно раскрыта концепция функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем в организме человека и животных, как эволюционно запрограммированного фактора приспособления организма к окружающей среде [Кукушкин М.Л., 2011; Овечкин А.М., 2012; Овсянников В.Г. с соавт., 2014].

В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается: 1) опиоидэргической; 2) серотонинэргической; 3) норадренергической; 4) каннабиоидной системам мозга [Кукушкин М.Л., 2011; Правдивцев с соавт., 2003; Овсянников В.Г. с соавт., 2014]. Исходя из этого, концептуально можно определить возможность использования компонентов антиноцицептивной системы в качестве адьювантов с целью уменьшения использования опиоидов. Впервые об этом направлении в анестезиологии было постулировано в работах В.Л. Ваневского (1988), а затем В.Д. Слепушкина с соавторами (1993).

В отечественных клинических рекомендациях по послеоперационному обезбоживанию [Овечкин А.М. с соавт., 2019] постулируется возможность дополнительного назначения адьювантных препаратов и нефармакологических методов послеоперационного обезбоживания для снижения применения опиоидов. К таковым, с нашей точки зрения, концептуально может относиться использование компонентов антиноцицептивной системы.

---

Исходя из этой концепции, мы построили наше исследование на возможности практического использования отдельных компонентов антиноцицептивной системы в качестве адьювантов при интраоперационном и послеоперационном обезболивании пациентов. Выбраны те компоненты антиноцицептивной системы, наличие которых возможно оценить в организме пациентов, в частности – в крови и, которые возможно использовать в виде фармакологических препаратов.

Нами выбраны:

1. Нейропептиды, одним из синтетических аналогов которых является даларгин;
2. Ионы магния и, соответственно, препарат в виде сернокислой магнезии;
3. Гормон гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцин с соответствующим одноименным препаратом. Теоретически исходили из предпосылки, что уменьшение перечисленных компонентов в крови может ослаблять активность антиноцицептивной системы. Основание для подобного предположения имеется в литературе относительно нейропептидов [Слепушкин В.Д. с соавт., 2014], ионов магния [Tong G.M., Rude R.K., 2005], окситоцина [Pfeifer A.-C. et al., 2016].

## **8.2. Определение параметров эндогенной антиноцицептивной системы в крови у пациентов в предоперационном периоде**

Всего включено в анализ 456 пациентов, которым по показаниям выполнялись хирургические вмешательства. Возраст пациентов составлял от 40 до 60 лет (в среднем – 51,6±3,2 года, медиана – 51,6), из них мужчин – 183 (40,2%), женщин – 273 (59,8%). Протокол проведения стандартной ТВА:

- Премедикация: димедрол 0,1 мг/кг за 30 минут до подачи пациента в операционную внутримышечно;
- Преоксигенация: обязательна, в течение 3-4 минут;
- Индукция: пропופол 4 мг/кг, фентанил 4 мкг/кг, эсмерон 0,6 мг/кг;
- Интубация трахеи: интубационной трубкой;
- Поддержание анестезии: фентанил (по клинике) + пропופол (2-6 мг/кг · ч ( БИС-монитор по показаниям в пределах 45-50 [Келли С.Д., 2009; Потиевская В.И. с соавт., 2016; Слепушкин В.Д. с соавт., 2011; 2014];
- Миоплегия: эсмерон (по показаниям монитора нейро-мышечной передачи или блока оценки нейро-мышечной проводимости БИС-спектрального монитора [ Слепушкин В.Д. с соавт., 2014; Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д., 2019];
- Используют внутривенную инфузию адьювантов: даларгин,

магния сульфат, окситоцин или интраназальное введение окситоцина;

- Объем инфузии: сбалансированные многокомпонентные изоосмолярные кристаллоидные растворы в дозе 5-7 мл/кг , ч.

Протокол проведения спинномозговой анестезии:

- Внутривенная инфузия 500 мл кристаллоидов;
- Премедикация: раствор димедрола 0,1 мг/кг за 30 минут до подачи пациента в операционную внутримышечно;
- Пункция иглой в промежутке LII–LIII или LIII–LIV с соблюдением правил асептики и антисептики в положении сидя;
- Вводят раствор бупивакаина в дозе 2 мг/кг массы тела;
- Укладывают пациента на спину;
- Проводят постоянную инфузию пропофолом до достижения уровня утраты сознания по показаниям БИС-монитора на уровне 75-70;
- Через маску подается увлажненный кислород со скоростью 3-5 л/мин;
- Используют инфузию адьювантов: даларгин, магния сульфат, окситоцин или интраназальное введение окситоцина;
- Объем внутривенной инфузии: сбалансированные многокомпонентные изоосмолярные кристаллоидные растворы в дозе 5-7 мл/кг , ч.

**Методика интраназального введения окситоцина.** После проведения вводного наркоза, интубации трахеи и начала проведения ИВЛ пациенткам интраназально вводили раствор окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг (примерно по 0,4 – 0,5 мл в каждый носовой ход) или в дозе 0,120 МЕ/кг массы тела (примерно по 0,8 – 1,0 мл в каждый носовой ход).

При оперативных вмешательствах в 65% случаев от общего количества, о необходимости назначения фентанила судили на основании показаний монитора NOL – технологии. 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 (Edry R. et al., 2016; Lavandhomme P., Thienpont E., 2019) :

100 > NOL > 25 – соответствует ноцицептивной реакции на раздражающие стимулы;

---

25 > NOL > 0 – соответствует аналгезии

Во время хирургической агрессии NOL<10 в течение более 2 мин говорит о глубокой аналгезии [Edry R., Sessler D.I., 2016; Jildenstol P., 2018].

С окончанием оперативного вмешательства рассчитывали количество фентанила в мкг/кг . мин, израсходованного во время проведения анестезиологического пособия.

### Методология исследования

- Первый этап. Выявление степени изменений компонентов эндогенной антиноцицептивной системы по уровню содержания в крови в дооперационном периоде: лей-энкефалина, кортизола, ионов магния.

- Второй этап. Титрование доз компонентов эндогенной антиноцицептивной системы (даларгин, окситоцин, магнезия), наиболее эффективно снижающих количество опиоидного анальгетика во время проведения анестезиологического пособия с использованием NOL – технологи с определением их содержания в крови. До, а также в середине анестезиологического пособия проведения анестезиологического пособия в плазме крови определялось содержание лей-энкефалина, окситоцина или ионов магния.

- Третий этап. Проведение анестезиологического пособия с использованием адьювантов.

У всех пациентов в предоперационном периоде определялись в пробах венозной крови в утренние часы компоненты эндогенной антиноцицептивной системы: лей-энкефалин, окситоцин, ионы магния. Референтными границами служили те же показатели, определенные в одно и той же лаборатории у здоровых лиц обоего пола.

Референтные границы лей-энкефалина брались из работы Г.В. Цориева с соавт. (2016), ионов магния – Ф.И. Комарова, Б.Ф. Коровкина (1999), окситоцина – Carson D.S. (2014).

Границы величины вышеперечисленных параметров представлены в таблице 8.1.

Видно, что все параметры у пациентов находятся в пределах референтных значений. Однако, обращает на себя внимание, что все параметры эндогенной антиноцицептивной системы пациентов имеют тенденцию в сторону уменьшения по сравнению с референтными значениями. Если рассмотреть весь вариационный ряд параметров эндогенной антиноцицептивной системы, определяемых у пациентов в предоперационном периоде, то выявляется следующая картина: - у 28% пациентов определяется снижение содержания лей-энкефалина ниже нижних значений референтных величин (1,66±0,09 нг/мл, P<0,05);

- ионы магния снижены в плазме крови у 12% всех пациентов ( $0,92 \pm 0,04$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ).

Таблица 8.1.

Величины параметров эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде

Параметр	Референтные границы	Величины у пациентов
Лей-энкефалин (нг/мл)	$2,16 \pm 0,11$	$1,92 \pm 0,10$
Окситоцин (нг/мл) Только у женщин (!!)	$10,25 \pm 1,11$	$10,06 \pm 1,08$
Ионы магния (ммоль/л)	$1,20 \pm 0,11$	$1,08 \pm 0,08$

Определение значений окситоцина в плазме крови проводили только у пациентов женского пола, поскольку величины окситоцина у мужчин колеблются в очень широких пределах – от 0,005 до 25,000 нг/мл. Назначение окситоцина в интраоперационном периоде проводили только тем женщинам, у которых в дооперационном периоде определялось статистически значимое снижение гормона. Таких пациентов женского пола было 32% от общего количества или 87 человек. У них концентрация окситоцина в плазме крови в предоперационном периоде составляла  $6,02 \pm 0,56$  нг/мл ( $P = 0,36$ ). Распределение параметров эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде (в %) в сторону снижения от референтных границ приведено на рисунке 8.1. Обращало на себя внимание сопоставление показателей клинического и лабораторного обследования пациентов: у 98% пациентов, у которых имело место снижение концентрации лей-энкефалина в крови, при эндоскопическом исследовании определялись эрозии и/или трещины, или язвы желудочно-кишечного тракта в стадии рубцевания. У пациентов, у которых в предоперационном периоде имело место снижение концентрации ионов магния, регистрировался гипертензивный синдром, причем – не зависимо от возраста. Не было отмечено какой-либо зависимости между снижением уровня окситоцина в плазме крови и какой-либо клинической симптоматики у пациентов женского пола. Полученные данные послужили основой для использования в схеме интраоперационного обезболивания экзогенных компонентов антиноцицептивной системы. Так, у пациентов с исходно сниженным содержанием лей-энкефалина использовали введение во время проведения анестезиологического пособия синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин, который используется



Рис. 8.1. Распределение параметров эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде (в %) в сторону снижения от референтных значений

**ионов магния** и наличием гипертензионного синдрома в схему анестезиологического пособия **включали магнезию**, которая используется при лечении гипертонической болезни.

У пациентов с **исходно сниженным в крови содержанием окситоцина** в схему анестезиологического пособия в качестве адьюванта **включали инфузию или интраназальное введение окситоцина**.

### **8.3. Параметры мониторинга, характеризующие уровень седации, ноцицепции и миорелаксации при проведении анестезиологического пособия.**

Глубина седации, по данным БИС-монитора во время проведения анестезиологического пособия, колебалась в пределах  $48,4 \pm 2,1$  (95% доверительный интервал от 48 до 51; медиана – 25,4;  $P=0,035$ ;  $I2=40\%$ ; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При снижении БИС-показателя ниже 48 подачу гипнотика пропофола снижали, а при повышении выше 51 – повышали.

Высотареоплетизмограммы в процессе проведения анестезиологического пособия составляла в среднем  $16,50 \pm 2,10$  мм (95% доверительный интервал от 14, 00 до 19,00 мм; медиана – 11,5;  $P=0,032$ ;  $I2=0,32$ ; очень низкий уровень доказательности разброса величин). При



высоте реоплетизмограммы ниже 14 мм вводили внутривенно болюсно раствор фентанила, добиваясь в течение 2-3 мин возрастание величины реоплетизмограммы до 18-19 мм (максимальная величина). Колебания ЧСС в процессе проведения анестезиологического пособия составляли в среднем  $72,3 \pm 6,1$  уд мин<sup>-1</sup> (95% доверительный интервал – от 78 до 64; медиана – 39,2;  $P=0,045$ ;  $I_2=0,38$ ; низкий уровень доказательности разброса величин). При повышении ЧСС выше 78 уд мин<sup>-1</sup> назначался внутривенно болюсно раствор фентанила в дозах, при которых ЧСС достигало значений 64-65 уд мин<sup>-1</sup>. Частота сердечных сокращений коррелировала с высотой реоплетизмограммы, то есть – возрастала при уплощении реоплетизмограммы и снижалась при повышении величины реоплетизмограммы ( $r=0,41$ ). Величина NOL-технологии во время проведения анестезиологического пособия, как показатель уровня аналгезии, поддерживалась в пределах 14 -18, в среднем  $16,1 \pm 2,5$ ; медиана – 9,3. Фентанил болюсно вводили внутривенно при повышении показателя NOL выше 18. Таким образом, показанием для очередного введения опиоидного анальгетика фентанила были значения:

- Величина реоплетизмограммы < 14 мм;
- Частота сердечных сокращений > 78 уд мин<sup>-1</sup>;
- NOL > 18

Между всеми перечисленными параметрами, характеризующими уровень ноцицепции, имеется прямая корреляционная зависимость ( $r=0,38$ ).

#### **8.4. Течение анестезиологического пособия по методу ТВА. Расход опиоидного анальгетика фентанила, необходимого для адекватного обезболивания**

Дозы необходимых для проведения анестезиологического пособия препаратов – гипнотика, опиоидного анальгетика и миорелаксанта определяли на основании критериев мониторинга, приведенных в разделе 7.2. Рассчитывали дополнительно расход фентанила в мкг/кг/ч и время между инъекциями опиоидного анальгетика фентанила в мин. Полученные результаты приведены в таблице 8.2.

Полученные данные о количестве необходимого для полноценной аналгезии фентанила и времени периодичности его болюсного введения согласуются с многочисленными литературными данными и инструкцией по его применению при проведении анестезиологического пособия.

Таблица 8.2

Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,031 $\pm$ 0,002	0,029 – 0,033	16,80 $\pm$ 2,00 Me – 16,5	14,0 – 18,0 Медиана – 16,0

### 8.5 Влияние введения даларгина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА

Титрование дозировок инфузируемого даларгина

Первым этапом было необходимо определить оптимальную дозу даларгина, которая вызывала бы отчетливый антиноцицептивный эффект, определяемый по уменьшению расхода фентанила на основании определения функциональных параметров мониторинга антиноцицепции. Одновременно в середине анестезиологического пособия определяли концентрацию лей-энкефалина в пробах плазмы крови.

Первоначально использовали дозу инфузии даларгина, равную 1 мкг/кг/ч. При данной дозировке уровень лей-энкефалина в крови был статистически достоверно ниже референтных значений и ниже ( $P < 0,05$ ) значений, определяемых у всех пациентов в дооперационном уровне (группа А). Концентрация лей-энкефалина во время инфузии даларгина определялась несколько выше по сравнению с группой Б, но статистическое различие не было достоверным ( $P > 0,05$ ), что видно из данных таблицы 8.3.

Концентрация лей-энкефалина в плазме крови у пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА проводили инфузию даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч, статистически достоверно оставалась ниже значений, наблюдаемых у всех пациентов в дооперационном периоде, несколько возростала, хотя и статистически недостоверно, по сравнению с группой Б, у которых уровень ЛЭ был снижен в предоперационном периоде. Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия приведены в таблице 8.4.

Расход фентанила в мкг/кг/мин был статистически недостоверно уменьшен по сравнению с тем количеством, которое использовано у пациентов с проведением анестезиологического пособия по методу ТВА без инфузии даларгина: без даларгина – 0,031 $\pm$ 0,002 мкг/кг/мин (данные таблицы 8.4), с инфузией даларгина – 0,028 $\pm$ 0,002 мкг/кг/мин ( $P > 0,05$ ). Время между инъекциями опиоидного анальгетика в сравниваемых

группах также было статистически недостоверным:  $16,80 \pm 0,09$  мин

Таблица 8.3

Уровень лей-энкефалина в плазме крови при инфузии даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч

Референтные значения лей-энкефалина нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у 28% пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень лей-энкефалина в время инфузии даларгина (нг/мл)
$2,16 \pm 0,11$	$1,92 \pm 0,10$	$1,36 \pm 0,10^*$	$1,46 \pm 0,11^*$ $P > 0,05$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к дооперационному уровню;  $P > 0,05$  – по отношению к дооперационному уровню ЛЭ в группе Б.

Таблица 8.4

Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
$0,028 \pm 0,002$	0,026 – 0,030 Медиана – 15,0	$17,90 \pm 1,00$	17,0 – 19,0 Медиана - 18

(данные из таблицы 4) и  $17,90 \pm 0,09$  мин ( $P > 0,05$ ). Следовательно, инфузия даларгина в дозе 1 мкг/кг/ч не являлась достаточно эффективной в плане обеспечения адекватной дополнительной антиноцицептивной защиты во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Следующим этапом было повышение дозы инфузии даларгина до 2 мкг/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Результаты определения концентрации ЛЭ в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно инфузировали раствор даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч, представлены в таблице 8.5. Постоянная инфузия дозы даларгина 2 мкг/кг/ч способствовала возрастанию уровня ЛЭ в плазме крови практически до референтных значений и уровня, определяемого в группе пациентов Б. Различие и в том, и в другом случаях было статистически не достоверным ( $P > 0,057$ ;

$I^2=0,32$ ; очень низкий уровень доказательности разброса величин). Уровень ЛЭ, определяемый в середине анестезиологического пособия в группе пациентов с инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч ( $1,86 \pm 0,11$  нг/мл) был статистически достоверно выше по сравнению с группой пациентов,

Таблица 8.5

Уровень лей-энкефалина в плазме крови при инфузии даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч

Референтные значения лей-энкефалина нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у 28% пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень лей-энкефалина во время инфузии даларгина нг/мл
2,16 $\pm$ 0,11	1,92 $\pm$ 0,10	1,36 $\pm$ 0,10*	1,86 $\pm$ 0,10**

Примечание:\* -  $p < 0,05$  по отношению к дооперационному уровню;  $P < 0,05$  по отношению к группе Б.

которым даларгин инфузироваи в дозе 1 мкг/кг/ч ( $1,46 \pm 0,11$  нг/мл,  $P < 0,038$ ).

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч приведены в таблице 8.6.

Таблица 8.6

Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,014 $\pm$ 0,002	0,012 – 0,016 Медиана – 14,0	27,90 $\pm$ 0,20	30,0 – 26,0 Медиана – 28,0

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч был в 2,2 раза меньше ( $P < 0,032$ ), чем у пациентов без инфузии даларгина и в 2 раза меньше ( $P < 0,036$ ), чем в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА дополнительно в качестве адьюванта инфузироваи даларгин в дозе 1 мкг/кг/ч.

Следующим этапом исследования было повышение дозы инфузии даларгина до 3 мкг/кг/ч пациентам во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Определялась концентрация ЛЭ в середине проведения анестезиологического пособия.

Результаты определения концентрации ЛЭ в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно вводили раствор даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч, представлены в таблице 8.7. При постоянной инфузии даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч в процессе проведения анестезиологического пособия концентрация лей-энкефалина в плазме крови, взятой у пациентов в середине анестезиологического пособия, регистрировалась на уровне референтных значений и в пределах, регистрируемых у пациентов группы А. Сравнительные данные о содержании ЛЭ в плазме крови у пациентов различных групп приведены на рисунке 8.2.

Постоянная инфузия даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч способствовала повышению концентрации ЛЭ в плазме крови пациентов практически до уровня референтных значений ( $P > 0,05$ ). Дальнейшее повышение дозы инфузируемого даларгина до 3 мкг/кг/ч не приводило к существенному повышению концентрации лей-энкефалина в плазме крови.

Таблица 8.7.

Уровень лей-энкефалина в плазме крови при инфузии даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч

Референтные значения лей-энкефалина нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень лей-энкефалина у 28% пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень лей-энкефалина во время инфузии даларгина нг/мл
2,16±0,11	1,92±0,10	1,36±0,10*	2,06±0,10**

Примечание:\* -  $p < 0,05$  по отношению к дооперационному уровню (группа А); \*\*  $P < 0,05$  по отношению к группе Б.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с инфузией даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч приведены в таблице 8.8.

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной постоянной инфузией даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч находился на уровне значений, которые регистрировались при инфузии даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч. Время между инъекциями

опиоидного анальгетика фентанила было сравнимо с группой пациентов, которым вводился даларгин в дозе 2 мкг/кг/ч. Сравнительные данные о расходе фентанила и частотой его введения в процессе проведения анестезиологического пособия приведены на рисунке 8.3.

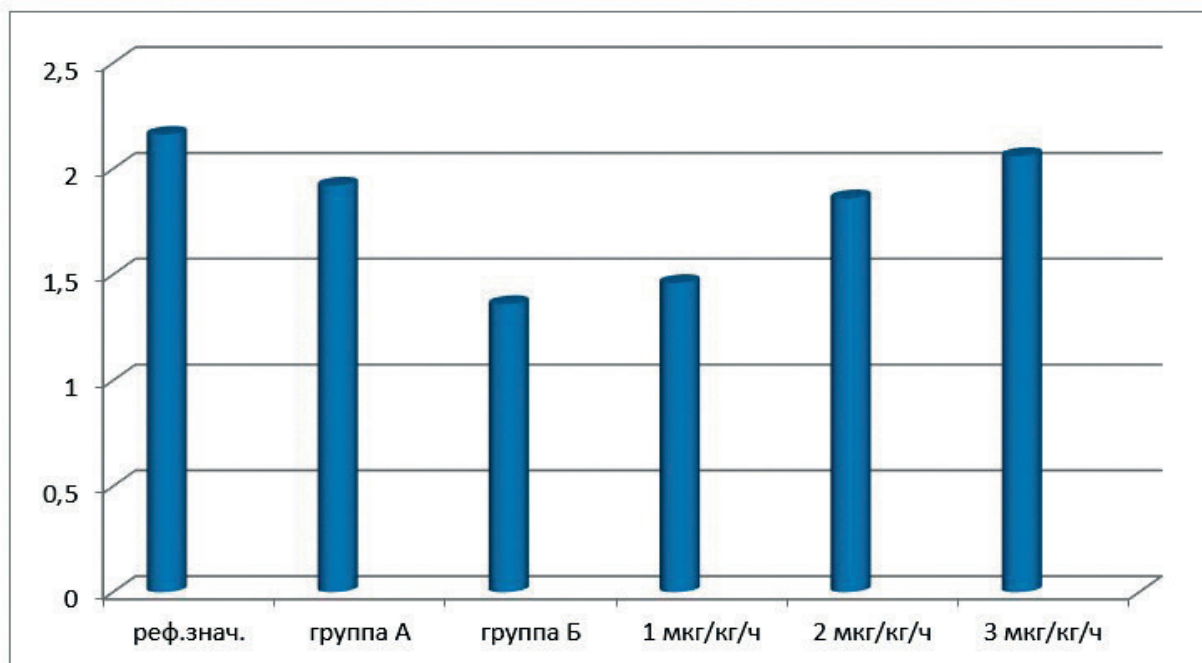


Рис. 8.2. Содержание лей-энкефалина в плазме крови у различных групп пациентов при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА

Обозначения: реф.знач.-референтные значения; 1-3 мкг/кг/ч – группы пациентов с инфузией различных доз даларгина.

Таблица 8.8.

Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией даларгина в дозе 3 мкг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,013±0,002	0,011 – 0,015 Медиана – 13,0	27,50±0,20	27,5 – 29,5 Медиана – 27,0

Отмечалась обратная зависимость между количеством расходуемого фентанила и продолжительностью между инъекциями фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА, в том числе с дополнительной инфузией даларгина в различных дозах. Эффективной была доза даларгина 2 мкг/кг/ч. Повышение доз инфузии

даларгина выше 2 мкг/кг/ч не повышало концентрацию ЛЭ в плазме крови и не влияло на количество фентанила, необходимого для полноценной аналгезии и не влияло на время между инъекциями фентанила.

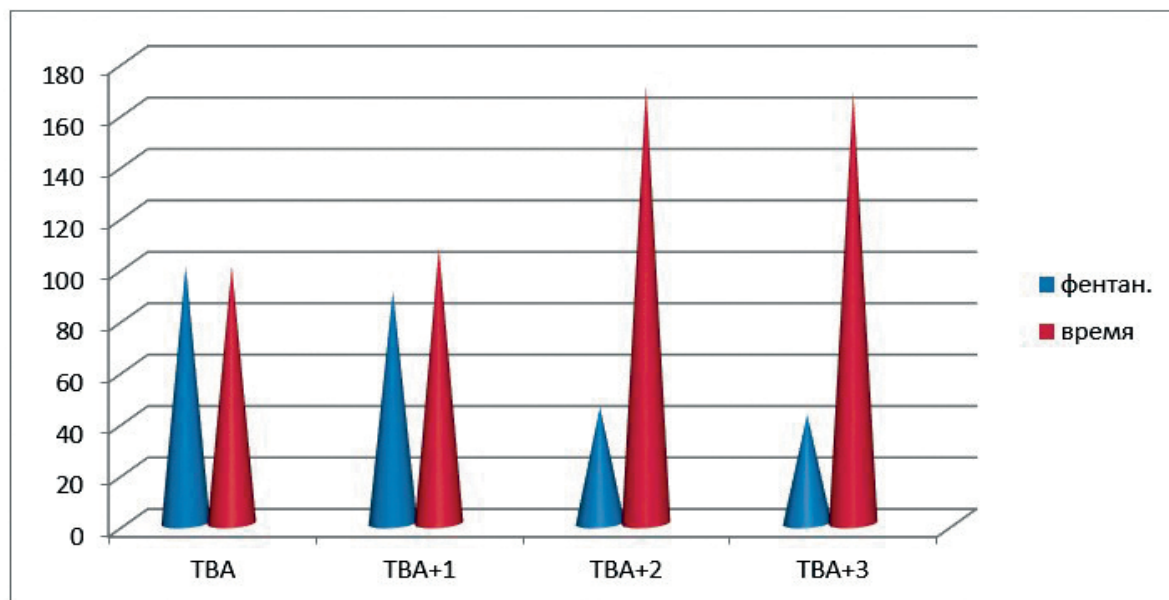


Рис. 8.3. Сравнительные результаты расхода фентанила и времени действия фентанила во время проведения анестезиологического пособия без инфузии и с инфузией даларгина в различных дозировках ( в %)

Обозначения : TBA – анестезиологическое пособие по методу TBA; TBA+1 TBA+3 – анестезиологическое пособие по методу TBA с дополнительной инфузией даларгина в дозах от 1 до 3 мкг/кг/ч.

Анестезиологическое пособие по методу TBA без введения даларгина принято за 100%.

**Заключение.** Подбор доз даларгина показал, что доза дополнительно инфузируемого во время проведения анестезиологического пособия по методу TBA, даларгина 2 мкг/кг/ч способствует восстановлению концентрации ЛЭ в крови, а также позволяет снизить количество фентанила, необходимого для адекватного обезболивания пациента, и позволяет увеличить время между инъекциями фентанила.

В дальнейшем при необходимости дополнительного использования даларгина в качестве адьюванта для уменьшения расхода фентанила мы использовали дозу 2 мкг/кг/ч.

## 8.6. Влияние введения сернокислой магнeзии на течение анестезиологического пособия по методу ТВА

### Титрование дозирoвок инфузируемой сернокислой магнeзии

На первом этапе было необходимо определить оптимальную дозу сернокислой магнeзии, которая вызывала бы отчетливый антиноцицептивный эффект, определяемый по уменьшению расхода фентанила во время проведения анестезиологического пособия на основании определения функциональных параметров мониторинга антиноцицепции, приведенные в разделе 3.2. Одновременно в середине анестезиологического пособия определяли концентрацию ионов магния в пробах плазмы крови.

Учитывая внеклеточное распределение ионов магния в организме взрослых людей [Диксон М., Э. Уэбб, 1966; Боголюбов В.М., 1968], первоначально использовали дозу инфузии сернокислой магнeзии, равную 5 мг/кг/ч.

При данной дозировке уровень ионов магния в плазме крови был статистически достоверно ниже референтных значений и ниже ( $P < 0,05$ ) значений, определяемых у всех пациентов в дооперационном уровне (группа А). Концентрация ионов магния во время инфузии сернокислой магнeзии определялась несколько выше по сравнению с группой Б, но статистическое различие не было достоверным ( $P > 0,05$ ), что видно из данных таблицы 8.9. Концентрация ионов магния в плазме крови у пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА проводили инфузию сернокислой магнeзии в дозе 5 мг/кг/ч, статистически достоверно оставалась ниже значений, наблюдаемых у всех пациентов в дооперационном периоде (группа А), несколько возрастала, хотя и статистически недостоверно, по сравнению с группой Б, у которых уровень ионов магния также был снижен в дооперационном периоде.

Таблица 8.9

Уровень ионов магния в плазме крови при инфузии сернокислой магнeзии в дозе 5 мг/кг/ч

Референтные значения ионов магния в ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у всех пациентов (группа А) в ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у 12% пациентов (группа Б) в ммоль/л	Уровень ионов магния во время инфузии сернокислой магнeзии в ммоль/л
1,20±0,09	1,08±0,08	0,92±0,04*	0,96±0,05* P>0,05



*Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к дооперационному уровню;  
 $P > 0,05$  – по отношению к дооперационному уровню ЛЭ в группе Б.*

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с инфузией сернокислой магнeзии в дозе 5 мг/кг приведены в таблице 8.10.

Таблица 8.10

Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией сернокислой магнeзии в дозе 5 мг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,028±0,002	0,026 – 0,030 Медиана – 15,0	17,90±1,00	17,0 – 19,0 Медиана - 18

Расход фентанила в мкг/кг/мин был статистически недостоверно уменьшен по сравнению с тем количеством, которое использовано у пациентов с проведением анестезиологического пособия по методу ТВА без инфузии сернокислой магнeзии: 0,031±0,002 мкг/кг/мин), с инфузией сернокислой магнeзии расход фентанила составил – 0,028±0,002 мкг/кг/мин ( $P > 0,05$ ).

Время между инъекциями опиоидного анальгетика в сравниваемых группах также было статистически недостоверным: 16,80±0,09 мин и 17,90±0,09 мин ( $P > 0,05$ ) соответственно. Следовательно, инфузия сернокислой магнeзии в дозе 5 мг/кг/ч не была достаточно эффективной в плане обеспечения адекватной дополнительной антиноцицептивной защиты во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Следующим этапом было повышение дозы инфузии сернокислой магнeзии до 10 мг/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Результаты определения концентрации ионов магния в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно инфузировали раствор сернокислой магнeзии в дозе 10 мг/кг/ч, представлены в таблице 8.11. Постоянная инфузия сернокислой магнeзии в дозе 10 мг/кг/ч способствовала возрастанию концентрации ионов магния в плазме крови практически до референтных границ. Различие было статистически не достоверным ( $P > 0,057$ ;  $I_2 = 0,32$ ; очень низкий уровень доказательности разброса величин). Значения концентрации ионов магния во время анестезиологического пособия

было статистически значимо по отношению к уровню, определяемого в группе пациентов Б ( $P < 0,041$ ;  $I_2 = 0,21$ ). Концентрация ионов магния в плазме крови, определяемая в середине анестезиологического пособия в группе пациентов с инфузией сернокислой магнeзии в дозе 10 мг/кг/ч ( $1,22 \pm 0,10$  ммоль/л) была статистически достоверно выше по сравнению с группой пациентов, которым сернокислая магнeзия инфузирова­лась в дозе 5 мг/кг/ч ( $0,96 \pm 0,05$  ммоль/л,  $P < 0,038$ ).

Таблица 8.11

Концентрация ионов магния в плазме крови при инфузии сернокислой магнeзии в дозе 10 мг/кг/ч

Референтные границы концентрации ионов магния ммоль/л	Дооперационный уровень Ионов магния у всех пациентов (группа А) ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у 12% пациентов (группа Б) ммоль/л	Уровень ионов магния во время инфузии сернокислой магнeзии ммоль/л
1,20±0,09	1,08±0,08	0,92±0,04*	1,22±0,10**

Примечание:\* -  $p < 0,05$  по отношению к дооперационному уровню; \*\* $P < 0,05$  по отношению к группе Б.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч приведены в таблице 8.12. **Расход фентанила** во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией **сернокислой магнeзии в дозе 10 мг/кг/ч был в 2,1 раза меньше ( $P < 0,032$ ), чем у пациентов без инфузии сульфата магния** и в 1,9 раза меньше ( $P < 0,036$ ), чем в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА дополнительно в качестве адьюванта вводился сульфат магния в дозе 5 мг/кг/ч.

Таблица 8.12

Расход фентанила и частота его введения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией сульфата магния в дозе 10 мг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,015±0,002	0,13– 0,017 Медиана – 15,0	26,80±0,20	24,0 – 29,0 Медиана – 27,0

Следующим этапом исследования было повышение дозы инфузии сульфата магния до 15 мг/кг/ч пациентам во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Определялась концентрация ионов магния в середине проведения анестезиологического пособия. Результаты определения концентрации ионов магния в группе пациентов, которым во время проведения анестезиологического пособия дополнительно инфузировали раствор сульфата магния в дозе 3 мкг/кг/ч, представлены в таблице 8.13. Постоянная инфузия сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч в процессе проведения анестезиологического пособия концентрация ионов магния в плазме крови, взятой у пациентов в середине анестезиологического пособия, регистрировалась на уровне референтных значений и в пределах, регистрируемых у пациентов группы А. Концентрация ионов магния у пациентов с инфузией сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч была статистически выше по сравнению с группой В. Сравнительные данные о содержании ионов магния в плазме крови, взятой в середине анестезиологического пособия у пациентов различных групп, в зависимости от инфузируемой дозы сульфата магния, приведены на рисунке 8.4. Из рисунка 8.4 видно, что инфузия сульфата магния в дозе 10 мкг/кг/ч пациентом во время проведения анестезиологического пособия статистически достоверно увеличивает концентрацию ионов магния. Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с инфузией сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч приведены в таблице 8.14.

Таблица 8.13

Концентрация ионов магния в плазме крови при инфузии сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч

Референтные границы концентрации ионов магния л ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у всех пациентов (группа А) ммоль/л	Дооперационный уровень ионов магния у 212% пациентов (группа Б) ммоль/л	Уровень ионов магния во время инфузии сернокислой магнезии ммоль/л
1,20±0,09	1,08±0,08	0,92±0,04*	1,31±0,10**

*Примечание:* \* -  $p < 0,05$  по отношению к дооперационному уровню (группа А); \*\*  $P < 0,05$  по отношению к группе Б.

Расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной постоянной инфузией сульфата магния в

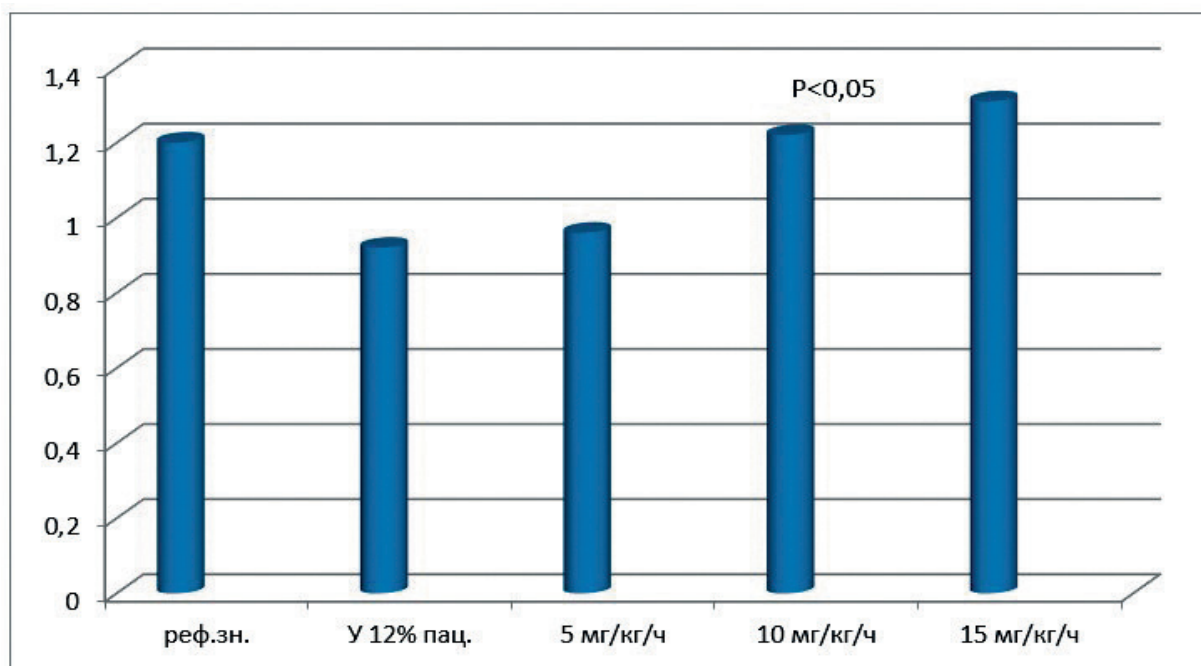


Рис. 8.4. Сравнительные данные по концентрации ионов магния в плазме крови у различных групп пациентов

Обозначения: реф. зн. – референтные значения; у 12% пац. – концентрация ионов магния у 12 % пациентов; 5, 10, 15 мг/кг/ч – у пациентов во время проведения анестезиологического пособия с инфузией соответствующих доз сульфата магния.

Таблица 8.14

Расход фентанила и частота его введения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с инфузией сульфата магния в дозе 15 мг/кг/ч

Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
0,014±0,002	0,012 – 0,016 Медиана – 14,0	26,50±0,20	24,5 – 28,5 Медиана – 26,0

Сравнительные значения по количеству использования фентанила и интервалом между его назначениями во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА и инфузией различных доз сульфата магния приведены на рисунке 8.5. На рисунке 8.5 видно, что при инфузии постоянной дозы сульфата магния 10 мг/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА статистически достоверно снижается расход фентанила и возрастает интервал между болюсными инъекциями фентанила. Увеличение дозы сульфата магния

до 15 мг/кг/ч не меняет количество используемого фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

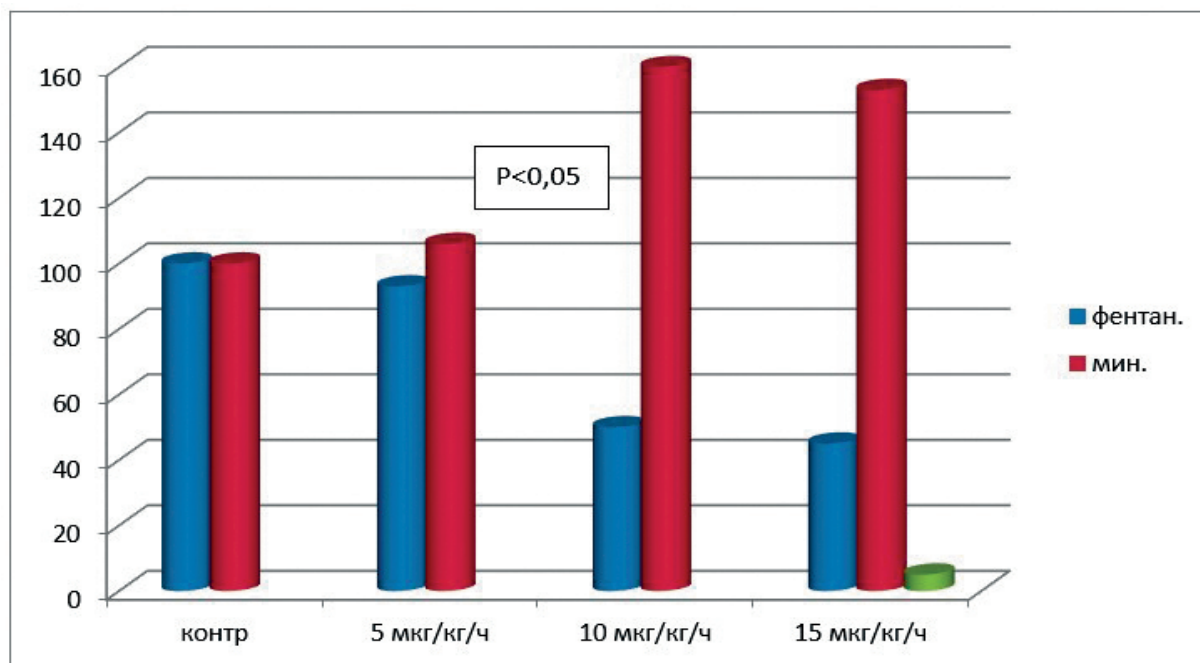


Рис. 8.5. Сравнительные данные по расходу фентанила и интервалом введения у пациентов без инфузии сульфата магния (контр) и с инфузией сульфата магния в различных дозировках (данные приведены в % от контрольных значений)

*Заключение.* Подбор доз вводимого сульфата магния показал, что доза дополнительно вводимого во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА сульфата магния 10 мг/кг/ч способствует восстановлению концентрации ионов магния в плазмекрови, а также позволяет снизить количество фентанила, необходимого для адекватного обезболивания пациента за счет увеличения интервала между инъекциями фентанила. В дальнейшем при необходимости дополнительного использования сернокислой магнезии в качестве адьюванта для уменьшения расхода фентанила мы использовали дозу 10 мг/кг/ч.

## 8.7. Влияние внутривенного введения окситоцина на течение анестезиологического пособия по методу ТВА

### Титрование дозировок внутривенной инфузии окситоцина

В интраоперационном периоде использовали дозу внутривенной инфузии окситоцина, равную 0,010 МЕ/кг/ч, эффективность которой

была показана в исследованиях других авторов (Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002). Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией окситоцина примерно в середине операции брались пробы крови для определения концентрации окситоцина в плазме крови.

При инфузии окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч содержание гормона в плазме крови приведено в таблице 8.15.

Таблица 8.15

Уровень окситоцина в плазме крови при инфузии гормона в дозе 0,010 МЕ/кг/ч

Референтные значения окситоцина нг/мл	Дооперационный уровень окситоцина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Дооперационный уровень окситоцина у 32 % пациентов (группа В) нг/мл	Уровень окситоцина во время инфузии гормона нг/мл
10,25 $\pm$ 1,11	10,06 $\pm$ 1,08	6,02 $\pm$ 0,56*	9,96 $\pm$ 0,41** P>0,05

*Примечание:* \* -  $p=0,30$  по отношению к дооперационному уровню и к группе А;  $P>0,05$  – по отношению к дооперационному уровню окситоцина и по отношению к пациентам группы В.

У трети пациентов (группа В) содержание окситоцина в плазме крови было статистически достоверно уменьшено по сравнению как с референтными границами, так и по сравнению с пациентами группы А, то есть во всём массивом женщин, взятых в обследование. Интраоперационная инфузия окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч способствовала тому, что в середине анестезиологического пособия концентрация гормона в плазме крови достигала значений как референтных границ, так и пациентов группы А. Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия приведены в таблице 8.16. Получено, что интраоперационная инфузия окситоцина с постоянной дозой 0,010 МЕ/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА статистически достоверно снижает интраоперационный расход опиоидного анальгетика фентанила за счет увеличения времени между его болюсными инъекциями. Аналогичные результаты по уменьшению количества необходимого для адекватного интраоперационного обезболивания пациентов при дополнительном применении окситоцина

получены в работах других исследователей (Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002).

Таблица 8.16

Сравнительные результаты по расходу фентанила и временных характеристик его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
С окситоцином	0,021±0,002 P=0.038	23,90±2,30 P=0,042

### Влияние инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на эффективность интраоперационного обезболивания

Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч примерно в середине операции брались пробы крови для определения концентрации окситоцина в плазме крови.

При инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч содержание гормона в плазме крови приведено в таблице 8.17.

Таблица 8.17

Уровень окситоцина в плазме крови при инфузии гормона в дозе 0,020 МЕ/кг/ч

Референтные значения окситоцина нг/мл	Предоперационный уровень окситоцина у всех пациентов (группа А) нг/мл	Предоперационный уровень окситоцина у 32 % пациентов (группа Б) нг/мл	Уровень окситоцина во время инфузии гормона нг/мл
10,25±1,11	10,06±1,08	6,02±0,56*	10,86±0,44** P>0,05

*Примечание:* \* - P=0,306 по отношению к дооперационному уровню и к группе А; \*\* - P=0.302 по отношению к группе Б; P>0,05 – по отношению к дооперационному уровню окситоцина и по отношению к пациентам группы А

Интраоперационная инфузия окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч повышает концентрацию гормона в плазме крови несколько выше референтных границ и дооперационного уровня, наблюдавшегося у всех пациентов группы А (хотя и статистически не достоверно). Концентрация гормона окситоцина в плазме крови достигала значений как референтных границ, так и пациентов группы А. Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия с использованием инфузии окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч приведены в таблице 8.18.

Таблица 8.18

Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
<i>Без окситоцина</i>	0,031±0,002	16,80±2,00
<i>С окситоцином</i>	0,019±0,002 P=0,037	24,10±2,20 P=0,043

При проведении анестезиологического пособия по методу ТВА с использованием в качестве адьюванта окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч на 39% снижается количество опиоида фентанила, необходимого для адекватного интраоперационного обезбоживания. Снижение фентанила обусловлено за счет удлинения временного интервала между болюсными введениями опиоида на 44%. Сравнительные результаты между дозой инфузируемого окситоцина 0,010 МЕ/кг/ч и 0,020 МЕ/кг/ч представлены на рисунке 8.8. Расход фентанила интраоперационно с использованием в качестве адьюванта окситоцина в дозе 0,020 МЕ/кг/ч статистически достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, которым интраоперационно не назначалась инфузия окситоцина. Но, различий между количеством фентанила при использовании различных доз окситоцина не обнаружено. Интервал между болюсными инъекциями фентанила в процессе проведения анестезиологического пособия с использованием окситоцина статистически достоверно выше, чем в группе пациентов, у которых не использовался окситоцин. Различий времени интервала между введением фентанила у пациентов, которым использовались различные дозы окситоцина, не обнаружены.



### Влияние интраназального введения окситоцина на эффективность

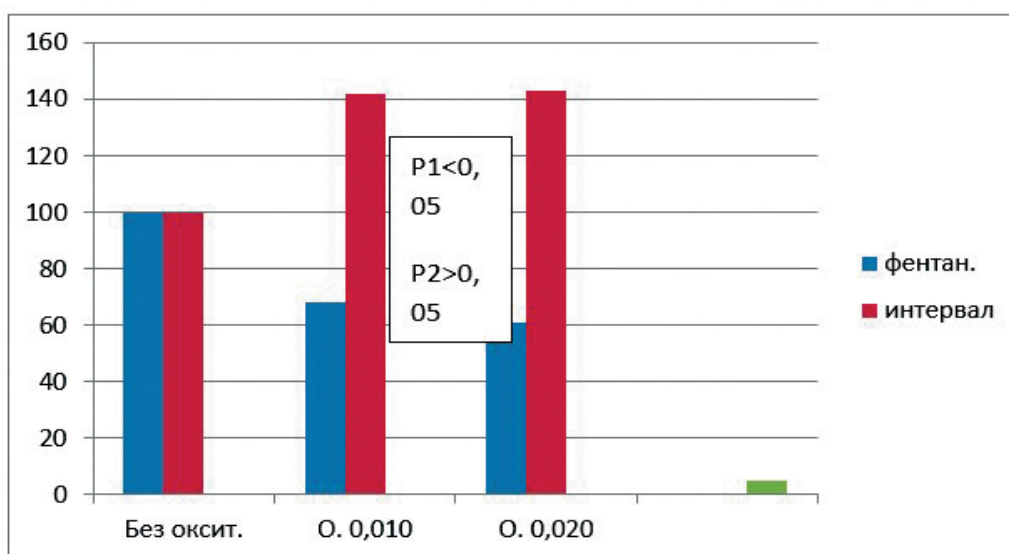


Рис. 8.8. Расход фентанила (фентан.) и интервал между инъекциями фентанила у пациентов без окситоцина (без оксит.) и окситоцином в дозе 0,010 МЕ/кг/ч и 0,020 МЕ/кг/ч. Результаты представлены в % . За 100% представлены данные пациентов без окситоцина

*P1 – статистическое различие по отношению к группе пациентов без окситоцина; P2 – статистическое различие между группами с разными дозами окситоцина.*

#### интраоперационного обезболивания

#### Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг

Эффективность интраназального введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг оценивали по количеству расхода опиоида фентанила в процессе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА. Адекватность обезболивания, как и в других группах пациентов, оценивали по показателям гемодинамики (АД, ЧСС, величины реоплетизмограммы), а также использования NOL-технологии. Окситоцин по 0,4 – 0,5 мл в каждый носовой ход (исходя из массы тела пациента) вводили сразу после интубации трахеи и начала ИВЛ. Полученные результаты по интраоперационному расходу фентанила в группах пациентов без использования окситоцина, внутривенным введением окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч приведены в таблице 8.19. Получено, что интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела в составе анестезиологического пособия по методу ТВА по количеству интраоперационного расхода фентанила было на уровне

величин, наблюдаемых при внутривенном введении гормона. Также существенно не возросло время между болюсным введением опиоида фентанила.

Таблица 8.19

Сравнительные результаты по расходу фентанила и временных характеристик его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч и интраназального введения

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
Внутривенное введение окситоцина	0,021±0,002 P=0.038	23,90±2,30 P=0,042
Интраназальное введение окситоцина	0,020±0,002	24,10±2,40

Представлял интерес наблюдения, когда у 5 пациентов время оперативного вмешательства вследствие различных технических причин увеличилось до 5 часов.

Анализ времени между инъекциями фентанила на продолжении анестезиологического пособия позволил установить, что длительный интервал между болюсами регистрировался в первые 3 часа, тогда как на четвертом и пятом часах анестезиологического пособия интервал был на уровне величин, регистрируемых в группе пациентов, которым окситоцин не использовался, что видно на рисунке 8.9.

### **Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг**

Использовали в дальнейших исследованиях в 2 раза большую дозировку окситоцина – 0,120 МЕ/кг массы тела пациента. Окситоцин в объеме 0,8-1,0 мл в каждый носовой вход закапывали сразу после вводного наркоза и начала ИВЛ. Полученные при этом результаты о временном интервале между инъекциями фентанила и общей дозой использованного фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА сведены в таблице 8.20. Интраназальное введение окситоцина в 2 раза больше предыдущей дозы (0,120 МЕ/кг) статистически достоверно не снижало интраоперационной дозы фентанила и интервал между его

назначениями по сравнению как с внутривенным назначением гормона, так и с в два раза меньшей дозой (0,060 МЕ/кг массы тела).

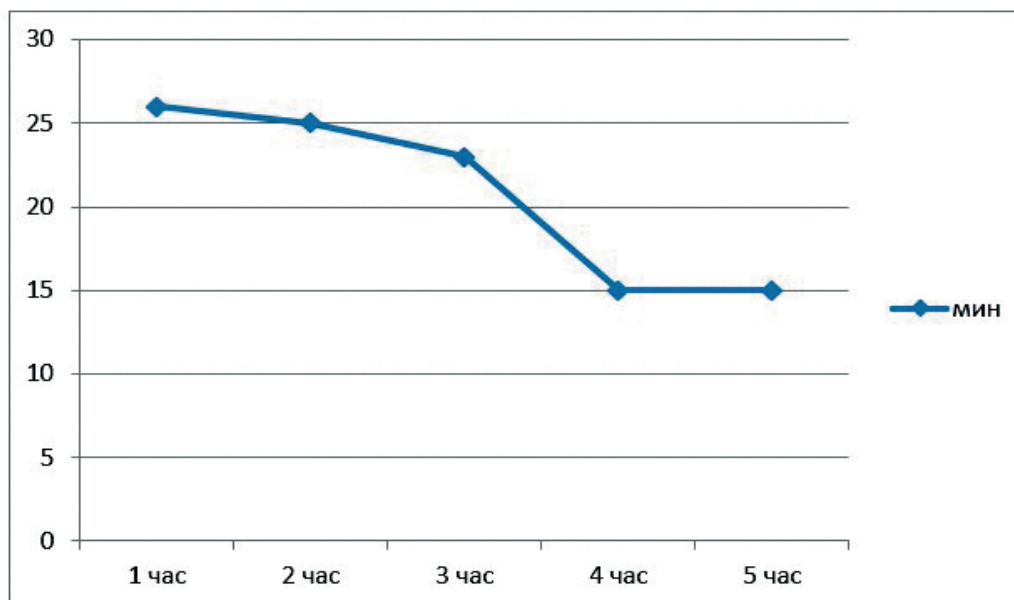


Рис. 8.9. Динамика временного интервала между болюсным введением фентанила и временем продолжительности анестезиологического пособия

Следовательно, продолжительность эффективности интраназального назначения окситоцина в качестве адьюванта составлял 3 часа.

Данный результат также связан тем, что действие гормона, вводимого интраназально, продолжалось в течение в среднем трех часов, как приведено на рисунке 8.9.

Таблица 8.20

Сравнительные результаты по расходу фентанила и временным характеристикам его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина и интраназальным введением различных доз окситоцина

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
Внутривенное введение окситоцина	0,021±0,002 P=0,038	23,90±2,30 P=0,042
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг	0,020±0,002	24,10±2,40
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг	0,019±0,002 P <sub>2</sub> =0,643	23,80±2,10 P=0,765

Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг пациентам мужского пола.

Окситоцин интраназально в дозах 0,060 и 0,120 МЕ/кг вводили после интубации трахеи и начала ИВЛ на фоне анестезиологического пособия по методу ТВА. Если оперативное вмешательство продолжалось более 3 часов, дополнительно интраназально повторно вводили окситоцин.

В послеоперационном периоде окситоцин интраназально в дозе 0,060 МЕ/кг вводили спустя 5 часов после окончания анестезиологического пособия и затем каждые 3 часа в течение первых суток

послеоперационного периода. Инъекции 2% раствора промедола назначали при возникновении интенсивного болевого синдрома с интенсивностью 6 баллов по шкале ВАШ. Рассчитывали количество промедола в течение первых суток послеоперационного периода, необходимого для эффективного купирования ИПБС.

Показатели, характеризующие эффективность интраоперационного обезболивания, приведены в таблице 8.21.

Таблица 8.21

Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с интраназального введения различных доз окситоцина у лиц мужского пола

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
Без окситоцина	0,031±0,002	16,80±2,00
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг	0,024±0,002 P=0,046	24,00±2,30 P=0,042
Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,120 МЕ/кг	0,023±0,002 P=0,037	24,20±2,35 P=0,042

Получено, что интраназальное назначение окситоцина лицам мужского пола интраоперационно в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела статистически достоверно снижает количество фентанила, необходимого для адекватного обезболивания. Уменьшение расхода фентанила идет за счет увеличения интервала между болюсным введением опиоида. Увеличение дозы интраназального введения гормона в 2 раза не приводит к дальнейшему снижению дозы фентанила. Доза гормона окситоцина в 0,060 МЕ/кг интраоперационно интраназально у лиц женского пола приводила к снижению дозы опиоида фентанила до 0,020±0,002 мкг/кг/ч, то есть на 35%, тогда

как у лиц мужского пола аналогичная доза гормона снижала расход фентанила до  $0,024+0,002$  мкг/кг/ч, то есть на 25%. То есть у мужчин одна и та же доза гормона, вводимого интраназально давала меньший эффект, хотя разница формально статистически не достоверна.

*Заключение.* На основании полученных данных можно сказать, что использование адьюванта окситоцина в виде постоянной инфузии во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА позволяет снизить дозы опиоидного анальгетика фентанила. Минимальной эффективной дозой гормона является  $0,010$  МЕ/кг/ч. Интраназальное использование окситоцина в качестве адьюванта во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА также снижает количество расходуемого опиоида фентанила интраоперационно. Но, эффект интраназальной дозы окситоцина длится в среднем 3 часа, что связано с его деградацией. Поэтому, как внутривенное, так и интраназальное введение гормона задней доли гипофиза окситоцина во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА не влияет на качество послеоперационного обезбоживания, поскольку период полураспада гормона окситоцина в среднем составляет 2-4 часа [Баранов В.Г. с соавт.,1979]. Учитывая литературные данные, что гормон гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцин является компонентом эндогенной антиноцицептивной системы, мы исследовали возможность его использования в качестве адьюванта как при проведении анестезиологического пособия, так и в послеоперационном периоде для купирования послеоперационного интенсивного болевого синдрома. Оказалось, что как внутривенное, так и интраназальное назначение окситоцина в составе анестезиологического пособия по методу ТВА позволяет снизить количество опиоидного анальгетика фентанила. Мы получили данные, что интраназальное введение окситоцина действует только в течение трех часов и при необходимости проведения более длительной операции необходимо дополнительное введение окситоцина. Интраоперационное назначение окситоцина не позволяет снизить количество опиоида для послеоперационного обезбоживания, что связано с тем, что период полураспада гормона составляет 3 часа.

### **8.8. Проведение спинномозговой анестезии без использования адьювантов**

Обследовано 46 пациентов обоего пола, которым под спинномозговой анестезией выполнялось оперативное вмешательство – артропластика

коленного сустава. Седация осуществлялась внутривенной инфузией пропофола с показанием БИС-монитора в пределах 70 (поверхностная седация). Оценивалось количество пропофола в мг/кг/ч, необходимое для получения легкой седации. Показатели NOL-технологии в качестве эффективности интраоперационного обезболивания у 43 пациентов колебались в пределах 9,0 – 13,0, в среднем 10,8+1,1, что несколько ниже, чем при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА – 18,3+2,5, то есть **антиноцицептивная защита при проведении спинномозговой анестезии была более выраженной**. Из 46 проведенных спинномозговых анестезий в 3 случаях дополнительно пришлось использовать для усиления антиноцицептивной защиты внутривенные болюсные инъекции фентанила – всего 8 мл. Фентанил использовался при повышении показателя NOL-технологии выше 50. Все вышеуказанные параметры сведены в таблице 8.22. Полученные результаты явились контрольными при последующих наблюдениях с дополнительным назначением адьювантов: даларгина, сернокислой магнезии, окситоцина.

Использовались дозы адьювантов, которые были наиболее эффективными при их использовании в составе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Таблица 8.22

Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном периоде при проведении спинномозговой анестезии

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./%)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)
9,0-13,0	10,8+1,1	3/7	8	0,08+0,01

### 8.8.1. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта даларгина

При проведении спинномозговой анестезии у 43 пациентов группы 8 использовали дополнительную инфузию адьюванта даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч. Полученные при этом результаты сведены в таблице 8.23.

Таблица 8.23

Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном периоде при проведении спинномозговой анестезии с адьювантом даларгином

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./%)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)
6,0-11,0	7,8±1,0	1/2	2	0,08±0,02

При проведении спинномозговой анестезии с добавлением в качестве адьюванта даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч показатели антиноцицептивной защиты, определяемой по NOL-технологии, регистрировались на 28 % ниже, чем у пациентов контрольной группы без использования даларгина. Дополнительное интраоперационное обезболивание фентанилом понадобилось только 2% пациентов (в контрольной группе – 7%). Приведенные результаты говорили, что дополнительное интраоперационное назначение адьюванта даларгина при проведении спинномозговой анестезии повышает антиноцицептивную защиту пациента от хирургического стресса.

Не было выявлено различий между группами пациентов в количестве интраоперационно израсходованного гипнотика пропофола для проведения легкой седации.

### 8.8.2. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта сульфата магния

У пациентов 9 группы (43 человека) интраоперационно при проведении спинномозговой анестезии дополнительно в качестве адьюванта инфузировали сульфат магния в дозе 10 мг/кг/ч. Полученные при этом результаты сведены в таблице 8.24. При этом получено, что уровень антиноцицептивной системы по NOL-технологии у пациентов был более глубоким (на 24%,  $P=0.047$ ), чем у пациентов контрольной группы, у которых проводилась спинномозговая анестезия без добавления компонентов антиноцицептивной системы. Несколько меньше было пациентов, которым интраоперационно понадобилось дополнительное назначение фентанила (5 пациентов, в контрольной группе – 7 пациентов). У пациентов группы в интраоперационном периоде для достижения поверхностной седации (в пределах 70 по показаниям БИС-монитора)

Таблица 8.24

Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном периоде при проведении спинномозговой анестезии с адьювантом – сульфатом магния

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./%)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)
6,8-11,2	8,2 <sub>±</sub> 1,0	2/5	4	0,05 <sub>±</sub> 0,01

требовалось на 37% меньше гипнотика пропофола (разница статистически достоверна,  $P=0.046$ ), чем у пациентов контрольной группы, которым в интраоперационном периоде дополнительно не назначались адьюванты.

### 8.8.3. Проведении спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта внутривенного введения окситоцина

Пациентам группы 10 (33 человека) назначались внутривенные инфузии окситоцина в эффективной дозе 0,010 МЕ/кг/ч. Полученные при этом результаты эффективности интраоперационного обезболивания, сведены в таблице 8.25. Получено, что назначение в качестве адьюванта внутривенной инфузии гормона окситоцина не изменяет значений NOL-технологии как показателя интенсивности антиноцицептивной защиты пациента от хирургической агрессии. Дополнительное введение фентанила во время хирургического вмешательства понадобилось двум из 33 пациентов, что в процентном отношении практически такое же, как и в контрольной группе, в которой не использовались адьюванты при проведении спинномозговой анестезии.



Таблица 8.25

Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном периоде при проведении спинномозговой анестезии с внутривенным введением в качестве адьюванта окситоцина

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъецировался фентанил (абс./%)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)
10,0-11,2	10,6+1,4	2/6	6	0,09+0,01

Количество пропофола, необходимого для создания седации в пределах 70 по показаниям БИС-монитора, было в пределах значений, наблюдаемых у лиц контрольной группы.

#### 8.8.4. Проведение спинномозговой анестезии с использованием в качестве адьюванта интраназального введения окситоцина

При проведении хирургического вмешательства по поводу артропластики коленного сустава 31 пациентом обоего пола после проведения спинномозговой анестезии на операционном столе интраназально вводили раствор окситоцина из расчета 0,060 МЕ/ кг массы тела. Оперативное вмешательство на коленном суставе в среднем продолжалось 130,0+ 20 мин. В 4 случаях по техническим причинам операция затягивалась более 3 часов, в связи с чем интраназально мы дополнительно вводили аналогичную дозу окситоцина (0,060 МЕ/кг), так как выше нами было показано, что одна такая доза интраназально вводимого гормона окситоцина действует не более 3 часов. Полученные при этом результаты сведены в таблице 8.26. Как видно из результатов, приведенных в таблице, у пациентов при выполнении ортопедических операций под спинномозговой анестезией, интраназальное введение окситоцина не оказывает антиноцицептивного эффекта, как и при внутривенном введении окситоцина.

Сравнительные результаты, полученные в контрольной группе и в группах пациентов, которым интраоперационно дополнительно использовали адьюванты, сведены на рисунке 8.10. Результаты контрольной группы приняты за 100%.

Из рисунка видно, что во время проведения анестезиологического пособия с использованием спинномозговой анестезии наиболее выраженный антиноцицептивный эффект регистрировался при назначении в качестве

адьюванта даларгина и сернокислой магнeзии. Назначение гормона окситоцина как в виде внутривенной инфузии, так и в виде интраназального введения не давало дополнительной антиноцицептивной защиты. Это подтверждалось и тем, что в группе с назначением даларгина в три раза было меньше пациентов, которым интраоперационно понадобилось дополнительное назначение опиоидного анальгетика фентанила. При назначении в качестве адьюванта сернокислой магнeзии также имело место снижение количества пациентов, требующих дополнительного назначения фентанила. Использование в качестве адьюванта

Таблица 8.26

Параметры антиноцицептивной защиты у пациентов с артропластикой коленного сустава в интраоперационном периоде при проведении спинномозговой анестезии с интраназальным введением в качестве адьюванта окситоцина

Пределы колебаний показателя NOL-технологии	Средние показатели NOL-технологии	Количество пациентов, которым дополнительно инъектировался фентанил (абс./%)	Количество фентанила в мл	Количество пропофола (мг/кг/ч)
10,2-14,1	11,3±1,7	1/6,5	2	0,09±0,02

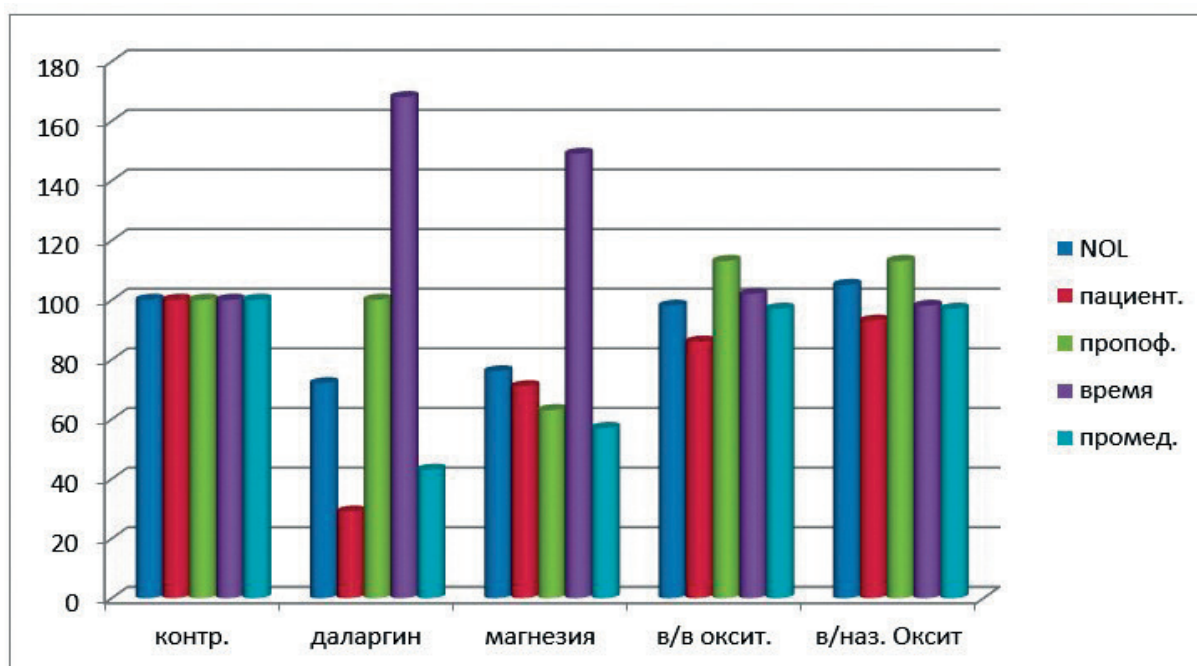


Рис. 8.10. Сравнительные результаты контрольной группы ( группа 7) и групп с дополнительным назначением адьювантов.

*Обозначения: NOL-средние показатели; пациент – количество пациентов, которым дополнительно вводили фентанил; пропоф.- количество инфузируемого пропофола; время – время от окончания операции до первого введения промедола; промед. – количество инъектируемого промедола в первые сутки послеоперационного периода.*

окситоцина как внутривенно, так и интраназально практически не снижало данный параметр.

В интраоперационном периоде при использовании в качестве адьюванта сернокислой магнезии регистрировалось почти двукратное уменьшение количества гипнотика пропофола для создания легкой седации (в пределах 70 по показаниям БИС-монитора). При проведении спинномозговой анестезии использование в качестве адьюванта гормона гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцина не оказывало антиноцицептивного эффекта в послеоперационном периоде.

*Заключение.* Использование анестезиологического пособия в виде спинномозговой анестезии при проведении артропластики коленного сустава в качестве антиноцицептивной защиты может быть усилено дополнительным внутривенным назначением нейропептида даларгина, сернокислой магнезии. Внутривенное интраоперационное назначением в качестве адьюванта гормона окситоцина в данном случае оказалось не эффективным, что представлено на категоризированной диаграмме (рисунок 8.11). На рис. 8.11 отражены результаты классификации больных в двухмерном пространстве. Отчетливо видно распределение пациентов по трем «облакам» скопления точек. Поля скопления точек не пересекаются друг с другом, что говорит о высокой дискриминантной мощности модели. Диагностическая чувствительность модели составила 89,2%, специфичность – 85,6%. Суммируя полученные данные, следует констатировать, что при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов при выполнении абдоминальных хирургических вмешательствах оправдано интраоперационное назначение адьювантов даларгина, сернокислой магнезии, окситоцина в качестве компонентов антиноцицептивной защиты, при этом снижается количество используемого опиоидного анальгетика фентанила (рисунок 8.12). то есть реализуется принцип обеспечения адекватной антиноцицептивной защиты пациента с минимизацией применения опиоидов.

Таким образом, использование отдельных компонентов антиноцицептивной защиты в интраоперационном периоде реализует принцип обеспечения адекватной антиноцицептивной защиты пациента

с минимизацией применения опиоидов.

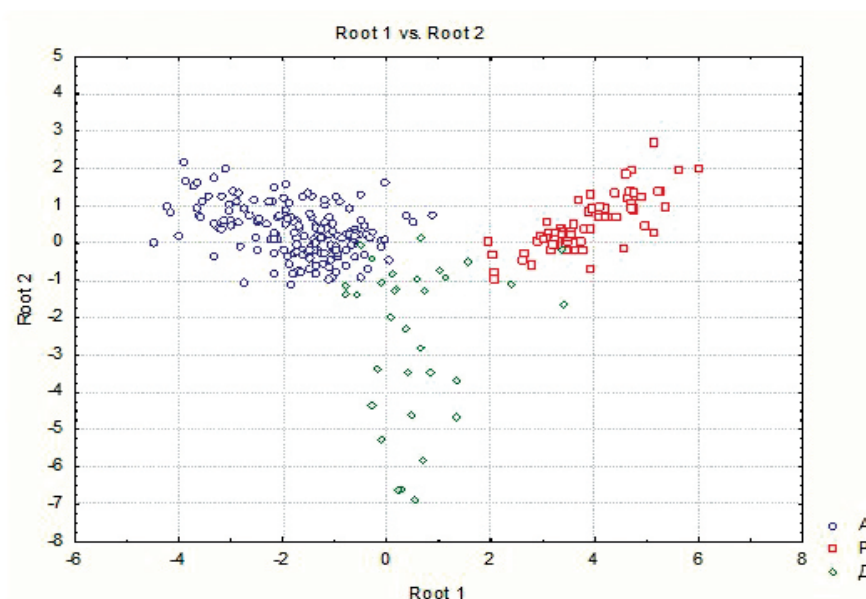


Рис. 8.11. Категоризированная диаграмма размаха для классификации тактики применения экзогенных препаратов у пациентов (эффективны – даларгин, обозначенный синим цветом, сернокислая магнезия, обозначенная красным цветом, не эффективен – окситоцин, обозначенный зеленым цветом).



Рис. 8.12. Эффект интраоперационного применения адьювантов в отношении количества использованных опиоидов

Аналогичные результаты об уменьшении чувства боли в ответ на внутривенное введение окситоцина только при абдоминальных болях были получены другими авторами [Alfven G., 2004]. В отдельных исследованиях было получено, что интраназальное введение окситоцина в дозах 0,040-0,060 МЕ/кг массы тела пациента оказывает анальгетический эффект [Rash J.A., Campbell T.S., 2014; Paloyelis Y. et al., 2016]. Мы также получили результаты, что интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела с началом проведения анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов с абдоминальными хирургическими вмешательствами действительно оказывает антиноцицептивное действие, что подтверждается снижением количества опиоидных анальгетиков (фентанил), необходимых для адекватного интраоперационного обезболивания. Однократная доза интраназально вводимого окситоцина действует не более 3 часов, что необходимо учитывать при данном способе применения окситоцина в качестве адьюванта. Несколько отличные результаты были получены при использовании даларгина, сульфата магния и окситоцина у пациентов, которым выполнялись ортопедические оперативные вмешательства (артропластика коленного сустава) по спинномозговой анестезией и легкой седацией пропофолом (показатели БИС-спектрального монитора колебались в пределах 70). Внутривенная инфузия даларгина и сульфата магния обладали антиноцицептивной защитой в интраоперационном периоде (снижался расход фентанила). То есть, были получены такие же результаты, как и при применении этих препаратов у пациентов, которым проводился наркоз по типу ТВА при выполнении абдоминальных хирургических вмешательствах.

Однако внутривенная инфузия гормона окситоцина не обладала интраоперационным антиноцицептивным действием у пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство на нижних конечностях под спинномозговой анестезией. Не эффективно было и интраназальное назначение окситоцина. Представляется интересным сравнение: при внутривенном введении лидокаина в составе мультимодальной анальгезии отчетливы анальгетический эффект отмечается при выполнении абдоминальных, гинекологических, урологических оперативных вмешательствах, но не при выполнении ортопедических спинальных операций [Lockwood N., Misra L., 2020].

### **В чем общность действия гормона окситоцина и местного анестетика лидокаина?**

При висцеральной боли, имеющей место при абдоминальных, гинекологических и урологических операциях, лидокаин прямо воздействует на центральные амигдалиновые ядра, вызывая антиноцицептивный эффект [Lockwood N., Misra L., 2020]. При соматической боли, имеющей место при выполнении оперативных вмешательств на нижних конечностях, лидокаин не оказывает дополнительного обезболивающего эффекта, когда используется в составе мультимодальной аналгезии. Антиноцицептивный эффект окситоцина объясняется тем, что поступление антиноцицептивного импульса в корковые зоны головного мозга идет как за счет непосредственного влияния на амигдалиновые ядра, так и за счет восходящих, проходящих в составе проводящих афферентных волокон спинного мозга - магно-и парвоцеллюлярных нейронов, импульсы от которых поступают в амигдалиновое ядро и, далее в кортикальные поля головного мозга [Paloyyelis Y. et al., 2016; Poisbeau P et al., 2018]. Следовательно, что в случае использования спинномозговой анестезии, которая прерывает импульсацию в проводящих афферентных волокон спинного мозга, окситоцин практически не оказывает антиноцицептивного действия. Можно заключить, что как лидокаин, так и окситоцин оказывают антиноцицептивное действие при болях висцерального происхождения.

Подводя итоги всему вышеизложенному, можно сказать, что реализована концепция оценки активности эндогенной антиноцицептивной системы, а именно – при снижении активности отдельных компонентов можно воспользоваться соответствующим лигандом, который будет способствовать повышению активности эндогенной антиноцицептивной системы, что, в конечном итоге с клинической точки зрения, позволит выполнить стратегическую задачу – уменьшить использование опиоидных анальгетиков. Касательно схем действия использованных компонентов антиноцицептивной системы, воспользуемся схемами, представленными на рисунках 8.13 и 8.14.

Если механизм действия лиганда опиатных рецепторов далагерина и лиганда NMDA-рецепторов ионов магния уменьшать проявление как соматической, так и висцеральной боли относительно понятен и реализуется через соответствующие рецепторы (рисунок 8.13), то в отношении окситоцина более сложные взаимоотношения (рисунок 8.14). Как при системном (внутривенном), так и интраназальном

способах введения окситоцин путем воздействия на амигдалиновое ядро в головном мозге оказывает антиноцицептивный эффект только в отношении висцерального компонента боли, что, видимо, эволюционно оправдано, так как секреция окситоцина гипоталамо-нейрогипофизарной системой предназначена для повышения тонуса матки и обезболивания родов, то есть устранению компонента висцеральной боли. В целом можно констатировать, что повышение мощности эндогенной антиноцицептивной системы путем назначения отдельных лигандов оправдано для снижения применения опиоидных анальгетиков в интраоперационном периоде.



Рис. 8.13. Механизм антиноцицептивного действия даларгина и ионов магния

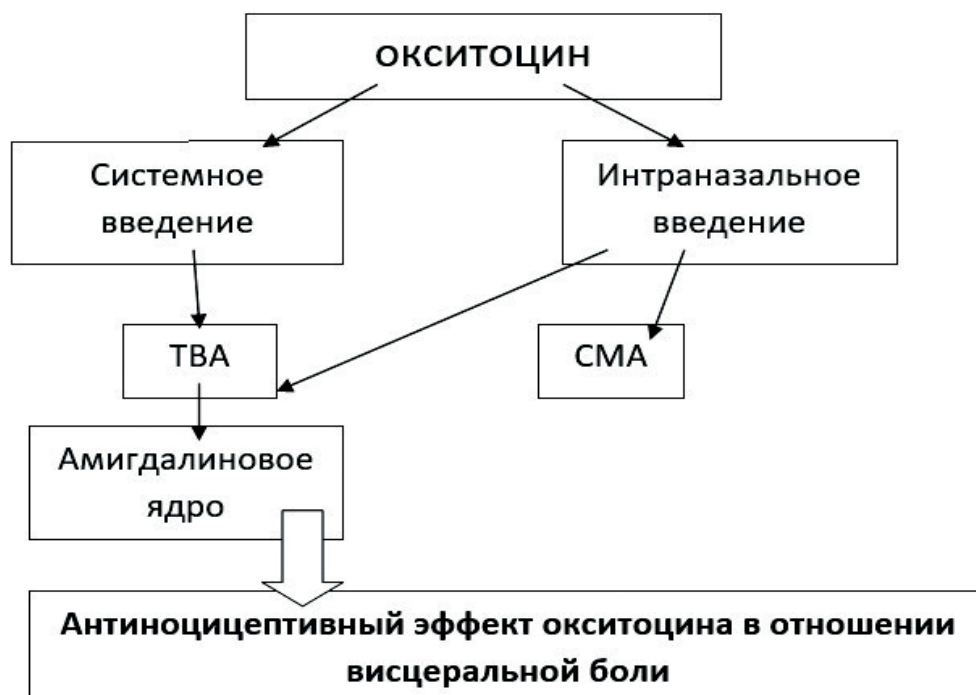


Рис. 8.14. Механизм антиноцицептивного действия окситоцина

---

### Цитированная литература

1. Саламов Р.З. Оптимизация методов интраоперационного обезболивания на основе оценки активности компонентов эндогенной антиноцицептивной системы [Текст]: дис. кандидата медицинских наук: 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» / Саламов Рустам Зурабович. - Донецк, 2021.- 152 с.
2. Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Городник Г.А., Мустафин Т.А. Адаптационная анестезиология и реаниматология. Донецк. 2020. 398 с.
3. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К. Механизмы нарушений водно-электролитного обмена и их коррекция при неотложных состояниях. Издательство Томского университета. Томск, 1986:175 с.
4. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. Издательство Томского университета. Томск, 1988: 144 с
5. Слепушкин В.Д., Васильев С.В., Шестера А.Н., Гулик В.Ф. и др. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии. В кн.: «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.
6. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ-Ростов-на-Дону – Назрань, 2014.- 200 с.
7. Слепушкин В.Д., Васильев С.В., Шестера А.Н., Гулик В.Ф. и др. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии. Тезисы конференции «Патофизиология и фармакология боли». М., 1993.66
8. Слепушкин В.Д. Теоретические и клинические аспекты использования энкефалинов в реаниматологии и анестезиологии. «Применение малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии». Материалы Всесоюзного симпозиума. М., 1991.55-56
9. Слепушкин В.Д., Хуцишвили М.Г. Использование АТФ в качестве анальгетика при проведении обезболивания в анестезиологии. «Актуальные вопросы комбустиологии, реаниматологии и экстремальной медицины» Сборник трудов. Саранск.2001. 101
10. Слепушкин В.Д., Горохов С.В., Хуцишвили М.Н. Использование АТФ в качестве компонента атаральгезии у детей. В кн.: «Педиатрическая анестезиология, реанимация и интенсивная терапия». М.,2001. 192
11. Слепушкин В.Д., Золоев Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. Издательство



---

Томского университета. Томск. 1988.143 с.

12. Слепушкин В.Д., Цориев Г.В., Плиева А.Б. Хронобиологическая характеристика послеоперационной боли и механизм ее возникновения. Известия Самарского научного центра РАН.2014.5(4).1418-1421

13. Слепушкин В.Д., Гасиев З.Т., Цориев Г.В., Кривошеин В.В. Транскраниальная электростимуляция. Уровень нейропептидов и обезболивание у пациентов в послеоперационном периоде. Университетская клиника. 2019. Приложение. 377

14. Слепушкин В.Д. Дисбаланс электролитов и его патогенетические механизмы при травмах. Ортопедия, травматология. 1978; 9: 82-87

15. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д., Калоева С.К. Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций. Патент РФ на изобретение № 2985490 от 18 апреля 2019 года



## ГЛАВА IX

**«НЕ ОТВЕРГАЙТЕ СНА.  
СОН — ЛУЧШИЙ УТЕШИТЕЛЬ..».**

---

### **КАК ПОДГОТОВИТЬ РЕБЕНКА К ОПЕРАЦИИ?**

*Колесникова Н.А., Дубовая А.В., Колесникова А.Г.*

- |  |              |
|--|--------------|
| <b>9.1. Предоперационная подготовка</b>  | <b>с.366</b> |
| <b>9.2. Оценка состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса</b>  | <b>с.367</b> |
| <b>9.3. Реакция стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы у подростков</b>  | <b>с.379</b> |
| <b>9.4. Разработка комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с включением <math>\gamma</math>-амино-<math>\beta</math>-фенилмасляной кислоты гидрохлорида</b> | <b>с.386</b> |



## 9.1. Предоперационная подготовка

Предоперационная подготовка является важным подготовительным этапом для эффективного анестезиологического обеспечения хирургического лечения ребенка.

*Предоперационный период* — это время с момента принятия решения об операции и до доставки больного в операционную.

*Основная цель этого периода* - максимально уменьшить возможные осложнения во время и после операции.

*Предоперационная подготовка включает в себя:* диагностические, лечебные мероприятия

*Цель* — обеспечить благополучный исход оперативного вмешательства.

Предоперационный осмотр позволит оценить общее состояние ребенка, назначить, при необходимости, дополнительные методы исследования и консультации узких специалистов, провести коррекцию имеющихся нарушений и осуществить подбор препаратов для премедикации и предстоящей анестезии.

При осмотре ребенка необходимо оценить соответствие психофизического развития его возрасту, состояние костно-мышечной системы, цвет и состояние кожных покровов (влажность, тургор, имеющиеся высыпания, петехии и геморрагии и др.) и слизистых.

Соответствие массы тела и роста ребенка его возрасту, психомоторное развитие, видимые нарушения со стороны костно-мышечной системы, поведенческие реакции сразу позволяют составить общее представление о состоянии больного и указывают врачу на характер возможно имеющейся патологии.

Время, затраченное на предоперационную оценку, может варьировать от нескольких десятков минут у соматически здоровых детей до часов и даже дней у пациентов с коморбидными состояниями, которым предстоит обширное хирургическое вмешательство. На основании предоперационного осмотра анестезиолог должен ответить на три основных вопроса:

- возможно ли выполнение предполагаемого оперативного вмешательства у данного ребенка;
- имеются ли у ребенка заболевания или нарушения, которые должны быть скорректированы в предоперационном периоде;
- какой метод анестезии будет наиболее подходящим в данной ситуации.

По вопросу о сути синдрома вегетативной дисфункции (СВД) у детей и подростков и его наиболее распространенного варианта – нейроциркуляторной дистонии (НЦД) – в педиатрической среде, а тем более – у специалистов разных направлений нет однозначного мнения.

СВД рассматривают преимущественно как преморбидное состояние – пограничное между здоровьем и болезнью. Однако, выявление этой патологии может значительно повлиять на проведение анестезии таким детям.

Несмотря на то, что анестезия в настоящее время гораздо безопаснее, чем когда бы то ни было, она несет в себе определенный элемент риска. Риск – это возможность возникновения неблагоприятного события. На самом деле очень трудно отделить риск анестезии от рисков самой операции. Риск анестезии обусловлен возможностью развития побочных эффектов и осложнений. Побочным эффектом является вторичный или нежелательный эффект препарата или метода лечения. Многих побочных эффектов анестезии, вызванных препаратами или методами, можно ожидать, но нельзя избежать. Побочными эффектами являются тошнота, рвота, сонливость, головокружение, боль в горле, озноб, агитация после пробуждения от наркоза и др. Осложнение – патологическое состояние, которое непредвиденно развилось во время проведения анестезии или после нее как следствие сочетания индивидуальных особенностей организма и ряда факторов. Факторами риска являются любые внешние воздействия (включая диагностические и терапевтические процедуры), приводящие к увеличению вероятности возникновения плохого исхода. Осложнения крайне редки, но все же могут возникнуть. *Мы предлагаем включать в комплексную предоперационную оценку состояния ребенка обязательное исследование его психоэмоционального статуса, вегетативного статуса, а так же качества жизни. Это поможет выявить раннюю кардиальную патологию, назначить соответствующее лечение и получить оптимальный эффект для более благополучного течения операции.*

## **9.2. Оценка состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса**

Для проведения исследования мы выбрали группу детей, которым предстояли плановые операции и провели сбор анамнеза и обследования для оценки состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса.

**Исследовали:** психоэмоциональный, вегетативный статус, качество жизни, маркеры стресс-активирующей и стресс-лимитирующей части стресс-системы.

**Методы исследования:** анкетирование, клинические (жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни, объективные данные), психофизиологические (тест дифференцированной самооценки

функционального состояния, детский опросник невротизма В.В. Седнева, цветовой тест Люшера, исходный вегетативный тонус организма, качество жизни, оценка ситуативной и личностной тревожности с помощью теста Спилбергера-Ханина и экспресс-диагностика невроза (К. Хекка и Х. Хесса); лабораторные (биохимические показатели: креатинин, мочевины, электролиты крови: калий, натрий, кальций; липидный профиль: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды; гормональная панель: гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин), гормоны надпочечников: кортизол, адреналин, норадреналин; кортикотропный рилизинг-фактор (КТРФ), гистамин, серотонин, интерлейкин 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ), интерлейкин 6 (IL 6),  $\beta$ -эндорфин, серотонин, интелейкин 4 (IL 4) в сыворотке крови; инструментальные (стандартная ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (Холтер ЭКГ) со статистическим и спектральным анализом variability ритма сердца, доплерэхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), тредмил-тест, ультразвуковое исследование щитовидной железы, надпочечников, брахицефальных сосудов); статистические (методы вариационной и альтернативной статистики).

В исследование было включено 269 подростков в возрасте от 14 до 16 лет. Основную группу составили 94 подростка в возрасте от 14 до 16 лет. Оценка стресс-активирующей и стресс-лимитирующей части стресс-системы проведена 87 подросткам. В работе использованы клинические, лабораторные методы исследования, в том числе, иммуноферментный метод (для оценки состояния **стресс-активирующей** (уровни кортизола, кортикотропного рилизинг-фактора и **стресс-лимитирующей части** стресс-системы (уровень  $\beta$ -эндорфина, серотонина, ИЛ4). Забор крови проводился в утренние часы (6.00-7.00), согласно циркадному ритму. Забор крови для всех исследований был сделан из локтевой вены в объеме 5-7 мл в стерильные пробирки с гепарином фирмы «Рихтер» в конечной концентрации 25 ЕД/мл. Исследование методами МКА и ИФА проводили согласно стандартного протокола анализа, приложенного к набору реагентов. Определяли показатели стресс-активирующей части стресс-системы: уровни кортизола, кортикотропного рилизинг-фактора (КТРФ, КРГ), гистамина, ФНО, IL 1  $\beta$ , IL 6 в сыворотке крови. Для оценки стресс-лимитирующей части стресс-системы определяли уровень  $\beta$ -эндорфина, серотонина, IL 4 в сыворотке крови. Для определения степени нейродегенерации и нейрорепарации

определяли цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) (набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Для ИФА-диагностики использовали тест-системы BioSystems S.A. Costa Brava, 30. 08030 Barcelona (Spain). Инструментальные методы исследования (СМАД+ХМ ЭКГ с оценкой variability ритма сердца, эхокардиографию, тредмил-тест, УЗИ внутренних органов, щитовидной железы, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов). Проводили измерение АД с помощью аускультативного метода (аппарат для измерения АД («MedTech», Германия). На формирование нарушений ритма влияют эмоциональные и физические перегрузки, а также синдром вегето-сосудистой дистонии (ВСД). В детском возрасте аритмии чаще обусловлены внесердечными причинами. АД измеряли с помощью сфигмоманометра (ртутного или aneroidного) и фонендоскопа (стетоскопа). Измерение АД проводилось в тихой, спокойной и удобной обстановке при комфортной температуре на правой руке, в положении сидя. При первом визите измерение АД проводили на правой и левой руке. В дальнейшем использовали руку с наибольшими значениями. Измерение АД проводилось не раньше, чем через 1 ч после приема пищи, употребления кофе, прекращения физических нагрузок, курения, пребывания на холоде. Во время измерения пациент сидел, опираясь на спинку стула, с расслабленными, нескрещенными ногами, не менял положение и не разговаривал на протяжении всей процедуры измерения АД. Рука располагалась на столе (поддерживающая поверхность) на уровне сердца, спина пациента опиралась на спинку стула. Размер манжеты соответствовал окружности плеча пациента. При этом окружность плеча измеряли сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см на середине расстояния между локтевым отростком и акромиальным отростком лопатки. Ширина внутренней (резиновой) камеры манжеты должна составлять 40% окружности плеча, длина резиновой камеры манжеты должна покрывать от 80 до 100% окружности плеча. Манжета накладывалась так, чтобы центр резиновой камеры располагался над плечевой артерией на внутренней поверхности плеча, а нижний край манжеты был на 2-2,5 см выше локтевого сгиба. Плотность наложения манжеты определялась возможностью проведения одного пальца между манжетой и поверхностью плеча пациента. После наложения манжеты проводилась оценка уровня систолического артериального давления (САД) пальпаторным методом. Для этого определили пульсацию лучевой (или плечевой артерии в локтевом сгибе), затем быстро накачивали воздух в манжету до 60–70 мм рт. ст., далее продолжать нагнетать воздух до тех пор, пока давление в манжете не превысит на 30 мм

тот уровень, при котором перестает определяться пульсация лучевой или плечевой артерии. Медленно выпуская воздух из манжеты (со скоростью 2 мм рт. ст./с, а с появлением тонов Короткова – 2 мм рт. ст. на каждый удар пульса), фиксировали показания манометра в момент возобновления пульсации. Проводили три измерения АД с интервалом 3 мин, вычисляли среднее значение на основании 2 и 3-го измерения. В связи с доказанной зависимостью артериального давления (АД) у детей от возраста, пола, массы и роста, определение значения 95-го перцентиля САД и диастолического давления (ДАД) проводили с помощью специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований. Измерение состояло из следующих этапов:

1. Определение перцентиля роста, соответствующего полу и возрасту ребенка, по специальным таблицам (по данным W.E. EdsNelson, R.E. Behrman, R.M. Kliegman, A.M. Arvin, 1996).
2. Вычисление средних значений САД и ДАД на основании 3-х измерений АД, проведенных с интервалом в 3 минуты.
3. Сопоставление средних значений АД, зарегистрированных на одном визите, а в дальнейшем – на 3-х визитах с интервалом в 10-14 дней, с 95-ми перцентилями АД.

Измерение АД на нижних конечностях проводили в положении лежа на животе. Манжета соответствующего размера (Таблица 9.1) накладывалась на бедро так, чтобы центр резиновой камеры располагался над бедренной артерией на внутренней поверхности бедра, а нижний край манжеты был на 2-2,5 см выше коленного сгиба, между манжеткой и поверхностью бедра пациента должен проходить указательный палец. Головка фонендоскопа находилась над проекцией бедренной артерии в подколенной ямке.

Таблица 9.1

Рекомендуемые размеры манжет в зависимости от величины  
окружности плеча

Предназначение манжеты	Ширина внутренней камеры манжеты, см	Длина внутренней камеры манжеты, см	Окружность, см	
			Плеча	Бедра
Дети	9	18	22	
Подростки	10	24	26	52



Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по данным стандартной ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, 24-часового мониторинга ЭКГ по Холтеру. 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру осуществляли с помощью аппарата «Кардиотехника 4000 АД-3» («Инкарт», Санкт-Петербург). Показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) оценивали только на синусовом ритме после проведения «фильтрации» ЭКГ, при которой исключались из записи все кардиоинтервалы, измененные из-за возникновения нарушений ритма, а также участки ЭКГ с артефактами. Дополнительно исследование ВРС проводили в условиях обмена покоя после 10 минутного отдыха. Длительность анализируемой записи составляла 256 кардиоциклов (около 5 минут). Помещение, где проводилась регистрация, обеспечивало комфортные условия пребывания для испытуемого, устранялись факторы, способные отвлечь внимание пациента. Так как вариабельность ритма сердца отражает стресс, она часто используется в спортивной среде для определения оптимальных периодов тренировки и контроля состояния восстановления, а также возможного перенапряжения.

В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии оценивали следующие **показатели временного анализа ВРС** (частотный анализ): SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов; SDNNi (мс) – среднее значение стандартных отклонений за 5-минутные периоды; RMSSD (мс) – квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов; pNN50% – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50мс. Исследование периодических составляющих ВРС (частотный анализ) проводили спектральными методами. По анализу спектральной плотности мощности колебаний получали информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний.

**Спектральный анализ** проводили методом быстрого превращения Фурье. Рассчитывали спектральные показатели сердечного ритма: tP – общую мощность спектра в частотном диапазоне до 0,4 Гц, характеризующую меру общей вариабельности сердечного ритма; очень низкочастотные VLF (VeryLowFrequency) – мощность спектра на частоте менее 0,05 Гц; низкочастотные LF (LowFrequency) – мощность спектра на частоте 0,05-0,15 Гц; высокочастотных HF (HighFrequency) – мощность спектра на частоте 0,15-0,4 Гц. Определяли соотношение LF/HF (соотношение низко- и высокочастотного компонентов) как показатель

---

баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

**Оценку циркадной структуры ритма сердца** проводили на основании расчета циркадного индекса (ЦИ) как отношения средней ЧСС в период бодрствования (период с 07 до 22 часов - 1,5 часа) к средней ЧСС в период ночного сна (с 23 до 06 часов - 1,5 часа). Согласно данным Л. М. Макарова и соавт., у здоровых детей ЦИ колеблется от 1,24 до 1,44 ( $1,32 \pm 0,05$ ) и не зависит от пола и возраста. Снижение  $ЦИ < 1,2$  расценивали как прогностически неблагоприятное и свидетельствующее о прогрессировании вегетативной дисрегуляции сердца.

**Эхокардиографическое исследование сердца** проводили в «М»-режиме с использованием датчика 3,5 мГц и углом развертки  $80^\circ$  на аппарате «Vivid-S5» (США) по стандартной методике. Датчик располагали слева на передней поверхности грудной клетки во втором-третьем межреберье и в пределах 2-3 см от него – в области акустического окна (парастернальная позиция). Параметры сердца регистрировали в 5-ти стандартных позициях. По результатам проведенных измерений рассчитывали показатели внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда левого желудочка. К показателям внутрисердечной гемодинамики относили: конечно-диастолический (КДО, см<sup>3</sup>) и конечно-систолический (КСО, см<sup>3</sup>) объемы левого желудочка; МЖП (см); ударный объем (УО, мл); минутный объем (МО, л/мин); фракцию выброса (ФВ, %); сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>).

**Толерантность к физической нагрузке** отражает степень физической тренированности пациента и его способность переносить навязанную нагрузку. Толерантность к физической нагрузке (ТФН) у подростков с функциональными нарушениями ССС оценивали с помощью тредмил-теста. По результатам проведенного нагрузочного тестирования определяли двойное произведение (ДП) на пике нагрузки, объем выполненной работы, хронотропный и инотропный резервы, тип гемодинамической реакции, изменения электрокардиограммы (ЭКГ), оценивали течение восстановительного периода. ДП на пике нагрузки рассчитывали путем произведения систолического артериального давления (САД) на частоту сердечных сокращений (ЧСС), измеренных на последней ступени. Хронотропный резерв (ХР) определяли по разнице между ЧСС на последней ступени и ЧСС покоя; инотропный резерв (ИР) – разницей САД на пике нагрузки и САД в покое.

**Оценку реакции гемодинамики** проводили по классификации Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. (1987). Проанализировав полученные показатели, оценили ТФН у обследуемых подростков.

**Оценку психоэмоционального и вегетативного статуса** проводили комплексно с помощью цветового теста Макса Люшера и опросника Седнева В.В. Оценку ситуативной и личностной тревожности проводили с помощью теста Спилбергера-Ханина, экспресс диагностику невроза оценивали с помощью опросника К. Хекка и Х. Хесса. Опросник Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивной (ситуативной) тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). Опросник состоит из 40 утверждений (Таблица 9.2). К каждому утверждению предлагается 4 варианта ответа. При анализе результатов самооценки тревожности надо иметь в виду, что общий итоговый показатель по каждой из двух шкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При интерпретации показателей можно использовать следующие ориентировочные оценки тревожности:

- до 30 баллов – низкая,
- 31-44 балла – умеренная;
- 45 и более – высокая.

**Методика экспресс-диагностики невроза К. Хекка и Х. Хесса** состоит из 40 утверждений, на которые обследуемый должен ответить «да» или «нет». При обработке результатов подсчитывается количество утвердительных ответов, и если сумма полученных баллов больше 24, это позволяет сделать предположение о наличии выраженного невроза у обследуемого. *Большинство больных (свыше 70%), имеющих психогенно обусловленную вегетативную дисфункцию, предъявляют исключительно соматические жалобы.* Выявление невротической симптоматики, ее качественный анализ, а также самооценка соматического и психического благополучия проводились с помощью опросника нервно-психической дезадаптации, разработанного Ленинградским психоневрологическим научно-исследовательским институтом им. В. М. Бехтерева. Методика позволяет представить результаты обследования в виде профиля, состоящего из 5 шкал. Опросник состоит из 37 утверждений, требующих ответов «да» или «нет». На основе проведенного факторного анализа в группах адаптированных и дезадаптированных авторами были построены

следующие шкалы: 1) шкала соматического благополучия; 2) шкала психического благополучия; 3) шкала депрессии; 4) шкала астении; 5) шкала психического дискомфорта.

Первые две шкалы составляют «вектор благополучия». Показатели этих шкал бывают высокими при хорошей адаптации. Последние три шкалы формируют «вектор неблагополучия». При хорошей адаптации показатели этих шкал бывают низкими. Опросник стандартизирован: сырые баллы переводятся в Т-баллы. Нормой считается показатель 50Т, а отклонением от нормы – результаты, отличающиеся больше, чем на два стандартных отклонения 50Т (то есть более 70Т для последних трех шкал и менее 30Т для

№ п/п	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжения	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

21	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
22	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
23	Я легко расстраиваюсь	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
25	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4

первых двух шкал). Критериями выделения группы дезадаптированных являлись: отличие от нормы на 2 стандартных отклонения по одной и более шкалам и снижение показателя «благополучия» ниже 79Т (сумма первых двух шкал в Т-баллах) или повышение свыше 176Т показателя «неблагополучия» (сумма последних трех шкал в Т-баллах). Для оценки качества жизни (КЖ) детей использовали общий опросник – тест дифференцированной самооценки функционального состояния организма. Опросник построен на принципе семантического дифференциала Осгуда и представляет собой набор 30 противоположных характеристик самочувствия, активности и настроения. На основании полученных данных, а также анализа литературы, был разработан **специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями»** (патент на изобретение UA №12262 от 16.01.06), ответы на который отражали субъективную оценку качества жизни пациентами (Таблица 9.3).

Согласно методике, анализ заполненной анкеты начинали с учета жизнеугрожающих симптомов, отраженных в вопросах 1.1-1.4; 2.2.1-2.2.3; 5; 6; 16.1-16.6. Баллы за эти симптомы умножали на 2. Затем суммировали все баллы и, согласно шкале (Таблица 9.4), оценивали качество жизни обследованных детей с аритмиями. Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей состояния сердечно-сосудистой системы, ВНС, психоэмоционального статуса, адаптации, выраженных в баллах (Таблица 2.5). Сумма баллов в субъективных и объективных показателях составила комплексную оценку качества жизни детей с аритмиями (абсолютный показатель КЖ). Относительный показатель качества жизни детей с НРС (патент на изобретение UA №15818 от 17.07.06) определяли по следующей формуле:

$$\text{КЖ, \%} = 100 (1 - \text{КЖ} / \text{КЖ}_{\max}) \quad (1)$$

где КЖ,% – относительный показатель КЖ ребенка с аритмией;  
КЖ – абсолютный показатель КЖ ребенка с аритмией в баллах,  
КЖ max – 192 балла – абсолютное значение максимального показателя КЖ.

В случае, когда значение данного показателя находилось в пределах 100-70%, КЖ ребенка с нарушениями ритма сердца (НРС) оценивали как «не сниженное», 69-31% – как «умеренно сниженное», 30% и менее – как «значительно сниженное».

Обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета “MedStat”. Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий  $\chi^2$  и тест Шапиро-Уилка.

Результаты проведенных нами исследований послужили основанием для разработки комплексной программы лечебно-реабилитационной коррекции у детей в предоперационном периоде.

Первый этап работы включал углубленный клинический осмотр ребенка, изучение анамнеза, оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, оценку качества жизни. Обследованы 269 подростков (157 девочек и 112 мальчика) в возрасте от 14 до 16 лет, которые готовились к плановым операциям.

На втором этапе исследования методом случайного отбора подростки были разделены на две однородные группы. Группу воздействия составили 53 подростка, комплексная программа лечебно-реабилитационной коррекции которых была дополнена  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислотой гидрохлорид – препаратом фенибут.

Группу сравнения составил 41 подросток, не получавший фенибут. В контрольную группу вошли 37 здоровых сверстников.

Третий этап работы включал в себя проспективное наблюдение с контрольными осмотрами через 21 день после курса коррекции. Достоверных различий при исходном обследовании подростков основной группы не было. Наиболее частыми жалобами были головная боль, головокружение, тошнота, боль в области сердца (колющего или давящего характера), повышенная утомляемость при физической нагрузке, раздражительность, обидчивость, нарушение сна.

Вегетативная дисрегуляция различной степени выявлена у 55% детей, при этом у 63% подростков констатирована ваготония, у 37% – симпатикотония. **Симпатикотония** статистически значимо чаще наблюдалась в основной группе – 64% подростков. Нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма статистически значимо чаще регистрировались у девочек (70,9%) в сравнении с мальчиками.

У подростков основной группы статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявляли различные изменения психоэмоционального статуса: у 51% подростков выявлена диссомния, у 46% обучающихся – астения.

Таблица 9.3  
Специальный опросник “Качество жизни детей с аритмиями”

Вопросы	Баллы			
1. Мешают тебе жить неприятные ощущения в области сердца?				
1.1 сильные сердцебиения;				
1.2 частые сердцебиения;				
1.3 перебои в работе сердца;				
1.4 чувство остановки сердца.				
2. Мешает тебе жить боль в области сердца? (отметь, какая):				
2.1 колющая;				
2.2 давящая:				
2.2.1 только в сердце;				
2.2.2 отдается в плечо;				
2.2.3 отдается в левую руку.				
3. Мешает тебе жить головная боль? (уточни, когда она возникает):				
3.1 после физической нагрузки;				
3.2 после умственной нагрузки, уроков;				
3.3 в душном помещении, транспорте;				
3.4 при перемене погоды.				
4. Беспокоят тебя головокружения?				
5. Бывают у тебя потери сознания?				
6. Появляется у тебя одышка при физической нагрузке?				
7. Беспокоят тебя быстрая утомляемость, общая слабость?				
8. Бывает у тебя плохое настроение, тоска, грусть, скука?				
9. Есть у тебя беспокойство, тревога за свое здоровье, жизнь,				
10. Беспокоит тебя ухудшение (нарушение) сна?				
11. Мешает тебе жить необходимость постоянно лечиться.				
12. Тебе трудно выполнять физическую нагрузку?				
13. Тебе трудно выполнять уроки?				
14. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?				
15. Тебя беспокоят страхи?				
16. Ты ждешь, боишься, что наступит приступ:				
16.1 боли в области сердца;				
16.2 сердцебиения;				
16.3 перебоев в работе сердца;				
16.4 головной боли;				
16.5 головокружения;				
16.6 потери сознания?				

Примечание: 0 – никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно.

Из астенических расстройств в детском возрасте наиболее часто встречаются астении, преимущественно психогенного происхождения. Данное состояние принято называть неврастенией. Обусловлена она либо

психическими травмами, либо длительным недосыпанием, связанными с психическими воздействиями, вызывающими озабоченность и необходимость преодолеть чувство усталости. Клиническая картина этого заболевания определяется острой или хронической психотравмирующей

Таблица 9.4

Шкала оценки качества жизни детей с нарушениями ритма сердца в зависимости от суммы баллов, снижающих качество жизни

Интервал	Баллы, снижающие качество жизни	Оценка качества жизни
1	0-15	Отличное
2	16-29	Хорошее
3	30-45	Удовлетворительное
4	> 46	Неудовлетворительное

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
1. Наличие аритмии в момент обследования по данным аускультации и ЭКГ (0 – отсутствует, 1 – незначительно выражена, 2 – умеренно выражена, 3 – значительно выражена).				
2. Изменения при холтеровском мониторинге ЭКГ (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
3. Изменения на доплерографии ЭхоКГ (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				



4. Нарушения психоэмоционального статуса (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены):				
1) тревожность;				
2) астения;				
3) депрессия;				
4) нарушения сна.				
5. Нарушения вегетативного статуса (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
6. Снижение уровня адаптации (0 – отсутствует, 1 – тревога, 2 – резистентность, 3 – истощение).				

ситуацией, продолжительным умственным напряжением. Для пациентов с неврастенией характерны повышенная чувствительность к громким звукам, шуму, яркому свету.

У 37,7% выявлена высокая ситуативная тревожность, у 32,6% обучающихся – высокая личностная тревожность, у 22,6% учащихся – высокая вероятность невротизации. У 23,6% обследованных диагностирован синдром нервно-психической дезадаптации. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между показателем нервно-психической дезадаптации и ситуативной тревожностью, показателем нервно-психической дезадаптации и личностной тревожностью.

### 9.3. Реакция стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы у подростков

#### 9.3.1. Реакция стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями ССС

Выражалась в нормальном уровне кортизола (надпочечниковый уровень), имея умеренное превышение у 10,0% подростков, нормальном уровне кортикотропного рилизинг-фактора (гипоталамический уровень), повышенном уровне гистамина у 75,1% подростка, нормальном уровне IL1, нормальных средних значениях IL 6, повышении CD 25 с активацией Т-лимфоцитов. Уровень IL 1  $\beta$  (пг/мл) у подростков с функциональными нарушениями ССС находился в пределах возрастной нормы у  $75,9 \pm 4,6\%$  подростков, средние значения составляли 3,6 (2,7; 4,7). Превышение данного показателя до 1,2-2,0 норм было выявлено у  $10,3 \pm 3,3\%$  детей; превышение до 2,1-4,0 норм – у  $13,8 \pm 6,2\%$  детей. Учитывая особую роль «провоспалительного» цитокина IL 1  $\beta$ , его повышение у 25% подростков с функциональными нарушениями ССС можно считать нормальной типовой реакцией на стресс. Только IL 1  $\beta$  может проникать через ГЭБ, напрямую стимулируя гипоталамус. Особого внимания заслуживает факт вовлечения провоспалительных цитокинов (IL 1  $\beta$ , TNF, IL 2) в патогенез нейродегенерации, за счет нарушения последними обмена серотонина в мозге.

Уровень IL 6 интересен, как цитокина, активирующего стимуляцию стресс-активирующего звена стресс-системы (гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы путем повышения уровня АКТГ и кортизола) и участия в стресс-индуцированном подавлении воспалительных реакций, путем подавления образования ФНО и IL 1  $\beta$ . Средние значения IL 6 (пг/мл) в этой группе находились в пределах нормы и составляли 3,8 (2,2; 6,0). При оценке распределения были выявлены особенности. Так, в пределах возрастной нормы показатели находились только у половины ( $55,2 \pm 5,3\%$ ) подростков; у  $29,9 \pm 4,9\%$  отмечалось повышение до 1,6-3,0 норм (что соответствовало повышению уровня IL 1  $\beta$ , вследствие опосредованной стимуляции). Вызывало интерес снижение данного показателя до 0,8-0,9 норм у  $10,3 \pm 3,3\%$  подростков и до 0,5-0,7 норм в  $4,6 \pm 2,2\%$  наблюдений. Данный факт говорил о возможном врожденном дефекте реакции симпатoadреналового ответа у 15% обследованных подростков.

Уровень CD 25 (%) анализировали в качестве рецептора (субъединицы), характеризующего IL 2-зависимый ответ Т-лимфоцитов. Средние значения составили 34,0 (21,0; 41,0). У  $36,8 \pm 5,2\%$  подростков CD 25

находился в пределах нормы. Отмечалось превышение данного показателя на 1,4-2,0 нормы у  $48,3 \pm 5,4\%$  подростков. До 10% подростков имели превышение CD 25 до 3,0 норм. То есть в ответ на стресс (типовой) 60% подростков с функциональными нарушениями ССС отвечают повышением CD 25 с активацией Т-лимфоцитов. IL 2 (пг/мл), один из «когорты» стресс-активирующих факторов, по механизму действия усиливает пролиферацию всех звеньев иммунитета. Одним из интересных действий является нейродегенеративное за счет ослабления серотонинергических механизмов мозга. Средние значения IL 2 (пг/мл) составили 0,33 (0,23; 0,37), что достоверно превышало норму. У  $5,7 \pm 2,5\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС уровень IL2 превышал до 4,1-6,5 норм; у  $49,4 \pm 5,4\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС превышал до 2,6-4,0 норм; в  $44,8 \pm 5,3\%$  случаев отмечено превышение до 2,5 норм. TNF (ФНО) (пг/л) является одним из трех «классических» провоспалительных цитокинов, стимулирующих стрессовый ответ (стресс-активирующее звено). Обладает большим количеством разнообразных эффектов, которые зависят от его концентрации. Средние показатели TNF (ФНО) (пг/л) составили 1,5 (0,74; 2,22) 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  $16,1 \pm 3,9\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС. Превышение более 10 норм выявлено у  $4,6 \pm 2,2\%$  подростков; превышение до 1,6-1,7 норм у  $13,8 \pm 3,7\%$  подростков; превышение до 1,1-1,5 норм у  $9,2 \pm 3,1\%$ . При этом, снижение до 0,1-0,2 норм установлено у  $4,6 \pm 2,2\%$  подростков; снижение до 0,3-0,4 норм – у  $14,9 \pm 3,8\%$  подростков; снижение до 0,5-0,7 норм – у  $18,4 \pm 4,2\%$  подростков; снижение до 0,8-0,9 норм – у  $16,1 \pm 3,9\%$  детей. Таким образом, до 64% подростков с функциональными нарушениями ССС имели снижение уровня ФНО, а до 17% – его повышение. IL 4 (пг/мл), «классический» противовоспалительный цитокин, который по своему механизму действия в нейроэндокринной системе относится к стресс-лимитирующим, за счет подавления продукции IL 1, ФНО, IL 6. Средние значения IL 4 (пг/мл) составили 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  $31,0 \pm 5,0\%$  подростков исследуемый показатель был в пределах нормы. Превышение более 10 норм было

---

диагностировано у  $4,6 \pm 2,2\%$  подростков; превышение до 6,0-10,0 норм – в  $4,6 \pm 2,2\%$  случаев; превышение до 3,1-5,0 норм – у  $14,9 \pm 3,8\%$  подростков; превышение до 1,5-3,0 норм – у  $42,5 \pm 5,3\%$  подростков; превышение до 1,3-1,4 норм – у  $5,7 \pm 2,5\%$  подростков. Таким образом, превышение показателя ИЛ 4 (у 70% подростков) может считаться прогностически благоприятным направлением стресс-лимитирующей реакции стресс-системы, направленной на регуляцию работы Т- и В-систем иммунитета. Уровень повышения, возможно, зависит от силы агрессивного воздействия.

Уровень кортизола 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 541 (281; 740), что не достоверно превышало показатели контрольной группы. В пределах нормы уровень кортизола находился у  $90,8 \pm 3,1\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС; превышение до 1,2-1,3 норм выявлено у  $4,6 \pm 2,2\%$ ; превышение до 1,4-1,6 норм – у  $4,6 \pm 2,2\%$  подростков. Таким образом, для нормальной стрессовой реакции уровень кортизола находится в пределах нормы, имея умеренное превышение у 10% подростков с функциональными нарушениями ССС.

КРГ один из наиболее интересных стресс-активирующих гормонов (нейромедиаторов), отвечающих собственно за непосредственный запуск центрального звена стресс-системы (гипоталамический уровень).

Средние показатели кортиколиберина (КРГ) (МЕ/мл) составляли 18,7 (16,0; 22,0), что достоверно не отличалось от показателей нормы. Так, в пределах возрастной нормы уровень КРГ находился у подавляющего большинства подростков с функциональными нарушениями ССС ( $98,9 \pm 1,2\%$ ).

Таким образом, нормальная стрессовая реакция характеризуется нормальным уровнем КТГ, что, вероятно, эволюционно обосновано.

**Гистамин – биологически активное вещество широкого спектра действия, распространен в синапсах ЦНС парасимпатической нервной системы, поэтому, по нашему мнению, он может быть использован для оценки адекватности парасимпатической системы для определения симпатико-парасимпатического равновесия в работе стресс-активирующей системы (как антагонист серотонина с точки зрения активации NMDA-рецепторов и развития нейродегенерации).**

Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями ССС представлена на Рисунке 9.1. Средний уровень гистамина (мг/л) составлял 1170 (1085 - 1290), что достоверно превышало нормальные показатели. При этом в пределах нормы показатель гистамина находился у  $23,0 \pm 4,5\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС. Превышение до 1,2-1,4 норм отмечалось у  $56,3 \pm 5,3\%$ ; превышение до 1,5-1,8 норм – у  $20,7 \pm 4,3\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС. Средний уровень кортизола (нмоль/л) составлял 541 (281; 740). В пределах нормы уровень кортизола находился у  $90,8 \pm 3,1\%$  обследованных; превышение до 1,2-1,3 норм выявлено у  $4,6 \pm 2,2\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС; превышение до 1,4-1,6 норм выявлено у  $4,6 \pm 2,2\%$  подростков данной группы. Таким образом, для нормальной стрессовой реакции является характерным повышение уровня гистамина у 75% подростков с функциональными нарушениями ССС. Реакция стресс-активирующей части стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы выражалась в:

1. Нормальном уровне кортизола (надпочечниковый уровень), имея умеренное превышение у 10% подростков с функциональными нарушениями ССС.
2. Нормальном уровне кортикотропного релизинг фактора (КТРФ) (гипоталамический уровень).
3. Повышенном уровне гистамина у 75% подростков с функциональными нарушениями ССС.
4. Нормальном уровне IL 1 (с возможным увеличением до 4,0 норм у 25% подростков).
5. Нормальных средних значениях IL 6 (с возможным увеличением до 3,0 норм у 20% подростков).
6. Повышении CD 25 с активацией Т - лимфоцитов.
7. Снижении уровня ФНО у 50% подростков с возможным повышением у 20% подростков.

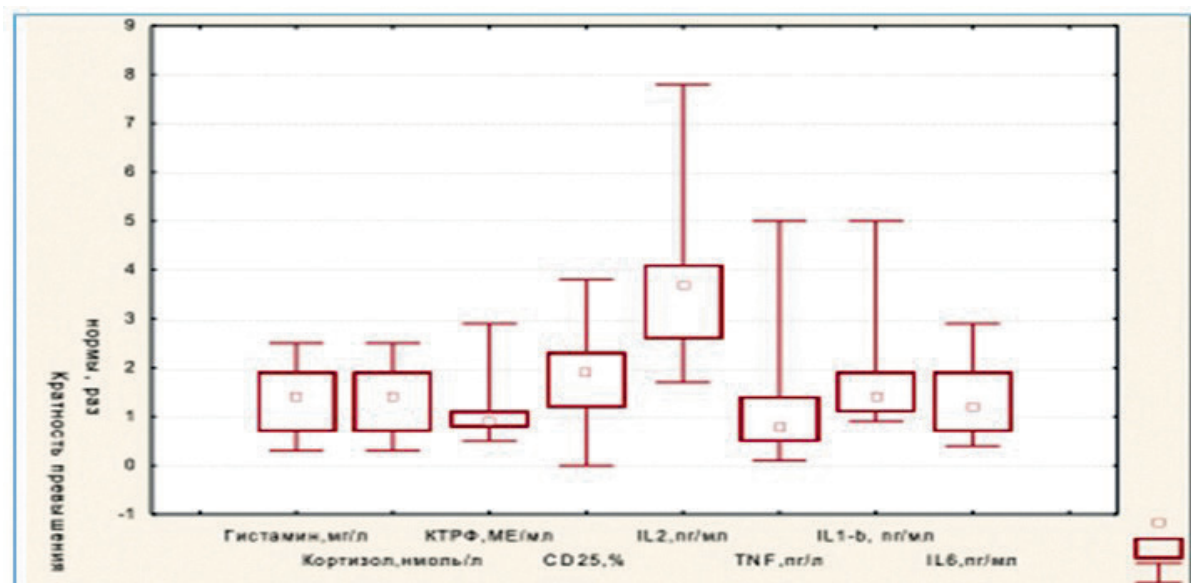


Рис.9.1.Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

### 9.3.2. Стресс-лимитирующее звено стресс – системы

Характеризовалось умеренным снижением уровня  $\beta$ -эндорфина, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции, превышением показателя средних значений IL4 (до 10,0 норм).

У 89% подростков с функциональными нарушениями ССС установлено снижение толерантности к физической нагрузке, у 56% – гипотоническая реакция на физическую нагрузку, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (19%). Вегетососудистая дистония (ВСД) по гипотензивному типу заметно снижает качество жизни, препятствует нормальному росту и дифференциации органов и тканей детского организма, способствует во взрослом возрасте формированию целого ряда жизнеугрожающих патологических процессов.

Стресс-лимитирующую часть представляют опиоидные пептиды; ГАМК; серотонин; IL 4, NO; субстанция P; ацетилхолин; гормоны заднего гипоталамуса; гормоны надпочечников. При этом, серотонин и IL 4, можно отнести к медиаторам (нейроиммуноэндокринным), а  $\beta$ -эндорфин – 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, потому что ответ мозга на цитокины и нейромедиаторы может являться и выгодным, и разрушительным. Подростки с функциональными нарушениями ССС интересны для описания типовой реакции стресс-лимитирующей системы на классическую стрессовую ситуацию.

Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы представлена на Рисунке 9.2. Так, средний уровень серотонина (мг/мл), как мощного эндогенного антистрессового и нейропротекторного фактора, составлял 999,0 (965; 1200), что хотя и имело тенденцию к превышению, но было в пределах нормы у  $99,4 \pm 0,6\%$  подростков. Средние значения  $\beta$ -эндорфина (пмоль/л) составляли 2,9 (2,2 - 3,2), что в целом, имело тенденцию к снижению относительно контрольной группы. Уровень  $\beta$ -эндорфина находился в пределах нормы у  $64,4 \pm 5,1\%$  подростков, его снижение до 0,7-0,8 норм имело место у  $25,3 \pm 4,7\%$  подростков.

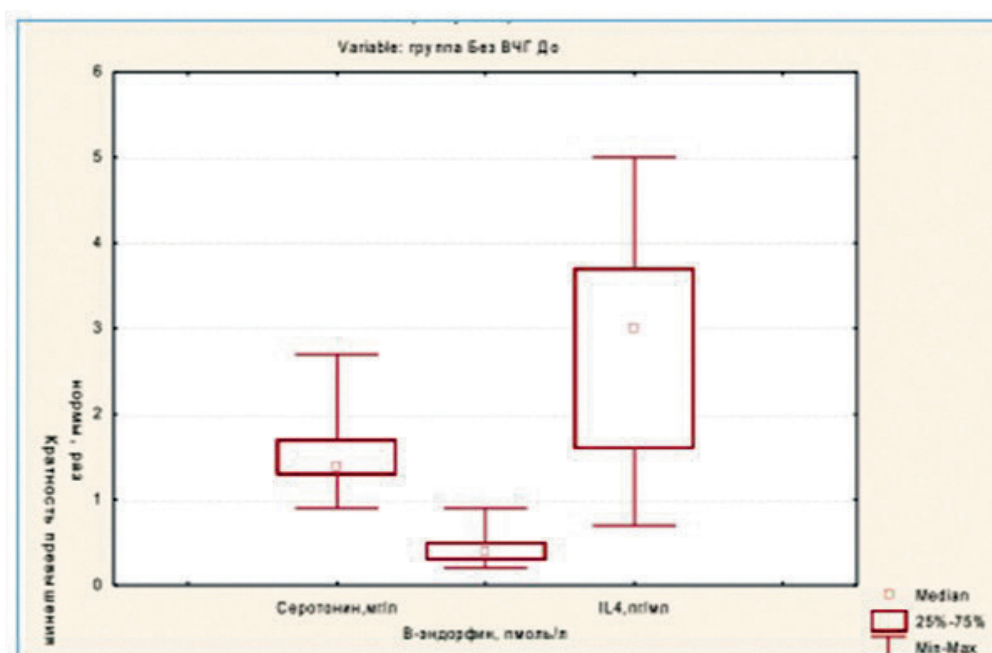


Рис.9.2. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы

У пациентов с функциональными НРС умеренное снижение уровня  $\beta$ -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.

Уровень CNTF был в пределах нормы, только у  $56,3 \pm 5,5\%$  подростков с функциональными нарушениями ССС, а у  $42,3 \pm 6,5\%$  отмечалось повышение данного показателя до 3 раз от нормы. Таким образом, стресс-лимитирующее звено стресс-системы у подростков с функциональными НРС характеризовалась:

1. **Повышенным уровнем серотонина** у 30% подростков.
2. **Умеренным снижением уровня  $\beta$ -эндорфина**, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции.
3. **Превышением показателя средних значений IL 4** (до 10,0 норм).

Ответ системы цитокинов на стрессовое воздействие у подростков с функциональными нарушениями ССС заключался в нормальном уровне IL 1 (с возможным увеличением до 4,0 норм у 25% подростков), нормальных средних значениях IL 6 (с возможным увеличением до 3,0 норм у 20% подростков), достоверным превышением средних значений IL2 (до 6,5 норм), повышением CD 25 с активацией Т-лимфоцитов, снижением уровня ФНО (у 50% подростков) с возможным повышением (у 20%), превышением показателя средних значений IL 4 (до 10,0 норм), т.е. балансе стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев.

**Снижение качества жизни было констатировано у 35% подростков с функциональными НРС.** Ведущими причинами снижения качества жизни явились церебральные, кардиальные жалобы, вегетативная дисфункция, патологические изменения психоэмоционального статуса.

#### **9.4. Разработка комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с включением $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида**

Результаты проведенных нами исследований послужили патогенетическим обоснованием для разработки комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий с включением  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида. Препарат назначали по 250 мг 3 раза в день. Курс лечения составил 21 день. На основании полученных данных и разработанного плана коррекции, плановые операции детям были перенесены на 21 день (курс коррекции составляет 21 день), после чего следовал повторный осмотр и оценка результатов. Критерии эффективности включали динамику жалоб, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, качества



жизни исходно и после окончания 21-дневного курса лечения. Переносимость препарата оценивал врач по следующей шкале: «хорошая», «удовлетворительная», «неудовлетворительная»; безопасность лечения – путем регистрации нежелательных явлений ежедневно в течение курсового лечения гамма-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид. Оценку удовлетворенности результатами лечения дети и/или их родители давали, используя интегральную шкалу IMPSS. ***Гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота гидрохлорид облегчает ГАВА-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС (прямое воздействие на ГАВА-рецепторы)***, оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие, улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение (увеличивает объемную и линейную скорость мозгового кровотока, уменьшает тонус сосудов мозга, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиагрегантное действие). Препарат назначали по 250 мг 3 раза в день. Курс лечения составил 21 день. При сохранении клинической симптоматики курс продлевали до 42 дней. Результаты качественного и количественного анализа динамики жалоб обследованных нами подростков с функциональными НРС приведены в Таблице 9.6.

Как свидетельствуют данные Таблицы 9.6, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие подростков с НРС, однако степень его была более высокой в группе больных, получивших дополнительно γ-амино-β-фенилмасляной кислоту гидрохлорид. После курса терапии число детей, предъявлявших жалобы на головную боль, было достоверно меньшим как в группе воздействия ( $94,3 \pm 3,2\%$  и  $79,2 \pm 5,6\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ), так и в группе сравнения ( $97,6 \pm 2,4\%$  и  $85,4 \pm 5,5\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). Число подростков, предъявлявших жалобы на головокружение, после курса терапии достоверно уменьшилось как в группе воздействия ( $69,8 \pm 6,3\%$  и  $47,2 \pm 6,9\%$  подростков,  $p < 0,05$ ), так и в группе стандартной терапии ( $82,9 \pm 5,9\%$  и  $65,9 \pm 7,4\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом уменьшение интенсивности головокружения чаще зарегистрировано у подростков, получивших дополнительно курс γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида, в сравнении с подростками группы сравнения ( $47,2 \pm 6,9\%$  и  $65,9 \pm 7,40\%$  подростков соответственно ( $p < 0,05$ )). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на кардиалгии, было достоверно меньшим как в группе воздействия ( $96,2 \pm 2,6\%$  и  $47,2 \pm 6,9\%$  подростков соответственно,  $p < 0,001$ ), так и в группе стандартной терапии ( $97,6 \pm 2,4\%$  и  $75,6 \pm 6,7\%$  подростков соответственно,  $p < 0,01$ ). Следует отметить, что число подростков,

предъявлявших жалобы на боль в области сердца колющего характера, было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе сравнения

Таблица 9.6

Динамика жалоб подростков с функциональными НРС группы воздействия и группы сравнения (частота встречаемости)

Жалобы	До лечения (n=94)				Через 1 месяц от начала лечения (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	Абс.	%, M±m		%, M±m		%, M±m		%, M±m
Головная боль	50	94,3±3,2	0	97,6±2,4	2	79,2±5,6*	5	85,4±5,5 <sup>0</sup>
Головокружение	37	69,8±6,3	4	82,9±5,9	5	47,2±6,9* <sup>^</sup>	7	65,9±7,4 <sup>0</sup>
Боль в области сердца: - колющая; - давящая	51	96,2±2,6	0	97,6±2,4	5	47,2±6,9**	1	75,6±6,7 <sup>00^</sup>
	37	69,8±6,3	5	61,0±7,6		34,0±6,5**		53,7±7,8 <sup>0^</sup>
	14	26,4±6,1	5	36,6±7,5	8	13,2±4,7*	2	22,0±6,5 <sup>0</sup>
Сильное и/или частое сердцебиение	20	37,7±6,7	7	41,5±7,7		9,4±4,0**	0	24,4±6,7 <sup>0^</sup>
Неритмичность работы сердца	5	9,4±4,0		9,8±4,6		3,8±2,6		7,3±4,1
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	45	84,9±4,9	8	92,7±4,1	9	54,7±6,8**	2	78,0±6,5 <sup>0^</sup>

Примечания:

\* - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

\*\* - различие достоверно ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

0 - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения

00 - различие достоверно ( $p < 0,01$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения

^ - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

^^ - различие достоверно ( $p < 0,01$ ) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

( $34,0 \pm 6,5\%$  и  $53,7 \pm 7,8\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). После курса лечения число подростков, предъявлявших жалобы на сильное и/или частое сердцебиение, было достоверно меньшим, в сравнении с исходными данными, как в группе воздействия ( $37,7 \pm 6,7\%$  и  $9,4 \pm 4,0\%$  подростков соответственно,  $p < 0,01$ ), так и в группе сравнения ( $41,5 \pm 7,7\%$  и  $24,4 \pm 6,7\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ). Кроме того, число подростков группы воздействия, предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, после окончания терапии было достоверно меньшим ( $54,7 \pm 6,8\%$  подростков), чем при исходном обследовании ( $84,9 \pm 4,9\%$  больных,  $p < 0,01$ ). Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения представлена в Таблице 9.7. Послеуровнем тревожности было достоверно меньшим в группе воздействия ( $45,3 \pm 6,8\%$  подростков), чем в группе сравнения ( $31,7 \pm 7,3\%$  подростков,  $p < 0,05$ ). Число подростков с диссомниями в виде трудностей засыпания, раннего пробуждения, беспокойного сна было достоверно меньшим в группе воздействия, чем в группе стандартной терапии ( $15,1 \pm 4,9\%$  и  $26,8 \pm 6,9\%$  больных соответственно,  $p < 0,05$ ). После завершения курса терапии конфликтность сохранялась у  $47,2 \pm 6,9\%$  подростков группы воздействия, что было достоверно реже, чем в группе сравнения ( $68,3 \pm 7,3\%$  подростков,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты можно объяснить анксиолитическими свойствами обсуждаемого препарата: способностью устранять или ослаблять чувство беспокойства, страха, тревоги, внутреннего эмоционального напряжения и раздражительности. Наряду с указанным, после курса терапии в группе воздействия число подростков, имевших средний и высокий уровень стрессового состояния, было достоверно меньшим в сравнении с исходными данными ( $39,6 \pm 6,7\%$  и  $13,2 \pm 4,7\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ), что подтверждают данные о стресспротективных свойствах  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида. На фоне приема препарата у достоверно большего числа подростков отмечена нормализация баланса ВНС в сравнении с исходными данными ( $92,5 \pm 3,6\%$  и  $47,2 \pm 6,9\%$  детей соответственно,  $p < 0,001$ ), что может быть объяснено вегетостабилизирующим действием гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорида. Полученное комплексное лечение оказало положительный эффект на самочувствие и состояние детей обеих групп с большей степенью выраженности у подростков, получивших дополнительно  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной

кислоту гидрохлорид. Так, анализ ответов детей по общему опроснику КЖ выявил достоверную положительную динамику самочувствия, активности и настроения у больных обеих групп через 1 месяц после

Таблица 9.7

Показатели психоэмоционального и вегетативного статуса подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения (частота встречаемости)

Показатель	До лечения (n=94)				Через 1 месяц от начала лечения (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
		%, M±m		%, M±m		%, M±m		%, M±m
Конфликтность	0	68,1±4,8	4	82,9±5,9	5	47,2±6,9**^	8	68,3±7,3 <sup>0</sup>
Диссомния	0	56,6±6,8	8	43,9±7,8		15,1±4,9***^	1	26,8±6,9 <sup>0</sup>
Уровень тревожности выше среднего	8	55,3±5,1	0	48,8±7,8	4	45,3±6,8**^	3	31,7±7,3 <sup>0</sup>
Уровень стрессового состояния выше среднего	1	39,6±6,7	3	31,7±7,3		13,2±4,7**^	1	26,8±6,9
Уровень астении выше среднего	7	69,8±6,3	4	34,1±7,4	1	39,6±6,7**^	0	24,4±6,7
Дисбаланс вегетативной регуляции	9	92,5±3,6	0	97,6±2,4	5	47,2±6,9***^^	2	78,0±6,5 <sup>0</sup>

Примечания:

\* - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

\*\* - различие достоверно ( $p < 0,01$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

\*\*\* - различие достоверно ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

<sup>0</sup> - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения

^ - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

^^ - различие достоверно ( $p < 0,01$ ) в сравнении с показателем после лечения в группе воздействия

окончания лечения, при этом более выраженную у подростков, курс лечения которых был дополнен  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислотой гидрохлоридом (Таблица 9.8).

Таблица 9.8.

Динамика показателей самочувствия, активности настроения подростков с НРС группы воздействия и группы сравнения исходно и через 1 месяц после окончания 21-дневного курса лечения (частота встречаемости)

Самочувствие, активность, настроение	До лечения (n=94)				Через 1 месяца после окончания лечения (n=94)			
	Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)		Группа воздействия (n=53)		Группа сравнения (n=41)	
	А б с.	%, M±m	А б с.	%, M±m	А б с.	%, M±m	А б с.	%, M±m
«Отлично»	6	11,3±4,4	8	19,5±6,2	34	64,2±6,6***	21	51,2±7,8 <sup>00</sup>
«Хорошо»	26	49,1±6,9	20	48,8±7,8	16	30,2±6,3*	12	29,3±7,1
«Удовлетворительно»	19	35,8±6,6	11	26,8±6,9	3	5,7±3,2***	7	17,1±5,9
«Неудовлетворительно»	2	3,8±2,6	2	4,9±3,4	0	0,0±0,0	1	2,4±2,4

Примечания:

\* - различие достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

\*\*\* - различие достоверно ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе воздействия

<sup>00</sup> - различие достоверно ( $p < 0,01$ ) в сравнении с показателем до лечения в группе сравнения

Как свидетельствуют данные Таблицы 9.8, в обеих группах достоверно увеличилось в сравнении с исходными данными количество подростков, давших оценку «отлично» своему качеству жизни: 34 ( $64,2 \pm 6,6\%$ ,  $p < 0,01$ ) подростка, получивших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид, и 21 ( $51,2 \pm 7,8\%$ ,  $p < 0,05$ ) подросток без него. Вместе с тем в обеих группах достоверно уменьшилось количество подростков, отметивших своё качество жизни оценкой «удовлетворительно». Через 1 месяц после 21-дневного курса лечения результаты оценки КЖ детей с НРС по специальному опроснику свидетельствовали о достоверно более высоких показателях в группе воздействия, чем в группе сравнения (Рисунок 9.3). Как видно из Рисунка 9.3, у 84,9% детей с функциональными НРС, получивших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты

гидрохлорид, КЖ было «хорошее» и «отличное», что достоверно не отличалось от показателей подростков группы сравнения (73,2%,  $p > 0,05$ ). Умеренное снижение КЖ («удовлетворительное») документировано у 15,1% подростков, принимавших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид в дополнении к комплексному лечению, и 26,8% подростков группы сравнения ( $p > 0,01$ ).

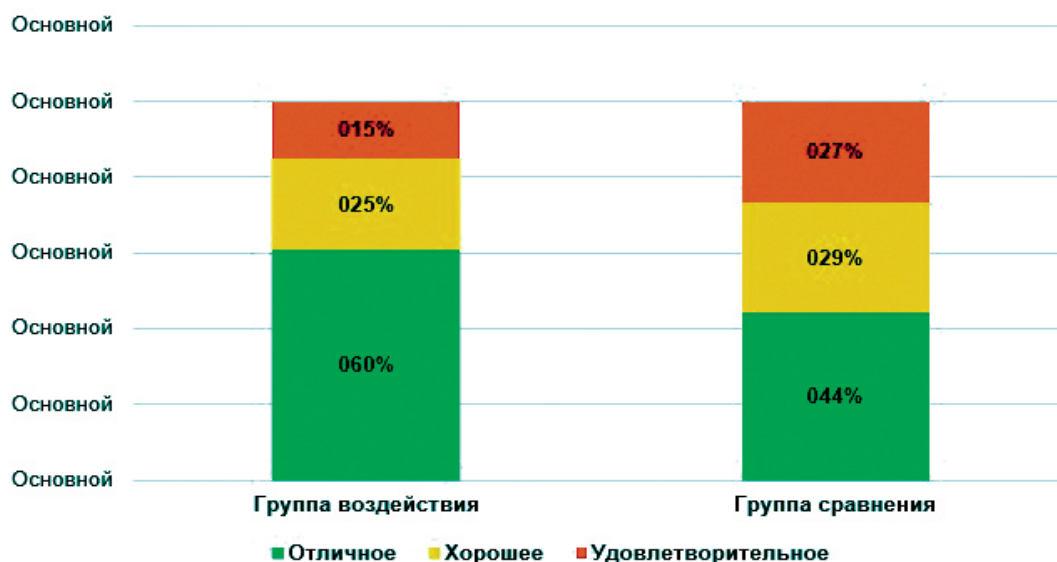


Рис.9.3. Результаты субъективной оценки КЖ детей с НРС группы воздействия и группы сравнения через 1 месяц после окончания лечения

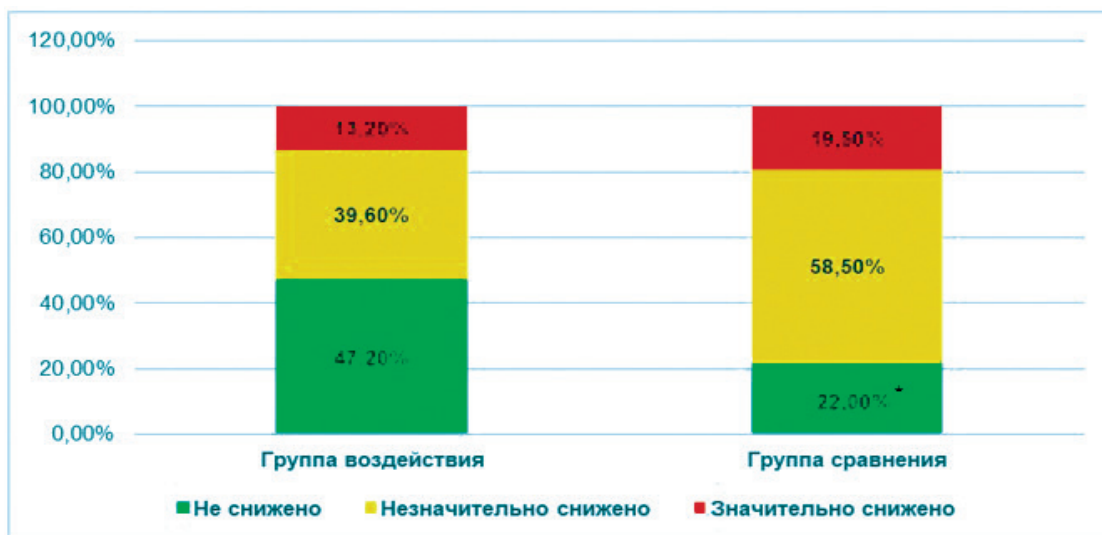


Рис.9.4. Результаты комплексной оценки КЖ подростков с функциональными НРС группы воздействия и группы сравнения через 1 месяц после окончания лечения

Результаты исследования свидетельствовали о том, что показатели комплексной оценки КЖ через 1 месяц после 21-дневного курса лечения

были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у подростков, комплекс лечения которых был дополнен  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлоридом, что отражено на Рисунке 9.4. Так, отсутствие снижения КЖ имели 47,2% подростков группы воздействия, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (22,0%,  $p < 0,01$ ). Таким образом, улучшение показателей КЖ было обусловлено улучшением самочувствия в виде исчезновения или уменьшения жалоб, степени выраженности симптомов НРС у 34 ( $64,2 \pm 6,6\%$ ) подростков, получивших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид, и 17 ( $41,5 \pm 7,7\%$ ) подростков, которым было проведено комплексное лечение ( $p < 0,05$ ); нормализацией баланса вегетативной нервной системы ( $77,4 \pm 5,7\%$  и  $48,8 \pm 7,8\%$  подростков соответственно,  $p < 0,05$ ); улучшением психоэмоционального состояния в виде снижения уровня тревожности и нормализации сна ( $73,6 \pm 6,1\%$  и  $46,3 \pm 7,8\%$  подростков соответственно). Полученные результаты подтверждают вегетостабилизирующий и умеренный транквилизирующий эффект  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида. Проводимое комплексное лечение оказало положительный эффект на показатели КЖ подростков с функциональными НРС обеих групп с большей степенью выраженности у подростков, получивших  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид. В ходе проведенного исследования  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид подтвердила свое вегетостабилизирующее действие (нормализация баланса вегетативной нервной системы у  $77,4 \pm 5,7\%$  подростков) и умеренный транквилизирующий эффект (снижение уровня тревожности, депрессии, стрессового состояния) у  $73,6 \pm 6,1\%$  подростков. Вышеуказанное обосновывает целесообразность включения  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорида в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у подростков с функциональными нарушениями ССС. Осуществление комплексной программы коррекции сопровождалось исчезновением аритмии или уменьшением выраженности аритмического синдрома у 96% подростков группы воздействия и 85% подростков группы сравнения. Улучшение КЖ наблюдалось у 94% подростков группы воздействия, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения. К концу указанного периода отсутствие патологических изменений психоэмоционального статуса констатировано у всех подростков, получавших в комплексе реабилитационных мероприятий  $\gamma$ -амино- $\beta$ -фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут). Изменения вегетативного статуса статистически значимо реже наблюдались у подростков группы воздействия, чем в группе сравнения. Таким образом, своевременное выявление стресса у ребенка поможет

---

предупредить кардиальные проблемы в будущем и развитие фатальных аритмий. Все средства для наркоза оказывают влияние на функции сердечно-сосудистой системы. У пациентов с уже нарушенными функциями сердечно-сосудистой системы большое значение для проведения наркоза имеет точное знание гемодинамики и механизма действия применяемых препаратов. Вместе с тем операции у больных, страдающих нарушениями сердечно-сосудистой системы, сопровождаются высоким риском периоперационных осложнений, обусловленных стернотомией, сердечной недостаточностью, кровотечением, гемодинамической нестабильностью, послеоперационной дыхательной недостаточностью и другими факторами. Механизм подобных осложнений во многом обусловлен периоперационным стрессом. Так, на фоне повреждения тканей, ишемии-реперфузии и гипоксемии запускается системный воспалительный ответ, который заключается в перестройке метаболизма, развитии инсулинорезистентности и появлении в крови провоспалительных сигнальных молекул. Помимо защитной реакции, такой ответ может носить и негативный характер, приводящий к дополнительному повреждению органов и тканей во время и после оперативного вмешательства. Мы предлагаем включить оценку психоэмоционального статуса, вегетативного статуса и качества жизни у детей при подготовке к плановым операциям для прогнозирования возникновения возможных осложнений и предупреждения их. При выявлении стресса у детей в предоперационном периоде рационально перенести операцию на 21 день и провести комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, что значительно улучшит состояние ребенка и снизит возможность возникновения осложнений в течении операции и в послеоперационном периоде. Оценку можно проводить одинаково эффективно двумя способами: комплексное обследование с использованием инструментальных, лабораторных методов исследования и методом достаточно простого, понятного для ребенка и быстрого в оценке результатов анкетирования с помощью опросников ситуативной и личностной тревожности и экспресс-диагностики неврозов. Все это поможет своевременно выявить стресс у ребенка, а как следствие, его негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, назначить разработанную нами программу лечебно-реабилитационной коррекции и получить эффект в скорейшем времени. Своевременное выявление и лечение кардиальной патологии перед плановой операцией позволит снизить риски при анестезии и проведении оперативного доступа, а также в послеоперационный период.



## Цитированная литература

1. Колесникова Н.А. Характер психовегетативных изменений и их лечебно-реабилитационная коррекция у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы: Дис. канд. мед. наук 15.06.22 / Донецк, 2022. - 135 с.
2. Колесникова Н.А. Характер психовегетативных изменений и их лечебно-реабилитационная коррекция у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы: автореф. дис. канд. мед. наук 15.06.22 / Донецк, 2022. - 122 с.
3. Колесникова Н.А. Характер психовегетативных изменений и их лечебно-реабилитационная коррекция у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы: Дис. канд. мед. наук 15.06.22 / Донецк, 2022. - 135 с.
4. Колесникова Н.А. Характер психовегетативных изменений и их лечебно-реабилитационная коррекция у подростков с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы: автореф. дис. канд. мед. наук 15.06.22 / Донецк, 2022. - 122 с.
5. Адаптационная анестезиология и реаниматология [Текст]: монография / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, Г. А. Городник, Т. А. Мустафин; под редакцией Г. А. Игнатенко, О. А. Ремизова; ФГБОУ ВО «Северо-осетинская государственная академия» РФ, ГОУ ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО». – Донецк, 2020. – 398 с.
6. Артыкова, Т. К. Адаптационные возможности кардиореспираторной системы у детей с вегетососудистой дистонией [Текст] / Т. К. Артыкова, К. И. Исмаилов // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4. – С. 136–140.
7. Астенические расстройства у детей и их дифференцированная терапия [Текст] / Л. С. Чутко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 99–103.
8. Белоконь Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей [Текст] : руководство для врачей в 2-х томах / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – 918 с.
9. Вегетативные расстройства : Клиника, диагностика, лечение [Текст] / А. М. Вейн [и др.] ; под ред. А. М. Вейна. – Москва : МИА, 2000. – 749 с.
10. Григорьев К. И. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков [Текст] / К. И. Григорьев, Е. Л. Поважная, А. Л. Соловьева // Мед. сестра. – 2013. – № 7. – С. 28–32.
11. Каладзе Н. Н. Состояние стресс-реализующей системы у детей

---

с артериальной гипертензией [Текст] / Н. Н. Каладзе, И. Б. Зюкова // Современная педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 147–150.

12. Коломиец О. И. Вариабельность ритма сердца при адаптации к физическим нагрузкам различной направленности [Текст] / О. И. Коломиец, Е. В. Быков // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2014. – № 12 (118). – С. 98–103.

13. Нагорная Н. В. Симпатико-вагальный баланс у детей с вегетососудистой дисфункцией и возможность его коррекции [Текст] / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая, Е. В. Бордюгова // Современная педиатрия. – 2013. – № 5. – С. 140.

14. Потехина Е. С. Вегетососудистая дистония. Анализ заболеваемости детского населения [Текст] / Е. С. Потехина, Е. В. Михайлюк // Молодежный научный вестник. – 2016. – № 12. – С. 163–166.

15. Состояние вегетативного статуса у детей с синдромом вегетативной дистонии [Текст] / В. А. Шашель [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 166.

16. Усенко Н. А. Оценка толерантности к физической нагрузке у школьников с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н. А. Усенко, Н. А. Колесникова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины : сборник материалов 83-го международного медицинского конгресса молодых ученых. – Донецк, 2021. – С. 159–160.

17. Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня [Текст] / А. Б. Смулевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 67–73



## ГЛАВА X

### «Я ТРЕПЕЩУ, ЧЕГО-ТО ОЖИДАЯ..»: БЕЗОПИОИДНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

---

*Алексеевко А.А.*

<b>10.1. Адаптационный синдром в амбулаторной анестезиологии</b>	<b>с.399</b>
<b>10.2. Адьюванты для премедикации в амбулаторной практике</b>	<b>с.401</b>
<b>10.3. Трехмерное и аудиовизуальное отвлечение</b>	<b>с.403</b>
<b>10.4. Этапы проведения общей анестезии в хирургической стоматологии у взрослых и детей</b>	<b>с.406</b>
<b>10.5. Мультимодальная анестезия без опиоидов в хирургической стоматологии, имплантологии</b>	<b>с.408</b>



## 10.1. Адаптационный синдром в амбулаторной анестезиологии

«Человек есть система, как и всякая другая в природе, подчиняющаяся неизбежным и единым для всей природы законам, но... система высочайшей степени саморегулирующаяся, сама себя поддерживающая, восстанавливающая, направляющая и совершенствующая...»

И. П. Павлов

Во время первой стадии адаптационного синдрома происходит изменение артериального давления, частоты дыхательных движений, температуры тела, тонуса скелетных мышц, гиперсекреция слюнных и слезных желез, содержания глюкозы в крови, повышается проницаемость стенок капилляров, сгущается кровь, что сопровождается распадом белков и преобладанием катаболических реакций. Именно первая стадия адаптационного синдрома должна интересовать врача-анестезиолога, работающего в амбулаторных условиях, для профилактики каких либо патологических изменений, связанных со стрессом посещения медицинского учреждения для проведения диагностических или лечебных манипуляций. Предоперационная тревога и боязнь общей анестезии является одной из наиболее важных проблем для пациентов, которым предстоит лечение под седацией или общей анестезией. Особенно это касается детей. Согласно социологическим исследованиям посещение больницы для большинства людей является колоссальной стрессовой ситуацией. Например, боязнь стоматологов в разной степени испытывает более 30% населения планеты, то есть каждый третий житель. Дентофобия (называемая также стоматофобия, одонтофобия) – панический интенсивный, непреодолимый страх, объектом которого является стоматологическое лечение. Люди, страдающие дентофобией, предпочитают переносить мучительную зубную боль, занимаясь самолечением и принимая сильные обезболивающие препараты, и обращаются в стоматологическую клинику лишь в крайне тяжелых случаях. Однозначная причина возникновения страха стоматолога до сих пор не определена, однако изучено, что при тревожном расстройстве происходят изменения в работе ЦНС: производство и обмен серотонина и норадреналина. Помимо вышеописанных причин возникновению дентофобии способствуют:

- некоторые психические отклонения,
- низкий болевой порог у человека,
- особенности зубной боли, для которой характерна острота и сила,
- негативные описания стоматологического лечения в средствах

массовой информации,

- перенос на стоматологическое направление имеющегося негативного опыта лечения у иных медицинских работников,
- возникновение чувства беспомощности, осознание невозможности контролировать процесс.

Нами было проведено исследование, при котором выявили существующие фобии для улучшения коммуникации, как с родителями, так и с детьми, которые проходили стоматологическое лечение в условиях общей анестезии и определили выбор метода анестезии исходя из существующей проблемы дентофобии и обратной связи с родителями с помощью анкетирования. Общение с родителями детей, у которых планировалось лечение зубов под внутривенной анестезией пропофолом, проводилось непосредственно перед процедурой лечения. Анкеты предлагали заполнить администраторы клиники (Рисунок 10.1, рис.10.2). В анкете родителям предлагали отметить, что их беспокоит (чего они боятся) перед лечением зубов у ребенка:

1. риск аллергической реакции;
2. боязнь ребенка уколов;
3. боязнь ребенка лечения (бор машины);
4. страх, что ребенок не проснется после лечения;
5. страх, что ребенок проснется во время лечения;
6. страх, что ребенок будет чувствовать боль во время лечения;
7. профессионализм стоматолога;
8. профессионализм анестезиолога;
9. страх, что ребенок будет чувствовать боль после проведенного лечения;
10. страх, что у ребенка будет тошнота, рвота после проведенного лечения
11. образование родителей

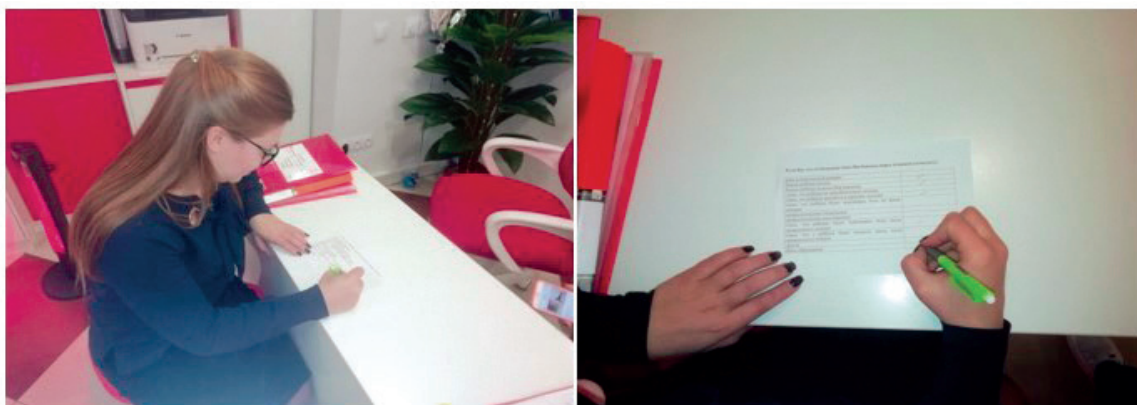


Рис. 10.1, 10.2. Мама девочки 5 лет заполняет анкету перед лечением зубов своего ребенка под общей анестезией.

и бор машины). Во время данного исследования было выяснено, что предоперационная боязнь уколов и непосредственно самого стоматологического лечения (бор машины) встречалась так же часто (боязнь ребенка уколов - 59,61%, боязнь ребенка лечения (бор машины) - 55,77%), как и послеоперационные проблемы, связанные с тошнотой, рвотой (57,69%) и болью после проведенного лечения (56,73%). Желание получить информацию было значительно выше у родителей, обеспокоенных болью после стоматологического лечения ребенка, чем у родителей, у которых не было этого беспокойства. Можно отметить, что родители, которые были более информированные с помощью интернета по поводу проведения седации, отмечали значительно меньшее количество фобий.

Таблица 10.1

## Шкала тревожности Берна

7-10	Сильная паническая атака	Все симптомы шестого уровня усилены, страх сойти с ума, ужас, желание бежать
6	Умеренная паническая атака	Сильное сердцебиение, дыхание затруднено, паника от ощущения потери контроля
5	Паника в начальной стадии	Головокружение, страх утратить контроль над собой, боли колющего характера в сердце
4	Явная тревожность	Ощущение дискомфорта, сомнения в том, что удастся сохранить контроль над собой
3	Умеренная тревожность	Тахикардия, тахипное, потение ладоней
2	Легкая тревожность	Нервозность, напряжение мышц

После проведенного исследования нами было определено, что зная процент пациентов с беспокойством и тревожностью родителей (Таблица. 10.1), у которых дети готовятся к проведению стоматологического лечения под седацией, можно значительно улучшить уровень коммуникации не только родителей и анестезиолога, но так же, и между ребенком и анестезиологом. 15 (14,42%) пациентов отметили в анкете 8 и более пунктов, что говорило о выраженном беспокойстве по шкале тревожности Берна более «4» у ребенка. У данных пациентов премедикация была дополнена сиропом мидазолама, что в свою очередь значительно улучшило как индукцию так и проведение анестезиологического обеспечения при лечении ребенка в стоматологии.

## 10.2. Адюванты для премедикации в амбулаторной практике

Операция – это стресс для организма, как физический, так и психоэмоциональный. Чтобы уменьшить негативное воздействие хирургического вмешательства, в том числе и в амбулаторных условиях, проводят премедикацию – медикаментозную подготовку к общей анестезии.

Премедикацию необходимо унифицировать для всех пациентов. Несмотря на то, что атропин в данный момент выведен из списка «стандартной» премедикации, имеются некоторые особенности: инструментальное раздражение рефлексогенных зон, а в стоматологии необходимо избегать выраженной саливации и возможной брадикардии. В премедикацию необходимо назначать внутривенное введение атропина 0,1% - 0,01-0,02 мг/кг. Довольно значимой проблемой в амбулаторных условиях, особенно в «частных клиниках» является отсутствие возможности применения препаратов списка «А» (наркотические анальгетики, бензодиазепиновые транквилизаторы и др.). Стремление исключить применение опиоидов и побочных реакций от опиоидов привело к разработке и внедрению мультимодальной анестезии без опиоидов.

**Инфузия лидокаина** - это основной компонент в «безопиоидной анестезии». Обезболивающий эффект лидокаина связан с его действием как на периферическую, так и на центральную нервную систему. Для поддержания постоянной концентрации в плазме мы предлагаем вводить следующую дозу: внутривенное введение болюса 1,5 мг / кг лидокаина (максимально – 100 мг), последующая непрерывная инфузия в первый час 1,5 мг / кг/ч; 1 мг / кг в течение второго часа; 0,7 мг / кг в течение следующих часов во время операции.

Для пожилых пациентов начальная нагрузочная доза применяется такая же, как и для более молодых пациентов, но скорость непрерывной инфузии снижать на 35%. Нагрузочная доза лидокаина в популяции больных с ожирением рассчитывается на основе общей массы тела, но скорость непрерывной инфузии основывается на идеальной массе тела.

Как уже было сказано, функциональная недостаточность коры надпочечников резко понижает резистентность организма. Введением глюкокортикоидов (дексаметазона) можно не только восстановить резистентность организма, но и оказать обезболивающее и опиоидсберегающее действие, уменьшить тошноту и рвоту. Доза введения в премедикацию – 0,2 мг/кг внутривенно. **Дексаметазон** необходимо применять как у взрослых, так и у детей.

Ещё одним перспективным применяемым адьювантом для лечения



боли является **магний**. Он значительно улучшает анальгезию. Магния сульфат действует как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, предотвращая деполяризацию и передачу болевых сигналов. При болюсном введении он действует как блокатор кальциевых каналов, тормозит высвобождение катехоламинов, снижает концентрацию адреналина и норадреналина в плазме. Достижимый эффект – снижение реакции сердечно-сосудистой системы на интубацию трахеи. Доза болюса составляет раствора MgSO<sub>4</sub> 25% - 10 мл внутривенно капельно на растворе глюкозы 5% - 200 мл. При его применении в первые сутки после операции уменьшается частота послеоперационной тошноты, рвоты и дрожи. Предоперационный период у пациентов обычно связан с наихудшими ощущениями, определяемые как тревога или стресс, вероятно, из-за незнакомой обстановки, страха боли и беспокойства об осложнениях. Высокий уровень стресса также может вызвать изменения показателей организма в связи с активацией симпатической нервной системы: повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений и подготовки организма к реагированию на воспринимаемые угрозы. Стресс можно контролировать с помощью седативных препаратов, но сами пациенты предпочитают **немедикаментозные методы**. В 2016 г. в клинике Милана (Италия) проходило исследование по проблеме предоперационной тревоги пациентов. Пациентам в условиях амбулаторного хирургического лечения под общей анестезией перед операцией проводили сеанс арфотерапии. Для этого в клинике была нанята медсестра-арфотерапевт. У пациентов, которым перед операцией был проведен сеанс арфотерапии, значительно снижался уровень стресса, и уменьшался послеоперационный период нахождения в клинике. Особенно высокий уровень предоперационного стресса у детей проходящих комплексное лечение зубов под общей анестезией. Основной проблемой индукции анестезии у детей является инъекция и катетеризация периферической вены. Медицинские процедуры, связанные с уколами - это то, что в какой-то момент должны пройти все маленькие дети. При физическом удержании ребенка это может привести к развитию фобии медицинских игл и будущих медицинских процедур.

### 10.3. Трехмерное и аудиовизуальное отвлечение

Было проведено исследование по определению **влияния трехмерного и аудиовизуального отвлечения ребенка** на установку внутривенного катетера с помощью очков виртуальной реальности и выяснить оптимальную дозировку индукции пропофола для проведения общей анестезии у детей в стоматологии.

Исследование проведено у 219 детей, в возрасте от 1,5 до 10 лет, проходящих комплексное лечение зубов под общей анестезией. По возрасту от 1,5 до 3 лет - 92 (42%) пациента, от 4 до 6 лет – 85 (39,3%) пациентов, от 7 до 10 лет – 41 (18,7%) пациент. Для налаживания психологического контакта с ребенком использовался способ немедикаментозного отвлечения внимания ребенка от катетеризации периферической вены. После орошения места пункции 10% раствором лидокаина ребенку предлагалось посмотреть мультфильм в очках виртуальной реальности, в то время как производилась внутривенная катетеризация и индукция пропофолом. Все дети были распределены на 2 группы: в первой группе (98 пациентов) проводилась пункция и катетеризация периферической вены после психологической подготовки ребенка, во второй группе (122 пациента) пункция и катетеризация вены производилась в то время как ребенок смотрел мультфильм в очках виртуальной реальности (Рисунок 10.3).



Рис. 10.3. Катетеризация периферической вены мальчику 5 лет, в то время как ребенок смотрит мультфильм в очках виртуальной реальности

Результаты исследования оценивались по Ричмондской шкале оценки ажитации и седации The Richmond Agitation Scale (RASS) ребенка на проводимую манипуляцию (табл. 10.2). Минимальная реакция, по баллам «+1», на внутривенную катетеризацию периферической вены в первой группе наблюдалась у 2 детей (2%), во второй группе – у 52 детей (42,6%). Умеренная реакция, по баллам «+2», в виде плача ребенка, наблюдалась в первой группе у 57 пациентов (58%), во второй группе – у 62 пациентов (50,8%). Агрессивная реакция, по баллам «+3», в виде выраженной физической активности и сопротивления ребенка, была в первой группе у 34 детей (35%), во второй группе – у 8 детей (6,6%). Особенно выраженная агрессивная реакция,

по баллам «+4», была у детей в первой группе у 5 детей (5%), когда ребенок видел внутривенный катетер. Индукционная доза пропофола в первой группе составляла 2,5 - 4 мг/кг, во второй группе – 2 – 3 мг/кг. Как видно из полученных результатов при использовании трехмерного и аудиовизуального отвлечения ребенка на установку

Таблица 10.2

## Ричмондская шкала оценки ажитации и седации детей

баллы	термин	описание
+4	Пациент агрессивен	Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического ущерба медицинскому персоналу
+3	Выраженная ажитация	Пациент агрессивен, удаляет катетеры, зонды, дренажи, трубки
+2	Ажитация	Частая нецеленаправленная двигательная активность, и/или десинхронизация с аппаратом ИВЛ
баллы	термин	описание
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда испуган, но неагрессивен, а двигательная активность не имеет деструктивной направленности
0	Спокойствие и внимательность	Бодрствует, спокоен, внимателен
-1	Сонливость	Не достаточно внимателен, пробуждается на оклик отсроченно: открывает глаза, фиксирует взор более 10 секунд
-2	Легкая седация	Пробудим на оклик (открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 секунд)
-3	Умеренная седация	Двигательная активность или открывание глаз в ответ на оклик без фиксации взора
-4	Глубокая седация	Нет реакции на оклик, но двигательная активность или открывание глаз на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители
-5	Отсутствие пробуждения	Нет реакции ни на оклик, ни на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители

внутривенного катетера с помощью очков виртуальной реальности значительно уменьшилось количество детей с выраженной

---

негативной реакцией по Ричмондской шкале оценки ажитации и седации детей «+3» и «+4» на 33,4 % во время катетеризации периферической вены. Так же было выяснено, что при таком способе немедикаментозного отвлечения ребенка во второй группе пациентов, индукционная доза пропофола была снижена на 15% по сравнению с первой группой.

**Использование 3D-видеоочков** для отвлечения внимания при катетеризации периферической вены у детей имело значительное дополнительное преимущество для психологического состояния как детей так и родителей. Так же индукционная доза уменьшается на 15%, что значительно улучшает проведение анестезиологического пособия при лечении ребенка в стоматологии.

#### **10.4. Этапы проведения общей анестезии в хирургической стоматологии у взрослых и детей**

Обезболивание при проведении общей анестезии в амбулаторной анестезиологии как у детей так и у взрослых пациентов выполняется преимущественно регионарными методами обезболивания или местной и проводниковой анестезией в полном объеме. Наиболее частое амбулаторное лечение в условиях общей анестезии проводится в стоматологии. Поэтому разберем этапы проведения общей анестезии в хирургической стоматологии у взрослых и детей.

Объем интраоперационного мониторинга во время исследования является стандартным и должен включать:

1. Электрокардиографию с подсчетом ЧСС.
2. Пульсовую оксиметрию.
3. Измерение АД неинвазивным методом.
4. Термометрию.
5. Капнографию с определением содержания CO<sub>2</sub> в конце выдоха (PetCO<sub>2</sub>).
6. ЧДД.

При возможности проведения вспомогательной вентиляции легких рекомендован расширенный мониторинг:

1. BIS – индекс
2. Показатели дыхания (режим вентиляции, дыхательный объем, минутная вентиляция, скорость и количество потока, пиковое давление на вдохе, ПДКВ, триггер (характеристика, чувствительность), процентное содержание ингаляционных анестетиков во вдыхаемом и выдыхаемом объеме, МАК анестетика)

У детей довольно часто применяется **поверхностная (аппликационная)**

**анестезия**, которая осуществлялась путём распыления, орошения или смазывания слизистой оболочки аппликационным анестетиком лидокаином 10%. Основным достоинством является безболезненность выполнения (не проводится инъекция). Однако, эффективна только для обезболивания мягких тканей. Чувствительность зубов не снижает вовсе. Поэтому применение лишь поверхностной анестезии при лечении даже небольших кариозных полостей неоправданно и она применялась крайне редко. Для удаления подвижных молочных зубов у детей иногда бывает достаточно поверхностной анестезии, но если корни рассосались ещё не полностью, то такого обезболивания недостаточно – необходима инфильтрационная анестезия. Инфильтрационная анестезия проводится путём инъекции раствора убистезина 4% с содержанием адреналина 1:100000 в то место, чувствительность которого требуется уменьшить. Раствор от точки укола распространяется в близлежащие ткани (в том числе и зубные нервы), выключая на время болевые и прочие ощущения. При лечении зубов инфильтрационную анестезию делают в проекцию верхушек (там, где нервы входят в каналы зуба). Самый безопасный способ из всех инъекционных. При обезболивании однокоренных зубов (резцы и клыки) достаточно было одного укола с щёчной стороны. Многокорневые зубы (моляры и некоторые премоляры) требовали инъекций с двух сторон: щёчной (губной, вестибулярной) и нёбной (язычной на нижней челюсти). При периостите, абсцессе и других острых воспалительных процессах в мягких тканях эффективность инфильтрационного обезболивания снижалась, а болезненность укола – увеличивалась. В таких ситуациях и при более травматичных оперативных вмешательствах проводилась проводниковая анестезия. Проводниковая анестезия проводилась раствором убистезина 4% с содержанием адреналина 1:100000 способом блокирования чувствительности нервного ствола целиком путём введения анестетика к месту его выхода из челюсти на поверхность. При этом производится лечение сразу нескольких зубов одновременно. Делали следующие подвиды проводниковой анестезии: мандибулярная и торусальная (обезболивались нижние зубы на одной стороне), ментальная (нижние премоляры, клыки и частично резцы), нёбная (верхние зубы с нёбной стороны), резцовая (верхние резцы и клыки с нёбной стороны), туберальная (верхние моляры с щёчной стороны), инфраорбитальная (верхние премоляры и клыки с губной стороны). При установке внутрискуловых имплантатов местная инфильтрационная анестезия проводится чрезкожным доступом. При необходимости выполняли все виды анестезии повторно. При недостаточной глубине анестезии целесообразно использование агонистов-антагонистов или частичных агонистов опиоидных рецепторов.

---

Индукционная доза пропофола составляет 1,5 – 2 мг/кг без интубации трахеи, при назотрахеальной интубации трахеи – 2-2,5 мг/кг, а у детей 2 – 3 мг/кг.

### **10.5. Мультиmodalная анестезия без опиоидов в хирургической стоматологии, имплантологии**

Внедрение мультиmodalной анестезии без опиоидов в схему проведения анестезии в хирургической стоматологии, имплантологии эффективно отразилось на обезболивании пациента. Однако недостаточно для проведения интубации трахеи. Существуют различные методы местной анестезии, способствующие угнетению болевых ощущений для установки эндотрахеальной трубки. Поверхностная анестезия таблетками. За 30 мин до операции больному можно дать под язык таблетки аметокаина (60 мг), что приводит к обезболиванию слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Альтернативой таблеткам является полоскание лидокаином или введение лидокаина с помощью небулайзера. Поверхностная анестезия слизистой оболочки носа может быть выполнена путем тампонады носа полоской марли, смоченной в растворе местного анестетика. Наиболее часто применяется лидокаин с вазоконстриктором мезатонумом. Эффективно использование спрея с лидокаином; при этом его постепенно продвигают в дыхательные пути. Этот метод особенно целесообразен при волоконно-оптической интубации больного в сознании, когда раствор анестетика может впрыскиваться в просвет трахеи по одному из каналов фиброскопа. Необходима особая осторожность, чтобы не ввести токсическую дозу препаратов, так как они быстро адсорбируются в системный кровоток через богатую сосудами слизистую оболочку. Существует способ местной анестезии специализированным шприцом, который имеет изогнутый аппликатор и используется для введения местного анестетика в глотку. В позиции, когда больной сидит, а язык удерживается врачом с помощью тампона, местный анестетик свободно подается через глотку на голосовые связки. Однако самым эффективным способом местной анестезии для интубации трахеи является крикотиреоидная анестезия. Пациент находится лежа на спине, шея в нейтральной позиции. Техника крикотиреоидной анестезии:

1. После обработки антисептическим раствором, отграничивается кожа передней поверхности шеи стерильными салфетками.
2. Определяется крикотиреоидная связка ниже щитовидного хряща по средней линии шеи. (Рисунок 10.4)

3. Производится местная инфильтрационная анестезия лидокаином 2% кожи в области перстневидно-щитовидной связки.

4. Пункцируется внутримышечной иглой, установленной на шприц ёмкостью 5 мл, перстневидно-щитовидная связка по средней линии,

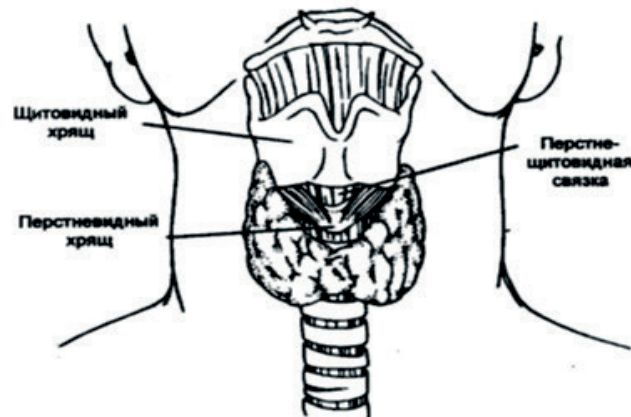


Рис. 10.4. Расположение перстне-щитовидной связки

направляя иглу под углом  $45^\circ$  к поверхности кожи (Рисунок 10.5).

5. Осторожно продвигается игла, подтягивая к себе поршень шприца. Когда начнет аспирироваться воздух, продвижение прекращается, что подтверждает положение иглы в просвете трахеи.

6. После идентификации иглы в трахеи болюсно вводится 4 мл раствора лидокаина 2% (Рисунок 10.6).

7. Это вызывает кашель, так как лидокаин раздражает трахею, и приводит к местному обезболиванию орошением голосовых связок и надгортанной области при распространении анестетика.

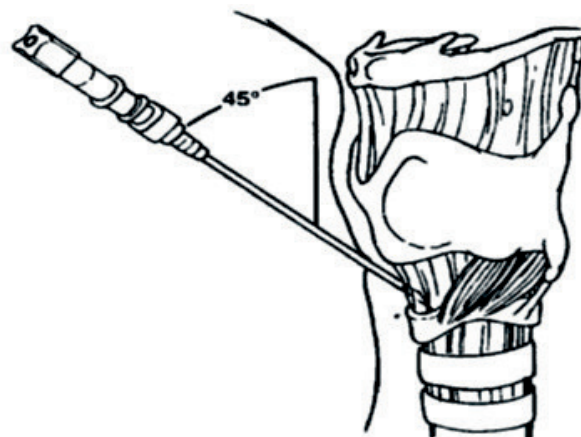


Рис. 10.5. Техника пункции крикотиреоидной связки

Возможные осложнения и их устранение. Кровотечение, которое обычно поверхностное и останавливается самостоятельно пальцевым нажатием.

Повреждение пищевода, которое может возникать при повреждении иглой задней стенки трахеи. Для профилактики повреждения пищевода необходимо прекращать продвижение иглы, как только через неё начнет поступать воздух.

Применение крикотиреоидной анестезии в хирургической стоматологии, имплантологии имеет ряд преимуществ:

1. Улучшение обзора (открытие голосовой щели) при интубации трахеи.
2. Отсутствие рефлекторных реакций на введение эндотрахеальной трубки.
3. Уменьшение индукционной дозы пропофола на  $12,45 \pm 2,37\%$ .
4. Снижение жалоб на послеоперационный кашель, боль при глотании.

Объём интраоперационной инфузии у взрослых пациентов рассчитывается в дозе 2 мл/кг/ч, у детей 4 мл/кг/ч.

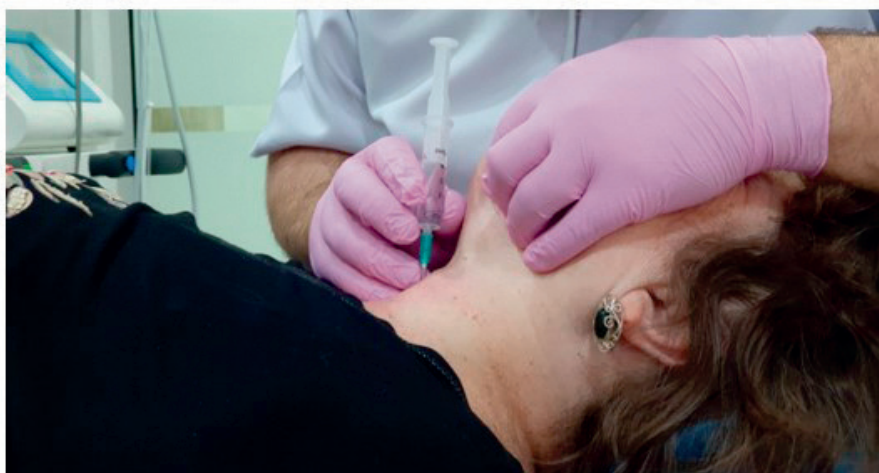


Рис. 10.6. Введение лидокаина в трахею

После введения индукционной дозы пропофола необходимо обязательно производить протекцию дыхательных путей: установка эвакуационной системы Isolite, ларингеальной маски или назотрахеальная интубация. Перед тем как установить эндотрахеальную трубку носовые ходы, глотка, гортань и голосовые связки орошаются раствором лидокаина 10%.

Поддержание анестезии пропофолом проводится по формуле «10-8-6». После индукции дозировка составляет 10-12 мг/кг/ч на протяжении 10 минут, затем 8 минут – 8 мг/кг/ч, вся последующая анестезия – 5-6 мг/кг/ч.

При проведении анестезии на основе севофлюрана (изофлюрана) перед индукцией производится анестезия лидокаином 10% орошением. После преоксигенации 100% кислородом производится назотрахеальная интубация трахеи и подключение пациента к наркозно-дыхательному



аппарату.

Релаксанты на интубацию и во время анестезии не применяются. Насыщение дыхательного контура анестетиком производится с потоком кислорода 4 л/мин и севофлюрана 4 об.% на протяжении 4–8 минут. После насыщения контура поддержание анестезии с потоком кислорода 1 – 1,5 литра с содержанием севофлюрана 2-3 об%. Вентиляция проводится в режиме Pressure Support Ventilation с ограничением по объёму или по давлению. Чувствительность триггера устанавливалась по потоку от 2 до 4 л/мин для взрослых и 0,4-0,6 л/мин для детей. Дыхательный объём – 6–8 мл/кг. Скорость потока 25–35 л/мин. Максимальное давление вдоха - 18 см. вод. ст.. Минутная вентиляция лёгких оптимизировалась по формуле 100 мл/кг должного веса пациента, у пациентов с ожирением - +15%. После прекращения подачи севофлюрана или инфузии пропофола производится экстубация трахеи или извлечение ЛМ в состоянии медикаментозного сна, что имеет ряд преимуществ, в связи с отказом от применения миорелаксантов. Через 2-10 минут появлялись элементы сознания и двигательной активности. Пациент должен оставаться в клинике под наблюдением анестезиолога в течение необходимого для полного пробуждения и восстановления рефлексов времени (чаще всего около 1 часа). При продолжительной анестезии (более 3 часов) пациенты наблюдаются не менее 2 часов. Послеоперационный контроль должен включать в себя оценку общего состояния пациента, возможность установления вербального контакта, адекватности самостоятельного дыхания, стабильности гемодинамики, степени выраженности болевого синдрома, контроль кровотечения из лунок удаленных зубов, наличия психомоторного возбуждения, тошноты и рвоты.

После общения и разъяснения поведения в послеоперационном периоде, пациента можно отпускать домой. По договоренности через 1-2 ч и 24 ч после ухода пациента из клиники осуществляется контрольный телефонный звонок пациенту или родителям с целью уточнения его состояния.

Таким образом, можно утверждать, что одним из самых важных вопросов проведения общей анестезии в амбулаторных условиях является время пробуждения пациентов. Так что же лучше: севофлюран или пропофол? Этим вопросом задаются большинство анестезиологов. Меззетти, Д., Проперзи М. и Джорджини, К. в 2000г. провели исследование по восстановлению пациентов, которым проводили общую анестезию пропофолом и севофлюраном в условиях дневного стационара. На данный момент известно, что по сравнению с изофлураном поддерживающая

---

анестезия с помощью пропофола сокращает время пребывания в палате пробуждения и снижает частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). Эти преимущества очевидны в амбулаторной анестезиологии, и это широко используется во время таких относительно коротких хирургических вмешательств. В этих условиях пропофол часто дополняется низкими и средними дозами опиоидов для обезболивания. Однако после появления севофлурана стало возможным сочетать простоту титрования и предсказуемую кинетику ингаляционных анестетиков с быстрым временем восстановления. Севофлюран сам по себе может обеспечить все компоненты общей анестезии и может не требовать интраоперационного введения опиоидов. Данное исследование было проведено, чтобы установить, какая из этих двух схем приема препаратов обеспечивает лучшее и более быстрое восстановление при использовании в дневных плановых хирургических вмешательствах.

Амбулаторные пациенты, которым была назначена хирургия нижних отделов брюшной полости или отоларингология относились к классу ASA I или II, предполагаемая продолжительность операции составляла до 3 часов, а ожидаемая выписка была менее чем через 24 часа после анестезии. Были исключены беременные или кормящие женщины, а также пациенты с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) или мышц в анамнезе, а также те, кто подвергался анестезии в предыдущие 7 дней. Протокол исследования был рассмотрен советом учреждения, и исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и международными рекомендациями по надлежащей клинической практике. После подписания информированного согласия в общей сложности было включено 60 пациентов, которые были распределены в одну из двух групп посредством случайной последовательности, содержащейся в индивидуально запечатанных конвертах, вскрытых за 2 часа до операции. Незадолго до анестезии вводили базовые визуальные аналоговые шкалы для координации, возбуждения, тошноты и боли. Премедикация была стандартизирована: фентанил 1 мкг/кг и атропин 0,01 мг/кг внутримышечно за 1 ч до операции. .

Индукция проводилась пропофолом 2,0 мг/кг, релаксация - векуроний 0,1 мг/кг у всех пациентов. Болюсное введение фентанила в дозе 5 мкг/кг добавлено для пациентов в группе пропофола, чтобы обеспечить обезболивание и минимизировать гемодинамические реакции на интубацию. Сразу после индукции вводили все анестетики, а через 5 мин проводили интубацию. Анестезия у тех пациентов, которым вводили севофлюран, была достигнута концентрацией анестетика в конце выдоха до 3 об.%, дополненной 70% N<sub>2</sub>O. Другая группа получала непрерывную инфузию пропофола и 70% N<sub>2</sub>O. Инфузию пропофола

устанавливали на 200 мкг кг/мин в течение первых 20 мин, 150 мкг кг/мин в течение следующих 20 мин и 100 мкг кг/мин впоследствии. Коррекция введения анестетика, по мнению анестезиолога, могла быть произведена в обеих группах, если систолическое артериальное давление или частота сердечных сокращений превышали  $\pm 20\%$  исходного уровня. Во время поддерживающей терапии болюсное введение не более 3 мкг/кг/ч фентанила разрешалось в обеих группах при наличии клинических показаний. Мониторинг: ЭКГ, насыщение артериальной крови O<sub>2</sub>, концентрации анестетиков, CO<sub>2</sub> в конце выдоха и артериальное давление. Когда накладывали последний шовный материал, подачу N<sub>2</sub>O и анестетика резко прекращали и вводили O<sub>2</sub> со скоростью потока 6 л/мин. В течение следующих 2 часов анестезиолог, не знающий исследуемого препарата, внимательно наблюдал за пациентами и вводил кеторолак внутривенно, если это было клинически показано. Регистрировали время до экстубации, пробуждения (открытие глаз по команде), реакцию на команду (сжатие руки по команде), ориентацию (указание имени, даты рождения, возраста) и первый послеоперационный анальгетик. Шкала объективного болевого дискомфорта (OPDS) проводилась каждые 10 минут для количественной оценки дистресса пациента по шкале от 0 до 10, где 0 был лучшим баллом. Модифицированная оценка Aldrete (шкала демонстрирует готовность пациента к переводу в палату после анестезиологического обеспечения) использовалась для оценки послеоперационного восстановления: пациенты оценивались каждые 10 минут по шкале 0-2 для двигательной активности, дыхания, кровообращения, сознания и цвета кожи. Пациентов выписывали из зоны восстановления, когда они имели оценку по шкале Aldrete не менее 8, были в сознании и ориентированы, а жизненные показатели оставались стабильными в течение 30 минут; были выписаны домой, когда они могли ходить, удерживать жидкость в ротовой полости и имели в лучшем случае умеренную тошноту и боль, контролируемую пероральными препаратами. Через 24 часа после анестезии заполняли анкету с вопросами о наличии тошноты, лихорадки, кашля и сонливости; были ли у пациента какие-либо воспоминания о периоде операции; и если пациент хотел бы иметь такой же анестетик в случае будущей операции. Нежелательные явления, возникающие в течение периода исследования, были отмечены и классифицированы по интенсивности и причинно-следственной связи с исследуемыми препаратами. Процедура анестезии считалась клинической успешной, если не возникало нежелательных явлений (ларингоспазм, бронхоспазм, возбуждение и т. д.) во время индукции или пробуждения, а также не наблюдались нежелательные явления, возможно связанные с исследуемым препаратом, в течение поддерживающего периода.

Для проведения статистического анализа использовался однофакторный ANOVA для сравнения непрерывных переменных между двумя группами, в то время как точный критерий Фишера использовался для дихотомических категориальных переменных, а критерий Кохрена-Мантеля-Гензеля использовался для категориальных переменных с более чем двумя значениями. Значения вероятности  $<0,05$  считались значимыми. Две группы состояли из 30 пациентов в каждой, и все пациенты завершили исследование. Существенных различий в демографических характеристиках между двумя группами не было. Средний возраст составил 32,8 года (от 18 до 57 лет) в группе севофлурана и 32,2 года (от 19 до 59 лет) в группе пропофола. Семнадцать пациентов в группе севофлурана и 10 в группе пропофола имели класс II по ASA. Наиболее частым диагнозом было искривление носовой перегородки (21/60 пациентов), за которым следовала паховая грыжа (15/60 пациентов). Продолжительность общей анестезии была одинаковой в двух группах (в среднем 62,5 против 69,5 мин, диапазон 23-150). 58% процедур были продолжительностью менее 1 часа, а 93% - менее 2 часов. Значимых различий в использовании закиси азота или любых других препаратов, кроме исследуемых препаратов, в течение всего периода исследования не обнаружено: только трем пациентам (двум в группе пропофола и одному в группе севофлурана) потребовалось однократное дополнительное болюсное введение 1-3 мкг/кг фентанила во время поддерживающей анестезии, а еще одному пациенту потребовалось временное снижение вдыхаемой фракции севофлурана из-за интраоперационной гипотензии. Во время пробуждения 15 пациентов в группе пропофола и 16 в группе севофлурана получали кеторолак для обезболивания, а один пациент в группе пропофола получал ондансетрон от рвоты. В группе севофлурана время до пробуждения было короче, хотя различия не были значительными. В частности, время до выписки из послеоперационной палаты и время до выписки из больницы существенно не различались в двух группах. За исключением выписки из послеоперационной палаты, способности ходить и выписки домой, время в группе севофлурана было значительно более предсказуемым. Показатели клинического успеха составили 27/30 (90%) в группе севофлурана и 24/30 (80%) в группе пропофола: разница незначительна. У одного пациента в группе пропофола было серьезное кровотечение во время операции, которое привело к тяжелой послеоперационной анемии: этот неблагоприятный опыт был расценен как не связанный с исследуемыми препаратами. Существовала значительная разница между двумя группами в профиле восстановления, оцененном по модифицированной шкале

Aldrete. Все пациенты имели оценку  $\geq 8$  через 40 минут после анестезии, но через 20 минут этот показатель был достигнут у 30/30 пациентов в группе севофлурана и у 21/30 (70%) в группе пропофола (критерий Кокрана-Мантеля-Генцеля). во всех временных точках:  $P < 0,01$ . Вероятность достижения балла  $\geq 8$  в течение первых 40 минут была неизменно выше у пациентов, получавших севофлуран. У двух пациентов в группе пропофола была умеренная ПОТР. При опросе через 24 часа после анестезии ни один пациент не сообщил об интраоперационном воспоминании, и все пациенты, кроме одного из двух, сообщивших о тошноте и рвоте, снова выбрали бы тот же анестетик. Севофлуран и пропофол сравнивались в нескольких исследованиях с похожими, но не идентичными результатами. Эти два препарата имеют много общих свойств, которые делают их почти идеальными для амбулаторной анестезии: оба обеспечивают плавную индукцию, быструю настройку глубины анестезии во время поддерживающей фазы, быстрое появление и незначительные послеоперационные побочные эффекты. Протокол, который мы использовали в обеих группах, представляется адекватным типу выполняемой операции, о чем свидетельствует небольшое количество пациентов, нуждающихся в дополнительных интраоперационных болюсах фентанила. Мы обнаружили, что по сравнению с пропофолом/фентанилом севофлуран обеспечивает аналогичную простоту введения, значительно более быстрое пробуждение, такое же или лучшее время восстановления и полное восстановление когнитивных функций на 30 или более минут раньше. Вехи после анестезии обычно имеют более предсказуемый временной ход. Об обнаружении ускоренного пробуждения сообщало большинство исследователей, но не все авторы. Более того, его актуальность была поставлена под сомнение, поскольку экономия времени (около 5 минут в нашем исследовании) воспринималась как небольшая и не сопровождалась явно более коротким временем пробуждения. Тем не менее, почти все отчеты, включая этот, показывают общую тенденцию к более короткому времени после анестезии и более быстрой выписке после анестезии севофлураном, хотя последнее наблюдение часто не достигает значимости. Кроме того, мы показываем, что если критерием для выписки из послеоперационной палаты является модифицированный показатель Aldrete  $\geq 8$ , поддерживающая терапия севофлураном приводит к тому, что в первые 20 минут после анестезии выписывается на 36% больше пациентов. Это различие не отражено в наших результатах из-за дополнительного ограничения в дизайне исследования минимум 30 минут стабильных показателей жизнедеятельности перед выпиской. Учитывая короткую продолжительность анестезии, фентанил, вводимый

---

во время индукции, может немного увеличить время восстановления в группе пропофола. Также вероятно, что он обеспечил некоторое облегчение боли в ближайшем послеоперационном периоде, поскольку время от окончания анестезии до первого введения анальгетика значительно больше в группе пропофола. Однако визуальные аналоговые оценки боли существенно не отличаются, и этот более длительный интервал может быть частично связан с большей сонливостью пациентов.

В амбулаторной анестезиологии особое внимание уделяется контролю за состоянием пациента. Было даже высказано предположение, что профиль восстановления севофлурана может позволить значительной части пациентов перейти на «ускоренный путь» (например, миновать послеоперационную палату), что приведет к существенной экономии средств, в то время как результаты пропофола в этом отношении гораздо менее управляемы.

У наших пациентов восстановление после севофлурана, но не после пропофола, характеризовалось быстрым восстановлением когнитивной функции на исходном уровне или выше. В литературе существуют разногласия по этому поводу, так как некоторые подтвердили этот вывод, тогда как другие вообще не обнаружили никакой разницы между анестетиками. В этом и другом исследовании, субъективное ощущение спутанности сознания было значительно менее выраженным после приема севофлурана. Разногласия между отчетами о когнитивном восстановлении могут быть связаны с различиями в протоколах или разной продолжительностью операции. Быстрое восстановление когнитивных функций может быть важным компонентом общего самочувствия в послеоперационном периоде, и этот момент заслуживает дальнейшего изучения. Что касается других значимых показателей, различия в сонливости, энергии и неуклюжести подтверждают данные о более быстром восстановлении после севофлурана. В данном исследовании не было обнаружено существенной разницы в оценке тошноты, хотя об этом сообщалось ранее. Показатели тошноты даже не показали последовательной тенденции, поскольку они были выше через 60 и 90 минут в группе пропофола и ниже в другое время. Умеренная доза фентанила, назначенная группе пропофола, могла уравновесить противоречивые свойства пропофола, и это может объяснить, почему в этой группе были обнаружены два случая ПОТР. Вместо этого в группе севофлурана индукция пропофолом в сочетании с короткой продолжительностью процедуры могла способствовать более низкой частоте послеоперационной рвоты.

Между данными исследования и литературными данными

---

существует несоответствие относительно времени пробуждения, которое в этом исследовании заметно больше. Это различие связано с организационным недостатком, т. е. некоторые пациенты, не готовые к выписке вечером, оставались в больнице на ночь и не обследовались до следующего утра. Среднее время до выписки меньше подвержено влиянию этой проблемы и ведет себя более ожидаемо (245 мин для пропофола и 208 мин для севофлурана). U -критерий Манна-Уитни для этих времен не имеет достоверности ( $P = 0,096$ ). В заключение было установлено, что севофлуран обеспечивает превосходный профиль восстановления и быстрое восстановление когнитивной функции по сравнению с пропофолом в сочетании с фентанилом. Это преимущество в сочетании высокой удовлетворенностью пациентов делает его хорошей альтернативой комбинации пропофол-фентанил для амбулаторной хирургии. Данное исследование ответило на большое количество вопросов конкуренции севофлюрана и пропофола. Однако, по нашему мнению, выбор основного анестетика для проведения общей анестезии в амбулаторных условиях должен быть основан на профессиональных возможностях и способностях врача-анестезиолога.

---

### Цитированная литература

1. Алексеенко А.А. Выбор метода анестезии в хирургической стоматологии и имплантологии у взрослых и детей : Дис. канд. мед. наук 14.01.20/ Донецк, 2021.- 200 с.
2. Алексеенко А.А. Выбор метода анестезии в хирургической стоматологии и имплантологии у взрослых и детей : автореф. дис. канд. мед. наук 14.01.20/ Донецк, 2021.- 25 с.
3. Колесников А. Н., Алексеенко А. А.. Основные аспекты проведения анестезии в детской стоматологии. Университетская клиника, [s.l.], n. 2(35), p. 107-113, июнь 2020. Issn 1819-0464. Доступно на: <<http://journal.dnmu.ru/index.php/uc/article/view/520>>. Дата доступа: 14 май 2021 doi: [https://doi.org/10.26435/uc.v0i2\(35\).520](https://doi.org/10.26435/uc.v0i2(35).520).
4. Учебное пособие: А28 Детская анестезиология и интенсивная терапия, неотложные состояния в неонатологии - А-28[Текст]: учебное пособие / Колесников А.Н., Москаленко С.В., Анастасов А.Г., Осканова М.Ю., Алексеенко А.А. и др. – Магас, 2020– 1020 с.
5. Experiencing Support During Needle-Related Medical Procedures: A Hermeneutic Study With Young Children.. Karlsson K, Dalheim Englund AC, Enskär K,. 2016 Jul 11.
6. The VRIMM study: Virtual Reality for IMMunisation pain in young children-protocol for a randomised controlled trial.. Ellerton K, Tharmarajah H, Medres R, Brown L, 2020 Aug
7. Effects of Thermomechanical Stimulation during Vaccination on Anxiety, Pain, and Satisfaction in Pediatric Patients. Redfern RE, Chen JT, Sibrel.. 2017 Sep 28.
8. The effect of music versus nonmusic on behavioral signs of distress and self-report of pain in pediatric injection patients. Noguchi LK.J. 2006. Spring.
9. Xue FS, Yang GZ, Sun C. Topical anaesthesia for awake fiberoptic intubation. *Anaesthesia*. 2016;71(10):1240–1241. doi:10.1111/anae.2016.71.issue-10 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Asai T. Emergency cricothyrotomy: toward a safer and more reliable rescue method in “cannot intubate, cannot oxygenate” situation. *Anesthesiology*. 2015;123:995–996. doi:10.1097/ALN.0000000000000849 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Lee J, Lee YC, Son JD, et al. The effect of lidocaine jelly on a taper-shaped cuff of an endotracheal tube on the postoperative sore throat: a prospective randomized study: aCONSORT compliant article. *Medicine*. 2017;96:e8094. doi:10.1097/MD.00000000000008094 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



---

12. Nath P, Williams S, Herrera LM, et al. Alkalinized Lidocaine preloaded endotracheal tube cuffs reduce emergence cough after brief surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Analg.* 2018;126(2):615–620. doi:10.1213/ANE.0000000000002647 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



## ГЛАВА XI

**«ЧЕМ ЛУЧШЕ ЦЕЛЬ, ТЕМ ЦЕЛИМСЯ  
МЫ МЕТЧЕ»:  
НАРУШЕНИЕ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО  
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С НЕЙРОИНФЕКЦИЕЙ**

---

*Поляхова Ю.Н.*

<b>11.1. Нейроинфекция и адаптация</b>	<b>с.421</b>
<b>11.2. Собственные исследования общего адаптационного синдрома у детей с инфекционным поражением ЦНС</b>	<b>с.428</b>
<b>11.2.1. Бактериальные поражения ЦНС</b>	<b>с.433</b>
<b>11.2.2. Вирусные поражения ЦНС</b>	<b>с.435</b>
<b>11.2.3. Поражение ЦНС на фоне COVID-19</b>	<b>с.436</b>
<b>11.2.4. Особенности общего адаптационного синдрома на фоне течения COVID-19 у пациентов с MIS-C</b>	<b>с.439</b>

## 11.1. Нейроинфекция и адаптация

Группой риска для нейроинфекций являются дети раннего возраста: 70-80% заболевших относятся к возрасту от 2 месяцев до 5 лет. У детей первых лет жизни, в случае внедрения в организм инфекционных агентов, в зависимости от индивидуальных резервов организма происходит нарушение иммунологической реактивности в виде гипо- или гиперфункции иммунной системы, иммунологической толерантности к агенту, что приводит к диссеминации инфекции, способствует осложненному течению заболевания, формированию интракраниальных осложнений, летальному исходу. Течение и исход нейроинфекций зависит не только от состояния гуморального и клеточного звена иммунитета, но и от реактивности организма, развития адаптивных реакций, в частности активации системы гипоталамус – гипофиз – корковое вещество надпочечников. Интракраниальные осложнения различной степени тяжести - основная причина осложненного течения инфекционных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у детей, возникают в различные сроки заболевания в 40 – 60% случаев. С точки зрения прогнозирования осложненного течения инфекционного процесса ЦНС и скорости его купирования, особое значение приобретает ранняя диагностика иммунологических сдвигов организма.

Адаптация организма в условиях тяжелой инфекции, в рассматриваемом случае, нейроинфекции, является типовым патофизиологическим процессом. В первые сутки возникает начальная фаза (мобилизации), которая характеризуется возникновением преходящего нейтрофильного лейкоцитоза, эозинопении и временной лимфопении, снижением индекса напряженности адаптации, индекса иммунореактивности, активацией нейроэндокринной системы. Вторая фаза (резистентности), наступающая в более поздние сроки (через 4 - 6 суток) в виде активации иммунных механизмов, является специализированной реакцией, создающей повышенную резистентность к гипоксии, и реализуется с участием гипофизарно-надпочечниковой системы. Стоит отметить, что чем более орган чувствителен к гипоксии, тем более выраженный иммунный ответ происходит. В ходе фазы резистентности формируется адаптация организма к процессам – источникам стресса.

На сегодняшний день выделено четыре основных уровня адаптации: удовлетворительная адаптация; напряжение адаптационных процессов; неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации. В случае удовлетворительной адаптации наступает выздоровление. В случае

---

усиления силы воздействия инфекционного агента или массивного выброса токсинов наступает напряжение адаптационных процессов, которое, в зависимости от индивидуальных особенностей, может привести как к выздоровлению, так и к гибели организма. В случае неудовлетворительной адаптации, происходит истощение защитных механизмов, и фаза резистентности переходит в фазу истощения.

### **Лихорадка и воспаление – универсальные генерализованные реакции**

Лихорадка и воспаление являются универсальными генерализованными реакциями в ответ на инфекционный процесс в целом и случае поражения ЦНС в частности. При активации этих реакций происходит включение иммунного звена неспецифических механизмов защиты, что направлено на уничтожение чужеродных агентов и выведение продуктов их распада из организма. Чем выше качественный уровень адаптации организма, тем выше реактивность организма, тем активнее проявляются общие реакции - лихорадка и воспаление. Интенсивное функционирование неспецифических механизмов защиты, в частности лихорадки и воспаления, приводит к краткому, но активному проявлению всех симптомов повышенной температуры, уничтожению и полному выведению инфекционных агентов и продуктов их распада, что способствует дальнейшему выздоровлению. В случаях исходно сниженного уровня приспособительных реакций, восстановления до исходного уровня может и не произойти, в силу присоединившихся инфекций. Вместо яркой, но краткой клинической картины заболевания, разворачивается длительная стертая форма нейроинфекции. В условиях отсутствия верной этиотропной и патогенетической терапии и при дальнейшем применении симптоматической, происходит формирование долговременной адаптации и стертой формы заболевания. В совокупности со слабыми генерализованными реакциями долговременная адаптация приводит к постепенному устойчивому снижению приспособительных реакций и общей реактивности организма. Одной из причин неудовлетворительной адаптации организма к вирусному или бактериальному поражению ЦНС может являться состояние иммунопатологии – неспособности иммунной системы выполнять присущие ей в норме, защитные функции. Патология может касаться различных уровней и звеньев иммунной системы. Нарушения функции иммунной системы могут проявляться в виде: гиперфункции, гипофункции, дисфункции, изменения толерантности к антигенам.

## **Иммунологическая адаптация посредством врожденного иммунитета**

В первую фазу адаптации к инфекционному процессу, в частности к нейроинфекции, наиболее выражена реакция периферической крови в виде лейкоцитоза, нейтрофилеза, лимфопении. Большая роль в формировании врожденных иммунных реакций отводится нейтрофилам. Нейтрофилы устремляются в очаг инфекции, где выделяют в среду ферменты, разрушающие бактерии и клетки. В очаге воспаления, меняется кислотность среды, снижается концентрация кислорода и питательных веществ - все эти локальные изменения резко снижают скорость размножения бактерий. Нейтрофильная реакция, развивается в течение минут и часов после инфекционной инвазии. Наряду с такими защитными функциями нейтрофилов как подвижность и фагоцитоз, обеспечивающими их активность в очаге воспаления, существует активированное состояние нейтрофилов, которое может приводить к дополнительным повреждениям тканей и осложненному течению заболевания. Провоспалительные цитокины и медиаторы вызывают примирование (подготовку) циркулирующих нейтрофилов. Примированный нейтрофил, в отличие от спокойного состояния, обладает повышенной чувствительностью и способностью вступать в активированное состояние. Примирование циркулирующих нейтрофилов характерно для системного воспалительного ответа. Само по себе примирование нейтрофилов не вызывает повреждения легких, однако повышает их жесткость и может способствовать обтурации сосудов микроциркуляторного русла. Существует особая подгруппа – ангиогенные нейтрофилы, которые участвуют в эндотелиальной дисфункции и воспалении сосудов. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) характеризуется неконтролируемой генерализованной реакцией в органах, удаленных от первичного очага поражения. Ведущий механизм ССВО – неконтролируемое распространение провоспалительных и сигнальных цитокинов. Если изначально цитокины поступают из первичного очага воспаления, то в случае ССВО их выделяют макрофаги других органов и генерализованный воспалительный ответ может поддерживаться даже в отсутствие первоначально запустивших их стимулов. Также служить предпосылкой для ССВО может активация нейтрофилов в кровяном русле. В этом случае возникает «порочный круг»: активация нейтрофилов приводит к обтурации сосудов микроциркуляторного русла и таким образом, снижению миграции нейтрофилов в участок воспаления, что ослабляет противомикробную защиту и еще больше гиперактивирует нейтрофилы с последующим истощением нейтрофильного пула.

---

Т-лимфоциты, реагируя с антигеном, также реализуют клеточные иммунные реакции. Среди лимфоцитов Т-хелперы в норме составляют 36-46%, Т-супрессоры – 46-48%. Фенотип и функции лимфоцитов находятся под контролем системы цитокинов, поэтому субпопуляционный состав пула лимфоцитов зависит от уровня цитокинов в крови и ликворе. Т-хелперы стимулируют пролиферацию, дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, выделяя Интерлейкин (ИЛ) -2, гамма-интерферон, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13. Это приводит к синтезу антител в соответствующей реакции Т-клеточного иммунитета и появлению иммунитета к вирусам, бактериям, токсинам. На поверхности Т-хелперов имеются те же маркеры, что и на Т-лимфоцитах (CD2, CD3, CD8). Т-супрессоры— это лимфоциты, которые имеют рецептор CD8 и рецептор к иммуноглобулину (Ig) G. Активированные антигеном Т-супрессоры становятся цитотоксическими клетками (киллеры). Они связываются на поверхности клеток с антигенами и выделяют специфические белки, которые разрушают бактериальные клетки. В-лимфоциты, превращающиеся под действием антигена в плазматические клетки, продуцируют иммуноглобулины, которые отвечают за гуморальные иммунные реакции. IgG составляют основную массу иммуноглобулинов сыворотки крови (75-85%). Антитела класса IgG появляются в большом количестве при повторном иммунном ответе. Антитела класса IgM появляются при первичном иммунном ответе. Иммуноглобулины класса А и Е имеются в крови и в секретах слизистых оболочек. IgА обеспечивает местный иммунитет, усиливая фагоцитоз. К 4-6 суткам активного воспалительного процесса, в фазу резистентности, по данным клинического анализа крови, отмечается прирост лимфоцитов с активацией гуморального звена. Состояние с отсутствием характерных защитных изменений может развиваться в результате срыва иммунологической адаптации или на фоне врожденного иммунодефицита. Инфекционные поражения ЦНС, в зависимости от тяжести течения, сопровождаются эндогенной интоксикацией различной степени выраженности. Одними из показателей, характеризующих степень выраженности эндогенной интоксикации и состояние адаптационного потенциала организма, считаются интегральные лейкоцитарные индексы, в которых использованы параметры лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов. Определение индексов всегда предпочтительнее отдельных показателей, так как сочетают в себе несколько признаков и меньше зависят от разброса индивидуальных данных. Интегральные лейкоцитарные индексы можно разделить на 2 группы: индексы интоксикации и индексы реактивности. Наиболее значимыми у пациентов с нейроинфекциями были следующие индексы:

## 1. Для определения интоксикации:

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу в норме равен 1,0-0,6 усл.ед. и вычисляется по формуле:  

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{ми} + 3\text{ю} + 2\text{п} + \text{с}) \times (\text{пл} + 1)}{((\text{л} + \text{м}) \times (\text{э} + 1))}$$
, где

ми- миелоциты (%); ю – юные формы (%); п – палочкоядерные нейтрофилы (%); с – сегментоядерные нейтрофилы (%); пл – плазматические клетки (%); л – лимфоциты (%); м – моноциты (%); э – эозинофилы (%);

Ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ) вычисляется способом Г.А. Даштаянца в норме равен 0,05-0,08 усл.ед. и вычисляется по формуле:

$$\text{ЯИЭ} = \frac{(\text{м} + \text{ю} + \text{п})}{\text{с}}$$
, где

м- миелоциты (%); ю – юные (%); п – палочкоядерные нейтрофилы (%); с – сегментоядерные нейтрофилы (%);

Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) в норме равен 0,5-0,75 усл.ед. и вычисляется по формуле:

$$\text{ГПИ} = \frac{(\text{ЛИИ} \times \text{лейк.} \times \text{СОЭ})}{1000}$$
, где

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа, лейкоц. – лейкоциты (Г/л), СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/час);

Лейкоцитарный индекс (ЛИ) в норме равен 0,41-0,03 и вычисляется по формуле:

$$\text{ЛИ} = \frac{(\text{лимф.})}{(\text{с} + \text{п} + \text{ми} + \text{мета})}$$
, где

лимф. – лимфоциты (%), с – сегментоядерные нейтрофилы (%), п – палочкоядерные нейтрофилы (%), ми – миелоциты (%), мета – метамиелоциты (%);

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) определяется путем деления процентного содержания нейтрофилов к лимфоцитам.

## 2. Для определения реактивности:

Индекс Гаркави (ИГ) в норме равен 0,3-0,5 усл.ед. и вычисляется по формуле:

$$\text{ИГ} = \frac{(\text{лимф.})}{(\text{с/я})}$$
, где

лимф. – лимфоциты (%), с/я – сегментоядерные нейтрофилы (%);

---

Индекс иммунореактивности (ИИР) в норме равен 4,05 – 18,14 усл.ед. и вычисляется по формуле:

$$\text{ИИР} = (\text{лимф.} + \text{э}) / \text{м},$$
 где

лимф. – лимфоциты (%), э – эозинофилы (%), м – моноциты(%).

Использование интегральных лейкоцитарных индексов, часть которых изменяется уже в преднозологический период или на самых ранних стадиях заболевания, позволяет оценить в динамике состояние различных звеньев иммунной системы, не прибегая к специальным методам исследования.

### **Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось в формировании адаптации при инфекционном поражении ЦНС**

Катехоламины регулируют созревание и функцию лейкоцитов через адренорецепторы на их поверхности. При остром стрессе повышение кетелоламинов и глюкокортикоидов способствует высвобождению лейкоцитов в кровоток. При стрессовом сценарии субпопуляционная специфичность заключается в том, что норадреналин увеличивает количество циркулирующих нейтрофилов и В-клеток, тогда как адреналин влияет на прирост нейтрофилов и моноцитов, что снижает уровень циркулирующих лимфоцитов. В настоящее время остается открытым вопрос на основании чего в большей степени происходит прирост активированных лейкоцитов: за счет стрессовой мобилизации из органов кроветворения или за счет демаргинации от стенки сосуда. Глюкокортикоиды и минералокортикоиды представляют собой еще один важный класс гормонов стресса, влияющих на миграцию лейкоцитов. В условиях нейровоспаления введение глюкокортикоидов ингибирует иммунный ответ за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов. В исследованиях Weber J, 2019 года предполагает существование разницы между эндогенными и экзогенными глюкокортикоидами и их влиянием на лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия. При поступлении в организм экзогенных глюкокортикоидов возникает несоответствие между уровнем циркулирующих гормонов и реакцией воспалительных клеток. Это предположение может объяснить недостаточную эффективность терапии глюкокортикоидами у некоторых больных. Продукция эндогенных глюкокортикоидов регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью. Эндогенные глюкокортикоиды быстро индуцируются в ответ на воспаление и другие стрессовые воздействия, регулируя адаптивный иммунитет, ингибируя активацию



лимфоцитов и стимулируя их апоптоз. В высоких концентрациях глюкокортикоиды также ингибируют продукцию В-клеток и Т-клеток. Воздействие эндогенных глюкокортикоидов в низких дозах может усиливать воспалительные реакции. Передача сигналов глюкокортикоидных рецепторов щадит или усиливает многие пути, участвующие во врожденном иммунитете, подавляя при этом те, которые участвуют в адаптивном иммунитете. В исследовании Cain D., 2017 предположено, что низкие концентрации эндогенных глюкокортикоидов сенсibiliзируют врожденную иммунную систему, активируя цитокиновые рецепторы и факторы комплемента, что позволяет быстро реагировать на сигналы опасности. При этом, высокие концентрации глюкокортикоидов, напротив, подавляют сигналы, опосредованные рецепторами цитокинов, тем самым предотвращая развитие гиперреактивности. Особое внимание в исследовании влияния глюкокортикоидов на адаптивный иммунитет уделяется уровню кортизола. Существует зависимость кортизола и состояния микрофагально-макрофагальной системы. Высокий уровень кортизола отмечается при повышенном значении лейкоцитарного индекса интоксикации, который отражает наличие тканевой дегенерации и эндогенной интоксикации. Наиболее значительное увеличение уровня кортизола установлено в остром периоде бактериального поражения ЦНС, что ассоциировано с максимальным увеличением лабораторных маркеров системного воспаления, в частности лейкоцитозом и числом палочкоядерных форм лейкоцитов. Вероятно, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленная внедрением бактерий, приводит к увеличению синтеза кортизола, способствующего на ранней стадии заболевания проявлению компенсаторных воспалительных и иммунных реакций. Высокий уровень кортизола у пациентов в тяжелом состоянии может свидетельствовать об эффективном функционировании этой гормональной оси. Тогда как у детей, поступающих в критическом состоянии, низкие показатели уровня кортизола могут отражать срыв регуляторных механизмов, истощение функций коры надпочечников и являться одним из факторов, утяжеляющих течение бактериального поражения ЦНС. При поражении ЦНС вирусной этиологии в остром периоде у пациентов в тяжелом состоянии существует связь уровня кортизола с абсолютным количеством лимфоцитов. У пациентов с критическим состоянием в остром периоде обнаружена прямая взаимосвязь кортизола с абсолютным числом не только лимфоцитов, но и гранулоцитов. Таким образом, вышеуказанные данные свидетельствуют об

---

участии кортизола в патогенезе вирусных и бактериальных поражений ЦНС различной тяжести путем воздействия на популяцию клеток крови, участвующих в формировании врожденных и адаптивных иммунных реакций. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось играет существенную роль в метаболизме и противовоспалительной реакции: относительно низкий уровень кортизола явно связан с осложненным течением инфекционного заболевания.

В исследовании Т.Н. Малюгиной, 2016 года, выявлена достоверная взаимосвязь благоприятного исхода нейроинфекций у детей и наличия гиперкортизолемии в остром периоде заболевания. Исследована зависимость адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола у пациентов с вирусной и бактериальной этиологией поражения ЦНС. Результаты указывали на снижение исходной концентрации АКТГ как в острый период заболевания, так и в период реконвалесценции вне зависимости от этиологии возбудителя. Таким образом, на протяжении всего течения нейроинфекций, гипофиз функционировал в недостаточном режиме в отношении «выхода» АКТГ в кровь. Параллельно со снижением уровня АКТГ в остром периоде определялось повышение уровня кортизола сыворотки крови. Было выявлено, что синтез кортизола осуществлялся более интенсивно у детей с бактериальным поражением ЦНС, чем у пациентов с поражением вирусной этиологии. Таким образом, надпочечниковый ответ в остром периоде, вне зависимости от возбудителя нейроинфекций, характеризовался однотипной реакцией – повышением секреции кортизола. Можно предположить, что низкие концентрации АКТГ при нейроинфекциях являются результатом непосредственного воздействия патогена на гипофиз. Снижение функции гипофиза явилось, в свою очередь, сигналом для надпочечников, которые компенсировали дефицит кортикотропина и стремились вырабатывать кортизол в максимальных концентрациях, что, по-видимому, и являлось тем адаптационным механизмом, который способствовал благоприятному исходу – выздоровлению.

## **11.2. Собственные исследования общего адаптационного синдрома у детей с инфекционным поражением ЦНС**

С целью выявления особенностей течения нейроинфекций, а также определения вероятных индивидуальных нарушений иммунного ответа у детей в инфекционной реанимации наиболее простыми и малозатратными методами, авторами проведены личные исследования изменений

клинического анализа крови и интегральных лейкоцитарных индексов в динамике.

В анализ были включены 168 историй болезни пациентов в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, которые находились на лечении в отделении интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией. Среди пациентов 59 детей женского пола и 109 детей мужского пола. В ходе исследования больные были разделены на группы с учетом этиологии заболевания: первая группа - бактериальные поражения ЦНС (n=47); вторая группа - вирусные поражения ЦНС (n=54); третья группа - поражение ЦНС в результате инфицирования COVID-19 и развития мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) (n=67). В случае бактериального поражения ЦНС наиболее частыми возбудителями являлись *N. meningitidis* (29,8%) и *Staphylococcus pneumoniae*, стоит отметить что в 40,4% случаев бактериологический посев ликвора, крови, мазка из носоглотки роста не дал, то есть возбудитель не уточнен. Во второй группе на первое место по этиологии заболевания выходит энтеровирус (33,3%), такой же удельный вес имеют пациенты с неуточненной этиологией процесса. В третьей группе 10,4% были госпитализированы с мультисистемным воспалительным синдромом, в остальных случаях (89,6%) имел место острый респираторный дистресс. В таблице 11.1 отражена структура заболеваемости по этиологии, а также структура летальности и церебральных осложнений.

Таблица 11.1  
Структура церебральных осложнений и летальности у больных с инфекционным поражением ЦНС различной этиологии

Этиология инфекционного поражения ЦНС	Церебральные осложнения	Летальность в ОИТ %
Бактериальные менингоэнцефалиты (n=47)	Абсцесс головного мозга (n=7)	10,6
	Апаллический синдром (n=1)	
	ОНМК (n=3)	
Вирусные менингоэнцефалиты + токсическая энцефалопатия (n=54)	Абсцесс головного мозга (n=2)	1,9
	Апаллический синдром (n=1)	
	ОНМК (n=10)	
Поражение ЦНС COVID-19 +MIS-C (n=67)	Абсцесс головного мозга (n=1)	8,9
	Апаллический синдром (n=1)	
	ОНМК (n=1)	

В ходе анализа клинико-лабораторных данных и интегральных лейкоцитарных индексов ключевым оказался вопрос сроков госпитализации в стационар, поэтому каждая группа была поделена на подгруппы с учетом сроков обращения за медицинской помощью:

---

подгруппа 1а – пациенты госпитализированные до 72 часов с бактериальным поражением ЦНС (n=29), подгруппа 1б – пациенты госпитализированные позднее 72 часов с бактериальным поражением ЦНС (n=18), подгруппа 2а – пациенты госпитализированные до 72 часов с вирусным поражением ЦНС и токсической энцефалопатией (n=31), подгруппа 2б – пациенты госпитализированные позднее 72 часов с вирусным поражением ЦНС и токсической энцефалопатией (n=23), подгруппа 3а – пациенты госпитализированные до 72 часов с COVID-19 и MIS-C (n=38), подгруппа 3б – пациенты госпитализированные позднее 72 часов с COVID-19 и MIS-C (n=29).

Сроки обращения за медицинской помощью в профильный стационар колебались от 6 часов до 22 суток. Среднее значение составило  $3,1 \pm 3,3$  суток для бактериальных менингитов/менингоэнцефалитов;  $4,2 \pm 0,6$  суток для вирусных менингитов/менингоэнцефалитов и токсической энцефалопатии;  $4,6 \pm 0,5$  суток для пациентов с COVID-19 и MIS-C.

В отношении пациентов с исходом заболевания в виде тяжелого церебрального осложнения (абсцесс головного мозга, ОНМК, апаллический синдром) или летального исхода в группе бактериальных поражений ЦНС госпитализированы в профильный стационар позднее 72 часов от начала заболевания 40% детей, в группе вирусных поражений ЦНС – 69,2% детей, в группе COVID-19 и MIS-C – 66,7% детей.

В случае госпитализации позднее 72 часов у пациентов в 87% случаев отмечается вялотекущее начало заболевания со «стертой» симптоматикой: катаральные явления в течении 2-3 суток, умеренная выраженность интоксикационного синдрома, субфебрильная лихорадка с дальнейшим (позднее трех суток) прогрессивным ухудшением состояния. Для 93,5% пациентов с госпитализацией в первые 72 часа характерно острое, агрессивное начало заболевания с выраженным общеинтоксикационным синдромом и характерными для переносимого состояния клинико-лабораторными изменениями. В большинстве случаев, у больных с острым началом заболевания реакция на инфекционный процесс протекает в виде «нормы патологии», когда организм адекватно реагирует на стресс.

Посредством статистических методов обработки данных с учетом этиологии поражения ЦНС были выявлены изменения в клинико-лабораторных показателях и интегральных лейкоцитарных индексах, которые зависят от сроков госпитализации и остроты течения заболевания.

У пациентов с бактериальными поражениями ЦНС в подгруппе 1а имели место умеренный лейкоцитоз ( $13,9 \pm 8,0$  Г/л), сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм с превышением процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов в 6 норм ( $30,9 \pm 17,1\%$ ). Данные показатели

у пациентов подгруппы 1б имели менее выраженных изменения, которые являлись «не нормой» при тяжелом бактериальном процессе, а именно: слабо выраженный лейкоцитоз ( $10,9 \pm 7,3$  Г/л), уровень палочкоядерных нейтрофилов ( $20,8 \pm 12,5\%$ ) (таблица 11.2). В ходе исследования выявлено, что у больных со слабым ответом в виде невыраженного лейкоцитоза с нейтрофилезом риск летального исхода выше, чем у пациентов лейкоцитарной реакцией соответствующей переносимому заболеванию. Также в подгруппе 1а для пациентов характерны значительное превышение значения ЛИИ ( $13,4-15,7$  усл.ед.) и ЯИЭ ( $1,3 \pm 1,1$  усл.ед.), что говорит о тяжелой степени эндотоксикоза, однако в условиях бактериального поражения ЦНС, септического состояния изменения являются ожидаемой приспособительной реакцией. У пациентов подгруппы 1б, ЛИИ ( $6,9 \pm 4,5$  усл.ед.) и ЯИЭ ( $0,8 \pm 0,8$  усл.ед.) также были превышены, однако значения свидетельствовали о средней степени тяжести интоксикации, что не соответствовало тяжелой клинической картине. При незначительном превышении уровней ЛИИ и ЯИЭ в подгруппе 1б выше риск развития абсцесса головного мозга. У пациентов с бактериальным поражением ЦНС выявлена зависимость показателей гемостаза от остроты течения заболевания: в подгруппе 1а уровень фибриногена меньше ( $4,4 \pm 1,7$ ) чем в подгруппе 1б ( $5,6 \pm 0,9$ ). Вероятно, основой подобных изменений может служить постепенное нарастание концентрации фибриногена в течении двух-трех дней от начала заболевания как белка острой фазы. У больных с повышенным уровнем фибриногена, более высокий риск развития ОНМК предположительно из-за вероятности тромботических осложнений с формированием зоны ишемии в головном мозге, а также ее геморрагической трансформацией. При поражении ЦНС вирусной этиологии, в подгруппе 2б превышение значения палочкоядерных нейтрофилов ( $10,6 \pm 0,6\%$ ) оказалось менее выражено, чем у больных подгруппы 2а ( $13,6 \pm 0,3\%$ ). Выраженной корреляции показателя с возможными церебральными осложнениями и летальным исходом не установлено. Также в подгруппе 2б отмечена умеренная протеинурия ( $0,5 \pm 0,3$  г/л), которая в 6 и более раз превышала значения показателя у пациентов подгруппы 2а ( $0,08 \pm 0,03$  г/л). Определена зависимость формирования ОНМК в исходе заболевания с наличием умеренной или высокой протеинурии в подгруппе 2б, которую можно объяснить развитием эндотелиальной дисфункции на фоне действия провоспалительных медиаторов (таблица 11.3). У пациентов с COVID-19 и MIS-C в подгруппе 3а отмечено значительное повышение палочкоядерных нейтрофилов ( $17,6 \pm 2,2\%$ ), в то время как у больных подгруппы 3б значение меньше ( $14,3 \pm 2,7\%$ ). Наряду с изменениями лейкоцитарной формулы, возможные

нарушения иммунных реакций в подгруппе 3б выражались сниженным значениям ИИР (4,6-0,7 усл.ед.), у таких пациентов выше риск развития абсцесса головного мозга. В подгруппе 3а ИИР находился в пределах нормы (6,5-1,2) (таблица 11.4). Таким образом, в случае острого начала заболевания, которое сопровождалось высокой лихорадкой, прогрессирующей неврологической симптоматикой или дыхательными расстройствами, обращение в профильный стационар происходило в течении первых 72 часов. Анализируя клинико-лабораторные данные

Таблица 11.2

Зависимость лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов от сроков госпитализации в группе бактериальных поражений ЦНС

Показатель	1а (n=29)	1б (n=18)	U-кр. Манна — Уигни
Уровень лейкоцитов (Г/л) при поступлении	13,9±8,0; Me=14,2 (95% ДИ 6,3 – 10,7)	10,9±7,3; Me=10,0 (95% ДИ 5,3-16,4)	p≤0,05
		Риск летального исхода	
Относительное содержание п/я нейтрофилов (%) при поступлении	30,9±17,1; Me=28,0 (95% ДИ 13,6-23,1)	20,8±12,5; Me=21,0 (95% ДИ 9,4-18,7)	p≤0,05
		Риск летального исхода	
ЛШИ (усл.ед.) при поступлении	13,4±15,7; Me= 7,7 (95% ДИ 12,4-21,4)	6,9±4,5; Me= 6,5 (95% ДИ 3,4-6,8)	p≤0,05
		Риск абсцесса г.м.	
ЯИЭ (усл.ед.) при поступлении	1,3±1,1; Me= 1,1 (95% ДИ 0,9-1,5)	0,8±0,8; Me= 0,5 (95% ДИ 0,5-1,5)	p≤0,05
		Риск абсцесса г.м.	
Фибриноген (г/л) на 5е сутки в ОИТ	4,4±1,7; Me= 4,6 (95% ДИ 3,4-5,5)	5,6,0±0,9; Me= 5,6 (95% ДИ 2,9-14,0)	p≤0,05
		Риск ОНМК	

Таблица 11.3

Зависимость лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов от сроков госпитализации в группе вирусных поражений ЦНС и токсической энцефалопатии

Показатель	2а (n=31)	2б (n=23)	U-кр. Манна — Уигни
Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов (%) при поступлении	13,6±0,3; Me=11,0 (95% ДИ 9,4-17,8)	10,6±0,6; Me=7,0 (95% ДИ 6,6-15,4)	p≤0,05
Протеинурия (г/л) при поступлении	0,08±0,03; Me= 0,03 (95% ДИ 0,001-0,2)	0,5±0,3; Me= 0,2 (95% ДИ 0,4-1,3)	p≤0,05
		Риск ОНМК	

этой группы пациентов, имела место активная реакция организма на

нейроинфекцию в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево,

значений ЛИИ и ЯИЭ, которые соответствуют клинической картине тяжелого состояния.

У пациентов с госпитализацией позднее 72 часов от начала заболевания, причиной позднего обращения служило «стертые» начальные проявления заболевания за счет вероятной слабостью иммунной защиты о которых, в условиях проведенного исследования, можно судить по отсутствию

Таблица 11.4

Зависимость лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов от сроков

Показатель	3а (n=38)	3б (n=29)	U-кр. Манна — Уитни
Относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов (%) при поступлении	17,6±2,2; Me=13,0 (95% ДИ 13,2-21,9)	14,3±2,7; Me=10,0 (95% ДИ 8,7-19,9)	p≤0,05
ИИР на 4е сутки в ОИТ	6,5±1,2; Me= 4,1 (95% ДИ 4,2-8,9)	4,6±0,7; Me=3,4 (95% ДИ 3,2-6,1) Риск абсцесса г.м.	p≤0,05

лейкоцитоза, нейтрофильного сдвига лейкоцитарной формулы, низкому индексу иммунореактивности, несоответствию значений лейкоцитарного индекса интоксикации и ядерного индекса эндотоксикоза фактическим проявлениями общеинтоксикационного синдрома. По нашему мнению, вышеуказанные изменения говорят о наличие токсемии вследствие декомпенсации систем кроветворения и детоксикации, которые повышают риск развития абсцесса головного мозга, ОНМК, летального исхода.

Неадекватный иммунный ответ с дисфункцией маркеров системного воспаления играет роль в развитии церебральных осложнений при нейроинфекциях бактериальной и вирусной этиологии. В зависимости от этиологии заболевания, на основании данных клинического анализа крови и интегральных лейкоцитарных индексов определены предикторы для церебральных осложнений и летальности. Группы пациентов с неблагоприятным прогнозом подвергнуты сравнению с группой контроля, в которые вошли дети с выздоровлением.

### 11.2.1. Бактериальные поражения ЦНС

**Лимфопения** на момент госпитализации, а также сохраняющаяся к 4-м и 7-м суткам терапии в ОИТ, являлась предиктором летального исхода в группе бактериальных поражений ЦНС. На момент

госпитализации тяжелая лимфопения – ожидаемая реакция организма, которая соответствует стадии тревоги в развитии адаптационного синдрома. В случае выздоровления, следует стадия сопротивляемости и стабилизации с купированием лимфопении. Длительная тяжелая лимфопения является проявлением стадии истощения в нарушении адаптационного синдрома у пациентов с летальным исходом.

**Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс** имел высокий прирост (до  $10 \pm 18$  усл.ед.) у детей с дельнейшим формированием ОНМК. Высокий НЛИ указывает на преобладание неспецифической иммунной защиты и угнетение специфической. Также прирост НЛИ может быть прогностически значимым из-за участия гранулоцитов в местных иммунных реакциях с устремлением в очаг воспаления. Высокая активность гранулоцитов может провоцировать агрессивное цитотоксическое повреждение клеток головного мозга и его оболочек, которые были подвергнуты атаке тропных бактерий, что формирует патогенетическую основу для развития церебральных осложнений, в частности ОНМК.

**Гематологический показатель интоксикации** нарастал на фоне проводимой терапии у пациентов с дальнейшим летальным исходом и к 7-м суткам в ОИТ в средних значениях составил  $13,2-8,1$  усл.ед., что в 17 раз превышает норму. Высокое значение ГПИ указывает на наличие выраженного эндотоксикоза. Как и НЛИ, повышенный ГПИ свидетельствует о компенсаторной активности неспецифического (клеточного) ответа и угнетение специфического (гуморального) иммунного ответа.

Лейкоцитарный индекс имел существенные изменения при развитии церебральных осложнений. Так, в случае дальнейшего формирования абсцесса головного мозга имело место превышение показателя в 4 раза (до  $1,2$  усл.ед.), в случаях дальнейшего развития ОНМК значение индекса снижалось в 5 раз (до  $0,08$  усл.ед.) по сравнению с пациентами с благоприятным исходом. Так как ЛИ, по данным литературы, отражает соотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, то повышение показателя указывает на истощение клеточного иммунитета, а снижение – на истощение гуморального иммунитета в защитных механизмах. Таким образом, сформированный дисбаланс повышает риск церебральных осложнений при нейроинфекциях бактериальной этиологии.

**Индекс Гаркави** снижался до критических значений у пациентов с дальнейшим летальным исходом. По уровню индекса Гаркави можно косвенно предположить тип адаптационной реакции: стресс, спокойная активация, гиперактивация. У пациентов с летальностью ИГ к 4-м суткам в ОИТ снизился до  $0,08-0,02$  усл.ед., что говорит о



предполагаемой несостоятельности адаптационного процесса и резком угнетении реактивности. У больных с благоприятным исходом на протяжении лечения ИГ был в пределах 0,7-0,1 усл.ед., следовательно, можно предположить спокойную активацию адаптационной реакции **Лейкоцитарный индекс интоксикации**, как правило, объективно соответствует степени выраженности эндогенной интоксикации и в условиях бактериального поражения ЦНС ожидаемой и оправданной будет активация компенсаторных воспалительных и иммунных реакций в общем и умеренное нарастание ЛИИ в частности. По данным анализа стремительное снижение ЛИИ является фактором

Таблица 11.5

Зависимость клинико-лабораторных показателей и интегральных индексов от исхода заболевания в группе бактериальных поражений ЦНС

Показатель	1 группа контроля	2 абсцесс ГМ	3 ОНМК	4 летальный исход	У-кр. Манна — Уитни
<b>Лимфоциты на 4е сутки в ОИТ (%)</b>	29,6±2,7; Ме=29,0 (95% ДИ 24,0-35,2)	33,2±3,1; Ме=34,0 (95% ДИ 24,5 – 41,9)	22,3±5,8; Ме=21,0 (95% ДИ 2,7-47,3)	5,0±2,1; Ме=6,0 (95% ДИ 4,0-13,9)	1:2 p>0,05 1:3 p>0,05 <b>1:4 p≤0,05</b>
<b>НЛИ (усл.ед.)</b>	4,7±1,0; Ме=2,7 (95% ДИ 2,7-6,6)	5,8±3,0; Ме=3,3 (95% ДИ 2,7-14,2)	18,0±11,7; Ме=10,1 (95% ДИ 32,3-68,3)	9,8±6,4; Ме=4,9 (95% ДИ 17,7-37,3)	1:2 p>0,05 <b>1:3 p≤0,05</b> 1:4 p>0,05
<b>ГПИ (усл.ед.)</b>	1,0±0,4; Ме=0,4 (95% ДИ 0,08-1,9)	1,2±0,9; Ме=0,4 (95% ДИ 1,6-4,1)	0,7±0,4; Ме=0,4 (95% ДИ 0,8-2,1)	13,2±8,1; Ме=9,2 (95% ДИ 21,5-47,9)	1:2 p>0,05 1:3 p>0,05 <b>1:4 p≤0,05</b>
<b>ЛИ (усл.ед.)</b>	0,4±0,1; Ме=0,3 (95% ДИ 0,3-0,7)	0,3±0,1; Ме=1,2 (95% ДИ 0,03-0,5)	0,1±0,08; Ме=0,08 (95% ДИ 0,2 – 0,5)	1,9±1,5; Ме=0,5 (95% ДИ 2,2-6,0)	<b>1:2 p≤0,05</b> <b>1:3 p≤0,05</b> 1:4 p>0,05
<b>Индекс Гаркави (усл.ед.)</b>	0,7±0,1; Ме=0,7 (95% ДИ 0,5-0,9)	0,8±0,1; Ме=0,7 (95% ДИ 0,5-1,1)	0,4±0,09; Ме=0,3 (95% ДИ 0,05-0,8)	0,08±0,02; Ме=0,08 (95% ДИ 0,03-0,2)	1:2 p>0,05 1:3 p>0,05 <b>1:4 p≤0,05</b>
<b>ЛИИ (усл.ед.)</b>	5,5±1,4; Ме=3,3 (95% ДИ 2,6-8,4)	2,2±0,6; Ме=1,7 (95% ДИ 0,7-3,8)	3,9±0,9; Ме=3,6 (95% ДИ 0,1-7,8)	13,4±5,1; Ме=10,9 (95% ДИ 8,3-35,1)	<b>1:2 p≤0,05</b> 1:3 p>0,05 <b>1:5 p≤0,05</b>

риска развития абсцесса головного мозга, а нарастание показателя более 10 усл.ед. может служить предиктором сепсиса с дальнейшим летальным исходом. В группе пациентов с летальностью ЛИИ равен 13,4±5,1 усл.ед.. В группе контроля снижение показателя. ЛИИ происходит медленно, на 4-е сутки в стационаре значение было превышенным с тенденцией к снижению - 5,5±1,4 усл.ед., что говорит о постепенной элиминации бактериальных токсинов. У пациентов с абсцессом головного мозга, при

исходно высоких показателях, к 4м суткам ЛИИ был близок к норме -  $2,2 \pm 0,6$  усл.ед., такое значение во-первых, не соответствует клинической картине степени интоксикации, во-вторых, может служить признаком интоксикации продуктами аутолиза, что, в случае формирования абсцесса, косвенно подтверждает начало гнойного расплавления тканей.

### 11.2.2. Вирусные поражения ЦНС

Лимфопения, сохраняющаяся к 4-м суткам терапии, имела значение в формировании ОНМК для пациентов с вирусными менингитами/менингоэнцефалитами. У пациентов с данным церебральным осложнением сохранялась лимфопения до  $20,8 \pm 4,5\%$ , что в условиях первичной вирусной инфекции может свидетельствовать об истощении гуморального звена иммунитета.

Таблица 11.6

Зависимость клинико-лабораторных показателей и интегральных индексов от исхода заболевания в группе вирусных поражений ЦНС

Показатель	группа контроля	ОНМК	U-кр. Манна — Уитни
Лимфоциты (%) на 4е сутки в ОИТ	$38,4 \pm 3,4$ ; Me=34,0 (95%ДИ 31,4-45,5)	$20,8 \pm 4,5$ ; Me=19,0 (95%ДИ 10,3-31,2)	$p \leq 0,05$
Индекс Гаркави (усл.ед.)	$1,2 \pm 0,2$ ; Me=0,6 (95%ДИ 0,7-1,7)	$0,4 \pm 0,1$ ; Me=0,3 (95%ДИ 0,1-0,6)	$p \leq 0,05$
ИИР (усл.ед.) на 4е сутки в ОИТ	$6,2 \pm 0,9$ ; Me=5,2 (95%ДИ 4,3-8,2)	$2,6 \pm 0,6$ ; Me=1,8 (95%ДИ 1,3-3,9)	$p \leq 0,05$

**Индекс Гаркави** при дальнейшем осложнении в виде ОНМК находился либо в пределах нормальных значений, либо был несколько снижен ( $0,4 \pm 0,1$  усл.ед.), в то время как у пациентов в группе контроля значение составило  $1,2 \pm 0,2$  усл.ед., что может быть отражением нормальной иммунной реакции на нейроинфекцию вирусной этиологии. Отсутствие отличий от нормы значения индекса Гаркави в условиях инфекционного поражения ЦНС можно воспринимать как несостоявшуюся адаптацию к стрессовому воздействию.

**Индекс иммунореактивности**, отражающий баланс лимфокинов и монокинов, на 4е сутки в ОИТ у пациентов с дальнейшим развитием ОНМК был снижен до  $2,6 \pm 0,6$  усл.ед., в то время, когда у пациентов с благоприятным исходом повышался до нормальных значений ( $6,2 \pm 0,9$  усл.ед.). Снижение ИИР в фазу мобилизации (первые сутки) происходит за счет преходящего нейтрофильного лейкоцитоза, эозинопении и временной лимфопении – изменения можно назвать «нормой патологии». В фазу стабилизации и резистентности (4-6 сутки) в норме должна происходить стимуляция иммунных механизмов. Сохраняющееся

низкое значение ИИР в фазу резистентности может свидетельствовать о гипоэргическом ответе, недостатке блокаторов воспаления, а следовательно, детоксикационного компонента в спектре медиаторов, и провоцировать неблагоприятную динамику иммунных реакций.

### 11.2.3. Поражение ЦНС на фоне COVID-19

**Уровень палочкоядерных нейтрофилов и значение лейкоцитарного индекса к 4м суткам лечения у исследуемых пациентов указывает на активацию нейтрофилов м преобладанием клеточного звена иммунитета над гуморальным. У пациентов с церебральными осложнениями и летальным исходом в динамике уровень палочкоядерных нейтрофилов был в 2 раза выше нормы -  $11,3\pm 3,8\%$  и  $10,2\pm 3,3\%$  соответственно. Низкое значение ЛИ ( $0,3\pm 0,07$  усл.ед.) у пациентов с летальным исходом за счет преобладания нейтрофилов над лимфоцитами. Сохраняющаяся активность нейтрофилов в фазу резистентности, на фоне проводимой терапии, у пациентов с неблагоприятными исходами можно обосновать развитием системного воспалительного ответа.**

Таблица 11.7

Зависимость клиничко-лабораторных показателей и интегральных индексов от исхода заболевания в группе вирусных поражений ЦНС

Показатель	1 группа контроля	2 церебральные осложнения	3 летальный исход	U-кр. Манна — Уитни
<b>Палочкоядер. нейтрофилы (%) на 4е сутки в ОИТ</b>	$5,6\pm 0,9$ ; Me=4,0 (95%ДИ 3,7-7,4)	$11,3\pm 3,8$ ; Me=8,0 (95%ДИ 7,0-19,0)	$10,2\pm 3,3$ ; Me=10,0 (95%ДИ 1,1-19,3)	<b>1:2 <math>p\leq 0,05</math></b> <b>1:3 <math>p\leq 0,05</math></b>
<b>ЛИ (усл.ед.) на 4е сутки</b>	$0,9\pm 0,2$ ; Me=0,5 (95%ДИ 0,5-1,2)	$0,6\pm 0,0$ ; Me=0,6 (95%ДИ 0,6-0,6)	$0,3\pm 0,07$ ; Me=0,3 (95%ДИ 0,1-0,5)	1:2 $p>0,05$ <b>1:3 <math>p\leq 0,05</math></b>
<b>Лимфоциты (%) на 7е сутки</b>	$31,6\pm 2,2$ ; Me=28,5 (95%ДИ 27,1-36,0)	$14,0\pm 4,0$ ; Me=18,0 (95%ДИ 6,0-18,0)	$15,5\pm 3,1$ ; Me=15,5 (95%ДИ 5,5-25,4)	<b>1:2 <math>p\leq 0,05</math></b> <b>1:3 <math>p\leq 0,05</math></b>
<b>Лейкоциты (Г/л) на 7е сутки в ОИТ</b>	$11,2\pm 0,7$ ; Me=9,7 (95%ДИ 9,7-12,6)	$17,0\pm 3,8$ ; Me=214,5 (95%ДИ 12,0-24,5)	$20,1\pm 3,6$ ; Me=19,3 (95%ДИ 8,6-31,7)	<b>1:2 <math>p\leq 0,05</math></b> <b>1:3 <math>p\leq 0,05</math></b>
<b>Индекс Гаркави (усл.ед.) на 7е сутки</b>	$0,8\pm 0,1$ ; Me=0,5 (95%ДИ 0,6-1,0)	$0,2\pm 0,06$ ; Me=0,3 (95%ДИ 0,1-0,3)	$0,2\pm 0,04$ ; Me=0,2 (95%ДИ 20,1-0,4)	<b>1:2 <math>p\leq 0,05</math></b> <b>1:3 <math>p\leq 0,05</math></b>

**Лейкоцитоз с лимфопенией к концу первой недели интенсивной терапии косвенно подтверждает гиперактивацию нейтрофилов и развитие синдрома системного воспалительного ответа. В случае выздоровления уровень лейкоцитов бы близок к норме  $11,2\pm 0,7$  Г/л, так же купирована лимфопения -  $31,6\pm 2,2\%$ . У пациентов с церебральными осложнениями и летальным исходом сохраняется лейкоцитоз  $17,0\pm 3,8$  Г/л и  $20,1\pm 3,6$  Г/л**

соответственно и лимфопения  $14,0 \pm 4,0\%$  и  $15,5 \pm 3,1\%$  соответственно. **Индекс Гаркави** сохранялся сниженным до  $0,2 \pm 0,05$  усл.ед. к 7-м суткам в ОИТ, что может говорить о сохраняющейся стрессовой реакции организма. В то время как у пациентов с благоприятным исходом происходила спокойная активация адаптации с незначительным превышением индекса до  $0,8-0,1$  усл.ед. **11.2.4. Особенности общего адаптационного синдрома на фоне течения COVID-19 у пациентов с MIS-C**

*Мультисистемный воспалительный синдром на фоне инфицирования SARS-CoV-2 - ни что иное, как проявление срыва адаптации в рамках общего адаптационного синдрома.*

Течение и клинические проявления MIS - C имеют сходства с болезнью Кавасаки, синдромом токсического шока, бактериальным сепсисом и синдромом активации макрофагов. К характерным симптомам относятся: стойкая лихорадка продолжительностью более четырех дней, неэкссудативный конъюнктивит, поражения слизистой оболочки полости рта, кожные проявления (ладонная или подошвенная эритема, отек, шелушение, эритродермия), шейная лимфаденопатия, артериальная гипотония, поражения почек, печени, костного мозга, наличие острого респираторного дистресс-синдрома, неврологические проявления, некроз мягких тканей.

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, в основных звеньях патогенеза подобен ССВО: изменение количества одного или нескольких цитокинов, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, регулирующих формы развития приобретенного иммунитета. Как избыток, так и недостаток эндогенных цитокинов – причина развития патологии и инфекционных осложнений. Вирус SARS-CoV-2 является нейротропным и нейровирулентным. При контактном, воздушно-капельном заражении вирусы, внедряясь и размножаясь в эпителиальных клетках носовой полости, носоглотки, по аксонам терминальных ветвей «мигрируют» в нейроны I, V, VII пары черепно-мозговых нервов. Клеточные реакции, под действием вируса, проникшего через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), зависят от состояния Т- и В-клеточного иммунитета и могут протекать бессимптомно, моносимптомно либо вызывая выразительную клиническую картину. После преодоления ГЭБ, вирус может размножаться в микроглии и нейронах с последующим повреждением гематоэнцефалического барьера, что приводит к воспалительному каскаду. При этом дифференцированный иммунный ответ может определять последующие альтернативные иммуноопосредованные неврологические

осложнения.

Механизмы нейроинвазивности (цитотоксичности), инфицирование эндотелия, воспаление и тромбоз сосудов, иммуновоспалительные (цитокиновые и аутоиммунные) повреждения определяют разнообразие структуры нейроковида (энцефалит, менингит, энцефалопатия, инсульт, миелит, периферическая нейропатия, поражение черепных нервов, нейромиопатия, нейроваскулит, психозы).

При недостаточной активации автономного клеточного и гуморального ответа, вирусы и вторичные продукты их жизнедеятельности (токсины) могут проникнуть через ГЭБ в сосудистую систему, оболочки, кору головного мозга, базальные ганглии, ствол мозга. Если клеточные механизмы защиты тканей и интерфероны на начальном этапе инфицирования не срабатывают, происходит локальное, а затем и системное усиление продукции хемокинов и противовоспалительных цитокинов, негативной стороной действия которых является цитопатическое повреждение клеток «мишени» вследствие аутоантигенной агрессии. Возникший воспалительный «цитокиновый шторм» вызывает иммунопатогенное повреждение тканей и органов.

Запущенный «цитокиновый шторм» влечет дальнейшие тяжелые нарушения в физиологии адаптации с массивным повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов, внешнего и внутреннего коагуляционных путей, нарушением фибринолиза, активацией системы комплемента, с нарушением обмена катехоламинов и глюкокортикоидов.

Активация внутрисосудистой коагуляции способствует формированию полиорганной дисфункции.

### **Собственные клинические наблюдения пациентов с MIS-C**

Из собственного наблюдения авторов в период с сентября 2021 года по апрель 2022 года в отделении интенсивной терапии 6 пациентов получали терапию по поводу мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19.

Средняя продолжительность пребывания в ОИТ у детей с диагнозом COVID-19 составила 14,9 дней. Случаев летального исхода или развития тяжелых церебральных осложнений отмечено не было.

В данной группе пациентов у всех детей были признаки полиорганной дисфункции. У 4 из 6 больных отмечено поражение дыхательной системы, развилась двусторонняя пневмония. Все пациенты имели поражение кожи и слизистых: болезненность кожных покровов, мелкоочечная пятнисто-папулезная сыпь, гиперемия и шелушение ладоней и стоп, кровоизлияния в склеру, глоссит. У всех больных имели

место выраженные артралгии крупных суставов, миалгии. Поражение сердечно-сосудистой системы возникло также у 4 из 6 пациентов в виде гипотонии (3 пациента нуждались в инотропной поддержке). На 4-5 сутки терапии у 3 больных (дети подросткового возраста) отмечена склонность к брадикардии, состояние было расценено как поражения вирусом блуждающего нерва. Выраженная брадикардия корректировалась приемом эуфиллина, симптоматическим введением атропина. Помимо изменения в клиническом анализе крови и интегральных лейкоцитарных индексах, описанных в разделе «Поражение ЦНС на фоне течения COVID-19» у пациентов с MIS-C определялись острофазовые показатели, динамика которых отражена в таблице 8. Нарастание маркеров системного воспаления до критических значений полностью отражает описанную концепцию патогенеза MIS-C и дисфункцию иммунореактивности в сторону гипервоспаления. Д-димер, при норме до 500 нг/мл, у пациентов рассматриваемой группы на момент госпитализации был повышен в среднем до  $4692,5 \pm 1491,2$  нг/мл. Возрастание уровня Д-димера является отражением запуска активации процесса тромбообразования на фоне системного воспаления.

Таблица 11.8

Динамика маркеров системного воспаления при MIS-C

Показатель	Норма	1е сутки	6е сутки
Д-димер (нг/мл)	до 500,0	$4692,5 \pm 1491,2$ ; Me=4754,0 (95% ДИ 53,12-9438,1)	$1522,0 \pm 293,5$ ; Me=1433,0 (95% ДИ 259,1-2784,9)
С-реактивный белок (мг/л)	до 5,0	$248,4 \pm 12,8$ ; Me=252,3 (95% ДИ 207,6-289,2)	$94,1 \pm 50,4$ ; Me=63,1 (95% ДИ 52,12-312,0)
Ферритин (нг/мл)	До 200,0	$737,0 \pm 209,3$ ; Me=786,0 (95% ДИ 70,9-1403,1)	
Интерлейкин-6 (пг/мл)	до 7,0	$98,1 \pm 86,9$ ; Me=98,1 (95% ДИ 53,12-9438,1)	$19,3 \pm 13,8$ ; Me=8,3 (95% ДИ 53,12-9438,1)
Прокальцитонин (нг/мл)	До 0,5	$8,5 \pm 2,1$ ; Me=9,3 (95% ДИ 1,7-15,3)	

**С-реактивный белок (СРБ)**, при норме до 5,0 мг/л, также в средних значениях определялся повышенным до  $248,4 \pm 12,8$  мг/л. Как белок острой фазы, СРБ через активацию комплемента приводит к лизису зараженных клеток.

**Ферритин** на момент госпитализации в средних значениях составил  $737,0 \pm 209,3$  нг/мл. Существует несколько гипотез об участии ферритина в патогенезе системного действия SARS-CoV-2. Возможно, имеет

---

гематотоксическое влияние вируса, влекущее к гемолизу эритроцитов и выходу свободного железа в сосудистое русло. Вторая гипотеза говорит о ферритине как гуморальном факторе процессов восстановления, блокаторе перекисного окисления липидов. Допускается наличие сложных механизмов обратной связи между ферритином и цитокинами в контроле провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, поскольку цитокины могут индуцировать экспрессию ферритина, но и в свою очередь ферритин также может индуцировать экспрессию про- и противовоспалительных медиаторов. **Интерлейкин-6** в средних значениях нарастал до  $98,1 \pm 86,9$  пг/мл. В условиях «цитокинового шторма», определение интерлейкина-6 является ключевым, так как патогенетическая терапия включает в себя назначение ингибитора рецепторов интерлейкина-6. Показателем уровня и динамики показателя можно в определенной степени судить об успехе проводимой терапии.

**Прокальцитонин** определялся повышенным в средних значениях до  $8,5 \pm 2,1$  нг/мл. Зачастую высокие значения прокальцитонина свидетельствуют о бактериальной инфекции с системной воспалительной реакцией. Генерализованное воспаление, индуцированное SARS-CoV-2 с высоким значением прокальцитонина можно рассматривать в разрезе вирусного сепсиса. Н. Li и соавт., 2020 опубликовали исследование по результатам которого был установлен факт циркуляции вирусов SARS-CoV-2 в кровотоке и развитием вирусного эндотелиита, развившегося в самых разных органах и тканях. Таким образом, мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 является гипериммунной патологией, которая носит название «цитокиновый шторм» и тесно связана с синдромом гиперкоагуляции. Механизмы, лежащие в основе патогенеза срыва адаптации в виде неконтролируемого системного воспаления, влекут за собой высокую вероятность развития полиорганной дисфункции и летального исхода.

## Цитированная литература

1. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Макаренкова Е.В., Жирков А.А., Монахова Н.Е., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей // Педиатр. - 2020. - Т. 11. - №4. - С. 21-28. doi: 10.17816/PED11421-28;
2. Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Жирков А.А., и др. Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т. 6. - №1. - С. 33-44. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-33-44;
3. Балмасова И.П., Венгеров Ю.Я., Гультяев М.М., Нагибина М.В. Показатели местного иммунитета в оценке патогенеза и прогноза развития осложнений бактериального менингита// Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018. №1(24);
4. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60–80. doi: 10.17816/clinpract34851;
5. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., Грис Ж.Р., Элалами И., Серов В.Н., Шкода А.С., Самбурова Н.В. Вестник Российской Академии Медицинских Наук: COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1. Том 75, № 2 (2020);
6. Ваневский В. Л., Борисов Е. А, Жидков К. П. и др. Экстракорпоральная перфузия срезов ксеногенной селезенки в лечении гнойно-септических осложнений травматической болезни // Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях. - Л., 1989. - С. 39-44;
7. Васильков В.Г., Шикунова Л.Г., Келина Н.Ю. и др. Системный подход к анализу тяжести состояния больных и степени эндотоксикоза в послеоперационном периоде //Мат. междунаод. конф. «Критические технологии в реаниматологии». М., 2003.– С. 13 – 15;
8. Вильниц А. А. Гнойные менингиты у детей: клинко-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений, диссертация, - Санкт-Петербург, 2019. - 322 с.;
9. Галкин А.А., Демидова В.С. Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костючёнка. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neytrofilny-i-sindrom-sistemnogo-vozpалitelnogo-otveta> (дата



обращения: 08.07.2022);

10. Диб Т. Х. и др. Синдром энтеральной недостаточности и его проявления у больных острым панкреатитом // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32. – № 5;

11. Дроздова Г.А., Кастыро И.В., Махаду А.Р. Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс при острых заболеваниях полости носа и околоносовых пазух у студентов из стран Юго-Восточной Африки.// Российская ринология. 2015;23(4):19-21;

12. Карпищенко А. И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). - С.-Петербург: «Интермедика», 1997. -С.246-265;

13. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. — М.: Медицина, 1990. — 253 с.;

14. Лобзин В. С. Менингиты и арахноидиты / В. С. Лобзин. - Л. : Медицина : Ленингр. отд-ние, 1983. - 191 с.;

15. Лопатина А.Б. Неспицефические механизмы защиты и удовлетворительная адаптация. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10 (часть 3) – С. 459-461;

16. Макарова Т.Е., Кузнецова А. В., Горовенко Н. А., Копылова О.Н. Характер иммунологического ответа при бактериальных гнойных менингитах у детей раннего возраста // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. №4;

17. Малюгина Т.Н., И.С.Захарова. Изучение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями. Журнал инфектологии. Том 8, № 4 ,2016, с.50-57;

18. Пахрова О.А., Криштоп В.В., Курчанинова М.Г., Румянцева Т.А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экстремальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.;

19. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М.. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19//Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т18, №4. – с. 20-28.;

20. Приходенько-Чудакова И.О., Казакова Ю.М. Известные и новые методики прогнозирования течения гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области. //Вятский медицинский вестник № 2-3, 2007, стр. 22-27;

21. Учебное пособие: А28 Детская анестезиология и интенсивная терапия, неотложные состояния в неонатологии - А-28[Текст]: учебное пособие / Колесников А.Н., Москаленко С.В., Анастасов А.Г., Осканова М.Ю., Алексеенко А.А. и др. – Магас, 2020– 1020 с.

- 
22. Хакимова Д.М. Иммунопатологические состояния. Кафедра морфологии и общей патологии. Казанский федеральный университет;
  23. Юрьева Э.А. Стресс. Адаптационный синдром. Участие в патогенезе болезней у детей. Журнал Практика педиатра » № 1, 2020, стр. 14-21;
  24. Baig AM. Updates on what ACS reported: emerging evidences of COVID-19 with nervous system involvement. ACS Chem Neurosci. 2020;11(9):1204–1205. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00181;
  25. Bridwell R., Long B., Gottlieb M. Neurologic Complications of COVID-19. Am. J. Emerg. Med., 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024;
  26. Cain, D., Cidlowski, J. Immune regulation by glucocorticoids. Nat Rev Immunol 17, 233–247 (2017). <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>;
  27. Deutsch V, Lerner-Geva L, Reches A, et.al. Sustained leukocyte count during rising cortisol level. Acta Haematol. 2007;118(2):73-76. <https://doi.org/10.1159/000103216>;
  28. Garg S, Garg M, Prabhakar N, Malhotra P, Agarwal R . Unraveling the mystery of Covid-19 Cytokine storm: From skin to organ systems. Dermatol Ther. 2020 Jun 19:e13859. doi: 10.1111/dth.13859;
  29. Ince LM, Weber J and Scheiermann C (2019) Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. Front. Immunol. 9:3143. doi: 10.3389/fimmu.2018.03143;
  30. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. PediatrCrit Care Med. 2015 Jun;16(5 Suppl 1):S23-40. doi: 10.1097/PCC.0000000000000432. PMID: 26035358;
  31. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. Cardiovasc Res 2020;116:1688-99;
  32. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet 2020;395:1517-20;



## ГЛАВА XII

**«ЕСЛИ ЭТО БЕЗУМИЕ, ТО И В  
НЕМ ЕСТЬ СИСТЕМА»:  
КОВИД-ИНФЕКЦИЯ, КАК ЧАСТНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ  
ДИСТРЕССА.**

---

*Колесников А.Н., Кучеренко Е.А.*

<b>12.1. А если наркоз? У страха глаза велики!</b>	<b>с.447</b>
<b>12.2 Стресс и общий адаптационный синдром</b>	<b>с.450</b>
<b>12.3 Новая коронавирусная инфекция и особенности ее течения</b>	<b>с.452</b>
<b>12.4 Результаты собственных исследований</b>	<b>с.455</b>



## 12.1. А если наркоз? У страха глаза велики!

В то время как эпидемия SARS-CoV-2 продолжает распространяться по всему миру, и некоторые страны уже сталкиваются с третьей или четвертой волной, все большему числу пациентов потребуется анестезия при положительном результате SARS-CoV-2 для проведения экстренных или запланированных процедур, которые нельзя откладывать. В результате многие лица, осуществляющие помощь в ОРИТ, будут продолжать участвовать в периоперационном ведении пациентов с SARS-CoV-2. И хорошо, если так, потому что, те кто уже встречался с этими пациентами уже знаком с особенностями стрессового ответа у них (см. далее подразделы главы). Гораздо хуже, когда анестезиологи «живут отдельно» и вот тогда начинается паника. Однако общая анестезия, особенно когда она связана с интубацией и искусственной вентиляцией легких, представляет собой ситуацию, которая сопряжена с риском послеоперационных легочных осложнений сама по себе [Mazo V. et al, 2014]. Этот риск необходимо особенно учитывать в контексте нынешней пандемии. Действительно, сообщалось, что SARS-CoV-2 вызывает интенсивную системную воспалительную реакцию [Huang C. et al, 2020] с преимущественным легочным тропизмом [Zhou F. et al, 2020]. Поэтому легочная уязвимость SARS-CoV-2–позитивных пациентов, вероятно, окажет серьезное влияние на послеоперационные исходы, и особенно на ранние легочные осложнения [Lei S. et al, 2020]. Когда разразилась пандемия, меры по сдерживанию привели к прекращению всей плановой оперативной деятельности больниц, в то время как резкий рост числа пациентов отделения интенсивной терапии (ОРИТ) привел к немедленному переводу медицинского и среднего медицинского персонала операционных во вновь открытые отделения интенсивной терапии. Хотя четвертый или даже пятый пик в настоящее время является реальностью во многих странах, и, хотя хирургическую деятельность необходимо поддерживать и защищать, насколько это возможно, возникает несколько проблем. Одним из них является необходимость определения структурированных путей оказания медицинской помощи пациентам с SARS-CoV-2, которым требуется процедура общей анестезии во время или после появления симптомов. Чтобы ответить на этот вопрос, заинтересованные стороны должны иметь для каждого пациента точное представление о соотношении риска и пользы, с одной стороны, потенциального риска легочных осложнений, а с другой стороны, риска отсрочки онкологических, сосудистых, сердечных или нейрохирургических процедур с последующим ухудшением состояния [Woolf SH et al, 2020]. Это понимание позволит врачам предлагать обоснованное

---

принятие решений и правдивое информирование пациентов, а также прогнозировать необходимые ресурсы для оптимального ухода за своими пациентами. В литературе доступно несколько публикаций, подробно описывающих периоперационное ведение пациентов с SARS-CoV-2, но в основном они посвящены хирургическому лечению и результатам или сообщают о небольшой группе пациентов [Carrier FM et al, 2021].

Несмотря на количество пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, по-прежнему имеются ограниченные данные об их периоперационном ведении, и особенно об их искусственной вентиляции легких и послеоперационном риске осложнений. Однако эта информация будет важна, когда пандемия ударит снова и приведет к тому, что все большему числу пациентов потребуется анестезия, будь то для экстренных или запланированных процедур.

*Не выявлено повышенного риска серьезных респираторных осложнений среди SARS-CoV-2-позитивных пациентов, более чем они есть на предоперационный момент.* Одним из объяснений может быть то, что в предоперационной популяции с низкой гипоксемией (медиана SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> составляет 440) послеоперационный риск легочных осложнений сильно зависит от предоперационного состояния пациентов (оценки ASA-PS, ARISCAT и SOFA) и хирургического риска (неотложная хирургия, Стратификация риска хирургического вмешательства, продолжительность процедуры), что затрудняет выделение эффекта SARS-CoV-2.

Было опубликовано несколько исследований, посвященных хирургическим пациентам с SARS-CoV-2, и большинство из них выявили значительное увеличение послеоперационных осложнений. В одной из первых опубликованных хирургических когорт Lei et al. сосредоточился на 34 пациентах, которые перенесли плановую операцию, и у которых симптомы развились только после операции. В популяции, в которую входят в основном пациенты с высоким хирургическим риском, они подчеркнули, что, несмотря на бессимптомность до операции, 44,1% этих пациентов нуждались в послеоперационной интенсивной терапии, а смертность составляла 20,5%. Недавно опубликованное исследование «случай–контроль» с участием 41 пациента, инфицированного SARS-CoV-2, показало, что эти пациенты подвергаются более высокому риску смертности, респираторных осложнений или тромбоза при сопоставлении с пациентами, не инфицированными SARS-CoV-2, но с широким доверительным интервалом, предполагающим важную гетерогенность. В наиболее важное опубликованное исследование были включены 1128 пациентов, и в нем сообщалось о 30-дневной смертности в 23,8% с такими факторами риска, как мужчина старше 70 лет, с ASA-PS, превышающим или равным 3, и экстренная серьезная операция. Однако контрольная

---

группа не использовалась, что не позволяет сравнивать пациентов с SARS-CoV-2 и без них. Все эти исследования проводились с хирургической точки зрения, с минимальной информацией о параметрах периоперационной вентиляции, которые, однако, как известно, являются сильным фактором, определяющим послеоперационные легочные исходы.

Когда разразилась эпидемия, были опубликованы рекомендации по периоперационному ведению SARS-CoV-2-позитивных пациентов [Velly L et al, 2020], которые подразумевали быструю последовательную индукцию и использование видеоларингоскопии. Анестезиологи должны быть хорошо осведомлены о важности параметров периоперационной защитной вентиляции: средний дыхательный объем составляет 6 [6; 7] мл / кг ИМТ и средний PEEP 6 [6; 7] смН 2 О.

Согласно шкале клинического прогрессирования ВОЗ, пациенты, нуждающиеся в анестезии при положительном или подозрительном на SARS-CoV-2 на момент включения, должны рассматриваться во время их предоперационной оценки как находящиеся в группе высокого риска возникновения послеоперационных осложнений и развития тяжелых форм заболевания [Marshall JC et al, 2020]. Эти осложнения могут быть напрямую связаны с системным воздействием SARS-CoV-2, *но также могут быть связаны с состоянием здоровья пациента до операции или с хирургическим состоянием.*

Учитывая этот высокий риск послеоперационных осложнений у пациентов с SARS-CoV-2 и риск заражения других пациентов и лиц, осуществляющих уход, плановую операцию, очевидно, необходимо отложить. Когда отсрочка невозможна (срочность или чрезвычайная ситуация), оценка должна включать статус SARS-CoV-2 и глобальный риск. Таким образом, эти пациенты должны пройти тщательный предоперационный скрининг, чтобы стратифицировать стратегии периоперационного медицинского обслуживания в зависимости от индивидуального риска пациента.

Среди пациентов, которым требовалась анестезия при положительном или подозрительном на SARS-CoV-2, **не было обнаружено существенной разницы в результатах** при сравнении тех, у кого был подтвержден положительный результат на SARS-CoV-2, и тех, у кого в конечном итоге был отрицательный результат на SARS-CoV-2, в то время как исходные характеристики пациентов сильно повлияли на их исходы [James et al. *BMC Anesthesiology* (2022) 22:46 *Characteristics and outcomes of patients undergoing anesthesia while SARS-CoV-2 infected or suspected: a multicenter register of consecutive patients*].

Таким образом, пациентов, нуждающихся в срочной и неотложной операции, необходимо оценивать не только на основании статуса SARS-CoV-2, но и в соответствии с общей

---

оценкой периоперационного риска, включая состояние здоровья пациента перед операцией и хирургические требования. Выбор метода анестезии, к сожалению, не важен и зависит от степени тяжести пациента по основному заболеванию и исходному состоянию. Единственным важным моментом, будет соблюдение правил защиты медицинского персонала и максимальное использование видеоларингоскопии. Так что, тяжелый пациент – это просто тяжелый пациент, а НКИ будет сопутствующим, но не ведущим компонентом. Безусловно, НКИ – достаточно тяжелое заболевание и некоторые его особенности будут представлены ниже, с позиций нарушения общего адаптационного синдрома. Возможно, что понимание и принятие этих особенностей поможет анестезиологу правильно определиться с выбором и комбинацией препаратов для общей анестезии, как это предложено в предыдущих главах (IV-VIII).

## 12.2. Стресс и общий адаптационный синдром

Так, Г. Селье писал о причинах стресса: «Все приятное и неприятное, что ускоряет ритм жизни, может приводить к стрессу. Болезненный удар и страстный поцелуй в одинаковой мере могут быть его причиной». Для становления стрессовой реакции не имеет значения сила воздействия стрессора. Решающим является то, предъявляет ли раздражитель дополнительные требования к организму, вызывает ли потребность к адаптации, включение приспособительных механизмов. Выраженность стрессовой реакции будет зависеть от интенсивности и длительности стрессора, и будет определяться адаптационным потенциалом самого организма. Действие стрессора запускает развитие общего адаптационного синдрома (ОАС). ОАС – совокупность адаптационных реакций человека, возникающих на значительные по силе и продолжительности неблагоприятные воздействия – стрессоры (инфекция, резкие изменения температуры, физическая и психическая травма, кровопотеря, ионизирующее излучение, и др.). Термин введен учёным Гансом Селье в 1936 году (Горизонтов П.Д., 1981). В развитии ОАС выделяют 3 стадии (по Селье): *Стадия тревоги*: стадия становления реакции адаптации, которая заключается в мобилизации имеющихся резервов организма. Главным пусковым моментом стресса является активация лимбической системы, ретикулярной формации и ствола мозга. В данных структурах происходит получение и анализ сигналов нервных и гуморальных влияний, вызванных стрессором. Сигнал передается разным органам-мишеням,



---

которые приводят к развитию специфических для данного стрессора изменений, которые и составляют, по мнению Г. Селье, сущность стресса, и проявляются в виде ОАС. Также важное значение для стресса определяется активацией гипоталамуса. Гипоталамус - это орган ЦНС, который получая информацию о любом стрессоре, запускает работу всей стресс-системы, координирует эндокринные, метаболические и поведенческие реакции организма, за счет высвобождения рилизинг-факторов, либеринов, КРГ, АКТГ. АКТГ в свою очередь запускает секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников – кортизола и кортикостерона, повышение тонуса симпатической нервной системы, путем высвобождения из мозгового вещества норадреналина и адреналина.

Стадия тревоги возникает в момент действия стрессора и может продолжаться в течение 48 часов. Ее выраженность зависит от силы и продолжительности действия стрессора. Стадия тревоги подразделяется на две фазы: шока (потрясения) и противошока. В фазе шока возникает угроза всем жизненно важным функциям организма, преобладают катаболические реакции в тканях над анаболическими. В этой стадии возрастает секреция катехоламинов, глюкокортикоидов, но, с другой стороны, в еще большей степени возрастает потребность тканей в глюкокортикоидах, так как резко повышается степень их потребления тканями, приводя к относительной недостаточности глюкокортикоидов, несмотря на их повышенную продукцию. В данный период сопротивляемость организма снижается, и если действия стрессора выходят за пределы компенсаторных возможностей организма, то может наступить смерть. Однако, если механизмы адаптации преобладают, то наступает фаза противошока, переходного этапа к следующей стадии ОАС. Стадия резистентности - характеризуется перестройкой и мобилизацией организма к действию стрессора. Эффективность антистрессовой защиты организма определяется работой 2-х систем: а) стресс-реализующей системы (обеспечивает выброс в ткани и в кровь медиаторов - дофамина и норадреналина и гормонов - адреналина, кортизола); б) стресс-лимитирующей системы (ГАМК-эргическая и опиоидэргическая система организма). Продолжается усиленная выработка адаптивных гормонов – катехоламинов, ГК, однако уровень их секреции снижается по сравнению с первой стадией. Катехоламины усиливают секрецию глюкагона и тормозят продукцию инсулина, в результате чего значительно снижается уровень инсулина в крови. Усиливается продукция соматотропного гормона и пролактина. Если сила и длительность стрессора не угасает, то адаптационные возможности организма приводят к потере

---

устойчивости и развитию третьей стадии ОАС – стадии истощения (дистресса). Развивается истощение пучковой зоны коры надпочечников, и уменьшение продукции глюкокортикоидов. Эта стадия характеризуется снижением активности симпато - адреналовой системы, угнетением всех защитных процессов в организме, низкой сопротивляемостью организма к стрессорам. На этой стадии появляются изменения, свойственные стадии тревоги, но, зачастую имеющие необратимый характер приводящие к смерти. На этой стадии развивается уже абсолютная недостаточность ГК, обусловленная истощением пучковой зоны коры надпочечников. Стадия истощения характеризует собой переход адаптивной стресс-реакции в «болезни адаптации» или дистрессу. Болезни адаптации - это заболевания, возникающие в результате несовершенства механизмов общего адаптационного синдрома, это результат или недостаточного стрессового ответа или продолжительной и выраженной гиперфункции стрессовых механизмов. Условием возникновения заболевания и серьезного его течения является, по Г. Селье, «истощение механизмов защиты». Одним из проявлений «болезней адаптации» можно считать новую коронавирусную (НКИ), которая на сегодняшний день занимает лидирующие позиции по летальности в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и составляет 59,9%. У 15% пациентов с НКИ требуется проведение кислородной поддержки, а у 5% развивается крайне тяжелое-критическое течение заболевания, включая острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), сепсис, шок или полиорганную недостаточность.

### **12.3 Новая коронавирусная инфекция и особенности ее течения**

Новая коронавирусная инфекция - это инфекция дыхательных путей, вызванная новым коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2). Проявления инфекции SARS-CoV-2 варьируются от бессимптомных, до легких или умеренных респираторных и нереспираторных симптомов, тяжелой пневмонии НКИ и ОРДС с полиорганной недостаточностью. Ведущим симптомом пневмонии НКИ является гипоксемия, которая может быстро прогрессировать до различных стадий острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), определяемого как нарушение оксигенации, то есть отношение парциального давления артериального кислорода ( $P_{aO_2}$ ) к фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе ( $F_{iO_2}$ ). По крайней мере, у 10% пациентов с тяжелой формой НКИ в конечном итоге будет развиваться острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и поражение нескольких органов в течение 8–14 дней от начала заболевания. Летальность при

остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) варьирует от 26 до 61 %. Имеются данные, свидетельствующие о том, что дыхательная недостаточность НКИ отличается от «типичного» ОРДС по нескольким аспектам, включая сохраненную комплаентность дыхательной системы, хорошую переносимость гипоксемии («счастливую гипоксемию»), которая имеет несоответствие клинической картины и объема поражения легочной ткани. Одно исследование продемонстрировало одышку только у 19% пациентов, у которых были низкие значения индекса оксигенации, указывая на развитие «счастливой гипоксемии». Главной особенностью течения НКИ являются выраженный микро- и макрососудистый тромботический синдром (вакулитоподобный синдром), повышение проницаемости эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, нарушение свертывания крови. Некоторые источники описывают несоответствие перфузии, т.е. в здоровых участках легочной ткани на СКТ обнаруживаются гипоперфузируемые участки, в отличие от пораженных участков, в которых развивается гиперперфузия.

Было предложено несколько гипотез для объяснения гипоксии, включая специфические эффекты SARS-CoV-2 на хемочувствительность кислородных рецепторов, снижение диффузионной способности легочной ткани и потерю гипоксических сосудосуживающих механизмов. Механизмы, способствующие тяжести НКИ, включают повышенную вентиляцию мертвого пространства, вторичную по отношению к эндотелиальному воспалению и микротромбам, повышенный диффузионный барьер, вторичный по отношению к альвеолиту и отеку легких, и образование шунтов справа налево, вторичное по отношению к ателектазу, что связано с увеличением отека и фиброза в долгосрочной перспективе; эти механизмы в совокупности снижают газообменные мощности. Инфекция SARS-CoV-2 не ограничивается легкими. Сосудистые нарушения часто носят системный характер и характеризуются генерализованной вазодисрегуляцией, включая застой, нарушение эндотелиального барьера и контроль проницаемости, нарушение клеточных мембран, локализованное эндотелием воспаление и активное (клинически очевидное) протромботическое состояние эндотелиальных клеток, в качестве вероятного причинного фактора, локализуемого в легких, мозге, сердце, почках, кишечнике и печени. Учитывая, что имеется высокий риск развития тяжелого течения НКИ, необходимо рассмотреть вопрос о развитии сепсиса и дистрибутивного шока у данных пациентов. Чаще всего, пациенты с НКИ обращаются за медицинской помощью через 7-10 суток от начала заболевания. Небольшой процент данных пациентов попадают на стационарное

---

лечение в ОИТ, в связи с выраженной дыхательной недостаточностью, нарушением гемодинамики. Учитывая определение общего адаптационного синдрома и его стадийности, пациенты поступают в ОИТ уже в стадии резистентности, или в стадии истощения, когда необходимо применение специфических методов лечения. Согласно критериям консенсуса Сепсис-3, у определенного количества пациентов можно выставить осложнение НКИ в виде вирусного сепсиса и септического шока. Сепсис является наиболее распространенной причиной экстренной госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и одной из основных причин смерти среди госпитализированных пациентов в ОИТ. С самого начала пандемии различные сообщения указывали на то, что, хотя есть некоторые уникальные особенности, относящиеся к НКИ, многие из его острых проявлений похожи на сепсис, вызванный другими возбудителями. Хотя патогенез НКИ не был полностью объяснен, данные, полученные до сих пор у госпитализированных пациентов, показали, что уровни цитокинов в сыворотке крови высоки у тяжелых пациентов с НКИ, аналогично тем, которые обнаружены у пациентов с сепсисом. Текущее определение ссылается на сепсис как на опасную для жизни дисфункцию органов, вызванную нерегулируемой реакцией хозяина на инфекцию. Однако определение сепсиса является сложным вопросом, и следует подчеркнуть, что сепсис – это клинический синдром, который определяется характеристиками как возбудителей, так и пациентов (включая такие переменные, как возраст, пол, основное заболевание). Терминология, касающаяся сепсиса, меняется с течением времени и, вероятно, будет развиваться в дальнейшем на основе новых идей, а также обнаружения новых патогенов и диагностических инструментов. Хотя сепсис может возникнуть в результате вирусной этиологии, вирусы до недавнего времени не были так заметно вовлечены в этиологию, как другие патогены, такие как бактерии и грибы. Некоторые исследователи утверждают, что тяжелые и крайне тяжелые пациенты соответствуют диагностическим критериям сепсиса и септического шока в соответствии с Международным консенсусом Sepsis-3 и рекомендуют использовать термин «вирусный сепсис». В настоящее время рекомендуется использовать оценку последовательной органной недостаточности (SOFA) для выявления как сепсиса, так и септического шока. Оценка SOFA содержит параметры оценки, относящиеся к шести системам органов, включая функцию дыхания, коагуляцию, функцию печени и почек, и кровеносную и центральную нервную систему. Острое изменение общего балла SOFA  $\geq 2$  балла в соответствии с исходной оценкой, вытекающей из инфекции, принимается как дисфункция органов, которая связана с внутрибольничной

смертностью более 10%. У пациентов, не имеющих ранее существовавшей дисфункции органов, базовый балл SOFA считается равным нулю. Тромбоэмболия и гиперкоагуляция являются другими компонентами патогенеза тяжелой формы НКИ. Хотя патогенез гиперкоагуляции до конца не изучен, было указано, что все три компонента триады Вирхова (эндотелиальная травма, застой и гиперкоагуляционное состояние) играют важную роль в содействии образованию сгустков при тяжелой НКИ. Некоторые исследователи предположили, что тяжелое течение НКИ сопровождается микрососудистым заболеванием, при котором вирус активирует эндотелиальное воспаление и травму. Гиперкоагуляция вместе с воспалительным состоянием возникает у многих пациентов с тяжелой инфекцией. Вирусный сепсис имеет некоторые сходства, но также и некоторые различия по сравнению с бактериальным сепсисом. При бактериальном сепсисе системное воспаление, затрагивающее несколько органов, является более доминирующим, чем при сепсисе НКИ. В то время как бактериальный сепсис вызывает раннее и внезапное клиническое ухудшение, вирусные заболевания могут демонстрировать относительно позднее начало и хроническое течение. Согласно данным литературы, пик клинических проявлений НКИ приходится на 10-11 сутки от начала заболевания.

В недавнем всестороннем исследовании, изучающем этиологию сепсиса, расширенную распространенность инфекции в интенсивной терапии, наиболее распространенными местами инфекции были определены легкие (64%), брюшная полость (20%) и кровотоки (15%). Наиболее распространенными патогенами были грамотрицательные бактерии (62%), грамположительные кокки (47%) и грибы (19%). Кампания по выживанию при сепсисе выпустила руководство по ведению тяжелобольных пациентов в отделении интенсивной терапии с НКИ. Это руководство содержит аспекты инфекционного контроля, лабораторной диагностики и образцов, гемодинамической поддержки, вентиляционной поддержки и терапии НКИ. Руководство Кампании выживания при сепсисе обобщило свои рекомендации по лечению по трем основным разделам: гемодинамика, вентиляция и терапия, которые могут соответствовать мнемоническому правилу ИТ сепсиса и шока – VIP-терапия (вентиляция, инфузионная терапия и вазопрессорная поддержка). Учитывая, что имеется стадийность нарушения общего адаптационного синдрома, мы задались вопросом. Имеются ли какие-то различия показателей гемодинамики, лейкограммы у пациентов с разной этиологией и возможно ли снижение летальности у пациентов в стадии дистресса ОАС.

## 12.4 Результаты собственных исследований

Согласно концепции стресса (Э.А. Юрьева, 2020; Г. Селье, 1960), Г. Селье указывает на существование двух противоположных понятий: «эустресс» и «дистресс», граница между которыми расплывчата и зависит от дозы воздействия, исходной устойчивости организма, и имеет фазный характер. Физиологическое значение стрессовой реакции заключается в энергетическом обеспечении компонентов адаптации, достижении устойчивости к повреждающим факторам, что сопровождается изменением лейкоцитарной формулы.

С точки зрения физиологии, в условиях длительного влияния стрессорных факторов нарушается эндокринный, гормональный и вегетативный баланс, что приводит к дезадаптации (срыву адаптации) [Ш.В.Куулар, 2018]. В таблице 12.1 приведены физиологические характеристики развития эустресса и дистресса (обобщенные авторами по данным литературы).

Известно, что эндогенная интоксикация является одним из ведущих факторов нарушения баланса в организме вследствие активации катаболических процессов и снижения процессов естественной детоксикации [Шиффман Ф.Д., 2000]. В свою очередь, имеются *разные показатели лейкограммы*, указывающие на выраженность и стадийность общего адаптационного синдрома. Кровь является важным носителем клеточных и молекулярных элементов, которые реагируют на различные состояния стресса. Взаимодействие клеток крови имеет важное значение в патофизиологии воспаления, иммунных реакций, гемостаза и онкогенеза. Эти взаимодействия многогранны, и часто трудно различить первичные триггерные сигналы и конкретные роли каждого типа клеток в развитии и прогрессировании болезни.

*Нейтрофилы и лимфоциты* составляют первую линию защиты в организме от чужеродных агентов, являются первыми маркерами воспаления и регуляторными маркерами, соответственно, обнаруженными в поврежденных тканях [Chuan-Chuan Liu, 2019; Francisco Alejandro Lagunas-Rangel, 2020]. Они активируют основные типы клеток, участвующие в остром и хроническом воспалении и стресс-реакции.

**Показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам** может быть использован для прогнозирования развития метаболического ответа на стрессовый фактор (Катберсон Д., 1932, теория о метаболических реакциях). Увеличение отношения нейтрофилов к лимфоцитам связано с плохими клиническими результатами при различных заболеваниях, включая инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, хроническую обструктивную болезнь легких, онкопатологию, в т.ч. и КОВИД-19.

*Лимфопения* характерна для сепсиса. Снижение числа лимфоцитов в периферической крови объясняется *активацией апоптоза вследствие цитокин-индуцированного высвобождения кортикостероидов*

[Hotchkiss R.S., 2003]. Согласно данным de Jager C.P. и соавт. [de Jager C.P., 2010].

Таблица 12.1

Физиологические особенности патогенеза эустресса и дистресса

Виды стресса	Характеристика
Эустресс	Мобилизация норадреналина с активацией симпато-адреналовой системы, достигает мозгового слоя надпочечников и вызывает усиленный синтез адреналина и норадреналина из мозгового слоя надпочечников. Катехоламины через гематоэнцефалический барьер проникают в определенные участки гипоталамуса и лимбико-ретикулярной системы. Происходит активация адренергических, серотонинергических и холинергических элементов ЦНС. Повышение их активности стимулирует образование релизинг - фактора, который, стекая к передней доле гипофиза, вызывает выработку АКТГ. Под влиянием этого гормона в коре надпочечников увеличивается синтез кортикостероидов и содержание их в крови нарастает.
Дистресс	Как только содержание кортикостероидов в крови достигает верхней границы нормы, срабатывает закон обратной связи. Проникая через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость и мозг, кортикостероиды тормозят образование релизинг - фактора в гипоталамусе. Автоматически приостанавливается образование АКТГ, и уровень кортикотропных гормонов в крови падает. Непрерывное поступление кортикостероидов в кровь приводит к истощению коры, а впоследствии и мозгового слоя надпочечников. Следовательно, возникновение дистресса, следует рассматривать как нарушение механизма саморегуляции вследствие блокады гематоэнцефалическим барьером информации о переизбытке в организме кортикостероидов. При дистрессе возникает стадия анергии или гиперэргии, в которой уже необратимо подавлены защитные механизмы, истощены, сведены на нет эрготропные функции (синтез адреналина и норадреналина снижается до 10-15%, дофамин) организма и начинают доминировать трофотропные факторы (активация ацетилхолина, - медиатора, парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; гистамина и серотонина), неизбежно приводящие организм к коллапсу (падению кровяного давления), шоку и гибели.

Лимфопения является предиктором бактериемии у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии и может быть использована при прогнозировании исхода заболевания [Н.Т. Ватутин, 2016], тем самым, процессы повреждения являются *своеобразной платой организма за мобилизацию защитных сил.*

---

По мнению коллег из Китая [Lijuan Yang, 2021], отношение *моноцитов к лимфоцитам* является прогностическим маркером у пациентов с ОРДС, в том числе и при КОВИД-19, указывая на отрицательный исход при увеличении данного индекса. Во время начальной экссудативной фазы повреждения легких врожденные иммунные клетки, такие как моноциты и нейтрофилы, рекрутируются в альвеолярные воздушные пространства, вызывая увеличение проницаемости эндотелия сосудов и альвеолярного эпителия. При последующем повреждении легких макрофаги в альвеолах секретируют провоспалительные цитокины, которые помогают рекрутировать циркулирующие моноциты и нейтрофилы в легкие, вызывая продолжающееся воспаление и повреждение тканей. Моноциты играют важную роль в инициации воспаления, выступая в качестве «часовых» инфекции. Коллеги из Китая (Pengyu Gong, 2021), исследовали связь *отношения нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам и лимфоцитов к моноцитам* с ранними неврологическими исходами после ОНМК и тромбозиса. Н.С. Губенко и соавторы [Н.С. Губенко, 2021], указывают на максимальный коэффициент корреляции и маркера системного воспалительного ответа, которым выступает *отношение нейтрофилов к лимфоцитам* у пациентов с КОВИД-19. Известно, что КОВИД-19 связана с повышенным риском тромботических осложнений. Тромбы пациентов с COVID-19 показали повышенную плотность нейтрофилов и в три раза более высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. Эти результаты предполагают, что нейтрофилы являются возможным виновником тромбоза, связанного с COVID-19. Была выдвинута гипотеза о прямой вирусной инвазии эндотелиальных клеток или клеток крови, или как следствие иммунного ответа органа. Ангиотензинпревращающий фермент 2 — предполагаемый функциональный рецептор для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-хозяева. Дисрегуляция пути ангиотензина 2 /рецептора ангиотензина типа 1 после ACE2 может привести к синдрому высвобождения цитокинов и тяжелой эндотелиальной дисфункции с последующей повышенной проницаемостью сосудов и неконтролируемым воспалением, что может привести к тромбовоспалительным механизмам. Также, гипоксия, обычно наблюдаемая при пневмонии COVID-19, может вызывать протромботическое состояние, влияя на пути свертывания и фибринолиза, а также на функционирование эндотелия и нейтрофилов. Согласно стадийности общего адаптационного синдрома [Г. Селье 1960]. в стадию шока/противошока (табл. 12.2), в первые 48 часов с момента заболевания, в периферической крови отмечаются нейтрофилез



(содержание нейтрофилов в 6-7 раз выше нормальных значений; при эустрессе отмечаются повышенная пролиферация клеток миелоидного ряда и увеличение количества нейтрофилов, связанное с поступлением в кровотоки зрелых костномозговых клеток), эозинопения (может достигать нулевого значения через 24 часа от момента заболевания, а потом возвращается к норме; возникает вследствие перераспределения эозинофилов из сосудистого компартмента в рыхлую соединительную ткань, либо же, кортикостероиды могут предотвращать выход эозинофилов из костного мозга (где они вырабатываются) в кровотоки), лимфопения. При длительном стрессе (более, чем через 14 дней) (дистрессе), в периферической крови на 20% снижается количество лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов на 20%, эозинофилов на 70%, лимфоцитов на 27% и моноцитов – в 2,5 раза.

Таблица 12.2

Характеристика показателей периферической крови, в зависимости от стадии ОАС

Показатель	Стадия тревоги	Стадия резистентности	Стадия истощения
Лимфоциты	↓	↓↓	↓↓↓
Моноциты	↓	↓	↓
Нейтрофилы	↑	↑	↑↑
Эозинофилы	↓	↓	N

**Нормальный стрессовый ответ** должен выражаться в виде определенных компенсаторных особенностей. Например, при **легком и среднем течении НКИ**,

у пациентов отмечаются *увеличение показателей систолического артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, гипертермии*, как защитной реакции, увеличение частоты дыхания и др., за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, запуска стрессовых гормонов коры и мозгового вещества надпочечников.

Тогда как при **тяжелом и крайне тяжелом** течении наступает *гиперэргия либо анергия*, проявляющаяся в истощении компенсаторных возможностей организма, развитии вторичной надпочечниковой недостаточности (суб- и декомпенсация артериального давления, снижение частоты сердечных сокращений, вероятно за счет увеличения синтеза оксида азота и брадикинина, которые запускают каскад развития вазодилатации), с преобладанием процессов катаболизма, накоплением метаболитов с развитием СПОН. К сожалению, в литературе, мы не нашли определенных пороговых

---

значений показателей, индексов дыхательной системы, периферической крови, характерных для эустресса и дистресса, и поэтому, на основе статистической обработки показателей лейкограммы, параметров дыхания, гемодинамики, микроциркуляции, которые имели достоверные отличия, мы смогли разделить пациентов на 2 когорты: общий адаптационный синдром I типа, для которого характерны изменения со стороны дыхательной системы, указывающие на развитие гипоксии, системы микроциркуляции и лейкоцитарных индексов; и общий адаптационный синдром II типа, для которого характерны изменения лейкоцитарных индексов, значения которых значительно ниже, в отличие от ОАС I типа, высокие значения времени «капиллярного наполнения» и малый временной промежуток с момента заболевания до госпитализации.

Очевидно, что конечной целью реанимации является восстановление перфузии жизненно важных органов и тканей, где снабжение тканей кислородом нарушается сепсиса или шока (Dünser MW, 2013). Чтобы достичь этой конечной точки, переносящие кислород эритроциты должны успешно войти в микроциркуляцию и доставить кислород к тканям. Многие врачи в своей практике используют определение **времени капиллярного наполнения**, с целью определения перфузии тканей и органов [Matthias Jacquet-Lagrèze 2022]. Однако, небольшой процент врачей задумываются о правилах выполнения и интерпретации данного теста. В коррекции перфузии органов и оксигенации, должна быть согласованность между макроциркуляцией и микроциркуляцией ([Edul V, 2014).

Микроциркуляция и ее ткани могут оставаться гипоперфузированными, несмотря на коррекцию системной гемодинамики, с помощью инфузионной терапии.

Гемодинамическая согласованность между макроциркуляцией и микроциркуляцией – это состояние, при котором интенсивная терапия, направленная на коррекцию системных гемодинамических переменных, эффективна в коррекции региональной и микроциркуляторной перфузии и доставки кислорода к паренхиматозным клеткам таким образом, чтобы клетки могли выполнять свою функциональную деятельность в поддержку функции органа.

Многие исследования в литературе описывают условия потери гемодинамической согласованности, когда ИТ приводила к нормализации системной гемодинамики, но не приводила к параллельному улучшению микроциркуляторной перфузии и оксигенации [De Backer D., 2013; Edul VS, 2012; Tachon G, 2014; Lima A, Can Ince, 2015]. Чтобы гемодинамическая когерентность была эффективной, компенсаторные механизмы, включая гормональные, нервные, биохимические и сосудистые регуляторные

---

системы, должны быть неповрежденными и способными регулировать транспорт кислорода к различным тканям. Тем не менее, реперфузия, воспаление и инфекции могут повредить клеточные механизмы, необходимые для регулирования кровотока. В этих случаях простое восстановление системных гемодинамических нарушений становится неэффективным в восстановлении микроциркуляции и в коррекции тканевой гипоперфузии, приводя к потере сосудистой регуляции, нарушению функции эндотелиальных клеток и барьерной функции, приводящей к гипоксемии тканей. Таким образом для того, чтобы гемодинамический мониторинг был успешным, мониторинг системных параметров, таких как артериальное давление, ОПСС, сердечный выброс, должен быть расширен путем мониторинга микроциркуляции.

В табл. 3 указаны параметры гемодинамики, микроциркуляции и системы дыхания, в зависимости от стадийности общего адаптационного синдрома. Симптом «белого пятна» и сердечный выброс в наибольшей степени демонстрируют изменения макро- и микроциркуляции, которые в стадию резистентности выполняют решающую функцию – перевести организм в эустресс или дистресс, в зависимости от мобилизационных и приспособительных способностей.

Несколько исследований показали, что низкие значения времени капиллярного наполнения, независимо от значения системной гемодинамики, указывают на положительный исход. Интересно, что, согласно литературным данным, функция микроциркуляторной перфузии в коже связана с терморегуляцией, т.е. нет разницы температуры между температурой пальца и ядром.

При интерпретации системной гемодинамики, коллеги из Бельгии [Daniel De Backer, 2002] указывают на параметры сердечного индекса. После введения эндотоксина, снижается скорость потребления кислорода в тканях, несмотря на достаточное его поступление. Сердечный индекс ниже 2,2 л/мин. был диагностирован у пациентов с низкой частотой сердечных сокращений и низким систолическим артериальным давлением, изменением уровня сознания. Данные клинические признаки являются важными предупреждающими сигналами об ухудшении состояния пациента.

В нашем исследовании, мы получили два типа нарушения ОАС, с достоверными,

отличиями системы микроциркуляции. При этом, у пациентов с ОАС II типа, время капиллярного наполнения было больше, нежели при ОАС I типа, однако, несмотря на это, летальность при ОАС II типа в 2 раза ниже.

С целью снижения риска летального исхода у пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного

синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции, нами проведено

Таблица 12.3

Характеристика показателей гемодинамики, микроциркуляции и системы дыхания, в зависимости от стадии ОАС

Стадии ОАС	Шок/ противошок (эустресс)	Резистентность	Истощение/ дистресс
Показатели			
Систолическое АД	↑	↑↓	↓
Диастолическое АД	↑	↑/↓	↓
Среднее АД	↑/↓	↑/N	N/↓
ЧДД	↑	↑/N	↑/↓
ЧСС	↑	↑	↓
С-м «белого пятна»	N/↑	↑↑	↑↑↑
ОПСС	↑	↑/N	↓
УО	↑/N	N/↓	↓↓
СВ	N/↑	N/↓	↓↓

Таблица 12.4

Характеристика пациентов в зависимости от этиологического фактора, пола и возраста

Этиология	НКИ (n= 147) (39,7%)		ВГП (n= 96) (25,9%)		Острые отравления (n= 127) (34,2%)	
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие
Исход:						
Всего:	76 (51,7%)	71 (48,3%)	47 (49,0%)	49 (51,0%)	91 (71,7%)	36 (28,3%)
Мужчины	27 (43,5%)	35 (56,5%)	18 (39,1%)	28 (60,9%)	72 (73,5%)	26 (26,5%)
Женщины	49 (67,6%)	36 (42,4%)	29 (58,0%)	21 (42,0%)	19 (65,5%)	10 (34,5%)
Средний возраст	61,5 (14,0)	69,5 (15,0)	65,7 (14,5)	68,3 (13,2)	42,3 (15,9)	55,0 (16,7)
Длитель- ность стационарн ого лечения, дни	22,8 (11,3) <sup>#</sup> Me=21,0 (3,0 – 56,0)	12,9 (9,95) <sup>#</sup> Me=11,0 (1,0 – 71,0)	15,9 (12,1) <sup>#</sup> Me=12,0 (3,0 – 55,0)	9,6 (5,7) <sup>#</sup> Me=9,0 (3,0 – 32,0)	1,9 (1,7) Me=1,0 (1,0-10,0)	4,4 (3,7) Me=3,0 (1,0-15,0)
Время от начала заб-я, ч	244,2 (12,5) <sup>#</sup> Me=240,0 (72,0– 648,0)	209,2 (19,5) <sup>#</sup> Me=168,0 (24,0– 720,0)	234,7 (18,9) <sup>#</sup> Me=216,0 (72,0– 528,0)	252,3 (23,7) <sup>#</sup> Me=216,0 (48,0– 720,0)	10,8 (4,6) Me=4,0 (1,0–240,0)	15,2 (4,7) Me=16,0 (2,0–26,0)

между группой НКИ и Группой Острые отравления, и между группой ВГП и группой острые отравления

исследование на основе показателей гемодинамики, микроциркуляции, параметров дыхательной системы и лейкограммы, с помощью которых разработана прогностическая модель исхода заболевания и возможные пути коррекции направлений интенсивной терапии НКИ. Исследование проводилось на базе Центральной городской клинической больницы №1, городского отделения интенсивной терапии для взрослых, г. Донецка, с 2014 по 2021 гг.

Исследование было разделено на 3 этапа:

1. Про- и ретроспективное исследование показателей гемодинамики, микроциркуляции, лейкограммы с выявлением типов общего адаптационного синдрома

2. Выявление группы пациентов с ДН на фоне НКИ в фазе дистресса с разработкой показаний для использования модифицированной терапии.

3. Разработка математических моделей прогнозирования исхода заболевания пациентов с НКИ, ВГП и острыми отравлениями.

Первый этап. В исследование взято 370 пациентов, которые находились в отделении ИТ с дыхательной недостаточностью различной этиологии:

1) ДН на фоне новой коронавирусной инфекции, вирус идентифицирован (по МКБ-10: U07.1) (n= 147);

2) ДН на фоне внегоспитальной пневмонии (по МКБ-10: J 18) (n= 96);

3) ДН на фоне острых отравлений (по МКБ-10: T 51; T 40.2; T 58) (n= 127).

Выявленные достоверные отличия в длительности стационарного лечения (Таблица 12.4) в ОИТ и времени от начала заболевания до госпитализации, могут указывать на разные периоды заболевания и исход. В группе НКИ и ВГП летальность в 2 раза выше, чем в группе острых отравлений. Из этого вытекает следующая закономерность: тяжесть общего адаптационного синдрома и сходство показателей в зависимости от времени от начала заболевания до госпитализации, у пациентов с дыхательной недостаточностью различного генеза:

- **время от начала заболевания до госпитализации менее 15 часов** характеризует *стадию шока/противошока* общего адаптационного синдрома (**фаза I**) – указывает на быструю мобилизацию защитных функций и обратимость патологического процесса;

- **время от начала заболевания до госпитализации от 16**

до **200 часов** характеризует *стадию резистентности общего адаптационного синдрома (фаза II)* – указывает на устойчивость защитных реакций, несмотря на продолжающееся действие стрессора; - **время от начала заболевания до госпитализации более 200 часов** характеризует *стадию дистресса (фаза III)* – указывает на истощение энергетических запасов и преобладание процессов катаболизма над анаболизмом.

Неинвазивная вентиляция легких проводилась 76,2% пациентов в группе НКИ и 54% у пациентов в группе ВГП.

Оценивались следующие показатели:

- 1) показатели гемодинамики: систолическое, диастолическое и среднее АД (ммрт.ст.), ЧСС (ударов/минуту),
- 2) показатель микроциркуляции (симптом «белого пятна» (сек.)),
- 3) показатели дыхательной системы: частота дыхания, SpO<sub>2</sub>, индекс оксигенации (PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>), ROX-индекс (PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>/ЧДД), отношение сатурации к частоте дыхания (SpO<sub>2</sub>/ЧДД),

где: PaO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода; FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (смеси); ЧДД – частота дыхания, SpO<sub>2</sub> – сатурация;

- 4) комплексные показатели лейкоцитарной формулы:

- лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа

$((4M+3Ю+2П+сегм) * (Плазм.кл. + 1)) / (Мц+Лц) * (Эоз.+1)$ , где:

М-миелоциты, Ю- юные,

П- палочкоядерные нейтрофилы, Сегм.- сегментоядерные нейтрофилы,

Плазм. Кл.- плазматические клетки, Мц- моноциты, Лц- лимфоциты,

Эоз- эозинофилы;

- отношение нейтрофилов к лимфоцитам,

- отношение моноцитов к лимфоцитам,

- отношение лимфоцитов к моноцитам,

- отношение тромбоцитов к лимфоцитам,

- индекс Гаркави: **ИГ=лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы.**

В таблицу 5 вошли параметры и индексы, которые имеют достоверные отличия ( $p < 0,005$ ) между группами исследования. На основании данных параметров выявлено, что группа с дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений имеет достоверные отличия от группы пациентов с ДН на фоне НКИ и группы пациентов с ДН на фоне ВГП. Учитывая, что пациенты с дыхательной недостаточностью на фоне НКИ и ВГП не имели достоверных отличий, мы объединили данные группы в ОАС I типа, а пациентов с острыми отравлениями - в группу ОАС II типа.

В результате проведенного исследования, при проведении первичной статистической обработки, получены данные, которые по своей схожести

---

произвести деление пациентов на две группы:

- ОАС I типа, в который вошли пациенты с дыхательной недостаточностью на фоне НКИ и ВГП;
- ОАС II типа, в который вошли пациенты с дыхательной недостаточностью на фоне острых отравлений) (табл. 6).

Все лейкоцитарные индексы и их модификации, указывают на развитие и выраженность эндогенной интоксикации. При ОАС I типа, в разы выше ЛИИ, что указывает на сохранность компенсаторных возможностей организма, несмотря на продолжающийся патологический процесс. При ОАС II типа, все параметры дыхания находятся в пределах нормальных значений, указывая не стойкую компенсацию и тканевого дыхания. На основании полученной достоверной разницы показателей ЛИИ, количества лимфоцитов, отношения моноцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам ( $p < 0,05$ ), мы решили выделить три группы исследования:

Группа ОАС I типа объединяет две нозологии:

- 1) Группа НКИ – группа пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции (n=147);
- 2) Группа ВГП - группа пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне внегоспитальной пневмонии (n=96);

Таблица 5

**Сравнительная характеристика параметров и индексов в зависимости от этиологического фактора и исхода заболевания**

Группы	Пара-метры	ГЕМОДИНАМИКА						ДЫХАНИЕ						ЛЕЙКОФОРМУЛА			
		Слет АД	ЧС С	СВ	УО	ОПСС	С-м белог о пятна	ЧДД	SpO2	SpO2 / ЧДД	ИО	ROX-индекс	лпмф	ЛПШ	н/л	Мон/лпм ф	ИП
ДН НКИ	Выжил	122,4	85,7	6,0* #	71, 0	1141,0 *	3,4**	23,8 *	84,9* #	3,7**	279,0* #	12,1**	10,9* #	17,6 *	12,0 *	0,6* *	0,15 *
	Умер	126,3 *	92,6	6,7	72, 3	1051,2 *	4,3**	25,0 *	79,3* #	3,3*	259,6* #	10,8*	9,0**	23,6 *	18,7 *	0,9* *	0,13 *
ДН ВГП	Выжил	120,0	86,5	6,1	70, 6	1141,0 *	3,7**	23,7 *	86,1* *	3,7*	277,7* *	12,1*	10,8* *	20,4 *	15,3 *	0,6* *	0,2* *
	Умер	123,2	89,1	6,4*	71, 8	1075,9 *	4,7**	25,6 *	80,5* *	3,2*	249,3* *	9,9*	9,3* *	20,8 *	17,2 *	0,8* *	0,13 *
ДН о. отравл.	Выжил	121,5	90,7	6,5	71, 0	1049,8	5,2	20,5	91,6	4,6	371,1	18,5	17,3	9,4	7,4	0,4	0,3
	Умер	116,7	91,6	6,7	72, 6	932,1	5,2	20,7	91,8	4,6	406,0	20,2	15,3	11,4	8,0	0,5	0,2

Примечание:

\* - означает статистически значимое различие ( $p < 0,005$ ) внутри групп ДН НКИ, ДН ВГП и ДН острые отравления между выжившими и умершими пациентами;

# - означает статистически значимое различие ( $p < 0,005$ ), между группами отдельно выживших и отдельно умерших пациентов.



Таблица 12.6

Характеристика показателей, характерных для эустресса и дистресса у пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома

Показатель	ОАС I типа	ОАС II типа	Уровень значимости
Симптом «белого пятна», сек	4,02 (0,5)	5,2 (1,1)	<0,005
SpO <sub>2</sub> , %	82,7 (8,7)	91,7 (5,5)	<0,00001
ЧДД, дыханий в минуту	24,5(3,7)	20,6 (3,1)	<0,00001
Отношение сатурации к ЧДД	3,5 (0,6)	4,7 (0,7)	<0,00001
Индекс оксигенации	266,4 (60,5)	388,6 (77,5)	<0,00001
ROX-индекс	11,2 (3,2)	19,4 (4,9)	<0,00001
Количество лимфоцитов	10,0 (8,1)	16,3 (9,9)	<0,00001
ЛИИ	20,6 (16,7)	10,4 (9,6)	<0,00001
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	15,8 (11,9)	7,7 (6,8)	<0,00001
Индекс Гаркави	0,15 (0,2)	0,35 (0,2)	<0,00001
Отношение моноцитов к лимфоцитам	0,7 (0,2)	0,45 (0,4)	<0,003

Группа ОАС II типа:

3) Группа острых отравлений – группа пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне острых отравлений, которая выступает в качестве нормострессовой реакции организма на воздействие стрессора (согласно показателям ЛИИ, количества лимфоцитов, индекса стрессоустойчивости (Г. Селье, 1939 г.)). Эта группа является контрольной вследствие низкой летальности и малого нахождения в ОИТ.

Было выявлено следующее:

- в группах НКИ и ВГП, показатели отношения сатурации к ЧДД, ROX-индекса, индекса оксигенации, отношения моноцитов к лимфоцитам, времени капиллярного наполнения были достоверно ниже ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,005$ ), чем в группе острые отравления;
- в группах НКИ и ВГП, показатели ЧДД, уровня сатурации и абсолютного количества лимфоцитов были достоверно ниже ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,005$ ), чем в группе острые отравления отдельно у выживших, и отдельно у умерших пациентов;
- в группах НКИ и ВГП показатели ЛИИ, отношения тромбоцитов к лимфоцитам, отношения нейтрофилов к лимфоцитам были достоверно

выше ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,005$ ), чем у пациентов в группе острые отравления.

Выявленные достоверные отличия пациентов группы НКИ, ВГП от группы острых отравлений указывают на срыв адаптации и тяжесть заболевания.

Значение высокого уровня сатурации, нормальных значений частоты дыхания, отношения сатурации к ЧДД, высоких значений индекса оксигенации и ROX-индекса, высоких значения показателя симптом «белого пятна» у пациентов группы острые отравления указывают на адекватность стрессовой и антистрессовой системы и восприимчивость ответа на выброс провоспалительных факторов.

Респираторная поддержка и оксигенотерапия пациентам группы НКИ и ВГП проводилась с помощью 3-х направлений (Таблица 12.7): с помощью лицевой маски, НИВЛ и ИВЛ. Несмотря на высокую летальность, продленную ИВЛ проводили пациентам группы НКИ в 8,1% случаев, группы ВГП в 16,7% случаев, и в группе острых отравлений в 11,1% случаев. В группе НКИ большинству пациентов проводилась низкопоточная оксигенотерапия через лицевую маску, из них 63% у выживших пациентов) и 45% (у умерших пациентов) спотоком 6-10 л/минуту. В группе ВГП 38,3% пациентов (выживших) получали низкопоточную оксигенотерапию с потоком менее 5 л/минуту. Тогда как для умерших пациентов группы ВГП оксигенотерапия проводилась 40,8% пациентам с потоком 6-10 л/минуту. В группе острых отравлений у умерших пациентов проводилась низкопоточная терапия менее 5 л/минуту у 69,4% случаев.

**Второй этап.** При проведении I этапа исследования, были выявлены 60 пациентов с показателями гемодинамики, микроциркуляции, указывающие на развитие дистресса (III фазы ОАС): СВ- 2,02 (0,4) л/минуту, ОПСС- 2010 (302) дин\*сек\*см-5, УО- 31,2 (4,6) мл, время капиллярного наполнения 5,6 (0,4) секунды. С целью коррекции показателей, предложено использование модифицированной схемы ИТ на фоне использования основного протокола лечения пациентов с НКИ («Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19), версия-1-11»).

Для этого набраны 2 группы пациентов: группа «а+с» – пациенты с верифицированной НКИ, методом ПЦР, получающие в качестве модифицированной терапии 0,05 мкг/кг/минуту адреналина гидрохлорида, вводимого через инфузомат в течение 5 суток с момента перевода пациентов на НИВЛ и силденафила по 12,5 мг внутрь каждые 8 часов; группа контроля – пациенты с НКИ, верифицированные методом ПЦР, переведенные на НИВЛ, которые получали стандартную терапию. Данные группы были разделены в зависимости от исхода заболевания. На рисунке 12.1 представлен патогенез НКИ и возможные пути

коррекции ИТ. Так, учитывая, что при развитии общего адаптационного синдрома, в стадии дистресса развивается вторичная недостаточность глюкокортикоидов, к основной терапии добавлен адреналин. Адреналин обладает дозозависимым эффектом, и поэтому, для исследования мы выбрали введение препарата через инфузомат 0,005мкг/кг/минуту, что позволило, путем изменения параметров вентиляции/перфузии, изменить параметры СВ, ЧСС и времени «капиллярного наполнения». Так, при детальном изучении параметров систолического артериального давления (Таблица 12.8), достоверные отличия имеются между выжившими и умершими пациентами группы «а+с» через 12 часов, 3-е и 5 суток после начала модифицированной терапии ( $p < 0,005$ ). Данный показатель в группе «а+с» у выживших пациентов удерживается до 130 мм.рт.ст. с 1 часа после введения препаратов и до 12 часов включительно. У умерших пациентов, несмотря на использование адреналина и силденафила, показатель систолического АД не изменялся, и может использоваться в качестве предиктора летальности. При рассмотрении динамики изменений диастолического АД у выживших пациентов не было выявлено разницы в течение первых 5-ти суток во всех группах исследования (Таблица 12.8). Т.е. данный параметр указывает на то, что несмотря на использование модифицированной схемы ИТ, влияния на правые отделы сердца не происходит. В группе «а+с» у выживших пациентов имеется динамика нарастания среднего АД (Таблица 12.8) с 1 часа до 1 суток модифицированной ИТ, что в условиях неизменного, указывает на нарастание ЧСС, приводящего к временному увеличению скорости доставки кислорода. В группе «а+с» у умерших пациентов, происходит постепенное снижение СрАД до нормальных показателей. Следовательно, показатель СрАД, вне зависимости от особенностей ИТ на протяжении 5-ти суток мониторингования не изменялся. В группе «а+с» происходит плавное нарастание показателя ЧСС (табл. 8) у переведенных пациентов, в отличие от группы контроля, которое может расцениваться как нивелирование брадикининового шторма (ЧСС к 5-м суткам ИТ снижается, указывая на снижение синдрома эндо- либо экзогенной интоксикации). У умерших пациентов имеется противоположная динамика ЧСС. Так, в группе «а+с» не происходит существенного изменения параметра ЧСС на протяжении всего времени наблюдения. А в группе контроля, происходит нарастание ЧСС с 88,3 (14,5) при первичном измерении ЧСС, и до 100,4 (16,1) в минуту через 5 суток. Ударный объем сердца вычислялся с помощью формулы СТАРРА, и показал во всех группах низкие значения. Однако, у выживших пациентов группы «а+с» показатель УО был самый высокий, самый

Таблица 7

**Интенсивная терапия дыхательной недостаточности в зависимости от этиологии заболевания в первые сутки стационарного лечения**

Группы исследования	Способ доставки O <sub>2</sub>	ЛИЦЕВАЯ МАСКА			НИВЛ					ИВЛ (режим CMV)			
		ПОТОК O <sub>2</sub> (л/мин)			ПДКВ (см. вод. ст.)			FiO <sub>2</sub>		ДО (мл/кг)			
		<5	6-10	>10	4-5	5-10	>10	0,31	0,41-0,71	>0,71	4-5	5-8	>8
ДН НКИ (ОАС I)	Устан. параметры	7 (9,2%)	48 (63,2%)	6 (7,9)	1 (1,3%)	14 (18,4%)	2 (2,6%)	4 (5,3%)	8 (10,5%)	5 (6,6%)	-	4 (5,3%)	-
	- выжил (n=76)	3 (4,2%)	32 (45%)	7 (9,86%)		25 (35,2%)	2 (2,8%)	-	16 (22,5%)	11 (15,5%)	-	2 (2,8%)	-
ДН ВГП (ОАС II)	- умер (n=71)	18 (38,3%)	9 (19,1%)	6 (12,8)	8 (17%)		1 (2,1%)	4 (8,5%)	3 (6,4%)	2 (4,3%)	4 (8,5%)	-	-
	- выжил (n=47)	1 (2%)	20 (40,8%)	8 (16,3%)		16 (32,7%)		-	1 (15)	15	-	4 (8,2%)	-
ДН О.ОТР (ОАС контроль)	- умер (n=91)	87 (95,6%)	4 (4,4%)	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	- выжил (n=91)	25 (69,4%)	7 (19,5%)	-	-		-	-	-	-	-	4 (11,1%)	-

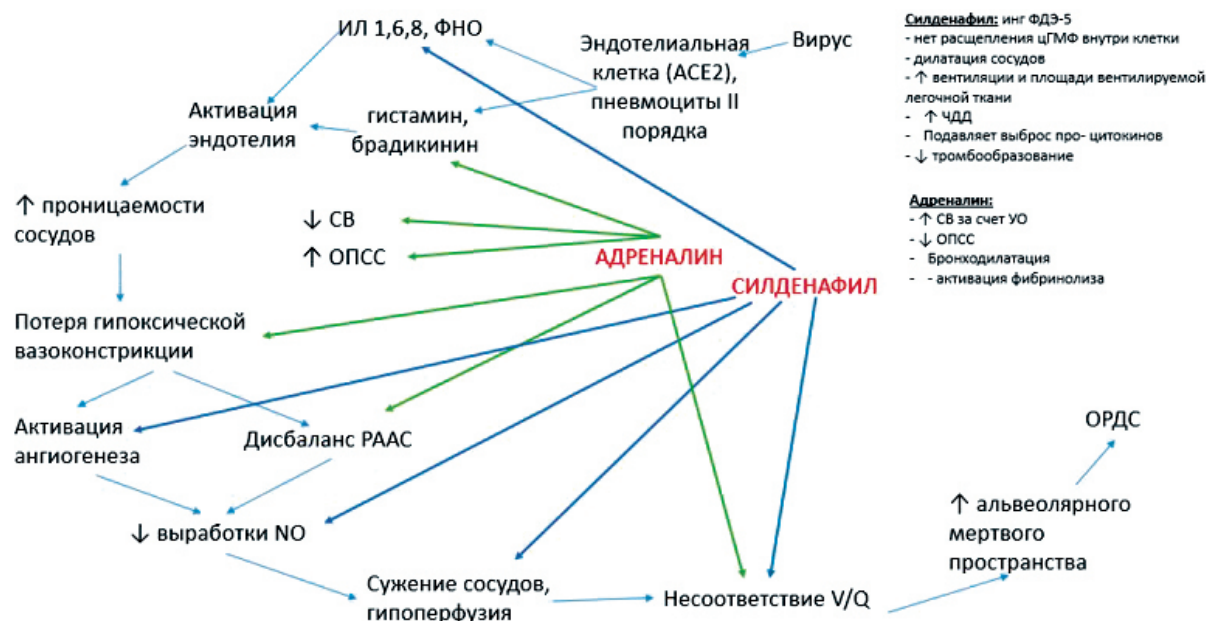


Рисунок 1. Теоретические предпосылки развития НКИ и возможные пути усовершенствования ИТ

низкий уровень отмечен у умерших пациентов в группе «а+с» ( $p < 0,005$ ). Во всех исследуемых группах значение сердечного выброса было ниже нормы, однако, у выживших пациентов группы «а+с» сердечный выброс был самый высокий, и удерживался на одном уровне на протяжении всего периода исследования. Таким образом, низкий ударный объем и нарастание значения частоты сердечных сокращений указывают на благоприятный исход заболевания. Показатель общего периферического сосудистого сопротивления максимальный (табл. 8) в группе «а+с» у выживших пациентов с модифицированной терапией на всем протяжении исследования, указывая на общее сопротивление всей сосудистой системы выбрасываемому сердцем потоку крови. У остальных групп, к 5-м суткам происходит снижение параметров ОПСС, даже несмотря на использование модифицированной терапии в группе а+в у умерших пациентов. В группе «а+с» у выживших пациентов имеется четкая положительная динамика, характеризующаяся снижением ЧДД к 5-м суткам использования модифицированной ИТ (табл. 8). Таким образом, максимальное снижение ЧДД к 5-м суткам ИТ наблюдается у выживших пациентов группы «а+с». Несмотря на использование модифицированной схемы ИТ, и наступление летального исхода, во всех группах нет выраженного нарастания частоты дыхания, что указывает на присоединение полиорганной недостаточности, и перехода пациентов в стадию декомпенсации. Несмотря на отрицательный исход заболевания, у умерших пациентов

Таблица 8

## Динамика изменений показателей у выживших и умерших пациентов с НКИ

Показатель	Группа «a+c»										Группа контроля																																		
	Исходный показатель					12 часов					3 суток					5 суток					12 часов					3 суток					5 суток														
	Выжил	Умер	ИИ	Л	Умер	Выж	Умер	ИИ	Л	Умер	Выжи	Умер	ИИ	Л	Умер	Выжи	Умер	ИИ	Л	Умер	Выжи	Умер	ИИ	Л	Умер	Выжи	Умер	ИИ	Л	Умер	Выжи	Умер	ИИ	Л	Умер										
Систолическое АД	115,8 (9,3)	123,0 (14,0)	129,2 (9,0)	112,5 (8,6)*	125,8 (9,0)	113,5 (12,9)*	124,2 (9,0)	102,9 (4,9)*	116,7 (13,7)	123,5 (11,5)	119,2 (7,9)	112,9 (8,3)	125,4 (9,4)	111,4 (8,6)*	124,2 (7,9)	104,0 (5,2)*	73,3 (8,9)	76,0 (8,4)	8,3 (5,8)	76,0 (9,7)	79,2 (6,7)	74,0 (11,7)	80,4 (8,1) <sup>a</sup>	77,9 (10,5)	78,6 (6,6)	71,7 (7,2)	69,3 (9,2)	70,0 (6,0) <sup>a</sup>	74,0 (15,8)	87,5 (8,1)	91,7 (9,7)	95,3 (6,3)	88,2 (8,2)	94,7 (6,9)	87,2 (10,5)	95,0 (8,1)	81,9 (9,4)*	88,9 (10,9)	93,1 (10,4)	91,4 (5,2)	90,0 (5,4)	89,6 (7,8)	83,3 (7,5)*	88,1 (5,2)	76,4 (27,4)
Частота дыхания	25,6 (4,7)	28,4 (5,4) <sup>a</sup>	27,0 (3,8)	28,9 (4,4)	24,0 (2,8)	30,8 (6,6) <sup>a</sup>	22,5 (1,7)	29,4 (6,4) <sup>a</sup>	25,4 (6,5)	23,4 (2,7)	24,1 (2,8)	24,4 (2,1)	22,8 (1,0)	25,5 (4,0)*	22,0 (4,7)*	64,1 (10,0) <sup>a</sup>	80,9 (20,8)	69,2 (6,9)	78,4 (13,2)	75,0 (7,2)	77,5 (14,2)	83,4 (7,4) <sup>a</sup>	86,9 (14,5)	88,3 (16,4)	76,7 (11,7)	94,2 (17,8)*	72,5 (10,0) <sup>a</sup>	100,4 (16,1)*	5,4 (0,3)	5,7 (0,2)	5,0 (0,3) <sup>a</sup>	5,2 (0,3)	4,5 (0,4) <sup>a</sup>	5,9 (6,2)*	3,1 (0,3) <sup>a</sup>	6,5 (0,4)*	5,6 (0,5)	5,6 (0,3)	6,2 (0,4)	5,4 (0,4) <sup>a</sup>	6,6 (0,3)*	4,7 (0,4) <sup>a</sup>	7,8 (0,4)*		
Сердечный выброс	2,02 (0,8)	2,47 (1,3)	2,17 (0,6)	2,1 (1,7)	2,23 (0,7)	2,1 (1,1)	2,2 (0,7) <sup>a</sup>	0,9 (2,5)	3,1 (1,5) <sup>a</sup>	2,02 (1,3)	2,7 (1,5)	2,1 (0,9)	3,4 (1,3)	2,8 (2,7)	3,4 (0,9)	202 (176)	1987 (221)	2163 (254)	1619 (312) <sup>a</sup>	2236 (243)	1872 (301) <sup>a</sup>	2189 (279)	1705 (325)	1897 (328)	1783 (252)	1600 (335)	1850 (258)	1689 (264)	31,2 (11,9)	20,5 (13,3) <sup>a</sup>	31,0 (7,3)	19,2 (15,8) <sup>a</sup>	29,5 (7,9)	17,2 (13,4) <sup>a</sup>	26,5 (8,7)	8,7 (7,4) <sup>a</sup>	27,8 (11,7)	26,6 (10,5)	22,9 (12,7)	23,9 (9,5)	21,5 (11,2)	22,2 (13,2)	20,6 (11,5)	20,5 (19,7)*	

Примечание:

\* - означает статистически значимые отличия между группой асс и группой контроль (p &lt; 0,005)

<sup>a</sup>- означает статистически значимые отличия между выжившими и умершими пациентами внутри группы

Таблица 12.9

Летальность у пациентов с дистрессом вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне НКИ

Группы исследования	Группа «а+с»	Группа контроля
Выжившие	19	11
Умершие	7	23
Летальность (%)	32,4	73,08

группы «а+с» значение сатурации высокое (табл. 8), в отличие от группы контроля у умерших пациентов, где снижение сатурации отмечено через 12 часов после перевода пациента на НИВЛ. Данный параметр является не показательным, т.к. на всем протяжении терапии, вне зависимости от исхода заболевания и использования терапии, значения сатурации были высокими.

Достоверные отличия имеются в обеих группах между выжившими и умершими пациентами через 12 часов после начала применения модифицированной терапии и на всем последующем протяжении наблюдения за пациентами ( $p < 0,005$ ). В группе «а+с» у выживших пациентов, имеется снижение показателей к 5-м суткам, что может являться предиктором благоприятного исхода заболевания. В группе «а+с» у умерших пациентов, несмотря на введения модифицированной терапии, значения симптома «белого пятна» нарастают, так же, как и в группе контроля.

Таким образом, уменьшение времени капиллярного наполнения, увеличение показателей сердечного выброса за счет увеличения ударного объема, общего периферического сопротивления сосудов у выживших пациентов группы «а+с» указывают на изменение вазогенных параметров и положительно сказываются на оксигенации гипоперфузированных участков. В нашем исследовании, несмотря на использование модифицированной схемы, достоверных отличий в показателях диастолического АД и среднего АД выявлено не было. Время капиллярного наполнения четко коррелирует с введением адреналина и силденафила и постепенно снижается в группе «а+с» у выживших пациентов, указывая на открытие микроциркуляторного русла, путем ликвидации вазоспазма. Следовательно, параметры систолического АД, ЧДД и времени капиллярного наполнения могут использоваться в качестве прогностических инструментов течения и исхода НКИ. Летальность в группе «а+с» составила 32,4%, (Таблица 12.9, 12.10) в отличие от группы контроля – 73,08% ( $p < 0,005$ ), т.е. риск умереть

в группе «а+с» в 2,3 раза ниже, чем в группе контроля. Следовательно, адреналин и силденафил достоверно снижают летальность у пациентов с тяжелым течением НКИ.

Таблица 12.10

Расчет риска летальности у пациентов с дистрессом вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции

Абсолютный риск		Значимость различия	ОР	ОШ	Хи-квадрат	95% ДИ	
Группа «а+с» (n=26)	Группа контроля (n=34)					Нижняя граница	Верхняя граница
32,4	73,08	p=0,004	2,3	5,68	8,2	1,84	17,5

Прогноз риска летального исхода у пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений, позволяющих провести первичную сортировку пациентов на этапе приемного отделения и назначить раннюю целенаправленную терапию. С целью прогнозирования исхода заболевания, с помощью бинарной логистической регрессии, разработаны математические модели для пациентов с нарушением общего адаптационного синдрома вследствие НКИ, ВГП и острых отравлений. С этой целью использованы 2 показателя: ROX-индекс и отношение нейтрофилов к лимфоцитам. В окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом:

- для пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения ОАС на фоне НКИ:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{2,836 - 0,255X_1 - 0,265X_2}} \quad (1)$$

- для пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения ОАС на фоне ВГП:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{3,164 - 0,076X_1 - 0,260X_2}} \quad (2)$$

- для пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения ОАС на фоне острых отравлений:

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{-3,381 - 0,196X_1 - 0,101X_2}} \quad (3),$$

где:

X1- отношение нейтрофилов к лимфоцитам,

X2- ROX-индекс.



Для пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения ОАС на фоне НКИ: чувствительность- 62,5%, специфичность- 68%, эффективность- 65,3%, прогностическая ценность положительного результата – 75,8%, прогностическая ценность отрицательного результата – 53,1%.

Для пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения ОАС на фоне ВГП: чувствительность- 69,2%, специфичность- 70,8%, эффективность- 70,0%, прогностическая ценность положительного результата – 65,9%, прогностическая ценность отрицательного результата – 73,9%.

Для пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения ОАС на фоне острых отравлений: чувствительность- 79,4%, специфичность- 80,0%, эффективность- 79,7%, прогностическая ценность положительного результата – 97,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 28,6%.

Таким образом,

1. При исследовании между группами пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, ВГП и острых отравлений были выявлены следующие особенности: - в группах с НКИ и ВГП, показатели ЧСС, отношения сатурации к ЧДД, ROX-индекса, индекса оксигенации, отношения моноцитов к лимфоцитам, времени капиллярного наполнения были достоверно ниже ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,005$ ), чем в группе с острыми отравлениями; - в группах с НКИ и ВГП, показатели ЧДД, уровня сатурации и абсолютного количества лимфоцитов были достоверно ниже ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,005$ ), чем в группе с острыми отравлениями отдельно у выживших, и отдельно у умерших пациентов; - в группах с НКИ и ВГП, показатели ЛИИ, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, отношения нейтрофилов к лимфоцитам были достоверно выше ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,005$ ), чем у пациентов в группе с острыми отравлениями.

2. Выявленные показатели нарушения общего адаптационного синдрома имеют корреляцию ( $p < 0,005$ ) с уровнем летальности у пациентов с дыхательной недостаточностью обусловленной нарушением общего адаптационного синдрома на фоне новой коронавирусной инфекции – 51%, на фоне внегоспитальной пневмонией - 48,2%, на фоне острых отравлений -28,4%.

3. В результате проведенного исследования, при проведении первичной статистической обработки, получены данные, которые по своей схожести разделились на две группы: ОАС I типа и ОАС II типа.

4. При проведении вторичной сортировки пациентов с тяжелым течением

новой коронавирусной инфекции, выявлена подгруппа пациентов с выраженными гемодинамическими нарушениями, ИТ которых была усовершенствована, и позволила снизить летальность в 2,3 раза ( $p < 0,005$ ).

5. Разработаны универсальные математические модели прогнозирования исхода заболевания у пациентов с дыхательной недостаточностью вследствие нарушения общего адаптационного синдрома на фоне НКИ, ВГП и с острых отравлений на основе совокупности показателей отношения нейтрофилов к лимфоцитам и RОХ-индекса, имеющие разные значения для каждой нозологии.

## Цитированная литература:

1. Mazo V, Sabaté S, Canet J, Gallart Lluís, De GamaAbreu Marcelo, Belda J, et al. Prospective External Validation of a Predictive Score for Postoperative Pulmonary Complications. *Anesthesiology*. 2014;121(2):219–31.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
3. Kaufmann KB, Heinrich S, Staehle HF, Bogatyreva L, Buerkle H, Goebel U. Perioperative cytokine profile during lung surgery predicts patients at risk for postoperative complications—A prospective, clinical study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199807.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
6. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *E Clin Med*. 2020;21:100331.
7. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, 2020. *JAMA*. 2020;324(5):510.
8. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, Li E, Omar OM, Simoes JF, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*. 2020;396(10243):27–38.
9. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, Lussardi GL, Domenicucci M, Vecchiarelli L, et al. Factors associated with surgical mortality and complications among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020;155(8):691.
10. Carrier FM, Amzallag É, Lecluyse V, Côté G, Couture ÉJ, D’Aragon F, et al. Postoperative outcomes in surgical COVID-19 patients: a multicenter cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):15.
11. Glasbey JC, Omar O, Nepogodiev D, Minaya-Bravo A, Bankhead-Kendall BK, COVIDSurg Collaborative, et al. Preoperative nasopharyngeal swab testing and postoperative pulmonary complications in patients undergoing elective surgery during the SARS-CoV-2 pandemic. *Br J Surg*. 2021;108(1):88–96.
12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC,

---

Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806–8.

13. Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffenbichler FT, Vidal Melo MF, Gätke MR, Walsh JL, et al. High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. *Br J Anaesth*. 2017;119(1):140–9.

14. Neto AS, da Costa LGV, Hemmes SNT, Canet J, Hedenstierna G, Jaber S, et al. The LAS VEGAS risk score for prediction of postoperative pulmonary complications: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(9):691–701.

15. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis evaluation and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.

16. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754.

17. UCLA Health. Surgery Risk Stratification [Internet]. Disponible sur: [www.uclahealth.org/anes/risk-stratification](http://www.uclahealth.org/anes/risk-stratification)

18. Velly L, Gayat E, Quintard H, Weiss E, De Jong A, Cuvillon P, et al. Guidelines: Anaesthesia in the context of COVID-19 pandemic. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(3):395–415.

19. Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, St Jacques PJ, Rice TW, Sanders NW, et al. Derivation and validation of Spo<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio to impute for Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score: *Crit. Care Med*. 2009;37(4):1317–21.

20. Simon M, Wachs C, Braune S, de Heer G, Frings D, Kluge S. High-flow nasal cannula versus bag-valve-mask for preoxygenation before intubation in subjects with hypoxemic respiratory failure. *Respir Care*. 2016;61(9):1160–7.

21. Article Google Scholar

22. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A Trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428–37.

23. Peng PWH, Ho P-L, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth*. 2020;124(5):497–501.

24. Cook TM, McGuire B, Mushambi M, Misra U, Carey C, Lucas N, et al. Airway management guidance for the endemic phase of COVID-19. *Anaesthesia*. 2021;76(2):251–60.

25. de Jong A, Roca O, Guérin C. COVID-19-related and non-COVID-related acute respiratory distress syndrome: two sides of the same coin? *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2197–9.

- 
26. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 infection challenges and implications. *N Engl J Med*. 2020;383(6):e38.
  27. Groeneveld GH, van Paassen J, van Dissel JT, Arbous MS. Influenza Season and ARDS after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(8):772–3.
  28. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192–7.
  29. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. Chinese Center for Disease Control and Prevention The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145–151. [PubMed] [Google Scholar]
  30. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. 2020. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 368:m606. doi:10.1136/bmj.m606.
  31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
  32. Dhama K, Patel SK, Pathak M, Yatoo MI, Tiwari R, Malik YS, Singh R, Sah R, Rabaan AA, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. 2020. An update on SARS-COV-2/COVID-19 with particular reference on its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies—a review. Preprints <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0348/v1>.
  33. Madeleine Ennis<sup>1</sup> · Katerina Tiligada<sup>2</sup>. Histamine receptors and COVID-19. *Inflammation Research* (2021) 70:67–75 <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01422-1>
  34. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, et al. COVID-19: Specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: The current state of knowledge. *J Clin Med*. 2020;9:1753.
  35. «Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study.» Rong-Hui Du, Li-Rong Liang, Cheng-Qing Yang, Wen Wang, Tan-Ze Cao, Ming Li, Guang-Yun Guo, Juan Du, Chun-Lan Zheng, Qi Zhu, Ming Hu, Xu-Yan Li, Peng Peng and Huan-Zhong Shi. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000524. *Eur Respir J*. 2020 Sep 24;56(3):2050524. doi: 10.1183/13993003.50524-2020.
  36. Caramelo C, Okada K, Tsai P, Linas SL, Schrier RW. Interaction of

---

arginine vasopressin and angiotensin II on Ca<sup>2+</sup> in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 1990;38:47–54

37. Carswell EA, et al. 1975. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 72:3666–3670 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

38. Victoria A. Bennett, Alexander Vidouris and Maurizio Cecconi Effects of Fluids on the Macro- and Microcirculations, Bennett et al. *Critical Care* (2018) 22:74 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1993-1>

39. Ганс Селье. Очерки об адаптационном синдроме. Государственное издательство Медицинской Литературы. МЕДГИЗ, 1960. Москва. 253 с.

40. Г.П. Порядин. Стресс и патология. Методическое пособие. Москва, 2009., 24 с.

41. Э.А. Юрьева. Стресс. Адаптационный синдром. Участие в патогенезе болезней у детей. «Практика педиатра» № 1, 2020, стр. 14-21.

42. de Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Care.* 2010; 14(5): R192

43. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(2): 138-150.

44. Н.Т. Ватугин. Лимфопения: основные причины развития. *Архив внутренней медицины.* №2 (28), 2016.- С. 22-27.

45. Физиология стресса: учебно-методическое пособие / сост. Ш.В. Куулар, У.В. Доржу, С.К. Сарыг. – КЫЗЫЛ: Изд-во ТувГУ, 2018. – 89 с.

46. Angela Genchi, Aurora Semerano. Neutrophils predominate the immune signature of cerebral thrombi in COVID-19 stroke patients. Cite this article. Article number: 14 (2022)

47. Chuan-Chuan Liu, Hung-Ju Ko, Wan-Shan Liu, Chung-Lieh Hung, Kuang-Chun Hu, Lo-Yip Yu, Shou-Chuan Shih. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct; 98(43):e17537. PMID: 31651856 doi: 10.1097/MD.00000000000017537

48. Francisco Alejandro Lagunas-Rangel. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct; 92(10): 1733–1734. PMID: 32228336. doi: 10.1002/jmv.25819

49. Lijuan Yang,#1 Chang Gao,#2 Fengyuan Li,#1 Ling Yang,#1 Jiahao Chen,1 Shiqi Guo,1 Ying He,1 and Qiang Guo. Monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with 28-day mortality in patients with acute respiratory

distress syndrome: a retrospective study. *J Intensive Care*. 2021. PMID: 34362458. doi: 10.1186/s40560-021-00564-6.

50. Pengyu Gong, Yukai Liu, Yachi Gong, Gang Chen, Xiaohao Zhang, Siyu Wang, Feng Zhou, Rui Duan, Wenxiu Chen, Ting Huang, Meng Wang, Qiwen Deng, Hongchao Shi, Junshan Zhou, Teng Jiang & Yingdong Zhang. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation* volume 18, Article number: 51 (2021) Cite this article

51. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J. Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care*. 2013;17:326. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

52. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41:791–9. [PubMed] [Google Scholar]

53. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40:1443–8. [PubMed] [Google Scholar]

54. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, Vicaut E, Duranteau J. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2014;42:1433–41. [PubMed] [Google Scholar]

55. Can Ince. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015; 19(Suppl 3): S8. PMID: 26729241. doi: 10.1186/cc14726

56. Daniel De Backer , Jacques Creteur , Jean-Charles Preiser , Marc-Jacques Dubois , and Jean-Louis Vincent. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):98-104. PMID: 12091178. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc

57. Pengyu Gong, Yukai Liu, Yachi Gong, Gang Chen, Xiaohao Zhang, Siyu Wang, Feng Zhou, Rui Duan, Wenxiu Chen, Ting Huang, Meng Wang, Qiwen Deng, Hongchao Shi, Junshan Zhou, Teng Jiang & Yingdong Zhang. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation* volume 18, Article number: 51 (2021) Cite this article

58. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J. Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care*.

---

2013;17:326. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

59. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41:791–9. [PubMed] [Google Scholar]

60. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:1443–8. [PubMed] [Google Scholar]

61. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, Vicaut E, Duranteau J. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2014;42:1433–41. [PubMed] [Google Scholar]

62. Can Ince. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015; 19(Suppl 3): S8. PMID: PMC4699073. PMID: 26729241. doi: 10.1186/cc14726

63. Daniel De Backer , Jacques Creteur , Jean-Charles Preiser , Marc-Jacques Dubois , and Jean-Louis Vincent. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):98-104. PMID: 12091178. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc

64. Lima A, van Bommel J, Sikorska K, et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39:1649–54.

65. Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, et al. Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:423–9.





## ГЛАВА XIII

### **«НЕ СТОЙ МЕЖДУ ДРАКОНОМ И ЯРОСТЬЮ ЕГО»: АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОВИД ИНФЕКЦИИ КАК ФАКТОР ДЕЗАДАПТАЦИИ**

---

*Скоробогатый Р.В.*

<b>13.1 Стресс-реакция и цитокиновый баланс</b>	<b>с.485</b>
<b>13.2 Патогенез «цитокинового шторма»</b>	<b>с.487</b>
<b>13.3. «Поломанная» иммуносупрессивная терапия</b>	<b>с.488</b>
<b>13.4. Иммуносупрессивная проблема</b>	<b>с.493</b>



### 13.1. Стресс-реакция и цитокиновый баланс

Организм человека находится в состоянии динамического равновесия, гомеостаза. Стрессовая система активируется, когда гомеостаз оспаривается внешними или внутренними действиями, факторами стресса. 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. 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$  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. Если представить схематически нормальный иммунный ответ организма (Рис. 13.1).

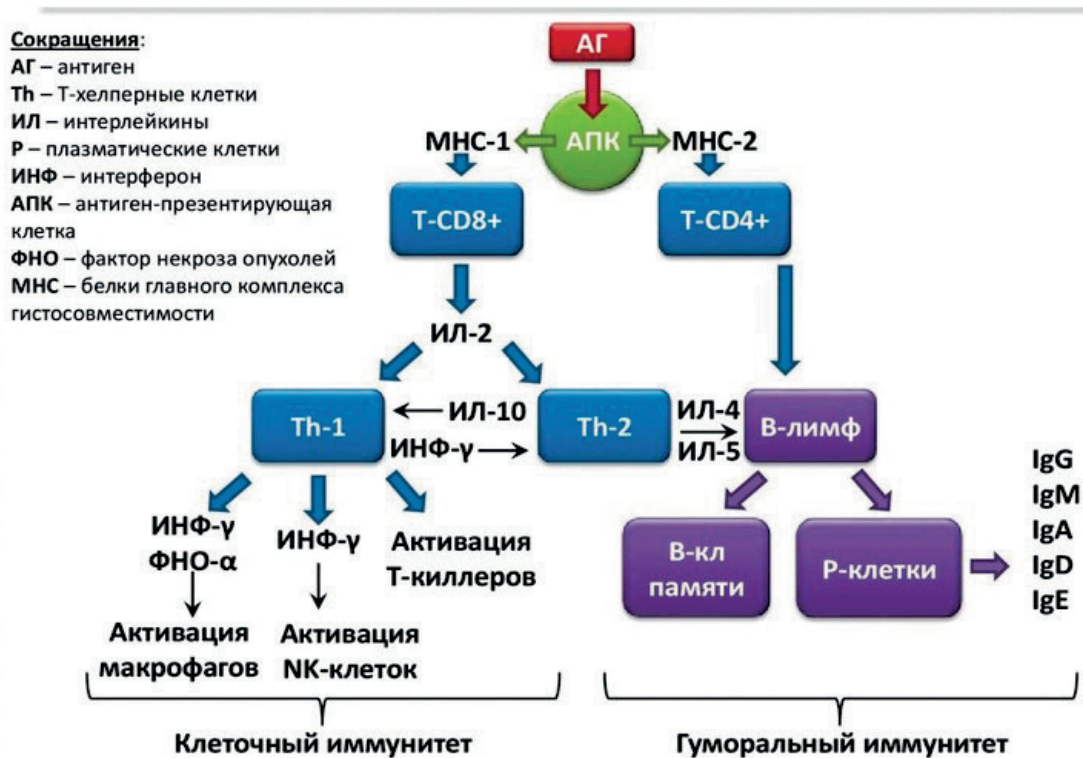


Рис.13.1 Упрощенная схема иммунного ответа

Следовательно, у здоровых людей умеренная стресс-реакция может вызывать стимуляцию активности иммунной системы, усиление неспецифической противоинойфекционной защиты либо незначительное и быстро проходящее состояние сниженной иммунореактивности. Тяжелая и длительная стресс-реакция сопряжена спродолжительным угнетением иммунного ответа вплоть до развития иммунодефицитного состояния. При нормальном иммунном ответе, если сигнальные пути активации иммунной системы находятся под контролем, вирус-специфические

---

Т-лимфоциты поступают в очаг воспаления в самом начале воспалительного процесса и элиминируют пораженные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела блокируют вирусную инфекцию, альвеолярные макрофаги распознают комплексы антитело–вирус, а также клетки, подвергшиеся апоптозу, и уничтожают их путем фагоцитоза.

### 13.2 Патогенез «цитокинового шторма»

У больных с COVID-19 при нормальном иммунном ответе происходит клиренс вирусов при минимальном повреждении легких. Воспалительный процесс разрешается в первой или, в крайнем случае, во второй фазе COVID-19 и завершается восстановлением. При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 — «цитокиновый шторм». В легких продолжают аккумулироваться иммунные клетки, что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и повреждением легких. Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению других органов и, соответственно, полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению. Неожиданное и быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19 наблюдается, как правило, на 7–10-е сут болезни, проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина), коагулопатией (повышение концентрации D-димера, ДВС) и цитолизом (повышением активности КФК, ЛДГ). У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ФНО) и их рецепторов (в частности, растворимого ИЛ2-R $\alpha$ ) в сыворотке крови. При критической форме COVID-19 выявляется выраженное подавление экспрессии ИФН-стимулируемых генов. Как показали в своем исследовании E. Pairo-Castineira et al., слабая и поздняя противовирусная ИФН-I-опосредованная реакция иммунной системы может быть результатом мутаций и снижения активности гена IFNAR2, кодирующего синтез второй субъединицы рецептора ИФН- $\alpha$  и - $\beta$ , и гена OAS1, кодирующего синтез ИФН-I-индуцируемой олигоаденилатсинтетазы. J. Hadjadj et al. зарегистрировали полное отсутствие ИФН- $\beta$  у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и снижение продукции ИФН- $\alpha$  у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, что сопровождалось снижением клиренса вируса.

---

Последнее, а также активная репликация вируса в легких и повышенная вирусная нагрузка сопровождаются усиленным воспалительным ответом: массивной миграцией клеток врожденной иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов), гиперпродукцией ИЛ-6, ФНО, других провоспалительных цитокинов, опосредованной активацией NF-κB, развитием САМ / САМ-подобного синдрома, ОРДС.

### **13.3. «Поломанная» иммуносупрессивная терапия**

Цитокины - «посыльные, гонцы», которые связывают иммунную систему с центральной нервной системой, они включают стресс систему, так существует ли необходимость в их постоянном угнетении, давайте попробуем разобраться.

На сегодняшний момент модель иммунопатогенеза Covid-19 – вирусный сепсис. Исходя из этого, мы должны использовать иммунодепрессанты, как это показано на (Рисунок 13.2) кратком изложении рекомендованных схем лечения в условиях стационара (НКИ, «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»). Рутинное использование иммуносупрессоров в стационарах, не должно быть догмой. По идее, должны использоваться активаторы Т-системы иммунитета, которые на данный момент на этапах разработки. Дефицит Т-клеток с ранней и прогрессирующей лимфопенией очень важная составляющая на которую обращают внимание в последний момент, после оценки иммуноглобулинов, цитокинов.

Системное гипервоспаление-неадекватный ответ организма на вирусную инфекцию, ни одна короновирусная инфекция (2003г,2005г) не характеризовалась таким серьезным спектром осложнений, как Covid-19: высокая сывороточная концентрация ферритина и D-димера, печеночная дисфункция, повышенное тромбообразование, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов (САМ).

Любая стрессовая реакция будет характеризоваться иммунодефицитным состоянием, стресс тесно связан с секрецией катехоламинов и возможно здесь скрывается часть разгадки таких серьезных осложнений новой короновирусной инфекции (НКИ), как тромбозы или впервые выявленный сахарный диабет. На сегодняшний день есть работы, в которых и АКТГ и кортизол участвуют в развитии тромбоза глубоких вен и могут быть причиной ТЭЛА. С другой стороны, несмотря на то, что у многих людей развивается бессимптомная или слабосимптомная инфекция SARS-CoV-2, пациенты с тяжелым или критическим заболеванием


Лопинавир / Ритонавир	Интерферон $\beta$ -1b	Ремдесивир	Хлорохин	Тосилизумаб
		 Развести на 100-250 мл 0,9% NaCl Устойчив 4 ч при комнатной темп. И 24 ч в холодильнике		 Развести на 100 мл 0,9% NaCl Устойчив 4 ч при комнатной темп. И 24 ч в холодильнике
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 таб. 200/50 мг 2 р/д</li> <li>• Суспензия: по 5 мл 2 р/д</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 мкг каждые 48 ч подкожно</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагрузочная доза 250 мг в/в в 1 день</li> <li>• Далее по 100 мг в/в в день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагрузочная доза 400 мг 2 р/день в 1 день</li> <li>• Далее по 200 2 р/день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 мг/кг в/в (макс 800 мг)</li> <li>• Рассмотреть очередное введение через 12ч</li> </ul>
<b>ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ</b> МАКС 14 дней	<b>ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ</b> МАКС 14 дней	<b>ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ</b> МАКС 10 дней	<b>ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ</b> МАКС 14 дней	<b>3 ВВЕДЕНИЯ МАКС</b>
<b>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нельзя толочь!!!</li> <li>• Ингибирует цитохром СУРЗА4</li> <li>• Имеет побочные эффекты со стороны ЖКТ</li> <li>• Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности</li> </ul>	<b>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гриппоподобный синдром</li> <li>• Противопоказан при психиатрических заболеваниях и тяжелой депрессии</li> </ul>	<b>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Промыть систему 30 мл 0,9% NaCl после введения</li> <li>• Доза вводится в течение 30-60 мин</li> <li>• Может наблюдаться постинфузионная гипотензия</li> </ul>	<b>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Может наблюдаться гипергликемия</li> </ul>	<b>ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доза вводится в течение 1 часа</li> </ul>
Фосампренавир/Ритонавир		 Не использовать совместно с лопинавиром/ритонавиром и интерфероном $\beta$		

Рис. 13.2 Препараты, используемые для лечения инфекции COVID-19

иммунный ответ и, вероятно, нести ответственность за большую часть повреждений органов возникающие в поздней фазе заболевания. Таким образом НКИ является триггером протромботического состояния и в сочетании с иммунологическими нарушениями формируется новый термин-иммуотромбоз, которому присущи центральные механизмы развития.

Показательное исследование проводилось в 16 больницах Бельгии (COV-AID). В исследовании не смогли показать, что применение антагонистов путей активации  $\text{IL-1}$  или  $\text{IL-6}$ , вводимых на ранних стадиях заболевания у пациентов с гипоксией и COVID-19, сокращает время до клинических проявлений или приводит к улучшению. Не было отмечено увеличения в инфекционных нежелательных явлениях или других проблемах безопасности связанных с применением Анакинры, Силтуксимаба или Тоцилизумаба. Пользы от блокады  $\text{IL-1}$  с помощью Анакинры не наблюдалось у невентилируемых пациентов COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью и высоким уровнем СРБ. Хотя возможно, что выбранная доза Анакинры была недостаточной, учитывая, что в обсервационных когортных исследованиях с более высокими дозами этого препарата сообщалось о более благоприятных эффектах. Интересно, однако, что в РКИ (SAVE-MORE), опубликованном в 2021 году, в котором использовалась та же схема лечения Анакинрой,

---

что и в COV-AID (подкожно, 100 мг один раз в день), сообщалось о впечатляющем (55%) уменьшении смертности на 28-й день у пациентов с умеренным и тяжелым COVID-19, предварительно отобранных по высоким концентрациям активатора плазминогена - урокиназы. Таким образом, отбор пациентов может иметь решающее значение для выявления тех, кому лечение Анакинрой и Тоцилизумабом принесет пользу. Несмотря на большие ожидания, несколько испытаний, в которых использовались препараты против ИЛ-6 в COVID-19, не достигли первичной конечной точки, включая COV-AID. В испытании EMРАСТА, хотя меньшее количество пациентов, получавших блокаду ИЛ-6, прогрессировало до механической вентиляции, это не привело к улучшению выживаемости. В двух крупных платформенных исследованиях сообщалось об улучшении исходов при использовании блокады ИЛ-6. Исследование REMAP-CAP показало увеличение числа дней без органной поддержки на 21-й день при использовании тоцилизумаба или сарилумаба у пациентов, которые находились на вентиляции легких или получали сердечно-сосудистую поддержку. Противоречивые результаты при использовании анти-ИЛ-6 препаратов могут быть объяснены характеристиками и тяжестью клинического состояния включенных в исследование пациентов, что отражается в различиях в исходе и смертности в группе стандартного лечения. В платформенном испытании RECOVERY 28-дневная смертность составила 35%, а в платформенном испытании REMAP-CAP 28-дневная смертность составила 33% в группах стандартного ухода, в то время как смертность варьировалась от 2% до 20% в группах стандартного ухода в большинстве других клинических испытаний и составила 10% в группе стандартного ухода в COV-AID. При более низкой смертности, обусловленной более глубоким пониманием болезни и улучшением стандартов лечения, становится все труднее доказать положительный эффект. Сотрудниками кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ М.ГОРЬКОГО проведено ретроспективное исследование в курируемом отделении интенсивной терапии для взрослых (ОИТдВ) центральной городской больницы №1 г. Донецка. В нем участвовали 10 пациентов с подтвержденным COVID-19 при помощи ПЦР теста, возраст госпитализированных от 40 до 64 лет, у всех пациентов были абсолютные показания к госпитализации в реанимационное отделение по нормативам МЗ ДНР. В исследовании оценка SOFA у большинства пациентов составляла 2-3 балла (7 госпитализованных соответствовали 3 баллам и 3 пациентов 2 баллам), тяжесть обуславливалась в первую очередь дыхательной недостаточностью.



Стандарт лечения пациентов с COVID-19 был переменным в ходе данного исследования и базировался на изменчивости симптоматической терапии, у 5 пациентов регистрировался сахарный диабет впервые выявленный, который купировался бигуанидами, в частности Метформином (500 мг 2р/с), 3 пациента нуждались в больших дозах Инсулина (20-30 Ед п/к в сутки) для купирования повышения уровня сахара в крови. Ожирение 2-3 степени регистрировалось у 7 заболевших (70% от общего числа пациентов) Средняя продолжительность лечения в отделении реанимации 28,6 койко-дней. Госпитализация в ОИТДВ проводилась на 8-12 день от начала болезни, в «крайние сроки» возможно проводимой иммуносупрессивной терапии.

Абсолютное большинство (100%) госпитализированных имело показания для антицитокиновой терапии (Рисунок 13.3.), синим цветом выделено число пациентов, которые допущены к проведению антицитокиновой терапии, оранжевым - число пациентов, которые не входят в заданные критерии:

- SpO<sub>2</sub> 94-97% регистрировалось у 70% пациентов. (30% с первого дня госпитализации находились на НИВЛ с SpO<sub>2</sub> 92-96%).
- $6N \leq$  уровень СРБ  $<9N$  (уровень СРБ 100% пациентов был выше нормы от 8 до 38,6 раза, в абсолютных цифрах 40 мг/л-193 мг/л при норме до 5мг/л).
- Субфебрильная температура тела сопровождала на протяжении 3-6 дней всех госпитализированных пациентов (100%) в исследовании, в абсолютных цифрах от 37,3 °– 37,8 °
- 60% пациентов с относительной лейкопенией ( $3,0-3,5 \times 10^9$  /л), 40% пациентов с показателями от 1,0 до  $3,0 \times 10^9$ /л числа лейкоцитов.
- Абсолютное число лимфоцитов у 100% пациентов соответствовало -  $1,0-7,0 \times 10^9$  /л.

Как видим из вышеперечисленного, все пациенты имели 2 и более критерия для начала антицитокиновой терапии, все вводимые иммуносупрессивные препараты были за счет бюджетных ассигнований и вводились согласно инструкциям к применению данного препарата. После введения никаких побочных реакций местного и генерализованного характера, описанных в инструкции, не наблюдалось. Используемые препараты: Далибра и Илсира. Таким образом, все пациенты получили иммуносупрессивную терапию с 8 по 12 день заболевания, как представлено на (Рисунок 13.4). Илсиру п/к однократно в дозе 162 мг назначили 20% пациентам, Илсиру п/к однократно в дозе 324 мг получили 50% госпитализированных пациентов. Далибру применяли у 30% пациентов п/к однократно в дозе 80 мг соответственно. При применении антицитокиновой терапии

28-дневная выживаемость составила 70%, у пациентов получили положительный эффект от проводимой иммуносупрессивной терапии и они были выписаны на долечивание в профильные отделения центральной городской больницы №1 г. Донецка (Таблица 13.1). В 30%



Рис.13.3. Число пациентов с абсолютными показателями к антицитокиновой терапии

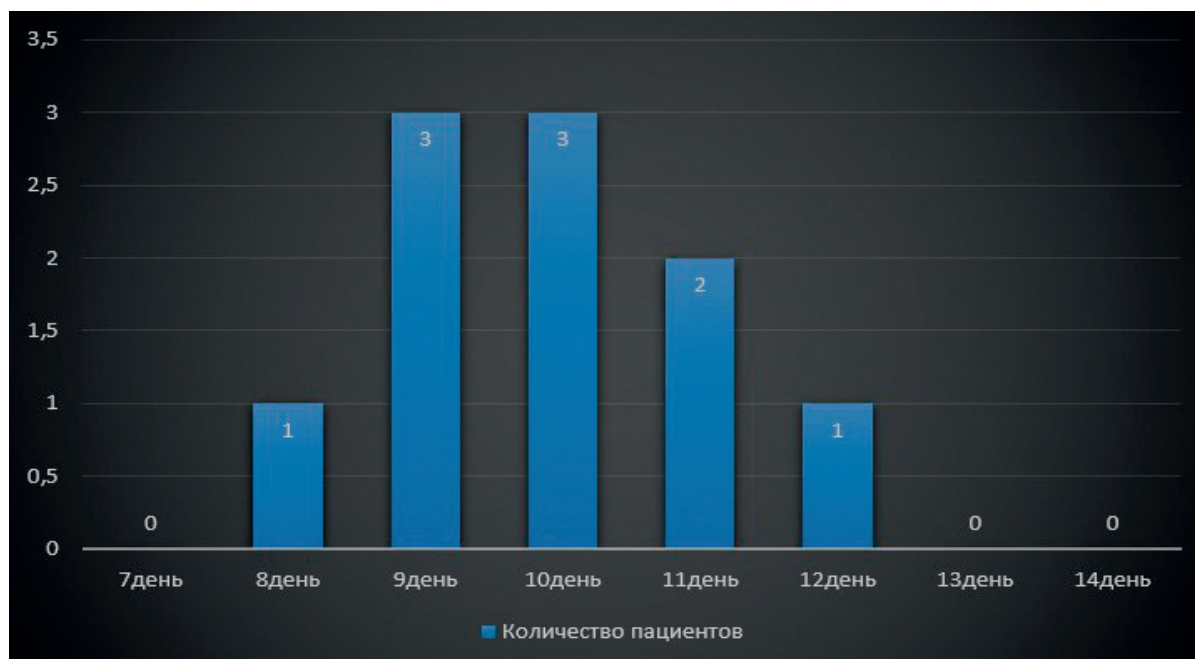


Рис.13.4.Количество пациентов получивших антицитокиновую терапию в день болезни

случаев применения данной терапии, лечение закончилось летальным исходом. Пациенты имели 3 балла по шкале SOFA при госпитализации в реанимационное отделение и большое количество хронической патологии, в т.ч. сахарный диабет и ожирение разной степени тяжести.

Таблица 13.1

## Результаты лечения пациентов с COVID-19

Пациент	Пол	Возраст	Препарат	Дозировка	Исход
1.	женский	40	Илсира	162мг (однократно)	1р/с выздоровление
2.	женский	46	Илсира	324мг (однократно)	1р/с выздоровление
3.	женский	53	Далибра	80мг (однократно)	1р/с выздоровление
4.	женский	49	Далибра	80мг (однократно)	1р/с выздоровление
5.	женский	57	Илсира	324мг (однократно)	1р/с летальный
6.	женский	56	Илсира	324мг (однократно)	1р/с летальный
7.	женский	60	Илсира	162мг (однократно)	1р/с выздоровление
8.	мужской	59	Далибра	80мг (однократно)	1р/с выздоровление
9.	мужской	64	Илсира	324мг (однократно)	1р/с летальный
10.	мужской	57	Илсира	324мг (однократно)	1р/с выздоровление

Несмотря на прилагаемые совместные усилия врачей и кафедральных работников, прогрессировала дыхательная и полиорганная недостаточность.

#### 13.4. Иммуносупрессивная проблема

Применение иммуносупрессивной терапии при лечении НКИ, в большинстве случаев, не соответствовало абсолютным показаниям заявленным в «Временным методическим рекомендациям. Профилактика, диагностика и лечения НКИ»:

- SpO<sub>2</sub> 94-97% одышка при физической нагрузке;
- $6N \leq$  уровень СРБ  $<9N$ ;
- температура тела  $-38^{\circ}\text{C}$  в течение 3-5 дней;
- число лейкоцитов -  $3,0-3,5 \times 10^9$  /л;
- абсолютное число лимфоцитов -  $1,0-1,5 \times 10^9$  /л

---

И противопоказаниям:

- Сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- Вирусный гепатит В;
- Сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом;
- Нейтропения составляет  $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$
- Тромбоцитопения  $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Иммуносупрессивная терапия для лечения Covid-19 инфекции применялась рутинно, без весомых показаний и достаточно поздние сроки заболевания уже в активную фазу дефектного иммунного ответа, так называемого «цитокинового шторма». Препараты, направленные на ИЛ-1 или ИЛ-6, не сокращали время до клинического улучшения у пациентов с COVID-19, гипоксической дыхательной недостаточностью, низким баллом SOFA и низким исходным риском смертности. Большая часть пациентов госпитализируется в реанимационное отделение на 10-14 день болезни и применение в терапии януз-киназ не приводит к увеличению выживаемости, поскольку блокирование цитокинов повышало риск бактериальной и грибковой инфекции. Из инструкции применения препаратов «Иммуносупрессоры-лекарственные вещества, оказывающие угнетающее действие на патологически активированную иммунную систему. Наиболее часто применяются для терапии аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии». За все время пандемии НКИ, применение иммуносупрессивных препаратов в терапии вирусного сепсиса, вызванного инфекцией SARS-CoV-2 подрывало функционирование стресс-систем и без того ослабленного организма и приводило к дезадаптации нормальной физиологии стресса, о которой было сказано выше.

## Цитированная литература

1. 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.
2. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>
3. Bonaventura, A. et al. Targeting GM-CSF in Covid-19 pneumonia: rationale and strategies, Front. Immunol. 11 1625(2020)
4. Siddiqi H.K. Mehra, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical therapeutic staging proposal. J. Heart Lung Transpl. 39, 405-407(2020)
5. Скоробогатый Р.В. Антицитокиновая терапия при covid-19 с признаками синдрома высвобождения цитокинов (COV-AID). Научно-практический журнал «Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний» №1(3) 2022; 50-60 стр.
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 15. 2022; 45-46 стр.
7. Blalock JE. Молекулярные основы двунаправленной связи между иммунной и нейроэндокринной системами. Physiol Rev 1989;69:1-32



**ГЛАВА XIV**  
**(вместо эпилога)**  
**ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ**  
**ТЕРАПИИ**  
**НА**  
**ПРОЦЕССЫ АДАПТАЦИИ И**  
**ДЕЗАДАПТАЦИИ ИЛИ**  
**«ОДИН РАЗМЕР ПОДХОДИТ НЕ ВСЕМ»**

---

*Колесников А.Н., Гридасова Е.И.*

<b>14.1. Адаптационная медицина</b>	<b>с.497</b>
<b>14.2. Осложнения во время операции и периоперационная адаптация/ дезадаптации, с позиции вегетативной нестабильности</b>	<b>с.498</b>
<b>14.2.1. Некоторые собственные данные, характеризующие интраоперационные осложнения и направления коррекции вегетативной нестабильности</b>	<b>с.506</b>
<b>14.3. Анальгоседация и коррекция нейрокогнитивных расстройств. Коррекция ятрогенных осложнений!</b>	<b>с.512</b>
<b>14.4. Ошибки оксигенотерапии</b>	<b>с.521</b>
<b>14.5. Ятрогенные эффекты инфузионной терапии</b>	<b>с.523</b>
<b>14.6. Гемостатическая реанимация</b>	<b>с.525</b>
<b>14.7. Трансфузионно - ассоциированные повреждения</b>	<b>с.527</b>
<b>14.8. Антибактериальная терапия и НAI (health care-associated infection)</b>	<b>с.530</b>
<b>14.9. Деземульгаторы жира</b>	<b>с.535</b>
<b>14.10. Полипрагмазия</b>	<b>с.536</b>

### 14.1. Адаптационная медицина

Адаптационная медицина – современное направление медицины, основанное на учении о стрессе, целью которого является формирование состояния повышенной сопротивляемости организма, независимо от действующего вредного фактора — физического, химического, биологического или социального. Все эти факторы в полной мере встречаются у больных в критических состояниях. Воздействие повреждающих факторов любого генеза в организме больного вызывает адаптивный иммунный, воспалительный, гормональный и метаболический ответ. При этом включаются множество механизмов, в том числе эндотелиальная и микроваскулярная дисфункция, иммунная и вегетативная дисрегуляция, перепрограммирование клеточного метаболизма вплоть до их гибели (митохондриальная дисфункция, ферроптоз, апоптоз и др), которые могут развиваться в виде двух диаметрально противоположных сценариев – как адаптации, так и дезадаптации. Были идентифицированы множественные формы перекрестных повреждений органов, что помогает объяснить дисфункцию многих органов у больных в критических состояниях. Как адаптивные, так и патогенные реакции приводят к инициации и прогрессированию снижения функции органов. Вместе с тем, эта предполагаемая недостаточность органов, как указывает Mervyn Singer, 2004, может быть потенциально защитным механизмом, потому что сниженный клеточный метаболизм может увеличить шансы на выживание клеток и, следовательно, органов на фоне их повреждения. Принципы интенсивной терапии должны учитывать особенности развертывания типовых патологических процессов и общего адаптационного синдрома в целом, вытекать из современных представлений о формировании стресс-реакции организма на повреждение, учитывающего, что исход любого процесса, острого или хронического, определяется взаимодействием двух составляющих: выраженностью агрессии с одной стороны, и состоятельностью защитно-компенсаторных механизмов - с другой. При прогрессировании процесса дезадаптации, если резервы организма истощены и дисфункция органов переходит в недостаточность, а затем и несостоятельность, возникает необходимость в протезировании органов и поддержании эндогенных функциональных систем, что, несмотря на достижения современной науки, является достаточно сложной задачей. Причем, делать это нужно очень аккуратно, чтобы сохранить способность организма больного к мобилизации своих собственных возможностей. В настоящее

---

время рассматривается множество принципов лечения в медицине, в том числе и интенсивной терапии, направленных на активацию адаптационных механизмов в организме человека. К ним относятся и гипокситерапия («гипоксические тренировки»), и принцип «допустимой гипотензии», и «ограничительная» гемостатическая поддержка и др. Адекватная фармакотерапия критически больных пациентов является сложной задачей для многих клиницистов. Многочисленные патофизиологические изменения, развивающиеся у больных, в большинстве случаев приводят к комплексным терапевтическим стратегиям, включающим множество методов интенсивной терапии (гемодинамическая и волевическая поддержка, инвазивная вентиляция легких, заместительная почечная терапия...), которые влияют на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарств. Более того, поскольку интенсивная терапия часто включает использование нескольких препаратов, возрастает риск лекарственного взаимодействия, а наличие органной дисфункции, например, почечной или печеночной, требует коррекции в назначении и дозировке лекарственных препаратов. В связи с этим важно не только понимание механизмов развития патологического состояния у пациентов, но и глубокое знание клинической фармакологии всех групп применяемых препаратов, что позволяет клиницистам максимально эффективно использовать эти препараты для достижения желаемого клинического эффекта, сводя к минимуму риск развития токсических эффектов, дополнительного агрессивного повреждения организма пациентов и прогрессирования дезадаптационного процесса.

#### **14.2. Осложнения во время операции и периоперационная адаптация/дезадаптации, с позиции вегетативной нестабильности**

Думаем, что всех практикующих врачей – анестезиологов раздражают буквально «до зубовного скрежета» безапелляционные фразы типа: «не проснулся от наркоза», «не выдержал наркоза», «аллергия на наркоз», «аллергия на лидокаин» и тд. Хотя, на своих лекциях я всегда говорю, что: «Какие бы у меня были идеальные наркозы, если бы не операция!». Так что здесь необходимо провести разделение. 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.. **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. 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 судмедэксперты 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., 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%, осложнения, связанные с центральным венозным доступом – 20%, нарушения вентиляции – 20%, по неизвестным причинам или возможной вагусной реакции – 13%, из-за периоперационного инфаркта миокарда – в единственном случае. 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 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. 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, которая возникает из-за обтурации мокротой, кровью, манжетой интубационной трубки по причине перегиба или чрезмерно глубокого расположения интубационной трубки (на бифуркации трахеи, эндобронхиально), несвязанная с действием анестетиков.

Причинами **нарушения оксигенации** являются тяжелые нарушения газообмена, связанные с повреждением или отеком легких (передозировка жидкости, острый респираторный дистресс-синдром), снижение концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, «эффект второго газа» и диффузионная гипоксия.

**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, гипотензия во время беременности (сдавление маткой полой вены), травматические действия хирурга (особенно – механическое сдавление крупных сосудов и сердца, редко – рефлекторное); 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. При гипотензии, вызванной ингаляционными анестетиками, сразу прекращают их подачу или значительно уменьшают дозу и проводят массивную инфузионную терапию. 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,  $\alpha$ 2-адреноагонисты (клофелин),  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых

каналов содействуют развитию гипотонии. Нормальные показатели АД не всегда гарантируют нормальную перфузию тканей и доставку кислорода. Meregalli et al. доказали, что скрытая гипоперфузия связана с увеличением смертности у гемодинамически стабильных хирургических пациентов с высоким риском.

**Артериальная гипертензия** во время операции обусловлена гипертонической болезнью до операции, недостаточным обезболиванием и гиперкатехоламинемией, гипоксией и гиперкапнией, гиперволемией, гипогликемией, злокачественной гипертермией (ЗГ), острой ВЧГ, мышечной дрожью, перерастяжением мочевого пузыря.

**Недостаточное обезбоживание** – 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 *бензодизепинов и кетамин*, наиболее **высокую** – при применении *миорелаксантов* (58,2-69,2%), *латекса* (12,1-6,7%) и *антибиотиков* (15,1%). Из миорелаксантов рокурониум (43,1%) и сукцинилхолин (22,6%) наиболее часто вызывают аллергию. Необходимо помнить, что при применении миорелаксантов возможно развитие перекрестной иммунизации.

К **барбитуратам** повышенную чувствительность **отмечают редко** (1 : 30 000) и в основном у алергизированных пациентов. Несколько чаще у этой группы наблюдают реакцию на *пропофол*, которая выражается в сильном бронхиолоспазме. Из **опиатов** наиболее часто анафилактикоидные реакции регистрируют на *морфин*.

*Минимальный риск развития аллергических реакций зафиксирован при применении десфлюрана и севофлюрана.*

Угрожающие жизни **анафилактические реакции** наблюдали при использовании антибиотиков в том числе – чаще **ванкомицина**. Возможны анафилактические и анафилактоидные реакции на введение растворов искусственных коллоидов, чаще всего – на **декстраны**. Нередки аллергические реакции во время анестезии при использовании йодистых *рентгеноконтрастных препаратов*.

В последнее время значительную проблему представляет **аллергия на латекс**, из которого изготавливают многие медицинские изделия, в частности используемые в анестезиологии – различные катетеры,

интубационные трубки и др. Хотя вероятность развития аллергических реакций не всегда можно предусмотреть, но их предупреждение относится к одной из важнейших задач анестезиолога (Рисунок 14.1).

**Злокачественная гипертермия** является угрожающим для жизни осложнением, генетически опосредованным гиперчувствительностью скелетных мышц к **ингаляционным анестетикам и деполяризующим мышечным релаксантам**; развивается во время или после анестезии. Инцидентность составляет 1 : 12 000 анестезий у детей и 1 : 40 000 у взрослых; 50% случаев ЗГ обусловлены генетическими мутациями. Гипертермия возникает при общей анестезии нечасто и характеризуется подъемом температуры тела на 2°C выше нормы в течение 2 часов.

**Гипотермия** характеризуется снижением функции теплообразования или повышением теплоотделения, или первого и второго одновременно. Гипотермией считают снижение температуры тела ниже 36°C. При температуре ядра тела менее 35°C автономные и эндокринные защитные механизмы организма самостоятельно не способны восстановить нормальную температуру тела без внешнего согревания.

Clinical Reviews in Allergy & Immunology

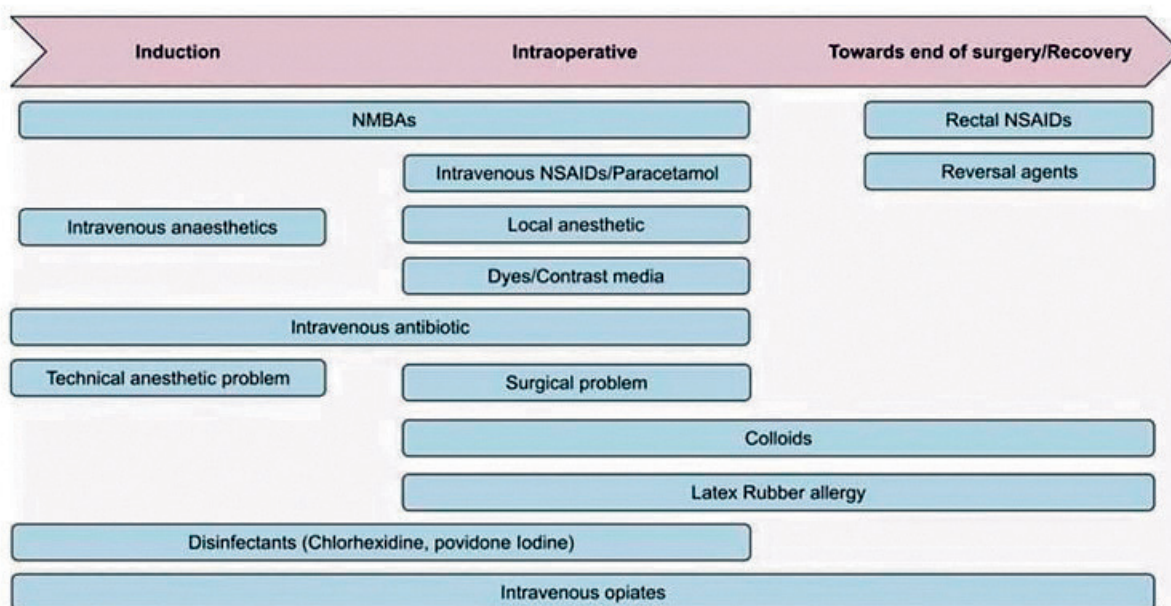


Рис.14.1. Периоды общей анестезии и возможные причины развития аллергических (иммунных) осложнений.

Это состояние часто осложняет проведение общей анестезии. Кроме действия анестетиков и миорелаксантов, способствующих повышенной теплопродукции, и низкой температуры в операционной развитию гипотермии во время полостных операций способствуют отдача тепла из поверхности брюшины или плевры, а также инфузия относительно

холодных растворов.

**Ингаляционные и многие внутривенные анестетики** расширяют сосуды и угнетают терморегуляционную функцию гипоталамуса, что способствует повышенной теплоотдаче. **Изофлюран, например, провоцирует дозозависимое снижение вазоконстрикторного холодового барьера (1% изофлюрана на 3°C), миорелаксанты предотвращают дрожательный компенсаторный термогенез, спинальная и эпидуральная анестезии вызывают симпатическую блокаду, вазодилатацию, мышечную релаксацию и сенсорный блок терморцепторов.**

**Восстановление сознания во время общей анестезии** наиболее не предсказуемый и неприятный для любого анестезиолога вариант течения анестезии. Особенно неприятны случаи восстановления сознания, которые сопровождаются болевыми ощущениями у больного. По данным J.A. Ottevaere, 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**. Исключением является оксибутират натрия. Необходимо помнить, что закись азота и опиоиды не предотвращают этого осложнения во время наркоза и при этом подавляют реакцию автономной нервной системы на поверхностную анестезию. *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. При нейрохирургических операциях велика **не учитываемая кровопотеря**. 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. Кровопотеря резко усиливает тонус симпатoadреналовой

---

системы и выброс гормонов стресса, что приводит к развитию дистресса со всеми его множественными отрицательными эффектами.

Отдельное внимание заслуживают нарушения со стороны центральной нервной системы, проявляющиеся **в послеоперационном периоде когнитивной дисфункцией**, которая возникает даже при не осложненном течении основного заболевания. Угнетение мозговой деятельности под влиянием препаратов для общей анестезии вносит свой негативный вклад в ухудшение сознания. В последнее время актуальным является исследование нарушений когнитивных функций у пациентов в послеоперационном периоде, как последствия анестезии/операции. Исследователи активно ищут связь с предоперационным витальным статусом, церебральной и органной перфузией, уровнем цитокинов и С-реактивного белка.

Развитие делирия и когнитивных расстройств исследовано в ряде работ авторов. Авторы выявляли связь развития послеоперационного делирия с предоперационным неврологическим статусом, уровнем гемоглобина, возрастом пациентов, натрийуретическим пептидом, **церебральной оксиметрией**. По итогам исследования и статистического анализа был сделан вывод о том, что именно уровень предоперационной **церебральной оксиметрии оказывает влияние на развитие послеоперационных когнитивных нарушений** (невнимательность, общая слабость, возбуждение, бред). При этом, все исследуемые другие показатели имеют только относительное влияние на развитие послеоперационных осложнений. Таким образом, была показана необходимость обязательного предоперационного обследования пациентов с целью прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде. В работе С. Lerpouse и соавт. 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. При операциях на сердце ПОКД колеблется от 28 до 100%, при экстракардиальных операциях от 7 до 26%.

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. *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 (см. главы 4-7 нашей монографии).

В этом контексте интересны данные проведенных **25 рандомизированных исследований** периоперационной нейропротекции, приведенных в статье F. Vilotta и соавт. В терапии были применены *лидокаин, тиопентал, кетамин, пропофол, нимодипин, ганглиозиды, лексипафант, ксенон, аторвастатин, магния сульфат, эритропоэтин, пирацетам, ривастигмин, пегорготейн, и 17 $\beta$ -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, пегорготейн, и 17 $\beta$ -эстрадиол). **Ни один из тестируемых препаратов не был связан со снижением смертности.**

Таким образом, прогнозирование осложнений как интра-, так и послеоперационного периода относится к актуальным проблемам

---

анестезиологии. 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 непредсказуемым этапом операции/анестезии является вводная анестезия, когда как раз и проявляется вся возможная скрытая патология нормального ответа.

#### **14.2.1. Некоторые собственные данные, характеризующие интраоперационные осложнения и направления коррекции вегетативной нестабильности**

Основной задачей проведенного исследования (материалы докторской диссертации А.Н.Колесникова, 2003-2017 гг) 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. 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. В процессе исследования были уточнены методы оценки и выявлены **5 моделей стрессового ответа**, характеризующие изменение баланса звеньев стресс системы, в зависимости от этиологии внутричерепной



гипертензии (ВЧГ), не имеющие достоверных возрастных отличий:

- **без ВЧГ** (общехирургический профиль): реакция стресс-активирующей части стресс-системы: нормальный уровень кортизола, нормальный уровень КТРФ, повышенный уровень гистамина ( $p < 0,005$ ), нормальный уровень IL1, IL 6, повышен уровень IL2 ( $p < 0,005$ ), снижен уровень ФНО ( $p < 0,005$ ). Реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы: повышен уровня серотонина ( $p < 0,005$ ), снижен уровень  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), повышен уровень IL4 ( $p < 0,005$ );
- ГГС; СубТНО; СупраТНО (см. главу 3 данной монографии) и
- **ТЧМТ**: активация и дезорганизация стресс-активирующего звена: повышен (максимально) уровень кортизола ( $p < 0,005$ ), снижен уровень КТРФ, повышен уровень гистамина ( $p < 0,005$ ), нормальным уровень IL1, повышен уровень IL6 ( $p < 0,005$ ), повышен уровень IL2 ( $p < 0,005$ ), повышен уровень ФНО ( $p < 0,005$ ). Нормальная реакция стресс-лимитирующего звена: нормальный уровень серотонина, сниженный уровень  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), многократно превышен уровень IL4 ( $p < 0,005$ ).

**Были выявлены особенности реакции стресс-системы на анестезию в условиях нормального внутричерепного давления** (группа пациентов без ВЧГ) *является стимуляция (активация) стресс-активирующего звена стресс-системы: с повышением уровня кортизола ( $p < 0,005$ ), повышением уровня КТРФ ( $p < 0,005$ ), снижением уровня гистамина у взрослых ( $p < 0,005$ ) и повышением у детей ( $p < 0,005$ ), снижением до нормы уровня IL1, снижением уровня IL6 ( $p < 0,005$ ), повышением уровня IL2 ( $p < 0,005$ ), повышением уровня ФНО ( $p < 0,005$ ) и стимуляция (активация) стресс-лимитирующего звена: со снижением уровня серотонина ( $p < 0,005$ ), повышением уровня  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ), повышением уровня IL4 ( $p < 0,005$ ).* Особенностью реакции стресс-системы на синдром внутричерепной гипертензии является дезорганизация активности стресс-активирующего звена стресс-системы.

**Выявлено 2 типа реакции стресс-активирующего звена** на ликвидацию ВЧГ в условиях стандартной анестезии (пропофол/тиопентал натрия, фентанил). Для пациентов с новообразованиями ЦНС (группа СубТНО и СупраТНО) приводит к повышению уровня кортизола ( $p < 0,005$ ) и КТРФ ( $p < 0,005$ ), снижению уровня IL1 ( $p < 0,005$ ) и ФНО ( $p < 0,005$ ). У пациентов в группе ГГС и ТЧМТ приводит к снижению уровней кортизола ( $p < 0,005$ ) и КТРФ ( $p < 0,005$ ), повышению уровней IL1 ( $p < 0,005$ ) и ФНО ( $p < 0,005$ ).

*Особенность реакции стресс-системы на препараты для общей анестезии в условиях внутричерепной гипертензии заключается в изменении активности стресс-лимитирующего звена стресс-системы. Комбинации препаратов (тиопентал-натрия/пропофол, фентанил),*

вызывают снижение уровней  $\beta$ -эндорфина ( $p < 0,005$ ) и IL4 ( $p < 0,005$ ).

Хотелось бы обратить внимание, на то, что был ряд групп и показателей, **на которые не было возможности оказать влияние**, что определяло их как **постоянные риски для конкретной патологии и возраста**. И это были показатели **НЕАДЕКВАТНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКЦ., ИИ**, учет и влияние на которую является целью всей представленной вам монографии.

Таковыми 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%; и как связанного с ним, 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%, демонстрируя 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.

Были разработаны методики коррекции (см. глава 3) и модифицированные методики анестезии и интенсивной терапии, которые позволили снизить степень неврологических дефицитов (по данным шкалы MRS): у взрослых в группах бВЧГ, ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, с достоверной разницей с группой СА ( $p < 0,001$ ), при этом, в группах ГГС и СупраТНО отмечено ухудшение неврологического дефицита на фоне стандартных методов анестезии и интенсивной терапии. У детей в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ с достоверной разницей с группой СА ( $p < 0,001$ ), при этом, в группе ГГС отмечено ухудшение неврологического дефицита на фоне стандартных методов анестезии и интенсивной терапии.

Таким образом, на этом примере хотелось бы показать, что учет, выявление и **КОРРЕКЦИЯ** именно **вегетативных**, то есть связанных с *автономной нервной системой* является важным. Потому что **АНС** связана напрямую и с выбросом цитокинов (через активацию системы блуждающего нерва) (Рисунок 14.2), что может привести к **НЕЗАПЛАНИРОВАННЫМ интраоперационным анафилактическим (аллергическим) осложнениям.** И к **НЕЗАПЛАНИРОВАННЫМ гемодинамическим колебаниям**, включая нарушение работы автономной регуляции сердечно-сосудистой

системы (рис. 14.3), что может быть связано с действием препаратов для общей анестезии (гипнотики, ингаляционные анестетики), так и бездействием – отсутствием нейровегетативной блокады (см. главы 1-4).

С учетом выявленных особенностей ответа стресс-системы, в зависимости от патологии и возраста (Пат. 12775 UA):

- 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, севофлуран 0,5-2 об% (MAC 0,4-0,5), клофелин 0,01% 1-2 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45;

- для взрослых пациентов общехирургической группы: вегетативная стабилизация за счет дополнительной активации СА- и СЛ-звеньев (бензодиазепины, кетамин); - для детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом: вегетативная стабилизация, 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 (кетамин, пропофол);

- для взрослых пациентов с субтенториальными новообразованиями головного мозга: вегетативная стабилизация за счет усиления активности СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена (бензодиазепины,  $\alpha$ 2-адреномиметики (клонидин, дексметомедин), натрия оксибутират, кетамин). Ингаляционная анестезия не является «анестезией выбора», избегать использования барбитуратов (пропофол, тиопентал-натрия, особенно на этапах до вскрытия твердой мозговой оболочки);

- для детей с субтенториальными новообразованиями головного мозга: вегетативная стабилизация за счет усиления активации СА-звена, максимальной стимуляции СЛ-звена (бензодиазепины, клонидин), натрия оксибутират, кетамин). 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;

- для взрослых пациентов с супратенториальными новообразованиями: вегетативная стабилизация за счет усиления активности СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол), либо ингаляционная анестезия (севофлуран). Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия;

- для детей с супратенториальными новообразованиями: вегетативная стабилизация за счет усиления активности СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол), либо ингаляционная анестезия: севофлуран. Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия;

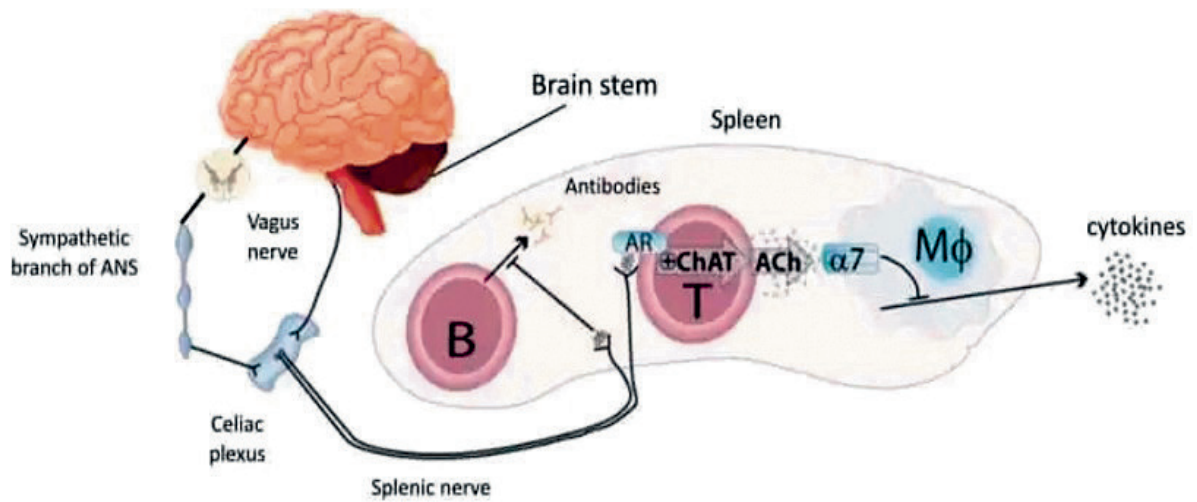


Рис. 14.2. Примерная схема работы АНС

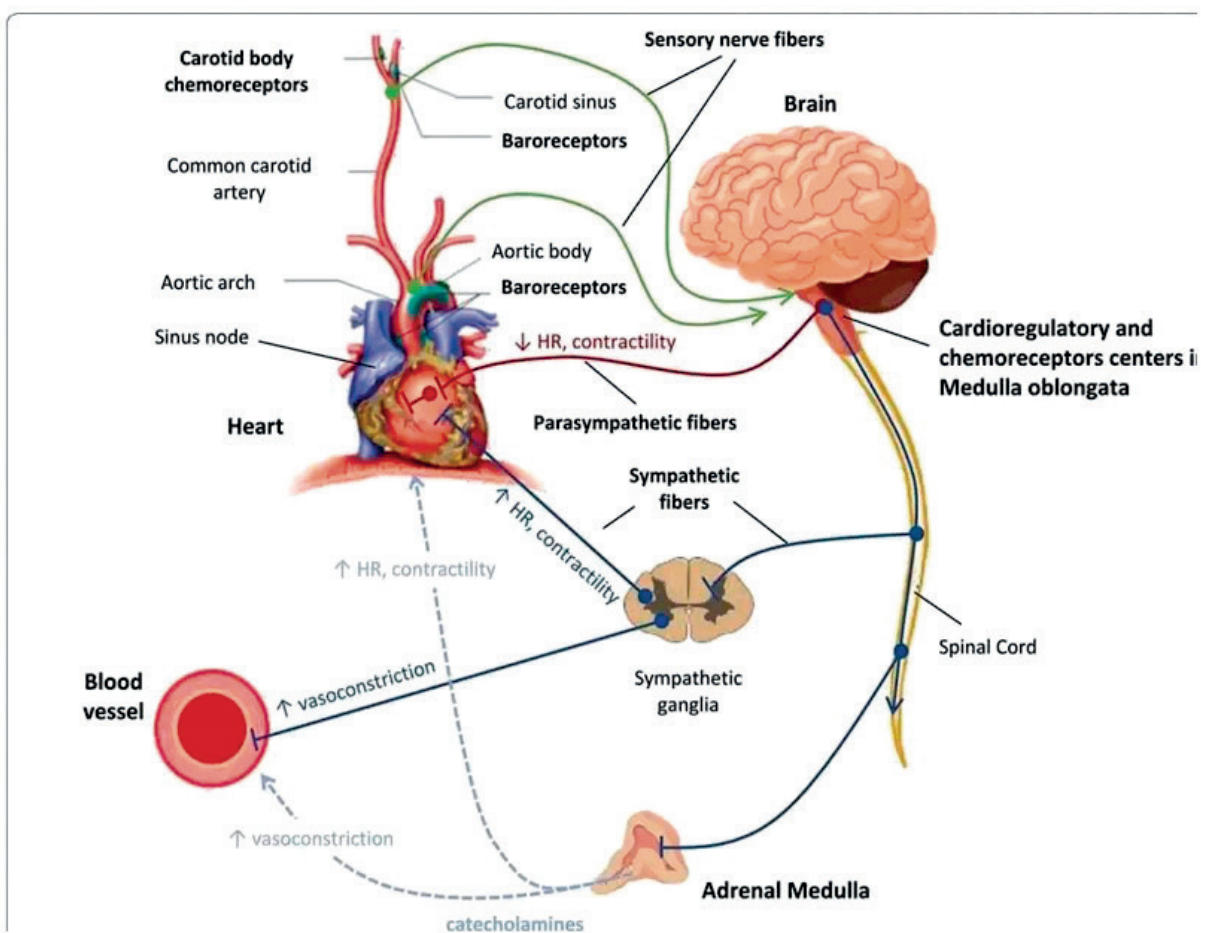


Рис. 14.3. Нарушение работы автономной регуляции сердечно-сосудистой системы

- 
- для взрослых пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: вегетативная стабилизация за счет активизации СА- и СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол, фентанил (до 5-8 мкг/кг/час), кетамин);
  - для детей с тяжелой черепно-мозговой травмой: вегетативная стабилизация с учетом наличия высокого процента пациентов с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, ограничение для использования барбитуратов (либо «вариантом выбора» признать ТВВА). Активизация СА- и СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол, фентанил (до 3-7 мкг/кг/час), кетамин).

### **14.3. Анальгоседация и коррекция нейрокогнитивных расстройств. Коррекция ятрогенных осложнений!**

Седативная терапия является неотъемлемым компонентом интенсивной терапии тяжелобольных пациентов, находящихся в критическом состоянии любого генеза.

В современной литературе часто используется термин «процедурная седация». Процедурная седация характеризуется как метод введения седативных, диссоциативных и, в ряде случаев, анальгетических средств короткого действия для обеспечения комфорта, минимального снижения сознания и сохранения витальных функций у пациентов при проведении диагностических и лечебных процедур. Этот метод отличается и от общей анестезии, подразумевающей полное отсутствие сознания и от моноанальгезии, которая купирует болевой синдром без значимого угнетения сознания.

У пациентов в критическом состоянии достижение и поддержание адекватного уровня анальгоседации является фундаментальной частью программы лечения и позволяет выполнять ряд задач - адаптировать проведение искусственной вентиляции легких, уменьшить беспокойство, дискомфорт, болевой синдром, осуществлять контроль внутричерепного давления и судорожной активности, поддержание нормального температурного гомеостаза и т.д. Три наиболее важные составляющие комплексного лечения пациентов ОИТ в национальных и международных руководствах часто называют программой PAD (pain - боль, agitation/sedation - возбуждение/седация и delirium - делирий). Эти пункты лечения имеют первостепенное значение для пациентов по нескольким причинам. Большинство больных, находящихся в ОИТ, испытывают боль, которая является колоссальным стрессовым фактором, что не только усугубляет полиорганные нарушения, но и провоцирует развитие возбуждения.

Таким образом, обезболивание является первоочередной задачей для минимизации седации.

У значительной части больных, находящихся в ОИТ, развивается делирий. По литературным данным, у 70% хирургических и травматологических больных присутствует делирий различной степени выраженности, который является предиктором смерти, длительных когнитивных нарушений, продолжительного нахождения в ОИТ и высокой стоимости лечения. Значительно чаще, до 70% пациентов, развивается гипоактивный делирий, намного реже, до 18% больных, гиперактивный. Именно, гипоактивный тип делирия, по литературным данным (Hughes et al., 2021), связан с почти трехкратным повышением риска смерти на ранних этапах критического состояния. Развитию делирия у пациентов интенсивной терапии могут способствовать колебания уровня седации и неадекватное обезболивание. В настоящее время рекомендуется поверхностная (минимальная) седация, так как доказано, что глубокая седация у пациентов в отделении интенсивной терапии связана с более длительными сроками искусственной вентиляции легких и повышенным риском смерти. Таким образом, значительного улучшения результатов лечения пациентов можно достичь путем внедрения эффективных стратегий по оптимизации обезболивания, снижению воздействия седативных средств, а также профилактики и лечения делирия у пациентов в отделении интенсивной терапии. Примером такого подхода является концепция помощи ABCDEF, включающая:

- А - (Assess, prevent, and manage pain) – оценка, предотвращение и устранение боли;
- В - (Both spontaneous awakening and breathing trials)- спонтанное пробуждение и дыхательные пробы;
- С - (Choice of Analgesia and Sedation) - выбор обезболивающего и седативного средства;
- Д - (Delirium assess, prevent, and manage)- оценка, предотвращение и устранение делирия;
- Е - (Early Mobility and Exercise) -ранняя мобильность и физические упражнения;
- F - (Family engagement/empowerment) which aims to improve the management of pain, sedation, and delirium)- участие/расширение влияния семьи, которое направлено на улучшение управления болью, седацией и делирием.

Учитывая крайне неоднородную патологию и тяжесть состояния у пациентов ОИТ и различные цели седативного эффекта, одновременное использование нескольких фармакологических средств сопряжено с

трудностью обеспечить постоянный уровень адекватной седации и риском либо избыточной (глубокой или пролонгированной) седации, либо недостаточной, что может привести к психическому и двигательному возбуждению, травмам пациента, удалению медицинских устройств, внутричерепной гипертензии и нарушению других витальных функций у пациентов.

Таблица 14.1.

Уровни процедурной седации  
(Yosuke Nomma et al, 2020)

Функция	Уровень седации			
	Минимальный	Умеренный	Глубокий	Общая анестезия
Ответная реакция	Нормальный ответ на словесную стимуляцию	Целенаправленный ответ на словесную или тактильную стимуляцию	Целенаправленная реакция на повторную или болезненную стимуляцию	Невозможно пробудить даже при болевом раздражении
Дыхание	Не изменено	Никакой протекции не требуется	Может потребоваться поддержание	Часто требуется поддержание
Самопроизвольная вентиляция	Не изменена	Адекватна	Может быть неадекватной	Часто неадекватна
Сердечно-сосудистая система	Не изменена	Обычно поддерживается	Обычно поддерживается	Может быть нарушена
Примеры показаний для процедурной седации	Люмбальная пункция, уход за ранами, ФГДС	Колоноскопия, бронхоскопия, лечение ран у детей, вправление переломов или вывихов	Кардиоверсия	Открытая операция

Дозирование седативных препаратов у пациентов в тяжелом состоянии является очень сложным и недостаточно изученным вопросом. Следует отметить, что в настоящее время, огромное внимание уделяется экспериментальному и клиническому моделированию эффективной концентрации препаратов в плазме, что дает более глубокое представление о клиническом эффекте этих препаратов. В настоящее время лучше изучены фармакологические эффекты мидазолама и пропофола. Применение в интенсивной терапии других препаратов (фентанил, морфин, лоразепам) в основном исследовалось при болюсном введении или краткосрочных инфузиях. Концентрации, объемы распределения и период полувыведения большинства седативных и наркотических препаратов (лоразепам, фентанил, морфин) могут оказаться значительно больше и дольше при



длительном непрерывном применении тяжелобольным пациентам и могут резко отличаться от их первоначальных характеристик. Следует отметить, что мидазолам, и морфин содержат активные метаболиты, которые могут накапливаться у пациентов в критическом состоянии, получающих длительные инфузии. Эти метаболиты значительно усиливают седативный эффект основного соединения. Другие препараты с седативным эффектом, принимаемые одновременно с любым из этих агентов (например, психотропные, анальгетики, антигистаминные и т. д.), также могут способствовать пролонгации седативного эффекта этих препаратов.

Часто врачи не учитывают развитие толерантности (которое может происходить как с бензодиазепинами, так и опиоидами) или изменение кинетических профилей у отдельного пациента с течением времени (т. е. из-за изменений объема распределения, связывания с белками или клиренса).

Высокая вариабельность нозологии и тяжести пациентов в критическом состоянии требует того, что дозирование лекарств должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям пациентов, **неприемлем принцип «один размер подходит всем», т.е. одна доза не подходит всем пациентам.** Учитывая недостаточную изученность эффективных концентраций в плазме при длительном приеме этих препаратов, наилучшими способами достижения и поддержания оптимальных уровней седации и анальгезии при минимизации риска чрезмерной седации и побочных эффектов являются титрование доз препаратов - постепенное введение седации до тех пор, пока достигается желаемый уровень седативного эффекта, затем периодически (т.е. один раз в день) уменьшение скорости инфузии седативно-снотворных и опиоидов до тех пор, пока у пациента не начнется прекращение седативного действия этих препаратов; и, наконец, постепенное увеличение скорости инфузии до достижения желаемого уровня седативного действия. Большое значение придается использованию шкал седативного эффекта для стандартизации поддерживаемого уровня седации. Использование ряда седативных и обезболивающих средств является одной из причин развития делирия в ОИТ. Несмотря на то, что бензодиазепины ассоциируются как «препарат выбора» для лечения делирия у больных в критических состояниях, доказано что они (мидазолам, лоразепам) независимо связаны с развитием делирия у больных с травмой. Исследования показывают, что использование режима седации на основе дексметомидина или пропофола вместо режима седации на основе бензодиазепина у взрослых в критическом состоянии может сократить продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и продолжительность искусственной вентиляции легких.

---

Противоречивыми являются сведения о связи опиатов (фентанил, морфин, меперидин) и пропофола с развитием делирия у хирургических больных в ОИТ. Механизм развития медикаментозно вызываемого бреда не известен, предполагается что бензодиазепины и пропофол имеют высокое сродство к гамма-аминомасляной кислоте (ГАВА–рецепторы) в ЦНС, что приводит к изменениям уровня нейротрансмиттеров и развитию делирия. С целью профилактики и лечения делирия рекомендуется применение дексмететомидина, и, что, важно - нормализация «циркадных циклов».

Широко используемым препаратом для интра- и послеоперационной седации больных с травмой, является пропофол, обладающий множеством преимуществ – короткая, до 15 минут, продолжительность действия, седативный, анксиолитический, антиоксидантный, противосудорожный, противовоспалительный, нейропротекторный (снижение ВЧД) эффекты. Однако, у ряда больных развивается крайне опасное осложнение, описанное как «Синдром инфузии пропофола» (Propofol Infusion Syndrome, PRIS). Патогенез PRIS включает усиленный липолиз, нарушение митохондриального бета-окисления жирных кислот, блокирование бета-адренорецепторов и кальциевых каналов сердца. PRIS чаще развивается в результате продолжительной инфузии пропофола в высокой дозе и проявляется развитием сердечной недостаточности, рабдомиолиза, гиперкалиемии, острого повреждения почек, повышения активности печеночных ферментов и метаболического ацидоза с анионной дырой. Лечение включает немедленное прекращение инфузии пропофола, кардиореспираторную поддержку, гемофильтрацию и экстракорпоральную мембранную оксигенацию в резистентных случаях. Учитывая высокую летальность (18-100%), рекомендуемая длительность введения пропофола не более 48 часов, а доза не выше 4 мг/кг/час или 67 мкг/кг/мин. Принимая во внимание, что применение липидной эмульсии пропофола должно осуществляться с большой осторожностью при всех нарушениях липидного обмена, особое внимание этому нужно уделять при высоком рискеразвития синдрома жировой эмболии у больных со скелетной травмой в раннем посттравматическом периоде! Несмотря на большое количество исследований, касающихся анальгоседации в ОИТ, на сегодняшний день нет абсолютных доказательств в безопасности одних препаратов над другими. Таким образом, каждое седативное и обезболивающее средство имеет свои специфические эффекты и риски, а вид и дозу препарата следует оптимизировать в соответствии с характеристиками пациента и запланированным уровнем седации. Адекватный контроль боли является важным компонентом интенсивной терапии у тяжелобольных пациентов. Сильная боль отрицательно

влияет на состояние пациента, так как может вызывать нарушения микро- и макроциркуляции, снижение оксигенации и перфузии тканей, усугубляя уже имеющиеся органические нарушения. Клинически болевой синдром проявляется бледностью, тахикардией, брадикардией, гипертензией, гипотензией, брадипноэ, тахипноэ, снижением сатурации, энцефалопатией и другими проявлениями, которые иногда трудно интерпретировать на фоне полиорганных нарушений. В связи с этим, оценка боли является пятым показателем жизненно важных функций и неотъемлемым компонентом первоначальной и дальнейшей оценки пациентов в критическом состоянии. Однако оценка потребности и адекватности обезболивания представляет особые проблемы для реанимационных больных. Для оценки боли у пациентов, находящихся в сознании и доступных продуктивному контакту, часто применяется числовая рейтинговая шкала, используемая устно или визуально, которая долгое время считалась «золотым стандартом». Однако, достаточно часто, она является неприемлемой из-за нарушения коммуникативной способности пациента (афазия, дисфазия), изменения психического статуса или нарушения сознания, использования седативных средств и/или искусственной вентиляции легких. Наряду со шкалами боли для оценки боли в отделениях интенсивной терапии настоятельно рекомендуется использовать жизненно важные параметры (частоту сердечных сокращений, артериальное давление, частоту дыхания). Обеспечение адекватной анальгезии у критических больных требует тонкого баланса между купированием боли и предотвращением чрезмерного седативного эффекта путем тщательного титрования дозировки анальгетика до желаемого эффекта препарата. Разработка максимально эффективных и безопасных средств для анальгезии является одним из приоритетов в улучшении результатов лечения больных в интенсивной терапии. Болевая реакция формируется на разных уровнях нервной системы, поэтому обезболивание включает воздействие на периферическую (выключение рецепции и проведения возбуждения по аксонам) и центральную нервную систему (подавление деятельности образований нервной системы, участвующих в проведении, модуляции и интеграции боли), в связи с чем для обезболивания применяются местные анестетики, нестероидные противовоспалительные средства, опиоиды.

Местные анестетики часто используются для периоперационного или послеоперационного обезболивания пациентов. В ряде случаев, их применение, в результате системной токсичности, может приводить к осложнениям и смерти у хирургических пациентов. Системная токсичность местного анестетика обусловлена высокой концентрацией

свободной фракции анестетиков в плазме, приводящей к блокаде Na-каналов миокарда и нарушению А-V-проводимости, а также ингибированию митохондрий с преимущественным поражением органов с анаэробным метаболизмом – сердца и головного мозга. Признаками токсической передозировки являются шум в ушах, головокружение, возбуждение, судороги, тахикардия, гипер- и гипотония,

Таблица 14.2

Характеристика основных седативных и анальгетических средств  
(Yosuke Nomma et al, 2020)

Препарат	Путь введения	Дозирование начальная доза (дополнительная доза)	Начало, мин.	Пик, Мин	Продолжительность мин	Противопоказания
Пропофол	Внутривенный	Взрослые: 0,5–1,5 мг / кг (0,2–0,5 мг / кг за 0,5–1 мин) Пожилые люди: 0,5 мг / кг или меньше. ≤3 лет: 2,0 мг / кг Педиатрия: 1,5 мг / кг.	0,5–1	1–1,5	5–10	
Мидазолам	Внутривенный  Пероральный, интраназальный, ректальный	Взрослые: 0,02–0,04 мг / кг (та же доза через 2–3 мин). Дети: 0,05–0,1 мг / кг (та же доза через 2–3 мин).  0,25–0,75 мг / кг, не более 10 мг	0,5–1  10–30	2–3  30	30  60-90	
Тиопентал	Внутривенный	Взрослые: 3-5 мг / кг (50-100 мг) Дети: 5-8 мг / кг.	0,2–0,5	1	5–10	Астматический статус порфирии
Дексмедетомидин	Внутривенный	0,2–0,7 мкг / кг / ч	5–10	15–30	4–250*	
Фентанил	Внутривенный	Взрослые: 0,5–1 мкг / кг (0,025–0,5 мкг / кг) Дети: 1-2 мкг / кг (1 мкг / кг).	0,5	2–4	20	
Кетамин	Внутривенный	1–1,5 мг / кг (0,5–1 мг / кг за 2 мин)	0,5–1	1	10–15	Младенцы <3 месяцев Шизофрения
Кетофол (комбинация кетамин и пропофол)	Внутривенный	0,5 мг / кг для каждого кетамин и пропофол (0,1–0,25 мг / кг соответственно)	0,5–1	1	10–15	Младенцы <3 месяцев Шизофрения

\*зависит от продолжительности инфузии (от 4 минут после 10-минутной инфузии до 250 минут после 8-часовой инфузии).

аритмии, нарушение дыхания и смерть. Интенсивная терапия включает купирование судорог (мидазолам 1-5 мг, при неэффективности - сукцинилхолин), кардиореспираторную поддержку, при реанимации – адреналин в низких дозах (<1 мкг/кг) и амиодарон. Не рекомендованы вазопрессин, лидокаин и прокаинамид, пропофол! **Согласно концепции «Липидное спасение», антидотом местных анестетиков являются жировые эмульсии.**

Американское общество региональной анестезии и медицины боли и Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии рекомендуют:

1. болюсное введение - 1,5 мл/кг интралипида 20% в течение 1 мин, а затем непрерывная инфузия - 0,25 мл/кг/мин не менее 10 мин после стабилизации гемодинамики;
2. если гемодинамическая стабильность не достигнута, следует рассматривать не более двух повторных болюсов интралипида 20% (1,5 мл/кг) с последующей инфузией большей дозы (0,5 мл/кг/мин);
3. в качестве верхнего предела для начальной терапии рекомендуется  $\approx 10$  мл/кг интралипида 20%, введенного не быстрее чем за 30 минут.

*Также рекомендуется следующая схема: для пациента с массой тела 70 кг- введение внутривенного болюса -100 мл Intralipid® 20% в течение 1 мин, а затем - непрерывная инфузия -1000 мл/ч Intralipid® 20%.*

**НПВС** в настоящее время лицензированы для использования при болях различного

генеза. Наряду с доказанной анальгетической активностью, существует ряд побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, язва, кровотечение...), гиперчувствительност ангионевротический отек, бронхоспазм... В последние годы появились сведения, что НПВС могут оказывать негативное воздействие на метаболизм костной ткани. Экспериментальные исследования на животных показывают, что НПВС ингибируют ЦОГ-2 и могут привести к ухудшению сращения переломов при травме вследствие угнетения остеопарации. Эффекты ингибиторов ЦОГ-2 являются обратимыми и зависят от дозы и длительности применения, поэтому целесообразно лишь кратковременное введение ингибиторов ЦОГ-2. С учетом небольшого числа научных исследований у человека, ЦОГ-2-ингибиторы можно рассматривать как потенциальный фактор риска для заживления переломов и избегать у пациентов с замедленным сращением переломов.

Наиболее эффективными препаратами для лечения сильной боли у больных являются опиаты. Их широко применяют, несмотря на известные

неблагоприятные эффекты - угнетение сознания, дыхания, перистальтики, кашля, иммунного ответа... Все пациенты с тяжелой травматологической, хирургической, нейрохирургической, онкологической и другой

Препарат	Дозировки (средние, максимальные)	Механизм действия	Положительные свойства	Сложности при применении, риски и побочные эффекты
<b>Парацетамол</b> (Ацетаминофен, Панадол)	500 мг 3–4 раза в сутки, максимальная доза 4 г (у злоупотребляющих алкоголем – 2 г)	Не до конца изучен, ингибитор ЦОГ	Низкий потенциал развития побочных эффектов у детей, а также у взрослых без сопутствующих заболеваний	Относительно слабый анальгетик (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Малая терапевтическая широта. При превышении дозировки, а также у злоупотребляющих алкоголем возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности. Нефротоксичность!
<b>Ацетилсалициловая кислота</b> (Аспирин)	250–500 (1000) мг 2–6 раз в сутки, не более 4 г	Необратимый неселективный ингибитор ЦОГ, в малых дозах – ингибитор ЦОГ-1	Кардиопротекция (в малых дозах), низкая стоимость	Слабый анальгетический эффект (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Может вызывать «аспиринную» астму и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также повышает риск развития кровотечений. Противопоказано применение у детей до 15 лет ввиду риска развития синдрома Рейе
<b>Ибупрофен</b> (Нурофен)	200 мг 3 – 4 раза в сутки, не более 1200 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Приемлемое сочетание эффективности (+++)/ безопасности	Может вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дегенерацию хрящей суставных поверхностей. Применяется с осторожностью при нарушении функции печени и почек
<b>Кетопрофен</b> (Кетонал)	50–100 мг 1–2 раза в сутки, не более 200 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Очень высокая эффективность (++++), имеет центральное действие	Исключительно высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани! Нефротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность
<b>Метамизол</b> (Анальгин)	250–500 мг 2–3 раза в сутки, не более 3 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Достаточно высокая эффективность (+++), низкая стоимость	Ввиду выраженной миелотоксичности (высокий риск развития агранулоцитоза) запрещен к применению в большинстве стран мира. Гепатотоксичность
<b>Напроксен</b>	250–500 мг 2 раза в сутки, не более 1,75 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Может назначаться совместно с аспирином в низких дозах, отсутствие кардиотоксичности	Умеренная эффективность (+++). При применении отмечены кровотечения и перфорации ЖКТ
<b>Мелоксикам</b> (Мовалис)	7,5–15 мг 1 раз в сутки, не более 15 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-2	Высокая эффективность (++++) при очень хорошей переносимости, низкий риск развития повреждения органов ЖКТ	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, но при клинически стабильном циррозе печени снижение дозы препарата не требуется
<b>Диклофенак</b> (Ортофен, Вольтарен)	25–50 мг 2–3 раза в сутки, не более 150 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Низкая токсичность	Умеренная эффективность (+++). Высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани при длительном применении! Часто вызывает аллергические реакции
<b>Нимесулид</b> (Найз, Нимесил)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Достаточно высокая эффективность (+++)	Курс применения не может превышать 15 дней в связи с высоким риском поражения печени, при применении желателен контроль АСТ и АЛТ, абсолютно противопоказан при язвенной болезни, потенциально может повышать риск инфаркта миокарда
<b>Целекоксиб</b> (Целебрекс)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Низкий потенциал побочных эффектов на ЖКТ и хрящевую ткань	Согласно инструкции по применению, ввиду повышения риска инфаркта миокарда, рекомендован прием максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах; нежелательно совместное применение с аспирином
<b>Пенталгин</b>	1 таб. 2 раза в сутки, не более 4 таб.	Комбинированный препарат	Высокая эффективность (++++)	Содержит опиоидный анальгетик (кодеин)! Может вызывать зависимость и привыкание. Ожидается трудности при необходимости «перекочевать» на другой НПВС. Высокий потенциал лекарственных взаимодействий (ввиду наличия фенотарбитала), гепатотоксичность, миелотоксичность (содержит метамизол)

Указаны дозировки у взрослых, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, относительная эффективность отражена полуколичественно (+ – +++++)

Рис. 14.4. Риски и побочные эффекты НПВС

патологией должны получать анальгетики в ряде случаев с седативными препаратами.

Предпочтительными анальгетиками являются фентанил и ацетаминофен, приоритетно в виде инфузий.

Длительное применение опиатов может приводить к развитию Опиоидной Толерантности (меньшей восприимчивости пациента

к воздействию опиоидов), как следствие - к увеличению дозы и частоты введения для достижения анальгетического эффекта, развитию хронической боли и физической зависимости. Это вносит свой вклад в проблему «опиоидного кризиса». Еще одним осложнением длительного применения опиоидов является Опиоидно-Индукцированная Гипералгезия (opioid - induced hyperalgesia) –это состояние ноцицептивной сенситизации в результате нейропластических изменений в ЦНСи активации  $\mu$ - и NMDA-рецепторов. Клиническими симптомами являются аллодиния (боль вследствие воздействия раздражителей, обычно её не вызывающих), миоклонус, делирий, парадоксальное усиление боли(!), коррелирующее с увеличением дозы опиоида. Лечение включает замену опиоидов на частичные опиоидные агонисты (бупренорфин), использование антагонистов NMDA- рецепторов (кетамин), ингибиторов ЦОГ-2, габапентинов (прегабалин), при возбуждении– дексметомедина (селективный агонист  $\alpha 2$ -адренорецепторов с седативным и обезболивающим действием, не вызывающим депрессию дыхания).

#### 14.4. Ошибки оксигенотерапии

Кислородная терапия является ключевым компонентом лечения пациентов, госпитализированных с полиорганной недостаточностью, однако его использование не всегда является рациональным и имеет реальный потенциал причинить вред.

В систематическом обзоре и метаанализе «Улучшение кислородной терапии при острых заболеваниях», включающем 25 рандомизированных контролируемых исследований и 16 037 пациентов с сепсисом, инсультом, травмой, инфарктом миокарда, а также пациентов, перенесших остановку сердца или экстренную операцию было доказано, что либеральная кислородная терапия ( $SpO_2$  94-99%) увеличивает смертность без улучшения других важных для пациента результатов по сравнению с консервативной тактикой.

При ХОБЛ эти исходы еще более выражены: риск смерти у пациентов, получающих титрованную кислородную терапию, снижается на 58%. Это объясняется тем, что пациентам с ХОБЛ введение кислорода может вызвать гиперкапнический ацидоз как следствие увеличения несоответствия вентиляции / перфузии и других эффектов.

У здоровых людей введение 100% кислорода в течение 10–15 минут связано со снижением мозгового кровотока на 20–33% независимо от артериального  $PaCO_2$ . У больных с церебральной патологией гипероксия может вызвать сужение сосудов сонных и нижних мозговых артерий. В

---

связи с этим, регулярное введение дополнительного кислорода пациентам с инсультом было поставлено под сомнение. Рекомендации Американской ассоциации инсульта не поддерживают использование дополнительного кислорода для большинства пациентов с острым ишемическим инсультом. При проведении сердечно-легочной реанимации, пациентам нередко дают 100% кислород в соответствии с рекомендациями по СЛР с 2010 года. Однако доказано [M Kuisma, 2005], что клинически гипероксия связана с плохим неврологическим исходом после реанимации и в постреанимационном периоде пациенты, пережившие первоначальную реанимацию, могут более безопасно поддерживаться 30% фракцией кислорода (приемлемая сатурация не менее 95%), чем с подачей 100% кислорода, что приводит к более низким уровням нейрон-специфической энтолазы и, соответственно, меньшему повреждению нейронов. Некоторые общие положения оксигенотерапии приведены (Рисунок 14.5.), и требуют серьезных дополнительных исследований. У больных с септическим и геморрагическим шоком могло бы быть полезным периферическое сужение сосудов, вызванное гипероксией, уменьшая потребность во внутривенном введении объема инфузий и потребности в вазопрессорах. Кроме того, гипероксия оказывает противовоспалительное и, возможно, противомикробное действие у людей. Однако, на сегодняшний день ни одно исследование не показало преимущества достижения сверхнормального уровня кислорода. Фактически гипероксия может нарушать доставку кислорода у пациентов с сепсисом. Рекомендации кампании Surviving Sepsis Campaign рекомендуют поддерживать периферическую сатурацию кислорода на уровне от 88% до 95% у пациентов с сепсисом с острым респираторным дистресс-синдромом и не поддерживают гипероксию. При геморрагическом шоке увеличение доли вдыхаемого кислорода не влияет на выживаемость, но ухудшает гемодинамику.

Эти данные подчеркивают важность правильного назначения, контроля и проведения кислородной терапии. В международных руководствах рекомендуется назначать кислородную терапию, однако имеются различия относительно целевого диапазона насыщения кислородом для пациентов. BTS (Британское торакальное общество) рекомендовало целевой диапазон от 94% до 98%, а TSANZ (Торакальное общество Австралии и Новой Зеландии) рекомендовало целевой диапазон от 92% до 96%. Данные систематического обзора 2018г. и метаанализа, проведенного Chu et al. подтверждают рекомендации руководства TSANZ 2015 г. по титрованию кислорода до максимального значения SpO<sub>2</sub> 96%, но также рекомендуют дальнейшие исследования, чтобы точно определить стратегии кислородной терапии, которые максимизируют преимущества и



минимизируют вред.

*Intensive Care Med*  
<https://doi.org/10.1007/s00134-022-06714-0>

## LASTING LEGACY IN INTENSIVE CARE MEDICINE

### Oxygen targets

Paul J. Young<sup>1,2,3,4\*</sup>, Carol L. Hodgson<sup>3,4,5,6</sup> and Bodil S. Rasmussen<sup>7,8</sup>











Who?	OXYGEN TARGET	RECOMMENDATIONS	PATIENT GROUPS THAT MAY BENEFIT FROM THE SPECIFIED APPROACH
 Patients in the ICU	<b>A lot of oxygen</b> <i>(PaO<sub>2</sub> &gt;110mmHg)</i>	 This strategy has not been widely tested and should not be routinely used	
	<b>A little more oxygen</b> <i>(PaO<sub>2</sub> 80-110mmHg)</i>	 This strategy has been widely tested and can be routinely used	 Patients with sepsis, some acute brain pathologies, and shock
 Oxygen targets	<b>A little less oxygen</b> <i>(PaO<sub>2</sub> 60-80mmHg)</i>	 This strategy has been widely tested and can be routinely used	 Patients with hypoxic ischaemic encephalopathy
	<b>Not much oxygen</b> <i>(PaO<sub>2</sub> &lt;60mmHg)</i>	 This strategy has not been widely tested and should not be routinely used	

Рис. 14.5 Цели оксигенотерапии

#### 14.5. Ятрогенные эффекты инфузионной терапии

Восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК), поддержание нормальной перфузии и оксигенации тканей является одной из главнейших задач в лечении большинства больных с тяжелой патологией - травмой, ожогами, гиповолемиями инфекционного генеза и т.д. При лечении кровопотери при травмах ранее использовался «либеральный» подход в инфузионной терапии (ИТ), именуемый “supra-normal” или «сверх-нормальная» реанимация, которая включала большие болюсы изотонических кристаллоидов для поддержания сердечного выброса и доставки O<sub>2</sub>. Однако, было доказано, что это, с одной стороны, может увеличивать гидростатическое давление в ранах, вызывать гемодилюцию, коагулопатию, и, еще более усиливать кровопотерю, а с другой стороны, способствовать прогрессированию органной дисфункции в результате увеличения интерстициального отека паренхимы органов, развитию абдоминального компартмента,

---

синдрома системного воспалительного ответа и, как следствие, росту летальности. По данным M. Maegele et al., 2007, выявлена взаимосвязь между объемом ИТ у пострадавших на догоспитальном этапе и частотой развития коагулопатии: 500 мл - 10% пациентов, 2000 мл - 40%, 3000 мл – 50%, 4000 мл – более 70%. По данным João M Silva Jretal., 2013, доказано повышение смертности у больных с более высоким объемом (1950 мл по сравнению с 1400 мл) интраоперационной инфузии. У пациентов с объемом ИТ выше 2000 мл отмечено более длительные сроки лечения в ОИТ (4,0 по сравнению с 3,0), а также более частое развитие осложнений со стороны нервной (46,2% против 13,2%), сердечно-сосудистой (63,2% против 39,6%), дыхательной системы (34,3% против 11,6%), инфекционных осложнений (41,9% против 25,9%) и летальности (18,7% против 5,9%) в целом.

В настоящее время, до выполнения окончательного гемостаза, использование малообъемной инфузионной терапии, по принципу, так называемой «допустимой гипотензии», позволяет избегать отрицательного эффекта ранней агрессивной ресусцитации, обеспечивая перфузию тканей на минимально достаточном уровне. Как правило, рекомендуют поддерживать систолическое АД на уровне 80-90 мм рт.ст. или среднее АД - 50-60 мм рт.ст. Введение малых объемов жидкости не показано пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией и пациентам с травмой ЦНС, для исключения вторичных повреждений мозга, где целевым является нормальное перфузионное давление -  $AD_{ср} \geq 80$  мм рт. ст. Также, у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой следует избегать применения гипотонических растворов (лактат Рингера), чтобы минимизировать переход жидкости в поврежденные ткани головного мозга.

С целью восполнения ОЦК используют кристаллоиды и коллоиды. В настоящее время изотонические кристаллоиды являются основой для коррекции умеренной гиповолемии. Однако, при тяжелом геморрагическом шоке применение больших объемов изотонического раствора натрия хлорида (более 30 мл/кг 0,9% NaCl) не только способствует повышению капиллярной проницаемости, отеку интерстициального пространства и прогрессированию полиорганной недостаточности (ПОН), но и приводит к гиперхлоремии, развитию дилуционного гиперхлоремического ацидоза, почечной вазоконстрикции и риску развития острого повреждения почек (ОПП). В связи с этим, большинством авторов рекомендуется введение умеренного количества сбалансированных растворов (Plasmalyte, Рингера) с меньшим содержанием хлорида.

В течение многих лет применение коллоидов, обладающих высоким плазмозамещающим эффектом, считается особенно эффективным у

---

пациентов с кровопотерей. В тоже время описано, что инфузия большого объема (более 2000мл) гидроксиптилкрахмала (ГЭК) 130kD/0,4 в сутки, повышает риск анафилаксии, коагулопатии, а также гиперонкотического нарушения клубочковой фильтрации, осмотического трубчатого повреждения и случаев ОПП. Вследствие этого, в 2013г. в Европейском Союзе (ЕМА, Европейское агентство по лекарственным средствам) и США (FDA, Управление по контролю за продуктами и лекарствами) постановили, что, **из-за соображений безопасности, ГЭК не должны использоваться при критических состояниях у пациентов с сепсисом, почечной дисфункцией, тяжелым заболеванием печени, коагулопатией и у пациентов, перенесших операции на открытом сердце.** Что касается применения гидроксиптилкрахмала у больных с травмой, вопрос остается открытым. Это объясняется тем, что в отличие от септического шока, где ведущим механизмом является воспаление и изменение функции гликокаликса сосудистого эндотелия, в основе геморрагического шока лежит снижение тканевой перфузии, а сосудистый эндотелий повреждается меньше. Большинство исследований не выявило роста летальности при использовании ГЭК у травматологических больных, хотя отмечено увеличение случаев органной недостаточности (прежде всего, ОПП) и неблагоприятного воздействия на гемостаз. **В 2018 г PRAC (Комитет по оценке рисков фармаконадзора) сделал вывод, что ГЭК может быть использован у хирургических больных, но ограничено в дозе, не более 30 мл/кг в течение не более 24 ч, с обязательным последующим контролем функции почек не менее 90 дней.**

Все синтетические коллоиды, включая декстраны, желатины и ГЭК имеют дозозависимые побочные эффекты, такие как коагулопатия, анафилаксия, угнетение иммунной системы через систему мононуклеарных фагоцитов (декстраны, ГЭК), риск передачи приона (желатины). Данные о влиянии на функцию почек этих препаратов носят разнонаправленный характер – от возрастания риска развития ОПП до отсутствия вредных эффектов. **Альбумин** является коллоидом с наименьшим числом нежелательных эффектов и показан для коррекции гипопротейнемии в составе ИТ при выраженной гиповолемии и сепсисе. Однако, кроме того, что препарат является дорогостоящим, по мнению ряда авторов, он связан с ростом летальности пациентов с повреждением головного мозга. Таким образом, современные рекомендации по волевической поддержке при кровопотере включают приоритетное использование ограниченного объема сбалансированных кристаллоидов. Совместно с кристаллоидами достаточно безопасно могут применяться в соотношении 1,5:1 современные синтетические коллоиды (ГЭК 130/04 или

---

модифицированный жидкий желатин) в ограниченных дозах - не более 30мл/кг.

При стойкой гипотонии рекомендуется введение вазопрессоров (приоритетно - норэпифрин), при дисфункции миокарда – инотропная поддержка (добутамин, эпинефрин).

#### 14.6. Гемостатическая реанимация

Кровотечение является ведущей и не до конца изученной причиной потенциально предотвратимых смертей при травме и хирургической патологии и есть много вопросов касающихся того, «как оптимально диагностировать, реанимировать и контролировать критическое кровотечение у пострадавших».

Применяемая ранее либеральная стратегия коррекции анемии, пороговые значения которой составляли  $Hb \geq 90-100$  г/л, нормальные показатели протромбинового времени, АЧТВ, тромбоцитов и фибриногена), достигаемые большим количеством гемотрансфузий, независимо коррелирует с более высокой частотой развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и ростом летальности. В настоящее время, интенсивная терапия геморрагического шока строится на принципах Контроля Жидкостной Ресуспитации (DCR - damage control resuscitation), которые включают согревание больного, коррекцию ацидоза, минимизацию изотонических кристаллоидов и разрешающую (допустимую) гипотензию, переливание сбалансированного соотношения продуктов крови, а также целенаправленную коррекцию коагулопатии. Коррекция анемии проводится согласно стратегии ограничительной трансфузии (целевой  $Hb$  70-90г/л), с исключением пациентов с острой церебральной и коронарной патологией (целевой  $Hb \geq 100$ г/л). Состав трансфузионной терапии включает эмпирическое фиксированное отношение эритроцитов, свежезамороженной плазмы и тромбоцитов - 1:1:1, а при возможности лабораторного мониторинга гемограммы проводится целенаправленная коррекция этого соотношения. Таким образом, последние тенденции в стратегии «реанимации с контролем повреждений» при травме сосредоточены на «гемостатической реанимации», которая способствует раннему использованию продуктов крови, а не обилию кристаллоидов, чтобы свести к минимуму нарушение метаболизма, коагулопатию и гемодилюцию, которая происходит при инфузиях кристаллоидов. Соотношение продуктов крови остается предметом многих исследований и дискуссий. Недавнее

исследование не показало значительной разницы в смертности через 24 часа или 30 дней между соотношением плазмы к тромбоцитам и эритроцитам 1: 1: 1 и 1: 1: 2. Однако пациенты, которые получали более сбалансированное соотношение 1: 1: 1, имели меньше шансов умереть в результате кровопотери в течение 24 часов и с большей вероятностью достигали стабильного гемостаза (N.Hooper, 2020).

Примерно 1-3% больных с травмой требуют массивного переливания крови, которое определяется как переливание 5-10 или более единиц доз эритроцитов в течение 24 ч. На сегодня отсутствует стандартизация Протокола массивных вливаний, в связи с чем, варьируют рекомендуемое количество доз крови, плазмы, тромбоцитов и вспомогательных веществ (транексам, Са, фактор VIIa. ...). Общими принципами большинства рекомендаций являются:

- Начинать терапию компонентами крови, а не кристаллоидными или коллоидными растворами;
- Переливать универсальную плазму и эритроциты в соотношении 1: 1 или 1: 2;
- Переливать одну дозу тромбоцитов на каждые 6 единиц эритроцитов.

Следует отметить, что большое значение играет фактор времени хранения и доставки. Свежезамороженная плазма имеет значительно больший срок хранения в сравнении с нативной жидкой плазмой, но при этом сохраняет более низкую активность факторов свертывания крови, т.е. нативная плазма имеет лучшие коагуляционные свойства, чем размороженная. Важным моментом является и время начала трансфузии. Быстрое начало трансфузий коррелирует с уменьшением дозы необходимых эритроцитов, плазмы и снижением летальности.

#### 14.7. Трансфузионно - ассоциированные повреждения

Описано множество посттрансфузионных реакции и осложнений - Трансфузионно-обусловленная циркуляторная перегрузка (TACO), Трансфузионно-ассоциированное повреждение легких (TRALI), Трансфузионно-ассоциированная гипотермия (TAH), Трансфузионно-обусловленные аллергические реакции (TRAR), острые гемолитическое трансфузионные реакции (AHTR), Трансфузионно-ассоциированное диспноэ и другие.... Наиболее тяжелыми являются TRALI и TACO.

**TRALI** — Transfusion-Related Acute Lung Injury – случай острого повреждения легких, развившегося в процессе или в течение 6 часов после завершения трансфузии компонентов донорской крови, не связанный с другими причинами развития острого повреждения легкого.

Встречается один случай TRALI на 5000 ед. эритроцитов, один - на 2000 ед. плазмы и один - на 400 ед. тромбоконцентратов, редко - после введения иммуноглобулина G. Летальность при TRALI составляет 5-13%. Выделяют два основных патофизиологических механизма развития TRALI. Иммунологический конфликт «донор — реципиент» в результате наличия в крови донора антител, взаимодействующих с антилейкоцитарными антигенами (HLA — Human Leucocytes Antigen) I и II классов, и, в ряде случаев, с антигенами системы HNA (Human Neutrophil Antigen) — HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c и HNA-2 реципиента. Реже - это взаимодействие антител реципиента с лейкоцитами доноров или иммунный конфликт разных доноров при массивных гемотрансфузиях. При развитии TRALI неиммунного генеза основную роль имеет поступление из гемотрансфузионной среды «модификаторов биологического ответа» (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1, ФНО, лизофосфатидилхолин, липиды...) на фоне изменения реактивности гранулоцитов и эндотелия у критических пациентов. Критерии диагностики TRALI, 2019 включают:

TRALI, тип 1 (пациенты без факторов риска ОРДС)

- Острое начало, отсутствие признаков острого повреждения легких до гемотрансфузии.
- Гипоксемия, Респираторный индекс ( $PaO_2 / FiO_2$ ) < 300 мм рт.ст.,  $SaO_2 < 90\%$  при дыхании воздухом ( $FiO_2 = 0,21$ ).
- Билатеральная легочная инфильтрация на средствах визуализации (рентгенография, КТ или УЗИ легких).
- Развитие во время или в течение 6 ч после переливания. Нет временной связи с альтернативным фактором риска ОРДС.

TRALI, тип 2 (пациенты с имеющимися факторами риска ОРДС)

- Все вышеперечисленное (TRALI, тип 1)+ стабильный респираторный статус в течение 12 ч перед переливанием.

Клиническими симптомами TRALI являются одышка, кашель, тахикардия, гипотония, лихорадка, нормальное ЦВД, рентгенологически в легких - «снежная буря» через 2-6 часов после трансфузии. На фоне лечения отмечается положительная динамика в течение нескольких суток.

Интенсивная терапия TRALI включает респираторно-гемодинамическую поддержку (оксигенотерапия, ИВЛ, инотропная и вазопрессорная поддержка), применение глюкокортикоидов. Исключается применение диуретиков, так как они приводят к стойкой гипотензии и резкому ухудшению состояния пациентов!

С целью профилактики TRALI оправданным является применение лейкофильтрованных и отмытых эритроцитов с небольшими сроками хранения (эритроцитарная масса — до 14 суток). Известно, что риск

TRALI резко возрастает при трансфузии компонентов крови от нескольких доноров, а также от доноров-женщин, имевших более одной беременности (у женщин-доноров, имевших 3 и более беременностей, вероятность обнаружения анти-HLA достигает 23-25%). Для предотвращения TRALI в Великобритании с 2003 г. и в США с 2006г. решено отказаться от трансфузии препаратов крови от рожавших женщин. Международные дополнительные рекомендации по снижению риска TRALI включают скрининг донорской крови на наличие антител против HLA и HNA; разработку новых критериев назначения трансфузий; учет всех клинических случаев и летальности, связанных с TRALI.

TACO - Transfusion-associated circulatory overload, в основе лежит острый кардиогенный отек легких, вызванный переливанием компонентов крови в объеме, превышающем возможности сердечно-сосудистой системы. Диагноз TACO ставится при наличии любых 4-х из следующих симптомов в течение 6 часов после переливания: острый респираторный дистресс – синдром (ЧДД выше 20 в мин), повышение артериального давления (АД сист.  $\geq 140$  мм.рт.ст. и АД диаст.  $\geq 90$  мм.рт.ст.), тахикардия (ЧСС  $\geq 100$  уд в мин.), начало или обострение острого отека легких (при наличии рентгенографии грудной клетки, если это возможно) и положительный (+1000мл) баланс жидкости.

Лечение TACO включает прекращение трансфузии, возвышенное положение больного в постели, кардиореспираторную поддержку (O<sub>2</sub>, ИВЛ, инотропы, вазопрессоры). Кардиореспираторная поддержка также зачастую проводится не адекватными дозами, в связи с чем есть необходимость представить современные дозы и препараты при кардиогенном шоке (Рисунок 14.6).

Inotrope/ vasopressor	Dosing	Recommendation/ LoE
Beta agonist		
Dobutamine	2–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (-) bolus dose	IIb/C
Norepinephrine	0.2–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (-) bolus dose	IIb/C
Epinephrine	0.05–0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (+) bolus dose: 1 mg intravenously every 3–5 min during resuscitation	IIb/C
Dopamine	Renal effect <3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , inotropic effect 3–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , vasoconstriction 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (-) bolus dose	IIb/C
PDE III inhibitor		
Milrinone	0.375–0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (+) bolus dose: 25–75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ over 10–20 min (optional)	IIb/C
Ca sensitizer		
Levosimendan	0.05–0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (+) bolus dose 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ over 10 min (optional, not routinely recommended)	IIb/C

Рис. 14.6. Дозы инотропных препаратов при кардиогенном шоке

---

Назначение диуретиков. Требуется длительное и интенсивное лечение. Смертность возрастает в три раза с учетом возраста и тяжести состояния больного, а также интенсивности трансфузии. Профилактика ТАСО: переливание компонентов крови – строго по показаниям. При наличии факторов риска – медленная трансфузия. Наблюдение за водным балансом пациента. Диагностика посттрансфузионных реакций очень сложна, диагностировать их позволяет только высокий «индекс подозрений» в отношении любого неблагоприятного симптома во время или сразу после трансфузии компонентов крови.

#### **14. 8. Антибактериальная терапия и HAI (health care-associated infection)**

Действие антибактериальных препаратов на организм больного зависит от множества факторов: сроков начала и длительности антибактериальной терапии, их сочетания (комбинации), токсичности препаратов, развития побочных эффектов. Доказано, что если раннее назначение противомикробных препаратов оправдано при тяжелом сепсисе и септическом шоке, то раннее эмпирическое их применение у пациентов без инфекции может нанести вред.

Tjasa Hranjec et al., 2012 провели двухлетнее квази экспериментальное когортное исследование 2-х групп хирургических пациентов, находящихся в ОИТ. В первой группе, у пациентов с подозрением на инфекцию на основании клинических данных, применялось раннее агрессивное противомикробное лечение. Во второй группе осуществлялся консервативный подход, т.е. противомикробное лечение начиналось только после объективного подтверждения инфекции по посевам крови. По сравнению с агрессивным подходом, консервативный подход показал более низкую смертность от всех причин, более рациональный выбор терапии, и более короткую среднюю продолжительность курса лечения.

Существует мнение, что подтверждать целесообразность назначения и длительность применения антибактериальных препаратов необходимо мониторингом концентрации прокальцитонина. Изучение оптимальной длительности антибактериальной терапии, в большинстве исследований, не выявило связи между более короткой продолжительностью применения противомикробных препаратов и смертностью, однако появляется все больше свидетельств чрезмерной продолжительности курса противомикробных препаратов, призывов отказаться от концепции определенного «курса противомикробного

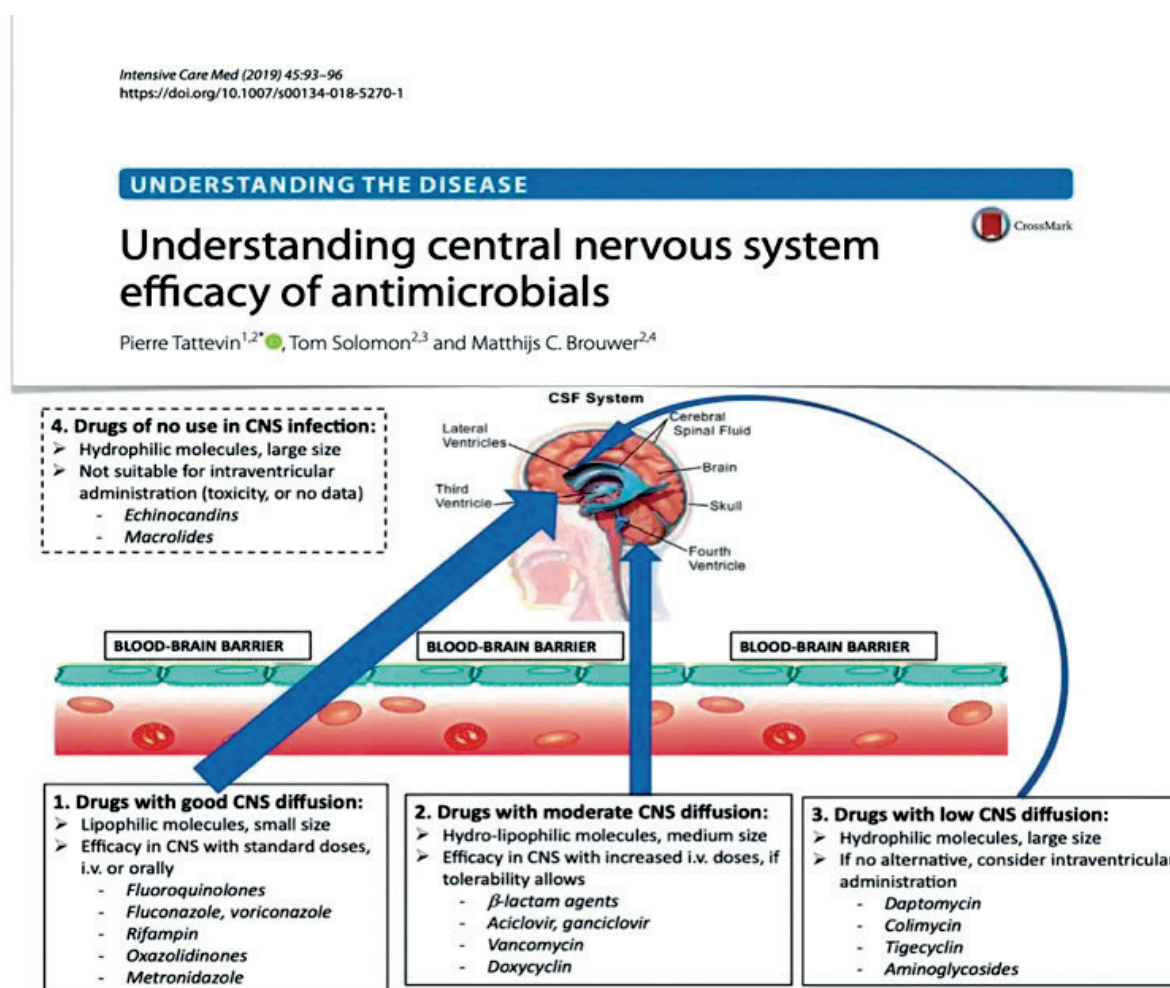


лечения» и переходу к более индивидуализированному подходу к продолжительности назначения антибактериальных препаратов. Рациональное использование антибиотиков в интенсивной терапии должно учитывать возможные полезные и вредные лекарственные эффекты, то есть должна наблюдаться максимальная антимикробная активность с минимумом потенциальных лекарственных взаимодействий и побочных реакций. Побочные реакции на противомикробные препараты в отделениях интенсивной терапии можно в целом разделить на «дозозависимые» или предсказуемые реакции и «иммунологические» или идиосинкразические реакции. *Дозозависимые реакции* возникают в результате фармакодинамического взаимодействия между антимикробными препаратами и клетками человека. *Аминогликозиды, гликопептиды и полимиксины* имеют дозозависимый риск нефротоксичности, бета-лактамы и макролиды могут вызывать нейротоксичность, фторхинолоны и макролиды вызывают сердечные аритмии из-за взаимодействия с быстро активирующимися калиевыми каналами. Фторхинолоны также связаны с коллагеновой токсичностью, которая приводит к аневризмам аорты и тендинопатии, в то время как угнетение костного мозга наблюдается при приеме ко-тримоксазола и линезолида. Помимо прямой лекарственной токсичности, противомикробные препараты могут изменять концентрацию других лекарств в плазме за счет воздействия на связывание с белками плазмы или воздействия на систему метаболизма цитохрома P450. Эти побочные реакции на лекарства часто упускаются из виду у пациентов в критическом состоянии, поскольку они могут быть неверно интерпретированы как проявление болезни. *Иммуноопосредованные идиосинкразические реакции*, связанные с антибиотиками, отличаются многообразием – от лекарственной сыпи до токсического эпидермального некролиза и тяжелых анафилактических реакций. Современное представление об этих реакциях, говорит о том, что не всегда их следует рассматривать как простое взаимодействие иммунной системы больного и лекарственного препарата, следует также учитывать и их взаимодействие с патогенами. Нужно отметить, что показатели частоты истинных аллергических реакций на антибиотики, например, на пенициллин, по мнению ряда авторов [Blumenthal KG et al., 2017], значительно завышены и их можно идентифицировать, более чем в 95% случаев как ложные. Следствием этого может являться выбор противомикробных препаратов с неоправданно широким спектром или неблагоприятным профилем токсичности, увеличивая риск вреда, вызванного антимикробными препаратами. У многих пациентов с сепсисом развивается иммунопаралич,

---

и они подвергаются повышенному риску вторичных инфекций. Хотя неблагоприятные эффекты противомикробных препаратов на функцию иммунных клеток известны уже несколько десятилетий, их специфическое влияние на иммунопаралич при сепсисе и критических состояниях неизвестно. Общее филогенетическое происхождение митохондрий и бактерий предполагает, что противомикробные препараты могут напрямую влиять на функцию митохондрий человека и вносить вклад в митохондриальную дисфункцию и связанную с этим органную недостаточность при сепсисе. Терапевтические стратегии, направленные на уменьшение клеточной дисфункции, вызванной противомикробными препаратами, могут быть полезны тем больным, которым требуются длительные курсы противомикробных препаратов. Эффективность митохондриальных антиоксидантов продемонстрирована при экспериментальном сепсисе (Mantzaris K.etal., 2017), но не доказана в клинических испытаниях у пациентов с сепсисом (Manzanares W.etal., 2016), что отражает сложность лежащей в основе патологии. Наиболее широко признанным механизмом вреда, связанного с антибактериальными препаратами, является появление устойчивости к противомикробным препаратам. Инфекции, вызванные возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью с большой вероятностью будут устойчивы к обычно назначаемым эмпирическим противомикробным препаратам и, таким образом, связаны с повышением продолжительности пребывания в стационаре и смертности. Всемирная ассамблея здравоохранения в мае 2015 г. на шестьдесят восьмой сессии одобрила глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антибиотикам, наиболее актуальной тенденцией устойчивости к лекарствам. Пациенты в отделении интенсивной терапии особенно восприимчивы к заражению микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, либо в качестве патогенов, либо в качестве колонизаторов. Одна из причин - большое количество противомикробных препаратов, которым пациенты интенсивной терапии подвергаются до и во время пребывания в ОИТ. Множественные исследования доказали, что предшествующее длительное применение противомикробных препаратов является самым большим фактором риска развития суперинфекций в отделениях интенсивной терапии, и, прежде всего, инфекции дыхательных путей и вентилятор-ассоциированной пневмонии. Очень важно, что ни одно из исследований не показало снижения смертности при более длительном применении противомикробных препаратов. Установлено, что ротоглотка пациентов, находящихся на ИВЛ, колонизируется мультирезистентными бактериями в течение

нескольких дней после поступления в ОИТ, и это связано с применением противомикробных препаратов. Все больше понимания, что воздействие антибактериальных средств может привести к колонизации/инфицированию патогенами, устойчивыми не только к одному и тому же классу, но и к различным классам противомикробных препаратов. Это подчеркивает сложное воздействие, вызванное антимикробной терапией на микробиом хозяина, и то, как дисбактериоз, обусловленный антимикробными препаратами, связан с отбором в популяциях бактерий, микроорганизмов с мультирезистентностью. Антибиотики повышают селективное давление (давление отбора), в результате чего уязвимые бактерии погибают, но при этом увеличивается процент роста резистентных бактерий. Достаточно часто, к сожалению, неверный выбор АБ препарата, например, при нейроинфекции, также приводит к формированию резистентности в отделении и прлонгации бактериального процесса в организме больного. Об этом свидетельствует публикация на рисунок 14.7.



Исследования Bootsma M et al., 2007, RelupessyI et al., 2002 проведенные в отделениях интенсивной терапии с использованием математического

---

моделирования, показали, что преобладающий путь приобретения мультирезистентности Энтеробактериями был эндогенным, т.е. обусловлен изменением собственного микробиома кишечника пациента, а не путем экзогенного перекрестного заражения от других пациентов, медицинских работников или окружающей среды. Это говорит о том, что меры инфекционного контроля/гигиены рук, которые оказались очень эффективными в снижении частоты инфицирования Метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MRSA), могут быть не столь эффективны в профилактике грамотрицательных инфекций с мультирезистентной устойчивостью, и что противомикробная терапия вполне может быть движущей силой колонизации грамотрицательных лекарств у отдельного пациента.

Любое критическое заболевание вызывает резкое нарушение микробиома кишечника, а частое использование противомикробных препаратов в отделениях интенсивной терапии может еще больше негативно повлиять на разнообразие его флоры. Представители кишечной микробиоты пациента, находящегося в течение длительного периода в отделении интенсивной терапии, вынуждены бороться за ограниченные ресурсы и выживать в сложных условиях. Микробное разнообразие может быть утрачено, а гены устойчивости и признаки вирулентности могут быть отобраны, поскольку оставшиеся патогенные сообщества изо всех сил пытаются выжить в условиях дефицита питательных веществ, воздействия лекарственных препаратов и компенсаторных сигналов хозяина. Микробиом кишечника у тяжелобольных пациентов можно рассматривать как «поврежденный орган», учитывая, что его основная нормальная микробиота, нарушена и во власти преобладает патобиота, которая может быть постоянно угрожающим источником распространения патогенов. Возникновение сообществ патогенов со сверхнизким разнообразием и активация вирулентности в ответ на сигналы хозяина, высвобождаемые во время физиологического стресса, являются характерными чертами этого органа у ряда пациентов в критическом состоянии. Когда в микробиоме возникает дисбаланс комменсальных (синергическое взаимодействие микроорганизм – хозяин) и патогенных бактерий, известный как дисбактериоз, увеличивается риск местного и системного заболевания, включая инфекцию, приобретенную в результате оказания медицинской помощи и связанные с ней осложнения. Изменение микробиома и дисбактериоз могут не только увеличивать риск инфицирования, но также могут способствовать увеличению генов устойчивости к противомикробным препаратам и стать источником мультирезистентных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

**Группа внутрибольничных патогенов стала называться «патогенами»**

**ESKAPE».** **ESKAPE** - это аббревиатура группы бактерий, включающая как грамположительные, так и грамотрицательные виды, состоящая из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*.

Патогены - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacter* виды вызывают озабоченность во всем мире как основные причины **НАИ (health care-associated infection) - инфекций**, связанных с оказанием медицинской помощи у пациентов в отделении интенсивной терапии. Воздействие дисбактериоза выходит за рамки чрезмерного роста патогенных организмов, а потеря разнообразия может нарушить метаболический симбиоз между хозяином и его микробиомом, что может напрямую вызывать воспаление и дисфункцию органа. Эти бактерии являются частыми причинами опасных для жизни нозокомиальных инфекций среди тяжелобольных и лиц с ослабленным иммунитетом и характеризуются потенциальными механизмами лекарственной устойчивости.

**НАИ определяют как инфекции, развивающиеся:** до 48 часов после госпитализации; до 3 дней после выписки; до 30 дней после операции; в медицинском учреждении, когда кто-то был принят по причинам, отличным от инфекции. Наиболее распространенными типами НАИ являются: инфекции мочевыводящих путей; инфекции ран; гастроэнтерит; менингит; пневмония. Таким образом, существует множество механизмов, с помощью которых антибактериальные препараты могут ухудшать исходы лечения больных в критических состояниях - от прямой токсичности лекарств до дисбактериоза, дисфункции иммунных клеток и идиосинкразических реакций на лекарства. Это требует многостороннего подхода и, прежде всего, самого признания проблемы, обусловленного вредом, связанным с антимикробными препаратами.

### 14.9 Деземальгаторы жира

Глобальную популярность в лечении критических состояний на территории стран СНГ получили, так называемые деземальгаторы жира –Эссенциале и Липостабил, схожие по составу комплексы эссенциальных фосфолипидов и витаминов. Данные препараты имеют ряд фармакологических эффектов - мембраностабилизация, гепатопротекция, снижение перекисного окисления липидов, которые могут использоваться в лечении больных с патологией печени и ряда других состояний. Однако, при развитии синдрома посттравматической жировой эмболии

---

основной задачей их назначения, являлось деземульгирование капель жира, для чего рекомендовались большие дозы этих препаратов - до 180 мл/сутки Липостабила и 80 мл/сутки Эссенциале. Нами накоплен большой научно-практический опыт относительно синдрома посттравматической жировой эмболии. В своей практике мы применяли различные дозы эссенциальных фосфолипидов – от рекомендуемых больших доз, мы перешли к дозированию Эссенциале и Липостабила в зависимости от величины жировой глобулемии, а в последние годы дозы Эссенциале не превышали 15-20 мл/сутки. При этом, мы не отметили роста летальности при этой патологии, которая в различные годы составляла 0-7%.

**По нашим данным, деземульгирующий эффект этих препаратов является «сомнительным», т.к. выраженность жировой глобулемии у больных, получающих различные дозы, не имела достоверной разницы; в доступной нам литературе мы также не нашли исследований, доказывающих необходимость введения больших доз деземульгаторов жира.** Кроме того, проведенные нами исследования не выявили корреляции между величиной жировой глобулемии и тяжестью состояния пострадавших, что, в принципе, ставит под сомнение, целесообразность этого компонента терапии. У всех больных с СЖЭ нами выявлено достоверное снижение холестерина в разгар СЖЭ, коррелирующее с тяжестью состояния больных. Принимая во внимание, что прогрессирующая гипохолестеринемия ассоциируется с ухудшением состояния иммунитета и риском осложнений, введение гипополипидемических препаратов на этом фоне, нам кажется неоправданным. В состав Липостабила и Эссенциале входит схожий по составу комплекс витаминов - В6, В12, РР. При назначении высоких доз препарата, соответственно возрастает и количество поступающих в организм витаминов, с риском нежелательных побочных эффектов (гиперкоагуляция, нейропатия...).

Следовательно, применение эссенциальных фосфолипидов у больных с СЖЭ если и целесообразно, то в обычных стандартных дозах – не более 20 мл/сутки.

Таким образом, явления, связанные с не всегда корректным использованием лекарственных средств во время лечения больных в ОИТ, представляют собой серьезную проблему, возникающую у части госпитализированных пациентов и приводящую к развитию осложнений и повышению летальности у больных. Говоря о медикаментозно-индуцированных повреждениях в интенсивной терапии, нельзя не сказать о двух, тесно связанных,

явлениях – «полипрагмазии» и «лекарственном взаимодействии».

### 14.10. Полипрагмазия

Полипрагмазия (от лат. «poly» - много и греч «pragma» - предмет, вещь) – одновременно назначение больному множества лекарств, – является достаточно частой практикой фармакотерапии многих заболеваний и, особенно актуальной в при лечении критических состояний. Полипрагмазия не только повышает стоимость терапии, но и может привести к невозможности контроля эффекта лечения, увеличить риск побочных эффектов из-за синергизма, антагонизма, потенцирования, сенситизации и других вариантов взаимодействия препаратов и снизить процессы адаптации у пациентов. Лекарственное взаимодействие – это фармакологический или клинический ответ на введение двух или более лекарств, который отличается от реакции, которую они вызывают при индивидуальном введении. Учитывая большое количество препаратов, используемых при лечении больных в ОИТ, эта проблема является очень актуальной. Исследование, проведенное Plaza et al., 2010 в Чили, показало, что 23% клинически значимых нежелательных клинических явлений, наблюдаемых у пациентов в ОИТ во время исследования, были связаны с лекарственными взаимодействиями. Примером является взаимодействие между метоклопрамидом и нейролептическими средствами, когда увеличивается риск редкого синдрома, известного как злокачественный нейролептический синдром. В августе 2008 года Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) предоставило информацию об опасном взаимодействии амиодарона (Кордарон) с симвастатином (препарат Зокор), применяемым для снижения уровня холестерина. Прием Зокора в дозе выше 20мг одновременно с Кордароном повышает риск развития у пациентов **рабдомиолиза** – редкого и опасного состояния, связанного с повреждением скелетных мышц, развитием острой почечной недостаточности и даже летального исхода. При одновременном применении амиодарона и варфарина повышается риск серьезного кровотечения, так как амиодарон ингибирует метаболизм варфарина. Может потребоваться уменьшение дозы варфарина на 30-50%. Одновременное введение миорелаксантов с аминокликозидами вызывает усиление курареподобного эффекта, вследствие того, что обе группы препаратов ухудшают нейромышечную передачу и т.д. Таких комбинаций нежелательного лекарственного взаимодействия описано множество. Принимая во внимание возможный риск, следует избегать

этого взаимодействия, контролировать симптомы и знать протокол лечения возможных нежелательных явлений, если такая комбинация неизбежна. Таким образом, у больного человека присутствуют глубокие нарушения метаболизма и выраженные нарушения процессов адаптации, что делает составление плана медикаментозной терапии крайне сложной задачей. Максимально широкое предоставление информации позволит практическим врачам заполнить пробелы в знаниях о механизме и эффективности медикаментозных стратегий лечения критических состояний, индивидуализировать целенаправленное лечение и улучшить результаты лечения больных.



## Цитированная литература

1. Г.А. Игнатенко Современные возможности адаптационной медицины.<http://health-ua.com/> Специализированный медицинский портал
2. Mervyn Singer, Vincenzo De Santis, Domenico Vitale, William Jeffcoate. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004 Aug 7-13;364(9433):545-8. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3.
3. Rachel Pool, Hernando Gomez , John A Kellum. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):63-80. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.003. Epub 2017 Oct 18.
4. Lorenzo Galluzzi, Ilio Vitale, Stuart A. Aaronson, John M. Abrams, Dieter Adam, Patrizia Agostinis, Emad S. Alnemret al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Journal List Cell Death Differ* v.25(3); 2018 Mar .25(3): 486–541. Published online 2018 Jan 23. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
5. Giovanni Zagli 1, Francesca Tarantini, Manuela Bonizzoli, Alessandro Di Filippo, Adriano Peris, Angelo Raffaele De Gaudio, Pierangelo Geppetti/ Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient/ *Fundam Clin Pharmacol*. 2008 Oct;22(5):493-501. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00623.x. Epub 2008 Jul 24.
6. Christopher G Hughes, Christina J Hayhurst , Pratik P Pandharipande, Matthew S Shotwell, Xiaoke Feng, Jo Ellen Wilson, Nathan E Brummel, Timothy D Girard, James C Jackson, E Wesley Ely , Mayur B Patel. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2021 Apr 30. doi: 10.1213/ANE.0000000000005544. Online ahead of print.
7. J Barr 1, A Donner. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 1995 Oct;11(4):827-47.
8. Gilles L Fraser 1, John W Devlin, Craig P Worby, Waleed Alhazzani, Juliana Barr, Joseph F Dasta, John P Kress, Judy E Davidson, Frederick A Spencer . Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9 Suppl 1):S30-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
9. Sandeep Devabhakthuni 1, Michael J Armahizer, Joseph F Dasta, Sandra L Kane-Gill. Analgosedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *Ann Pharmacother*. 2012 Apr;46(4):530-40. doi: 10.1345/

---

aph.1Q525. Epub 2012 Apr 10.

10. Gregory Dobson MD, Matthew A. Chong MD, Lorraine Chow MD, Alana Flexman MD, Heather Hurdle MD, Matthew Kurrek MD, Claude Laflamme MD, Michel-Antoine Perrault MD, Kathryn Sparrow MD, Shean Stacey MD, Petrus A. Swart MD Michael Wong MD. Procedural sedation: a position paper of the Canadian Anesthesiologists' Society *Sédation procédurale : exposé de principe de la Société canadienne des anesthésiologistes*. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie volume 65, pages1372–1384(2018)Cite this article

11. Hemanshu Prabhakar, Swagata Tripathy, Nidhi Gupta, Vasudha Singhal, Charu Mahajan, Indu Kapoor, Jaya Wanchoo, and Mani Kalaivani. Consensus Statement on Analgo-sedation in Neurocritical Care and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med*. 2021 Feb; 25(2): 126–133.doi: 10.5005/jp-journals-10071-23712

12. Deffland M, et al. Effects of pain, sedation and delirium monitoring on clinical and economic outcome: A retrospective study.PLoS One. 2020 Sep 2;15(9):e0234801. doi: 10.1371/journal.pone.0234801. eCollection 2020. PMID: 32877411

13. Homma Y, Norii T, Kanazawa T, Hoshino A, Arino S, Takase H, Albright D, Funakoshi H; Japan Society of Procedural Sedation and Analgesia.

A mini-review of procedural sedation and analgesia in the emergency department.*Acute Med Surg*. 2020 Oct 6;7(1):e574. doi: 10.1002/ams2.574. eCollection 2020 Jan-Dec.

14. Joyce L Cousins, Peter A B Wark, Sarah A Hiles, and Vanessa M McDonald.

Understanding Clinicians' Perceived Barriers and Facilitators to Optimal Use of Acute Oxygen Therapy in Adults. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 2275–2287.Published online 2020 Sep 25. doi: 10.2147/COPD.S263696

15. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693–1705. doi:10.1016/S0140-6736(18)30479-3

16. Austin MA, Willis KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462. doi:10.1136/bmj.c5462

17. R.P.Dellinger, Mitchell M. Levy, Andrew Rhodes, Djillali Annane, Herwig Gerlach, Steven M. Opal, Jonathan E. Sevransky, Charles L. Sprung, Ivor S. Douglas, Roman Jaeschke, Tiffany M. Osborn, Mark E. Nunnally, Sean R. Townsend, Konrad Reinhart, Ruth M. Kleinpell, Derek C. Angus,

---

Clifford S. Deutschman, Flavia R. Machado, Gordon D. Rubenfeld, Steven Webb, Richard J. Beale, Jean-Louis Vincent, Rui Moreno, and The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup\*Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39(2): 165–228. Published online 2013 Jan 30. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8

18. H.M. A. Kaafarani, G. C. Velmahos. Damage Control Resuscitation In Trauma. First Published April 28, 2014. Review . Article. <https://doi.org/10.1177/1457496914524388>

19. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care.* 2008;17:216–23. doi: 10.1136/qshc.2007.023622.

20. Hayhurst CJ1, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology.* 2016 Feb;124(2):483-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963.

21. Aziz Sheikh, Igor Rudan, Kathrin Cresswell, Neelam Dhingra-Kumar, Mei Lee Tan, Minna L Häkkinen, Liam Donaldson, and on behalf of the World Health Organization’s Management Team on Research Priorities for Medication Safety. Agreeing on global research priorities for medication safety: an international prioritisation exercise *Glob Health.* 2019 Jun; 9(1): 010422. Published online 2019 Feb 27. doi: 10.7189/jogh.09.010422.

22. Jonathan H. DeAntonio, Tammy Nguyen, Gregory Chenault, Michel B. Aboutanos, Rahul J. Anand, Paula Ferrada, Stephanie Goldberg, Stefan W. Leichter, Levi D. Procter, Edgar B. Rodas, Alan P. Rossi, James F. Whelan, V. Ramana Feeser, Michael J. Vitto, Beth Broering, Sarah Hobgood, Martin Mangino, Dayanjan S. Wijesinghe, and Sudha Jayaraman. Medications and patient safety in the trauma setting: a systematic review. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 5. Published online 2019 Feb 15. doi: 10.1186/s13017-019-0225-6.

23. Maegele M1, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B; AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* 2007 Mar;38(3):298-304. Epub 2007 Jan 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17214989>

24. Cotton BA1, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock.* 2006 Aug;26(2):115-21. DOI: 10.1097 / 01.shk.0000209564.84822.f2.

25. Kasotakis G1, Sideris A, Yang Y, de Moya M, Alam H, King DR,

---

Tompkins R, Velmahos G; Inflammation and Host Response to Injury Investigators. Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 May;74(5):1215-21; discussion 1221-2. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826e13.

26. Joannidis M1, Druml W2, Forni LG3, Groeneveld ABJ, Honore PM4, Hoste E5, Ostermann M6, Oudemans-van Straaten HM7, Schetz M8. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017 Jun;43(6):730-749. doi: 10.1007/s00134-017-4832-y. Epub 2017 Jun 2.

27. Huang L1, Zhou X2, Yu H3. Balanced crystalloids vs 0.9% saline for adult patients undergoing non-renal surgery: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Mar;51:1-9. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.01.003. Epub 2018 Jan 12.

28. Katja-Nicole Adamik1,\* and Ivayla D. Yozova2 Starch Wars—New Episodes of the Saga. Changes in Regulations on Hydroxyethyl Starch in the European Union *Front Vet Sci.* 2018; 5: 336. Published online 2019 Jan 18. doi: 10.3389/fvets.2018.00336

29. Laurent Muller, MD, MSC; Jean-Yves Lefrant, MD. Метаболические эффекты плазмозаменителей. [http://www.critical.ru/actual/infuz/metabol\\_effects.htm](http://www.critical.ru/actual/infuz/metabol_effects.htm)

30. Martin C1, Jacob M, Vicaud E, Guidet B, Van Aken H, Kurz A. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology.* 2013 Feb;118(2):387-94. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827e5569.

31. Endo A1, Uchino S, Iwai K, Saito K, Sanui M, Takinami M, Uezono S. Intraoperative hydroxyethyl starch 70/0.5 is not related to acute kidney injury in surgical patients: retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2012 Dec;115(6):1309-14. doi: 10.1213/ANE.0b013e31826ba8d7. Epub 2012 Nov 9.

32. Annane D1, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, Preiser JC, Outin H, Troché G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013 Nov 6;310(17):1809-17. doi: 10.1001/jama.2013.280502.

33. Ronald Chang, MD1,2,3 and John B. Holcomb, MD1,2. Optimal Fluid Therapy for Traumatic Hemorrhagic Shock. *Crit Care Clin.* Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 1. Published in final

- edited form as: *Crit Care Clin.* 2017 Jan; 33(1): 15–36. doi: 10.1016/j.ccc.2016.08.007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131713/>
34. Etchill E, Sperry J, Zuckerbraun B, Alarcon L, Brown J, Schuster K, Kaplan L, Piper G, Peitzman A, Neal MD. The confusion continues: results from an American Association for the Surgery of Trauma survey on massive transfusion practices among United States trauma centers. *Transfusion.* 2016 Oct;56(10):2478-2486. doi: 10.1111/trf.13755
35. Zayde A. Radwan, BS,<sup>1</sup> Yu Bai, MD, PhD,<sup>2</sup> Nena Matijevic, PhD, PharmD, Deborah J. del Junco, PhD, James J. McCarthy, MD, Charles E. Wade, PhD, John B. Holcomb, MD, and Bryan A. Cotton, MD, MPH AN EMERGENCY DEPARTMENT THAWED PLASMA PROTOCOL IS ASSOCIATED WITH REDUCED UTILIZATION AND IMPROVED SURVIVAL IN SEVERELY INJURED PATIENTS: *JAMA Surg.* 2013 Feb; 148(2): 170–175. doi: 10.1001/jamasurgery.2013.414
36. Nicholas Hooper, Tyler J. Armstrong. Hemorrhagic Shock. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Nov 21.
37. Alexander B. Benson, Marc Moss, and Christopher C. Silliman. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI): A Clinical Review with Emphasis on the Critically Ill. *Br J Haematol.* 2009 Nov; 147(4): 431–443. Published online 2009 Aug 5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07840.x
38. Vlaar APJ<sup>1,2</sup>, Toy P<sup>3</sup>, Fung M<sup>4</sup>, Looney MR<sup>5</sup>, Juffermans NP<sup>1,2</sup>, Bux J<sup>6</sup>, Bolton-Maggs P<sup>7</sup>, Peters AL<sup>8</sup>, Silliman CC<sup>9</sup>, Kor DJ<sup>10</sup>, Kleinman S<sup>11</sup>. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion.* 2019 Apr 16. doi: 10.1111/trf.15311
39. Cho MS<sup>1</sup>, Sharma S<sup>2</sup>. Transfusion-related Acute Lung Injury (TRALI). *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2018 Dec 26.
40. Fanny Gosmann, Astrid Nørgaard, Maj-Britt Rasmussen, Charlotte Rahbek, Jens Seeberg, Tom Møller Transfusion-associated circulatory overload in adult, medical emergency patients with perspectives on early warning practice: a single-centre, clinical study. *Blood Transfus* 2018; 16: 137-44 Doi: 10.2450/2017.0228-16. Published online: 26/01/2017.
41. Albert W Wu The “sixth right” of medication use: Medication without harm February 2019 with 5 Reads. DOI: 10.1177/2516043519828027
42. Claude Martin,<sup>1</sup> Andrea Cortegiani,<sup>2</sup> Cesare Gregoretti,<sup>2</sup> Ignacio Martin-Loeches,<sup>3,4</sup> Carole Ichai,<sup>5</sup> Marc Leone,<sup>6</sup> Gernot Marx,<sup>7</sup> and Sharon Einav<sup>8,9</sup> Choice of fluids in critically ill patients *BMC Anesthesiol.* 2018; 18: 200. Published online 2018 Dec 22. doi: 10.1186/s12871-018-0669-3
43. Hartog CS, Vlasakov V, Thomas-Rueddel DO, Rueddel H,

---

Hutagalung R, Reinhart K. Efficacy and safety of gelatin for fluid therapy in hypovolemia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:P46. doi: 10.1186/cc10415.

44. Sharon R Lewis, Michael W Pritchard, David JW Evans, Andrew R Butler, Phil Alderson, Andrew F Smith Ian Roberts. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. - *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 3 августа; 8: CD000567. DOI: 10.1002 / 14651858. CD000567.pub7.

45. Moeller C1, Fleischmann C2, Thomas-Rueddel D2, Vlasakov V1, Rochweg B3, Theurer P1, Gattinoni L4, Reinhart K5, Hartog CS2. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:75-83. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011. Epub 2016 Apr 23.

46. Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере Клинические рекомендации. 2018. <http://www.far.org.ru/recomendation>

47. Donat R. Spahn, Bertil Bouillon, Vladimir Cerny, Jacques Duranteau, Daniela Filipescu, Beverley J. Hunt, Radko Komadina, Marc Maegele, Giuseppe Nardi, Louis Riddez, Charles-Marc Samama, Jean-Louis Vincent and Rolf Rossaint. The Europeanguideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*201923:98 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>. Received: 12 December 2018. Accepted: 6 February 2019. Published: 27 March 2019

48. João M Silva, Jr, Amanda Maria Ribas Rosa de Oliveira, Fernando Augusto Mendes Nogueira, Pedro Monferrari Monteiro Vianna, Marcos Cruz Pereira Filho, Leandro Ferreira Dias, Vivian Paz Leão Maia, Cesar de Souza Neucamp, Cristina Prata Amendola, Maria José Carvalho Carmona, and Luiz M Sá Malbouisson. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013; 17(6): R288. Published online 2013 Dec 10. doi: 10.1186/cc13151

49. Kjersti Baksaas-Aasen,1 Lewis Gall,2 Simon Eaglestone,2 Claire Rourke,2 Nicole P. Juffermans,3 J. Carel Goslings,4 Paal Aksel Naess,1 Susan van Dieren,4 Sisse Rye Ostrowski,8 Jakob Stensballe,8 Marc Maegele,5 Simon J. Stanworth,6,7 Christine Gaarder, 1 Karim Brohi,2 and Per I. Johansson8 iTACTIC – implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial *Trials*. 2017; 18: 486. Published online 2017 Oct 18. doi: 10.1186/s13063-017-2224-9

50. Sullivan D1, Lyons M, Montgomery R, Quinlan-Colwell A. Exploring Opioid-Sparing Multimodal Analgesia Options in Trauma: A Nursing Perspective. *J Trauma Nurs*. 2016 Nov/Dec;23(6):361-375.

- 
51. AAGBI Safety Guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. 2010. [https://www.aagbi.org/sites/default/files/la\\_toxicity\\_2010\\_0.pdf](https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf) (accessed on 10th August 2017).
52. Kenichi Sekimoto, Masaru Tobe, and Shigeru Saito Local anesthetic toxicity: acute and chronic management *Acute Med Surg.* 2017 Apr; 4(2): 152–160. Published online 2017 Mar 6. doi: 10.1002/ams2.265.
53. Wheeler P1, Batt ME. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review. *Br J Sports Med.* 2005 Feb;39(2):65-9.
54. Lisowska B1, Kosson D2, Domaracka K3. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jun 21;12:1809-1814. doi: 10.2147/DDDT.S164565. eCollection 2018.
55. Ippokratis Pountos, 1 Theodora Georgouli, 1 Giorgio M. Calori, 2 and Peter V. Giannoudis 1 Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A Critical Analysis. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 606404. Published online 2012 Jan 4. doi: 10.1100/2012/606404.
56. Pratik Pandharipande, MD, MSCI,\* Bryan A. Cotton, MD, FACS, II Ayumi Shintani, PhD, MPH, ‡ Jennifer Thompson, MPH, ‡ Brenda Truman Pun, MSN, ACNP, † John A. Morris, Jr., MD, FACS, II Robert Dittus, MD, MPH,\*\* and E. Wesley Ely, MD, MPH\*\* † PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF DELIRIUM IN SURGICAL AND TRAUMA ICU PATIENTS. *J Trauma.* Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 15. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
57. Juliana Barr, M.D. Gilles L. Fraser, Pharm.D. Kathleen Puntillo, RN E. Wesley Ely, M.D. Céline Gélinas, RN Joseph F. Dasta, M.Sc. Judy E. Davidson, D.N.P. John W. Devlin, Pharm.D. John P. Kress, M.D. Aaron M. Joffe, D.O. ... Show more Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit: Executive summary. *American Journal of Health-System Pharmacy,* Volume 70, Issue 1, 1 January 2013, Pages 53–58, <https://doi.org/10.1093/ajhp/70.1.53>
58. <https://doi.org/10.1093/ajhp/70.1.53>
58. J.A. Jeevendra Martyn, M.D., Jianren Mao, M.D., Ph.D., and Edward A. Bittner, M.D., Ph.D. Opioid Tolerance in Critical Illness. *January 24, 2019 N Engl J Med* 2019; 380:365-378. DOI: 10.1056/NEJMra1800222.
59. Aibek E. Mirrakhimov, \* Prakruthi Voore, Oleksandr Halytskyy, Maliha Khan, and Alaa M. Ali  
Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update *Crit Care Res Pract.* 2015; 2015: 260385. Published online 2015 Apr 12. doi: 10.1155/2015/260385

- 
60. Hemphill S1, McMenamin L2, Bellamy MC3, Hopkins PM4. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*. 2019 Apr;122(4):448-459. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025. Epub 2019 Feb 6.
61. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):774-780. [PMC free article] [PubMed]
62. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-474. [PubMed] [Google Scholar]
63. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Infectious PVTL (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16(7):819-827
64. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0194858
65. Nishkantha Arulkumaran,#1 Matthew Routledge,#2,3 Sanmarié Schlebusch,#4,5 Jeffrey Lipman,4,6,7 and Andrew Conway Morris. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020; 46(2): 225-235. Published online 2020 Jan 29. doi: 10.1007/s00134-020-05929-3
66. Hauser WE, Remington JS. Effect of antibiotics on the immune response. *Am J Med*. 1982;72(5):711-716.
67. Global action plan on antimicrobial resistance, WHO (2015) <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>. Accessed 20 Dec 2019
68. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1930-1945.
69. EWIG SANTIAGO, TORRES ANTONI, EL-EBIARY MUSTAFA, FÀBREGAS NEUS, HERNÁNDEZ CARMEN, GONZÁLEZ JULIÀ, NICOLÁS JOSE MARIA, SOTO LUIS. Bacterial Colonization Patterns in Mechanically Ventilated Patients with Traumatic and Medical Head Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(1):188-198.



- 
70. Pelupessy I, Bonten MJ, Diekmann O. How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5601-5. doi: 10.1073/pnas.082412899. Epub 2002 Apr 9. PMID: 11943870
71. Bootsma M, Bonten M, Nijssen S, Fluit A, Diekmann O. An Algorithm to estimate the importance of bacterial acquisition routes in hospital settings. *Am J Epidemiol*. 2007;166(7):841–851.
72. Zaborin A, Smith D, Garfield K, et al. (2014) Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness Clemente J, Dominguez Bello MG, eds. *mBio* 5(5): 01361–14
73. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Res Int*. 2016 doi: 10.1155/2016/2475067
74. Гридасова Е.И. Медицинская технология профилактики и лечения жировой эмболии у больных с механической травмой опорно-двигательной системы.- Автореф. дис. канд. мед. наук, Донецк, 2006.
75. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Новиков Д.К. и др. Холестерин сыворотки крови и состояние системы иммунитета // Журнал микробиологии.-2002.- №6.-С.99-105.
76. Корнилов Н.В., Кустов В.М. Жировая эмболия- Санкт-Петербург, 2001.- 287с.
77. Aline Teotonio Rodrigues, Rebeca Stahlschmidt, Silvia Granja, Antonio Luis Eiras Falcão, Patricia Moriel, and Priscila Gava Mazzola. Clinical relevancy and risks of potential drug–drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharm J*. 2015 Sep; 23(4): 366–370. Published online 2014 Dec 8. doi: 10.1016/j.jsps.2014.11.014



## ГЛАВА XV

### «О, ЖЕНЩИНЫ, ВАМ ИМЯ — ВЕРОЛОМСТВО!» ИЛИ «БОЛЕЗНЬ БЕЗ НАЗВАНИЯ» - ГЕСТОЗ

---

*Колесников А.Н., Колесникова В.В*

- |  |              |
|--|--------------|
| <b>15.1. «...Без названия...»</b>                            | <b>с.549</b> |
| <b>15.2. Гестоз – как болезнь адаптации в широком смысле</b> | <b>с.552</b> |
| <b>15.3. Гестоз – как истощение стрессовых резервов</b>      | <b>с.558</b> |

### 15.1. «...Без названия...»

Подготавливая монографию, вспомнились наши работы 20-летней давности. Стало понятно, с чего все началось! Наверное, одно из самых непонятных и крайне неприятных осложнений беременности – это преэклампсия, эклампсия и HELLP – синдром (полный, неполный и т.д.). Почему назвали главу «без названия»? Да, потому что, уже все сбились со счета, в перечислении названия данного заболевания: «ОПГ-гестоз», «гестоз», «преэклампсия и эклампсия», сейчас – «гестационные гипертензивные нарушения». Это говорит о «коварстве» и, наверное, роли адаптации организма женщины к беременности (или, как говаривали старые гинекологи: «Беременность – тест на здоровье женщины»). То есть, безусловно, генетическая запрограммированность (см. ниже), безусловно соматический фон, но, наверное, опять – таки, индивидуальный ответ стресс-системы, будет значимым и для данной патологии. Исходя из этого постулата, наверное, самое действенное, что было сделано в акушерской анестезиологии (низкий поклон проф. Шифману Е.М.), – это создание структурированных «Рекомендаций» и «Протоколов», которые, кроме доказательной базы, содержат и жизненную опытность. А именно – чем тяжелее пациент, тем проще наркоз! Внедрение спинальной и эпидуральной анестезии для обезболивания операции кесарева сечения у пациенток с гестозом, на наш взгляд, полностью отвечают концепции не вмешательства в стрессовый ответ. Это привело к существенному снижению количества осложнений у этого контингента пациенток за последние 20 лет. Ведь, при всей своей привлекательности, абсолютно все препараты для общей анестезии (см. предыдущие главы) влияют на стрессовый ответ, извращая его нормальную суть, а если добавить к этому еще и продленную ИВЛ (как это было 20 лет назад) – то это кошмар! Ведь что такое гипертензия и энцефалопатия при беременности? – это сигнал для врача, что что-то не так. А если энцефалопатия на фоне нормального давления – это верный путь к эклампсии. Ведь беременные – особый контингент, для создания механизмов тотальной толерантности (в хорошем смысле этого слова), необходимых для вынашивания, ЦНС буквально «купается в серотонине», то есть, нет нормального и привычного ответа. Именно поэтому «простые» вмешательства оказывают абсолютное действие, а именно: Магния сульфат, Окситоцин, местные анестетики (подробно механизм действия см. Главу 8). Ну, и наверное, базовым будет помнить о том, что женщина поступает в родильный стационар не «по болезни», а с целью выйти оттуда с ребенком на руках, поэтому контроль за плацентарным кровотоком – базис для принятия решения. Не надо «тянуть» максимально до каких-

---

то «мифических» сроков! Стабилизировалось состояние (или «в одной поре»), к плацентарному кровотоку «есть вопросы» - наверное, принимать решение о родоразрешении, ведь «корень зла» в плаценте (см. ниже). И если немного упустить, то развивается полиорганная недостаточность (ПОН), ДВС-синдром, аутоиммунное поражение и тд. «Счастье гестоза» в том, что он лечится «удалением провокатора» - плаценты. Безусловно, на сегодняшний день, существуют достаточно серьезные Рекомендации, приказы и, мы не будем вторгаться на «чужую территорию», а просто вспомним, для примера, некоторые свои работы, в которых пытались «поймать» начало гестационных гипертензивных нарушений по нарушению адаптационных механизмов по степени токсико-дисциркуляторной энцефалопатии (ТДЭ). Гестационные гипертензивные нарушения (т. е. гестационная гипертензия, преэклампсия и эклампсия, и преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии) являются синдромом системного поражения сосудистого эндотелия, которые встречаются после 20-й недели беременности и могут присутствовать до конца шестой недели после родов [Singh R.,2013]. Среди гипертензивных расстройств, наиболее оценена и изучена преэклампсия, которая влияет на 2-8% беременностей во всем мире и составляет 10-15% материнской смертности, а также на 25% пери - и неонатальной смертности в мире [Duley L.,2009]. В настоящее время, становится широко принятой гипотеза о том, что дисрегуляция плацентарного сосудистого русла лежит в основе множества осложнений беременности, таких как преэклампсия, задержка внутриутробного роста и, вероятно, невынашивание беременности, предполагая, что все они представляют разные описания одной и той же плацентарно-опосредованной патологии [Cha J.,2012] из-за недостаточного ангиогенеза [Stepan H.,2006]. Несмотря на все это, преэклампсия еще является предметом дискуссий, последние теории о патогенезе гестоза рекомендуют сосредоточиться на плацентарном нарушении, которое происходит уже в начале беременности. Было предложено, что нарушение материнской иммунологической толерантности к плоду лежит в основе измененной функции трофобласта. Неадекватный иммунный ответ, который лежит в неглубокой инвазии трофобласта приводит к недостаточному использованию материнских спиральных артерий, которой покрыта плацента. Последние результаты показывают, что у матери развивается системное заболевание через первичные посредники, в том числе окислительный стресс и воспаление, а также вторичные посредники, в том числе модификаторы функции эндотелия и ангиогенеза [ACOG, 2013], что приводит к клиническим проявлениям гестоза. Генетические исследования,

---

например, экспрессии генов, в настоящее время используются для исследования патогенеза гестоза и уже определены дифференциально экспрессирующиеся гены [Louwen F, 2012, Kobayashi H., 2015]. Богатый гистидином гликопротеин (HRG) представляет собой мультидоменный белок плазмы, который вырабатывается паренхиматозными клетками печени и транспортируется либо в качестве свободного белка, либо хранится в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и высвобождается после стимуляции тромбином [Wakabayashi S., 2013]. Его точная роль остается неясной, но, как было показано, HRG участвует в работе иммунной системы, в процессах коагуляции, а также в ангиогенезе и регуляции рождаемости. Подтверждением последнего, т.е. его биологической функции, является обилие в HRG в тканях женского репродуктивного тракта (т. е. в фолликулярной жидкости, эндометрии, маточных трубах и миометрии), где развивается яйцеклетка, оплодотворяется, а потом имплантируется [Nordqvist S, 2011]. Что касается его функции, HRG может выступать в качестве адаптера молекулы, показывая, как про- и антиангиогенные свойства, в зависимости от компонентов микроокружения или антиангиогенного фрагмента [Johnson LD, 2014]. Более конкретно, это было ранее показано, что его повышение причастно к гиперкоагуляции и ангиогенному дисбалансу в начале преэклампсии [Bolin M, 2011, 2012]. Кроме того, полиморфизм HRG был связан с привычным невынашиванием беременности [Elenis E, 2014] и бесплодием [Nordqvist S] с возможной гипотезой о том, что аминокислотная замена индуцирует конформационные изменения в HRG белке, которая влияет на его функцию [Jones AL, 2005]. Таким образом, дополнительно предположили, что HRG, регулирующие ангиогенез, могут быть важным посредником для адекватной имплантации и плацентации [Lindgren KE, 2016]. Тем не менее, исследования экспрессии генов, протеомики и метаболомики, необходимы для того, чтобы полностью разобраться в базовых регуляторных путях, участвующих в рождаемости и связанной с беременностью нарушениями. Периодические потери беременности и преэклампсия наиболее часто проявляются на разных стадиях беременности, но обе происходят от недостаточной инвазии трофобласта на ранних стадиях беременности [Burton GJ, 2004]. Кроме того, хотя предрасположенность к сосудистой дисфункции может существовать исходно, в конечном счете, разрушение тонко настроенного баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами роста секретруется в неблагоприятной плаценте, что приводит к возникновению гестоза [McLaughlin K, 2015]. Однако, поскольку гипертензивные расстройства во время беременности, включая преэклампсию, являются гетерогенной, полигенной и

---

мультифакториальной группой заболеваний, ни один из факторов, до сих пор не описывается как ответственный за состояние беременной [Myatt L, 2015].

Таким образом, представляется более целесообразным утверждать, что существует несколько генов-кандидатов, которые выступают в качестве восприимчивых локусов, которые после комплексного взаимодействия с окружающими модификаторами (**факторами дезадаптации**), повышают или понижают порог для развития гестационных гипертензивных расстройств. На сегодняшний день, было показано, что с ранним началом преэклампсии [Bolin M, 2011] связаны факторы: VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и PLGF (плацентарный фактор роста) в результате чего развивается дисфункция эндотелиальных клеток и сосудосуживающие эффекты в материнской плаценте. **Следует, однако, всегда быть осторожными при интерпретации генетических исследований, потому как положительная ассоциация не всегда является доказательством прямой причинно-следственной связи, но может быть признаком неравновесия по сцеплению, стратификации населения, или могли возникнуть случайно.**

## **15.2. Гестоз – как болезнь адаптации в широком смысле**

Преэклампсия по современным понятиям рассматривается как полиорганная недостаточность (ПОН). При развитии системной воспалительной реакции (СВР) происходит каскад нейрогуморальных изменений с нарушением процесса иммунологической толерантности. Присоединяющееся поражение органов и систем характеризует степень этого нарушения и степень тяжести преэклампсии. В 58% случаев ведущими симптомами ПОН при тяжелом гестозе были токсико-дисциркуляторная энцефалопатия (ТДЭ) 2-3 степени с явлениями отека-набухания головного мозга и печеночно-почечная недостаточность, причем в 25% случаев ТДЭ обуславливала тяжесть состояния. Учитывая, что появление в организме матери при гестозе новых эмбриональных белков и аутоантител к тканям плодного яйца в большем титре, чем при нормальной беременности, дает основание предположить, что эта патология возникает в результате **иммунобиологического конфликта между организмами матери и плода**, проявляющегося в условиях **нарушения толерантности материнского организма**, наличие аутоиммунных нарушений при тяжелом гестозе можно считать доказанным фактом (по выявлению аутососудистых, аутопеченочных, аутопочечных и аутоплацентарных антител). Нами ставился вопрос о возможности аутоиммунного поражения

различных структур **головного мозга** при тяжелом гестозе и роле этого поражения в генезе, течении и прогнозировании заболевания. Биологическая целостность организма (БЦО) рассматривается как процесс реализации биологического потенциала организма в его гомеокинетическом взаимодействии с энергодинамическим потенциалом. К слабым звеньям БЦО относятся ацидотическая альтерация, неустойчивость гомеостаза, недостаточность площади диффузии поверхности транскапиллярного обмена, перепрограммируемость эндотелия и нарушение иммунного контроля. Именно слабые звенья первыми реагируют на любой стрессор, и поэтому ответственны за любую дезадаптацию, являющуюся результатом отрицательного морфоструктурного баланса. Возникшие повреждения устраняются системой восстановления БЦО в ходе ликвидации морфоструктурного дефицита. Этот процесс был назван Г.Селье общим адаптационным синдромом (ОАС). Многие исследователи относят развитие тяжелого гестоза к разновидности так называемой болезни адаптации по Г.Селье. По современным представлениям беременность рассматривается как «40-недельная болезнь», в связи с этим интересно выявление адаптационных нарушений при физиологической беременности и беременности осложненной тяжелым гестозом (преэклампсией различной степени тяжести и эклампсией). Учитывая, что тяжелый гестоз является болезнью адаптации в широком смысле и отражает первоначальную инертность ряда функциональных систем организма, координирующихся центральной нервной системой (нарушением функции межучочно-гипофизарных регуляторных центров), то необходимо выявление степени этих нарушений для диагностики, прогнозирования и интенсивной терапии тяжелого гестоза. Исследования на наличие в крови у беременных аутоантител к мозговой ткани ранее не проводились, зато имеется ряд работ по аутоиммунным нарушениям у больных с неврологической симптоматикой. **Гипоталамус** и, вероятно, другие отделы лимбической системы **обеспечивают неспецифическую (количественную) сторону иммунного ответа** организма на активное раздражение и нейро - гуморальный этап реакции антиген-антитело. В этом случае **головной мозг** выступает как орган, деятельность которого в определенной степени **обуславливает особенности течения иммунологических процессов. Таким образом,** основой нейротропной аутоиммунной клеточной и гуморальной реакции являются нарушение функции ГЭБ, взаимодействие и иммунологический конфликт нетолерантных к антигенам нервной ткани лимфоцитов крови с чужеродными антигенами мозга, а также паталогическое взаимодействие сингенных лимфоцитов крови и спинномозговой жидкости. По-видимому, одной из причин возникновения аутоиммунных заболеваний нервной

---

системы, является паталогическое взаимодействие генетически идентичных сингенных лимфоцитов. Иммунопаталогические сдвиги не являются привелегией какой-либо одной нозологической формы или группы заболеваний, а свойственны многим болезням с острым и хроническим течением паталогического процесса, характеризую активность и разность деструктивных изменений в нервной ткани в условиях стимуляции или подавления иммунокомпетентной системы организма.

**В нашем исследовании (Колесников А.Н., 2000г)** во-первых, использовались антигены не только общемозговые, но и из различных структур мозга (мозжечок, гипоталамус, кора больших полушарий), что позволяло дифференцировать поражение, а во-вторых нами использовалась реакция иммунолейколиза (РИЛ) для определения степени поражения, и реакция учета циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) для выявления степени тяжести преэклампсии. Реакция иммунолейколиза является более выгодной по сравнению с использовавшимися ранее реакциями связывания и преципитации комплемента, реакцией гемагглютинации, потому что, во-первых, метод является простым, не требует большого количества крови для исследования (0,2-0,3 мл на 1 пробу) и какой-либо специфической аппаратуры и реактивов.

Во-вторых (по Фрадкину), реакция является строго специфической и проходит практически в естественных условиях (т.е. в присутствии комплемента и других факторов иммунореактивности).

**Суть способа** состоит в диагностике аутоиммунного поражения различных структур головного мозга. Исследовалась кровь беременных, рожениц и родильниц методом реакции иммунолейколиза (РИЛ) со специфическими антигенами, которые получены из различных участков головного мозга плода (кора больших полушарий, мозжечок, гипоталамус, общий мозг) и по наличию лизиса лейкоцитов диагностируется поражение соответствующей структуры головного мозга, а по количеству лизированных лейкоцитов судят про степень поражения: при показателях лизиса от **10 до 20%** - **слабый**; от **21 до 30%** - **средний уровень** и **больше 30%** - **высокая степень аутоаллергизации** к соответствующему отделу головного мозга.

*При повреждении головного мозга (гипоксического, гистотоксического или дисциркуляторного генеза)* с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, белки пораженных структур ЦНС, которые являются антигенами, проникают в кровяное русло организма беременной. В ответ на это иммунная система вырабатывает антитела к этим белкам. При дальнейшем проникновении специфических антител в ткань головного мозга они взаимодействуют с различными



структурами головного мозга (например, мозжечком, гипоталамусом), вызывая их повреждение. При этом, чем больше этих антител, тем выше степень аутоиммунного поражения соответствующих отделов ЦНС. В связи с этим, возникает необходимость определения локализации и степени поражения различных структур головного мозга антителами у беременных и родильниц с тяжелой преэклампсией и эклампсией.

**Результаты.** Были получены следующие данные: при преэклампсии тяжелой степени выявляется сильная степень аутоаллергизации к общему мозгу - более 30% (30-38%); средней степени и сильная к гипоталамусу – от 21 до 30%; и нестабильные показатели аутоаллергизации к мозжечку и коре больших полушарий - от 14 до 28%. Причем, при сопоставлении данных клиники течения заболевания, на фоне проводимой терапии, можно

сделать предварительный вывод о том, что **сильная степень аутоаллергизации к общему мозгу** связана со **степенью менингоэнцефального отека** и при снижении степени отека мозга показатели аутоаллергизации значительно регрессируют. **Аутоаллергизация к гипоталамусу** связана со степенью тяжести преэклампсии и практически не зависит от интенсивной терапии и снижается только после родоразрешения (естественным путем или путем операции) не ранее, чем через 7-10 дней. **Таким образом**, выявлена роль **аутоиммунных нарушений в генезе преэклампсии**. По данному факту выдан патент на изобретение (Колесников А.Н., Колесникова В.В. и др Способ диагностики аутоиммунного поражения структур головного мозга у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией Патент № 37112 А Бюл. ВАК №3.от 16.04.2001). Параллельно, в данной группе больных проводилась РИЛ с **бактериальными антигенами:** стрептококк, стафилококк, энтерококк, пневмококк. При интерпретации полученных результатов, у группы беременных без манифестирующей инфекционной патологии, выявилась аллергия от средней до сильной степени к энтерококку и пневмококку (20-34%). Полученные данные, предварительно, можно трактовать, как явление **бактериальной транслокации** и рассматривать беременных с преэклампсией. При обследовании крови женщин с проведением реакции учета количества **иммунных комплексов** были получены следующие результаты. **По количеству ЦИК можно судить о степени тяжести преэклампсии (ПЭ).** Так количество ЦИК 30-70 ед.опт. пл.- соответствует нормам для физиологической беременности, при количестве ЦИК 70-90 ед.опт.пл.- можно диагностировать ПЭ легкой степени тяжести, при количестве ЦИК 90-130 ед.опт.пл.-ПЭ средней

---

степени тяжести и при 130-200 ед.опт.пл.-ПЭ тяжелой степени. По установленному факту также выдан Патент на изобретение (Колесников А.Н., Колесникова В.В., и др Способ диагностики степени тяжести преэклампсии, Патент № 37113 А Бюл. ВАК №3.от 16.04.2001).

**Обсуждение полученных результатов и выводы:** Таким образом, нарушение иммунологического контроля при гестозе ведет к нарушению биологической целостности организма (БЦО) с развитием аутоиммунного поражения головного мозга. Аутоиммунное поражение центральной нервной системы при тяжелом гестозе с нарушением функции межучточно - гипофизарных регуляторных центров, по-видимому, ведет к прогрессированию иммунопатологических сдвигов и характеризует степень полиорганных нарушений, изменение уровня аутоенсибилизации к гипоталамусу отражает уровень происходящих адаптационных процессов. Тяжелый гестоз является болезнью адаптации в широком смысле и отражает первоначальную инертность ряда функциональных систем организма, координирующихся центральной нервной системой, где ПЭ легкой степени характеризуется нормальной реакцией организма на стресс (беременность), ПЭ средней степени – стадией тревоги, ПЭ тяжелой степени – стадией защиты, эклампсия и HELLP- синдром - стадией истощения.

**По данным РИЛ можно оценивать аутоиммунное поражение головного мозга, степень этого поражения и состояние адаптационных систем организма.**

Полученные данные, наряду с общепринятыми методиками, помогают в установлении диагноза преэклампсии, выявлении степени тяжести процесса по уровню ЦИК, зачастую до манифестации клинических проявлений, что помогает в своевременном назначении адекватной терапии, решении вопроса о пролонгации беременности и/или способе и времени родоразрешения. По данным иммунологического обследования можно судить об адекватности проводимой терапии (снижение уровня аутоаллергизации прогностически благоприятно, при отсутствии снижения необходимо проводить коррекцию терапии и с учетом уровня ЦИК выставлять показания для проведения эфферентных методов) - Таблица 15.1, Таблица 15.2.

При компьютерной обработке данных было выделено 5 групп женщин: с тяжелой ПЭ (I), со средней (II), с легкой (III), с эклампсией (IV) и с HELLP-синдромом (V), при этом, ранжирование на группы по степени тяжести проводилось по уровню ЦИК. Были построены графики зависимости, где уровень ЦИК был взят за константу и изменение уровня аутоаллергизации по данным РИЛ выстраивалось по отношению к ЦИК.

Также, для упрощения, показатели РИЛ были объединены в 2 группы: 1-

высокая и средняя степень аутоаллергизации; 2-фоновая и слабая степень аутоаллергизации.

На каждый из антигенов (гипоталамус, мозжечок, кора больших полушарий, общий мозг, стрептококк, стафилококк, энтерококк, пневмококк) был построен отдельный график во всех 5 группах женщин. Было получено 2 типа кривых, которые условно были названы «реактивной кривой» и «ареактивной кривой» тождественные высокой и средней степени аутоаллергизации; слабой и фоновой соответственно.

Таблица 15.1.

Диагностика нарушения адаптационных механизмов при преэклампсии

<i>Данные РИЛ</i>	<i>Степень аутоиммунного поражения</i>	<i>Адаптационные механизмы</i>	
		<i>Аг кора</i>	<i>Аг гипоталамус</i>
<i>До 10%</i>	<i>фоновая</i>	<i>Норма</i>	<i>Норма или при клинике эклампсии и HELLP – стадия истощения</i>
<i>10 – 20%</i>	<i>Легкая степень</i>	<i>?</i>	<i>Нормальная стрессовая реакция</i>
<i>20 – 30%</i>	<i>Средняя степень</i>	<i>ТДЭ 1-2 ст</i>	<i>Стадия тревоги</i>
<i>Более 30%</i>	<i>Высокая степень</i>	<i>ТДЭ 2-3 ст</i>	<i>Стадия защиты</i>

Таблица 15.2

Оценка степени тяжести преэклампсии (ПЭ)

<i>Количество ЦИК</i>	<i>Степень тяжести ПЭ</i>
<i>30 – 70 Ед.опт.пл.</i>	<i>Нормальные показатели</i>
<i>70 – 90 Ед.опт.пл.</i>	<i>ПЭ легкой степени</i>
<i>90 - 130 Ед.опт.пл.</i>	<i>ПЭ средней степени</i>
<i>130 – 200 Ед.опт.пл.</i>	<i>ПЭ тяжелой степени</i>
<i>Более 200 Ед.опт.пл.</i>	<i>Болезнь иммунных комплексов</i>

По соотношению кривых был выявлен коэффициент (К), который, условно, был назван «коэффициентом адаптации». Показатель К

---

**равный приблизительно 1** соответствует **нормальной адаптационной способности организма, К больше 1 – повышенная реактивность организма, К меньше 1 – ареактивность.**

Особенно показательным оказалось изменение К в графиках с аутоантигеном к гипоталамусу. При тяжелой ПЭ К-2,6, при ПЭ средней степени К-2, при ПЭ легкой степени К-1. При эклампсии и HELLP-синдроме менее 0,4.

Был сделан вывод о том, что тяжесть состояния при эклампсии и HELLP-синдроме обусловлена **истощением стрессовых резервов** организма и полной ареактивностью, являющейся результатом отрицательного морфоструктурного баланса.

### **15.3. Гестоз – как истощение стрессовых резервов**

При развитии гестоза (преэклампсии, эклампсии) в организме женщины происходит ряд изменений, проявляющихся генерализованным артериолоспазмом, ДВС-синдромом, синдромом системного воспалительного ответа, явлениями церебральной недостаточности. Результатом всех этих изменений является снижение функциональной активности, а также прямое токсическое повреждение структур клеток, нарушение биохимического состава клеток, тканей, нарушение антителопродукции, лимфоцитотоксичности, что можно рассматривать как синдром эндогенной интоксикации у беременных с гестозами, что образует своеобразный порочный круг, в который включено большое количество патогенетических звеньев, проявляющихся полиорганной недостаточностью (ПОН). Беременность, являясь физиологическим процессом, ведет за собой морфо – структурную перестройку в органах и системах женщины. Во-первых, формирующийся плод является трансплантантом и с целью недопущения развития реакций отторжения включаются механизмы иммуносупрессии, проявляющиеся влиянием на Т-систему (увеличение количества Т-супрессоров). Во-вторых, происходит физиологическое изменение ОЦК (объема циркулирующей крови) с 6-8 недели беременности, достигая максимума к 30 нед. Степень увеличения ОЦК находится в прямой зависимости от размеров плода. Развивается физиологическая гипергидратация с неизбежным изменением осмолярности. ОЦК увеличивается неравнозначно: объем циркулирующей плазмы увеличивается на 40-50%, объем форменных элементов на 20-30% - вариант олигоцитемической гиперволемии. Снижается соотношение альбумин/глобулин, снижение альбумина ведет к изменению осмолярности.

В – третьих, возникновение и развитие беременности многими исследователями трактуется как стресс для организма женщины. При беременности, патологический процесс затрагивает гистогематические барьеры органов. Поражаются барьеры плаценты, сосудов, печени, почек, миокарда, селезенки и ГЭБ (гемато - энцефалический барьер).

Многими авторами доказано существование в периферической крови беременных антител к внутренним органам. В качестве антигенов использовались ткани почек, печени, миокарда и плаценты. В крови у исследуемых женщин аутоантитела к тканям указанных органов выявлялись с достаточной достоверностью. При гестозах, по сравнению с нормально протекающей беременностью, положительные реакции наблюдались чаще и титр антител находился в пропорциональной зависимости от степени тяжести гестоза. Таким образом, наличие антител указывает на нарушение защитной функции органных барьеров. Причем, такое нарушение может иметь место и при нормальной беременности. Механизмы нарушения защитной функции органных барьеров можно рассмотреть на примере поражения ГЭБ. Роль поражения ГЭБ достаточно велика. Известно, что у организма нет в норме иммунологической толерантности к мозговой ткани, которую лишь ГЭБ защищает от иммунологического конфликта. При критических состояниях нарушается защитная функция ГЭБ, вследствие чего возникает физиологически неадекватная проницаемость барьерных образований, что способствует проникновению НСБ (нейроспецифичных белков) в кровь. При беременности существует ряд факторов, предрасполагающих к нарушению проницаемости ГЭБ.

*Во-первых*, беременность – это стресс, который является одним из ведущих факторов воздействия на ГЭБ. Результатом стресса является функционально-органическое повреждение мозга и выброс нейропептидов и нейротрансмиттеров. Данные нейрогормоны с одной стороны через рецепторы к Т- и В- лимфоцитам подавляют иммунитет, а с другой – повышенный уровень нейрогормонов способствует увеличению проницаемости ГЭБ и трансбарьерной утечки мозгоспецифических белков, к которым иммунная система вырабатывает антитела. *Во-вторых*, головной мозг является тонким осмометром и увеличение ОЦК с изменением осмолярности приводит к увеличению проницаемости ГЭБ.

У ГЭБ существует «слабое место» – гипоталамо-гипофизарная область, которая активно фенестрирована и в случае стресса или воздействия любого другого повреждающего фактора происходит нарушение целостности именно в этом месте. При некоторых допущениях в

---

качестве высшего органа эндокринной системы следует рассматривать гипоталамус. В ретикулярной формации находится «голубое пятно» – основной норадренэргический и иммунонейроэндокринный регулятор организма, а также основной центр, который отвечает за целостность ГЭБ. Прорыв ГЭБ в области «голубого пятна» естественно, вызывает нарушение его функции, которое проявляется, во-первых, в ослаблении контролирующего на ГЭБ (первый порочный круг), во-вторых, нарушением иммунологического контроля, *в-третьих*, сосудистым воздействием в виде генерализованного артериолоспазма, в-четвертых, с защитной целью, выработкой НСБ и усилением белковообразующей функции астроглии (по данным литературы, выработка НСБ является защитной реакцией с целью предотвращения аутоиммунного поражения головного мозга).

Существует 2 типа нарушения ГЭБ: афферентный и эфферентный. При выходе НСБ – мы можем выделять афферентную стадию поражения ГЭБ. Рассматривая, в контексте, органические барьеры, следует отметить стереоморфизм поражения, который также заканчивается выходом органических белков, являющихся антигенами (АГ) в кровь. Далее, в связи с нарушенной центральной регуляцией происходит нарушение иммунологического контроля, которое приводит к нарушению иммунологической толерантности, что проявляется развитием Т-лимфопении с дисбалансом основных регуляторных субпопуляций Т-клеток за счет преимущественного снижения количества Т-супрессоров с развитием гипосупрессорного варианта вторичного иммунодефицита. Нарушение иммуносупрессии приводит к тому, что начинается выработка АТ (антител) на аллоантигены (антигены к ткани мозга, органические антигены) и к активации ССВО (синдрома системного воспалительного ответа) на аутоштампы бактерий с выработкой медиаторов воспаления, что ведет к нарушению электролитного, кислотно-основного и белково-осмотического равновесия и следовательно, эндотоксемии. *Эндотоксемия*, в данном случае, вторичная и резко выраженная, потому что, имеет черты аутоиммунного процесса. Данный этап можно охарактеризовать как реализацию существующего патологического процесса в *гестоз* – преэклампсию различной степени тяжести или эклампсию.

Причем, при преэклампсии легкой степени выявляются антитела к плаценте (как к самому большому «раздражителю» для иммунитета, т.к. она обладает чертами гетерогенности). При преэклампсии тяжелой степени в большом количестве обнаруживаются антитела ко всем органам (сосуды, плацента, печень, почки и головной мозг), что заканчивается формированием комплексов АГ-АТ (антиген-антитело)

с формированием ЦИК (циркулирующих иммунных комплексов). Учитывая, что АГ-специфические, следовательно, АТ устремляются вначале к органам мишеням (плацента, сосуды, головной мозг и т.д.) и только тогда, когда их количество становится избыточным, ЦИК начинают обнаруживаться в большом количестве в крови. Это объясняет различные данные по количеству ЦИК у разных исследователей. На самом деле, речь идет о разных стадиях процесса. Основная роль в повреждении эндотелия, в том числе и плацентарного, при преэклампсии принадлежит иммунологическим нарушениям, связанных с нарушением иммунологической толерантности матери по отношению к тканям плода. Попадание в кровотоки тромбопластиноподобных и иных субстанций из матки/плаценты, является “классическим” тромбогеморрагическим синдромом. Таким образом, запускается еще один патологический механизм приводящий к развитию полиорганных нарушений при преэклампсии - ДВС-синдром, триггером которого является плацента. Эти изменения признаны большинством авторов в качестве одного из основных патоморфологических субстратов происхождения органных повреждений при тяжелых формах преэклампсии (ПЭ) и эклампсии. Таким образом, ДВС-синдром, ССВО, генерализованный артериолоспазм, аутоиммунное поражение сосудов приводит к формированию системного эндотелиоза, одной из основных структурных единиц как ССВО, так и тяжелого гестоза, с формированием каскада нарушений, характерных для тяжелой ПЭ. *Формирование аутоиммунного поражения органов, наряду с поражением, обусловленным ДВС-синдромом – основной морфологический субстрат полиорганной недостаточности.* При иммуноморфологическом исследовании печени, почек, головного мозга женщин, умерших вследствие тяжелого гестоза обнаружено утолщение базальных мембран капилляров, обусловленное отложением иммунных комплексов, имеющих в своем составе Ig G, M. СЗ- фракции комплемента, выраженная лимфо – плазмоцитарная и макрофагальная инфильтрация, представленная СД 22, СД 3, СД 8, и D<sub>r</sub>-антигеном, причем СД 4 (Т-хелперы) значительно преобладали над СД 8 (Т-супрессорами). Выраженные сосудистые изменения и, как следствие, некробиотические и некротические изменения в органах, связаны с иммунопатологическими изменениями. Нужно отметить, что эти изменения часто не выявляются при патолого-анатомическом исследовании, но они выявляются при гистологическом исследовании. Отдельно следует рассмотреть поражение головного мозга. Вследствие эндотоксемии, системного эндотелиоза происходит

---

вторичное нарушение проницаемости ГЭБ. Наступает эфферентная стадия поражения ГЭБ. Следует отметить, что одним из механизмов проникновения специфических АТ в головной мозг, является истощение белковосинтезирующей функции астроглии. В этом случае, АТ, дополнительно, проникают и по градиенту концентрации. Учитывая, что первично поражается ГЭБ в области ретикулярной формации, то и АТ, в первую очередь, вырабатываются к гипоталамо-гипофизарной системе, что приводит к формированию очагов аутоиммунного поражения прежде всего в этой области мозга. Асептические очаги воспаления (астроглиоз) в области ретикулярной формации приводят к нарушению регулирующей функции и запуску вышеперечисленных патологических процессов (порочному кругу) с еще большим, лавинообразным ухудшением общего состояния беременной. Это подтверждается клиникой преэклампсии, когда на фоне прегестоза резкое ухудшение состояния с развитием ПЭ происходит, как правило, в течении 3-7 дней. Кроме того, известно, что одним из иммунологических факторов, вызывающих роды, является появление в большом количестве ЕКК (естественных клеток киллеров) – то есть формирование реакции отторжения. При ПЭ отмечается резкое повышение ЕКК, поэтому довольно часто тяжелую ПЭ сопровождают преждевременные роды с преждевременной отслойкой плаценты.

Существование полиорганной недостаточности и запуск порочного круга характеризуют тяжелую преэклампсию. Полная блокада голубого пятна приводит к истощению вегетативных защитных сил и развитию эклампсии.

*Следовательно, нарушение защитной функции ГЭБ с формированием аутоиммунного поражения головного мозга в виде астроглиоза с блокадой центральной регулирующей иммунной и эндокринной и норадренэргической функций голубого пятна является важным патогенетическим фактором развития полиорганной недостаточности при тяжелой преэклампсии.*

Выводы:

1. Беременность является предрасполагающим фактором для возникновения неспецифического инфекционного процесса, особенно в условиях какой-либо хронической инфекции.
2. Микробиологическое событие является причиной запуска системной воспалительной реакции при беременности.
3. При беременности нарушается защитная функция ГЭБ, вследствие чего возникает физиологически неадекватная проницаемость барьерных образований, что способствует проникновению нейроспецифичных белков в кровь.



---

4. Учитывая факт существования барьера «нос-мозг» симптом «заложенности» носа у беременных может рассматриваться как один из симптомов нарушенной целостности ГЭБ.

5. У ГЭБ существует «слабое место» – гипоталамо-гипофизарная область и в случае воздействия повреждающих факторов нарушение целостности происходит именно в этом месте.

6. «Голубое пятно» – основной норадренэргический и иммунонейроэндокринный регулятор организма, а также основной центр, который отвечает за целостность ГЭБ. Прорыв ГЭБ в области «голубого пятна» вызывает каскад патологических нарушений, характерных для гестоза.

7. Нарушение именно центральной регуляции приводит к нарушению иммунологического контроля в виде срывов механизмов иммунологической толерантности.

8. Формирование аутоиммунного поражения органов, наряду с поражением, обусловленным ДВС-синдромом – основной морфологический субстрат полиорганной недостаточности.

9. Формирование аутоиммунного поражения головного мозга с блокадой центральной регуляторной функции «голубого пятна» является важным патогенетическим фактором полиорганной недостаточности при тяжелой преэклампсии.

## Неврологический статус у пациентки и степень тяжести токсико-дисциркуляторной энцефалопатии.

Для изучения тонуса вегетативной нервной системы используется шкала вегетативных симптомов по А.М.Вейну.

### Диагностические симптомы:

а) Оценка исходного вегетативного уровня:

- **вегетативный индекс Кердо:**

$$ВИ = (1 - Д / Р) \times 100,$$

Где Д-величина диастолического давления; Р-частота сердечных сокращений в минуту.

При вегетативном равновесии (эйтонии) ВИ=0 (-20% до + 20%); менее - 20% ваготония; более +20% симпатикотония.

### — **местный дермографизм:**

Красный дермографизм — норма, разлитой стойкий красный дермографизм, вплоть до валика — парасимпатический (сосудорасширяющий) тип; белый дермографизм — симпатический (сосудосуживающий) тип.

- **межсистемные отношения:**

К (коэффициент Хильдебранта) = PS / ЧДД, в норме К равен 2,8–4,9.

б) исследование вегетативной реактивности:

— **преходящее или стабильное повышение АД** до 120\90 или 130\100 мм hg;

- **лабильность пульса** при умеренной физической нагрузке, более чем на 20 ударов в минуту;

— **патологический рефлекс Даньини-Ашнера:** больная находится в горизонтальном положении, производится умеренное давление на оба глаза (большим и указательным пальцами правой руки) в течение 10 секунд. Происходит замедление пульса, снижение АД;

— норма замедление пульса на 8–10 ударов;

— урежение пульса на 10–12 ударов — положительный рефлекс (ваготония); — урежение более чем на 15 ударов — резко — положительный рефлекс (резкая ваготония);

— отсутствие изменения пульса — отрицательный рефлекс;

— учащение пульса на 4 и более ударов — извращенный рефлекс (симпатикотония).

в) исследование вегетативного обеспечения:

паталогические ортоклиностатические нарушения (проба Превеля, Даниелополу);

- **ортостатический рефлекс** при переходе из горизонтального

положения в вертикальное-в норме учащение пульса на 10–12 уд в мин;  
 - **клиностатический рефлекс** — при переходе из вертикального положения в горизонтальное — в норме урежение пульса на 10–12 уд в мин.

Полученные результаты оцениваются как диагностические синдромы:

### 1. Диагностический вегетативный синдром.

Легкая вегетативная дисфункция, соответствует токсико-дисциркуляторной энцефалопатии (в дальнейшем ТДЭ) 1 степени.

### 2. Цефальгический синдром (ТДЭ 1–2 ст.).

Связан с лабильностью тонуса сосудистой стенки, недостаточностью мозгового кровообращения, гипоксией плюс скрытой или явной внутричерепной гипертезией и изменением порога раздражения сенсорных структур вследствие происходящих иммунологических реакций. Выражается в появлении головных болей иногда разлитых, иногда локальных, умеренных или жгучих, не связанных с гипертонией, или через какое-то время после подъема АД.

### 3. Провокационный диагностический тест (ТДЭ 2ст.).

**Типичная вегеталгия** — боль в надчревной области (характерная для преэклампсий).

*Точка Маркелова* на границе верхней и средней трети по средней линии от мечевидного отростка до пупка — пальпация в этой точке вызывает появление или усиление болевых ощущений, иногда урежается пульс, изменяется АД.

### 4. Вегетативно-сосудистый синдром (ТДЭ 2–3 ст.).

а) *синдром Клода Бернара — Горнера*. Это сочетание трех классических симптомов (сужение глазной щели, сужение зрачка, энофтальм);

б) *синдром угасания дермографизма*: вместо ярко — розовой, едва заметная бледная полоска;

в) *резко-положительный или извращенный рефлекс Ашнера* с урежением или учащением пульса более чем на 20 ударов;

г) эпизодическая или длительно проявляющаяся брадикардия — *вагусная дисрегуляция*; При этом синдроме состояние женщины может быть удовлетворительным вплоть до родов, и только роды могут декомпенсировать неполноценные механизмы адаптации и привести к коллапсу, патологической кровопотере в родах, маточному кровотечению.

### 5. Локальный и генерализованный вегетоальгический синдром (ТДЭ 2–3 ст.).

Важный диагностический момент, так как с него начинаются церебральные осложнения. Клинически проявляется болью в любой

---

части туловища, конечностей, шеи, головы. В период беременности в любой части тела, во время родов — лишь в шейно-лицевой области, руках и верхней части туловища.

#### **6. Диагностический сомато-неврологический синдром (ТДЭ 3 ст.)**

Синдром пирамидной недостаточности является следствием токсико-дисциркуляторной энцефалопатии, характерна нерезко выраженная очаговая симптоматика — это компенсированная энцефалопатия. Декомпенсация проявляется, когда по мере нарастания дефицита церебрального кровообращения симптомы формируются в клинические синдромы очаговой церебральной недостаточности. Диагностическая ценность постепенно нарастающего сомато — неврологического синдрома (пирамидная недостаточность нарастающая до уровня парезов и параличей в течении 1–2, иногда, 3–4 недель на фоне нарастающих явлений преэклампсии) заключается в том, что он предшествует ОНМК и является результатом влияния функционально-динамических факторов (местные гиперемии, отеки, плазморрагии, спастико-атоническое состояние капилляров и т.д.). Подробно методы выявления пирамидной недостаточности и очаговой симптоматики представлены в главе «оценка неврологического статуса». Вышеперечисленные симптомы и синдромы характеризуют токсико-дисциркуляторную энцефалопатию, вызванную осложнением течения беременности в виде преэклампсии различной степени тяжести. Происходящие изменения в мозге носят динамичный характер, динамичность симптоматики, а тем более ее прогрессирование свидетельствует о выраженности сосудисто-дисметаболических расстройств и требуют выработки определенной тактики.

Рисунок № 15.1



## Цитированная литература

1. Колесников А.Н. Особенности патогенеза и критерии адекватности интенсивной терапии при тяжелом гестозе[Текст]: дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.30 «Анестезиология и интенсивная терапия» / Колесников Андрей Николаевич. - Днепропетровск, 2002.- 165 с..
2. Колесников А.Н. Аутоиммунное поражение головного мозга при тяжелом гестозе как основа формирования полиорганной недостаточности // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.— 2001.— № 2 (Д).— С. 55–57.
3. Колесников А.Н. Клинико — диагностические критерии интенсивной терапии полиорганной недостаточности при преэклампсии и эклампсии // Архив клинической и экспериментальной медицины (приложение).— 2000.— Т.9, вып.1.— С. 53–56.
4. Черний В.И., Кабанько Т.П., Колесников А.Н., Колесников Н.Е., Черных Л.Е. Роль нейроспецифичных белков при тяжелом гестозе // Архив клинической и экспериментальной медицины.— 2001.— Т.10, №2.— С.232–233.
5. Черний В.И., Кабанько Т.П., Колесников А.Н., Колесников Н.Е., Черных Л.Е. Генез энцефалопатий при тяжелом гестозе // Архив клинической и экспериментальной медицины.— 2001.— Т.10, №2.— С.233.
6. Черний В.И. Кабанько Т.П., Колесников А.Н., Черных Л.Е., Колесников Н.Е. Нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера при тяжелом гестозе // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. пр.— Київ-Луганськ., 2001 р.— Випуск 6.— С. 43–52.
7. Черний В.И., Кабанько Т.П., Колесников А.Н., Черных Л.Е., Колесникова В.В. Новые направления в оценке степени тяжести и проводимой интенсивной терапии при тяжелом гестозе // Медико-соціальні проблеми сім'ї.— 2001.— Т.6., №2.— С.58–59.
8. Черний В.И., Кабанько Т.П., Колесников А.Н., Андропова И.А. Изменение проницаемости гемато-энцефалического и парацеребральных барьеров головного мозга в норме и при критических состояниях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.— 2001.— № 2.— С. 2–16.
9. Колесников А.Н. Иммунологические методы в диагностике адаптационных нарушений при тяжелой преэклампсии и эклампсии// Вопросы экспериментальной и клинической медицины/сборник статей. Вып 4, Т. 1.— Донецк: ДонГМУ.— 2000.— С.16–19.
10. Колесников А.Н. Способ диагностики аутоиммунного

повреждения различных структур головного мозга у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией // Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии/Сб.статей юбилейной конференции, посвященной 45-летию врачебной, педагогической и научной деятельности проф.Р.И.Новиковой.— Донецк: ДонГМУ.— 2000.— С.145–149.

11. Лабиринты гестоза / Черний В.И., Галалу С.И., Кабанько Т.П., Костенко В.С., Колесников А.Н., Талалаенко Ю.А.— К: «Здоров'я», 2001.— 267 с.

12. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии / Черний В.И., Кабанько Т.П., Смирнова Н.Н., Костенко В.С., Городник Г.А., Колесников А.Н. // Интенсивная терапия при пострестимуляционной болезни у пациенток, перенесших критические состояния в акушерстве.— К: «Здоров'я», 2001.— С. 348–372.

13. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии / Черний В.И., Кабанько Т.П., Смирнова Н.Н., Костенко В.С., Городник Г.А., Галалу С.И., Колесников А.Н. // Межбольничная транспортировка акушерских больных, находящихся в критическом состоянии.— К: «Здоров'я», 2001.— С. 431–451.

14. Singh R. Hypertensive disorders in pregnancy. *Clinical queries:Nephrology*. 2013;2(2):47–55.

15. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *SeminPerinatol*. 2009;33(3):130–7.

16. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *NatMed*. 2012;18(12):1754–67

17. Stepan H, Faber R, Dornhofer N, Huppertz B, Robitzki A, Walther T. New insights into the biology of preeclampsia. *BiolReprod*. 2006;74(5):772–6

18. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122–31

19. Louwen F, Muschol-Steinmetz C, Reinhard J, Reitter A, Yuan J, et al. A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia. *Oncotarget*. 2012;3(8):759–73,

20. Kobayashi H. The impact of maternal-fetal genetic conflict situations on the pathogenesis of preeclampsia. *BiochemGenet*. 2015;53(9–10):223–34.

21. Wakabayashi S. New insights into the functions of histidine-rich glycoprotein. *IntRevCellMolBiol*. 2013;304:467–93.

22. Nordqvist S, Karehed K, Stavreus-Evers A, Akerud H. Histidine-rich glycoprotein polymorphism and pregnancy outcome: a pilot study.

---

ReprodBioMedOnline. 2011;23(2):213–9.

23. Johnson LD, Goubran HA, Kotb RR. Histidine rich glycoprotein and cancer: a multi-faceted relationship. *AnticancerRes*. 2014;34(2):593–603.

24. Bolin M, Wikstrom AK, Wiberg-Itzel E, Olsson AK, Ringvall M, Sundstrom-Poromaa I, et al. Prediction of preeclampsia by combining serum histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler. *Am J Hypertens*. 2012;25(12):1305–10.

25. Bolin M, Akerud P, Hansson A, Akerud H. Histidine-rich glycoprotein as an early biomarker of preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2011;24(4):496–501.

26. Elenis E, Lindgren KE, Karypidis H, Skalkidou A, Hosseini F, Bremme K, et al. The histidine-rich glycoprotein A1042G polymorphism and recurrent miscarriage: a pilot study. *ReprodBiolEndocrinol*. 2014;12:70.

27. Nordqvist S, Karehed K, Stavreus-Evers A, Akerud H. Histidine-rich glycoprotein polymorphism and pregnancy outcome: a pilot study. *ReprodBioMedOnline*.

28. Jones AL, Hulett MD, Parish CR. Histidine-rich glycoprotein: a novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems. *ImmunolCellBiol*. 2005;83(2):106–18.

29. Lindgren KE, Hreinsson J, Helmestam M, Wanggren K, Poromaa IS, Karehed K, et al. Histidine-rich glycoprotein derived peptides affect endometrial angiogenesis in vitro but has no effect on embryo development. *SystBiolReprodMed*. 2016;62(3):192–200.

30. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J SocGynecolInvestig*. 2004;11(6):342–52.

31. McLaughlin K, Drewlo S, Parker JD, Kingdom JC. Current theories on the prevention of severe preeclampsia with low-molecular weight heparin. *Hypertension*. 2015;66(6):1098–103.

32. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: syndrome or disease? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11):83

33. Bolin M, Wikstrom AK, Wiberg-Itzel E, Sundstrom-Poromaa I, Axelsson O, Thilaganathan B, et al. P20. Prediction of preterm preeclampsia by combining histidine-rich glycoprotein and uterine artery Doppler in early pregnancy. *PregnancyHypertens*. 2011;1(3–4):282–3.





## ГЛАВА XVI

### COVID 19: «ВБИРАЙ ВСЕ МНЕНЬЯ, НО ХРАНИ СВОЁ»

---

*Колесников А.Н., Слепушкин В.Д., Колесникова В.В.,  
Осканова М.Ю., Цориев Г.В., Саламов Р.З.,  
Матиева Л.М., Кварацхелия Л.Г.*

16.1. Способы снижения гипоксемии у пациентов с НКИ (АВТОРСКИЕ ДАННЫЕ И ПАТЕНТЫ)	с.573
16.2. Динамика показателей работы гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной систем у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции на фоне проводимой интенсивной терапии (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)	с.582
16.3. Пандемия SARS-CoV-2	с.586
16.4. Сепсис, гипериммунное состояние или неадекватная реакция (почему?)	с.597
16.5. АКГГ, кортизол и центральная активированная гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная ось при сепсисе и сепсисоподобных состояниях	с.600
16.6. Почему при НКИ – от гипеергии до цитокинового шока?	с.602
16.7. Нейроиммуномодуляция	с.603
16.8. COVID-19 и эндокринная поджелудочная железа	с.604
16.9. COVID-19 и надпочечники	с.605
16.10. COVID-19 и гипоталамус – гипофиз	с.606
16.11. Как COVID-19 и дисфункция щитовидной железы повлияют друг на друга?	с.606
16.12. Гипокортизолизм у лиц, переживших тяжелый острый респираторный синдром (SARS)	с.608
16.13. Подострый тиреоидит после инфекции Sars-COV-2	с.610



## 16.1. Способы снижения гипоксемии у пациентов с НКИ

Проблема седации пациентов с НКИ, к сожалению, далека от разрешения. И вопрос не в протекции дыхания. На наш взгляд, анестезиолог-реаниматолог всегда должен оставаться врачом, а не популистом. Поэтому, существующая «лестница интенсивной терапии» (см. методические рекомендации .. , как ФАР, так и МЗ РФ), в которых четко прописаны показания и противопоказания для методов протекции функции дыхания – обязательна для выполнения. Разговоры о преимуществах НИВЛ или ИВЛ, или ЭКМО, или ВИВЛ и тд, заводят практикующего врача в «когнитивный тупик». Задача одна – обеспечить доставку и ПОТРЕБЛЕНИЕ кислорода! А вот как этого добиться при помощи некоторых «наших» препаратов – это уже вопрос для обсуждения и, наверное, индивидуализации выбора антистрессовой поддержки.

### 16.1.1. Способ снижения тяжести гипоксии у пациентов с коронавирусом, находящихся на ИВЛ



---

Изобретение относится к медицине, в частности к анестезиологии и реаниматологии, а именно к уменьшению степени тканевой гипоксии у пациентов с коронавирусом, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Искусственная вентиляция легких проводится у пациентов для уменьшения степени интенсивности тканевой гипоксии, которая развивается при поражении легочной ткани различной этиологии. Однако, сама ИВЛ вызывает дополнительное повреждение функции и структуры легкого, что усугубляет имеющуюся патологию (С. Bilotta et al. Harmful effects of mechanical ventilation on neurocognitive function. *Critical Care*.2019. 23. 273 <https://doi.org/10/1186/s13054-019-254-y>). С целью седации пациентов, облегчения синхронизации с аппаратом ИВЛ проводится медикаментозная седация, которая также способствует уменьшению степени тканевой гипоксии. Известен способ снижения степени тканевой гипоксии за счет использования для седации пациентов, находящихся на ИВЛ, заключающийся в том, что пациенту вводят тиопентал натрия (Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс Фармакология для анестезиолога. Книга первая. Издательство БИНОМ. Москва, 2007, с.76-80). Недостатками способа являются: 1. Наличие в структуре тиопентала натрия атома серы, что ограничивает его применение у пациентов, которые имеют сопутствующую патологию в виде хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы; 2. Под влиянием введения тиопентала натрия уменьшается сердечный выброс, что может усугубить развитие тканевой гипоксии. Известен также способ снижения тканевой гипоксии за счет использования для седации пациентов, находящихся на ИВЛ, заключающийся в том, что пациенту вводят препараты группы бенздиазепинов (реланиум, мидазолам) [Дж. Эдвард Морган – мл, Мэгид С., Майкл Дж. Марр Клиническая анестезиология. Издательство БИНОМ. Москва, 2011, с.212-215]. Недостатками способа являются :

- возможное развитие клонуса;
- нарушение структуры сна;
- развитие делирия;
- клинически значимые признаки кумуляции препарат за счет нарушения их метаболизма вследствие имеющейся гипоксии, наличия медиаторов воспаления;
- кумуляция бенздиазепинов усиливает тканевую гипоксию.

Наиболее близким к предполагаемому изобретению является способ снижения степени тканевой гипоксии путем введения пациенту, находящимся на ИВЛ, с целью седации препарата пропофол (Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс. Фармакология для анестезиолога. Книга первая. Издательство БИНОМ. Москва, 2007, с.83-84). Назначение пропофола

пациентам при определенных дозировках снижает потребность тканей в кислороде, то есть уменьшает степень развития тканевой гипоксии. Препарат вводится внутривенно перед интубации трахеи в дозе 2,5 мг/кг массы тела больного и в дальнейшем его назначают в виде постоянной инфузии. Недостатками данного способа являются :

- вызывает брадикардию и снижение сердечного выброса, что может приводить к тканевой гипоксии;
- увеличивает в сыворотке крови уровень триглицеридов, что повышает риск жировой эмболии;
- при использовании больших доз (у больных с коронавирусом для достижения адекватного седативного эффекта требуется в 3- 4 раза больше препарата) может развиваться «пропофол индуцируемый синдром», проявляющийся метаболическим ацидозом, брадиаритмией, недостаточностью кровообращения;
- при использовании больших доз пропофола и снижения уровня седации по БИС-монитору ниже 40 % нарастает тканевая гипоксия (В.Д. Слепушкин с соавт. BIS- мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ, 2011, с.57).

Более того, уже в 2020 году было достаточно серьезное сообщение Vittorio Lucchetta и соавт. (Propofol infusion syndrome in severe COVID-19// British Journal of Anaesthesia, 2020, doi: 10.1016/j.bja.2020.08.020), в котором говорится о рисках седации, особенно моноседации пропофолом в больших дозах. Чтобы не быть голословными, приводим ниже таблицу из этой статьи.

**Table 1** Timeline of pharmacological and laboratory data.

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 7	Day 12	Day 22
Propofol average dose (mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> )	4.57	7.17	7.49	Stop propofol infusion				
Cumulative propofol dose (mg kg <sup>-1</sup> )	109.6	282	431	–				
Norepinephrine dose (µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	0.17	0.19	0.33	0.33	0.24	0.14	0.04	–
C-reactive protein (mg L <sup>-1</sup> )	240	320	300	301.7	160	57	32	9.4
Procalcitonin (µg L <sup>-1</sup> )	3.5	3.4	2.5	3.5	2.9	1.5	0.9	0.3
Creatinine (mM)	80	107	139	158	163	218	118	321
Blood urea nitrogen (mM)	6.0	4.6	5.2	5.99	5.6	13.8	6.9	17.2
Aspartate aminotransferase (U L <sup>-1</sup> )	33	59	22	185	239	188	206	47
Alanine aminotransferase (U L <sup>-1</sup> )	66	69	68	1838	1253	857	274	57
Creatine phosphokinase (U L <sup>-1</sup> )	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	33 221	18 069	1907	136
Myoglobin (µg L <sup>-1</sup> )	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	14 148	7126	2592	299
Phosphate (mM)	0.51	0.58	0.12	1.54	1.37	1.1	1.09	1.95
Lactate (mM)	1.4	1.5	5.1	2.7	1.8	0.9	0.7	0.9
Base deficit (mM)	0.2	1.7	–0.6	–4.6	–1.2	–2.1	–0.6	2.8
High sensitivity troponin I (ng L <sup>-1</sup> )	36	N.A.	6.2	55	20	6	6	2.5
Plasma triglycerides (mM)	4.38	8.15	16.41	–	–	6.76	5.3	4.1
Albumin (g L <sup>-1</sup> )	23	22	18	N.A.	20	22	24	29

Цель изобретения: путем назначения для седации пациентов с коронавирусом, находящихся на ИВЛ, препарата кетамин добиться снижения интенсивности гипоксии тканей, оцениваемой по артерио-венозной разницы по кислороду и концентрации

---

молочной кислоты (лактата) в венозной крови и оценить продолжительность проведения ИВЛ по сравнению с прототипом.

Осуществление изобретения достигается следующим образом.

У пациента с коронавирусом, находящегося на ИВЛ, берут образцы крови из артерии и вены для определения артерио-венозной разницы по кислороду и концентрации лактата в венозной крови, после чего при помощи инфузора начинают внутривенное введение раствора кетамина в дозе 0,30 мкг/кг/час до достижения клиники 2-го уровня седации по шкале Ramsay et al. В последующем образцы крови берут каждые 4-6 часов. В случае получения целевых значений: артерио-венозной разницы по кислороду в пределах 25-30% и концентрации лактата менее 1,50 ммоль/л эффект считается достигнутым и инфузия кетамина продолжается в этой же дозировке. При отсутствии достижения целевых значений через 4-6 часов дозу кетамина увеличивают до 0,40 мкг/кг/час и при отсутствии достижения целевых значений - до 0,50 мкг/кг/час. Седация пациентов по шкале Ramsay et al. при этом не должна быть ниже 3-го уровня.

Способ снижения тяжести гипоксии у пациентов с коронавирусом, находящихся на ИВЛ путем инфузии седативных препаратов имеет признаки, отличительные от прототипа, а именно: пациенту инфузируют раствор кетамина в дозировке, обеспечивающей уровень седации по шкале Ramsay et al. 2-3-го уровня и достигают целевые значения по артерио-венозной разницы по кислороду в пределах 25-30%, концентрацию лактата ниже 1,50 ммоль/л, что говорит о снижении гипоксии тканей. Пример конкретного выполнения способа.

Обследовано 44 пациента с верифицированным диагнозом COVID-19, с подтвержденным на КТ поражением легких, наличием симптомов острой дыхательной недостаточности III степени, потребовавшей перевод на инвазивную вентиляцию легких. Возраст пациентов от 28 до 58 лет (в среднем  $49 \pm 3$  года), из них мужчин – 24, женщин 20. Всем пациентам ИВЛ проводилась в VCV с ДО 5-7 мл/кг, PEEP – 7-10 мм рт.ст., FiO<sub>2</sub> – 0,65 – 0,80. Индекс оксигенации у всех пациентов составлял < 150. Гемодинамика – без вазопрессорной поддержки с тенденцией к гипотонии: АД сист – 100-90 мм рт.ст., АД ср – 50-40 мм рт.ст.

Пациенты методом «слепых конвертов» разделялись на 2 группы: 1 группа при интубации трахеи и в последующем для седации получала инфузию пропофола в дозах 75-80 мг/кг/час, 2 группа пациентов при интубации получала для седации кетамин. Всем пациентам проводилась одинаковая противовирусная и антибактериальная терапия, инфузионная терапия проводилась кристаллоидами. Пациенты получали глюкокортикоиды.

До перевода на ИВЛ брались образцы артериальной и венозной крови для определения степени насыщения кислородом и концентрации лактата. Рассчитывалась артерио-венозная разница по кислороду в % (А-В %). Через 4-6 часов после перевода больных на инвазивную ИВЛ вновь брались образцы крови. Полученные данные у пациентов, которым кетамин вводили в дозе 0,30 мг/кг/час, приведены в таблице 16.1.

Таблица 16.1

Показатели степени гипоксии тканей до и после инвазивной ИВЛ при введении кетамина в дозе 0,30 мг/кг/час

Группы пациентов Периоды исследования	А-В%	Лактат ммоль/л
1 группа 26 пациентов) До начала ИВЛ	9,00±2,30	4,30±0,30
Через 4-6 часов после начала ИВЛ	10,20±1,40	4,17±0,22
2 группа (18 пациентов) До начала ИВЛ	9,30±2,40	4,40±0,40
Через 4-6 часов после начала ИВЛ	14,30±1,50	3,70±0,30*

Через 4-6 после начала ИВЛ у пациентов 2-й группы, получавших кетамин в дозе 0,30 мг/кг/час, нарастали показатели артерио-венозной разницы по кислороду и снижалась концентрация лактата, что указывало на снижение интенсивности гипоксии, но цифры не достигали целевых значений. Распределение показателей А-В% и лактата у пациентов 2-й группы, получавших кетамин в дозе 0,3 мг/кг/час, представлено в таблице 16.2. Из данных таблицы 16.2 видно, что при дозе кетамина 0,30 мг/кг/час у отдельных пациентов показатели тканевой гипоксии регистрируются на уровне целевых значений, так что дозу 0,3 мг/кг/час можно принимать за минимальную. В таблице 16.3 представлены показатели степени тканевой гипоксии, регистрируемые у пациентов при введении дозы кетамина 0,4 мг/кг/час через 4-6 часов после начала ИВЛ. Назначение кетамина в дозе 0,40 мг/кг/час не ведет к достижению целевых значений, тогда как доза кетамина в 0,50 мг/кг/час способствует достижению целевых показателей у всех пациентов, что хорошо видно из данных таблиц 16.3 и 16.4. Таким образом, максимальная доза кетамина, которая способствует достижению целевых признаков исчезновения тканевой гипоксии, является доза 0,50 мг/кг/час. Патофизиологический и фармакологический механизм противогипоксического действия кетамина заключается в следующем. Кетамин ингибирует продукцию ряда факторов воспаления,

вызывающих у пациентов с коронавирусом цитокиновый шторм,

Таблица 16.2

Распределение показателей А-В% и лактата у пациентов 2 группы

Показатели Границы значений	Через 4-6 часов после начала ИВЛ
А-В%	
8-10	12
10-12	5
12-15	-
15-20	-
20-25	-
25-30	1
Лактат, ммоль/л	
5,0-4,0	16
4,0-3,0	1
3,0-2,0	-
2,0-1,0	1

Таблица 16.3

Показатели степени гипоксии тканей до и после выведения кетамина в дозе 0,40 и 0,50 мг/кг/час

Показатели	Доза кетамина 0,40 мг/кг/час Число пациентов -13	Доза кетамина 0,50 мг/кг/час Число пациентов - 14
А-В%	21,60±2,10	27,40±2,20
Лактат, ммоль/л	2,52±0,23	1,20±0,20

в частности- активатора протеина С, интерлейкина-8 (I.D. Welters, G. Hafer, A. Menzebach et al. Ketamin inhibits transcription factors activator protein C and nuclear factor-kappa b, interkeukin-8, production, as well CD11b as CD16 expression: studies inhuman leukocytes and leukocytes cell lines. Anesth Analg. 2010. 110. 934-941), обладает отчетливым противовоспалительным эффектом [S. Loix, M.De Kock, P.henin The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. Acta Anaesthesiol Belg. 2011.62. 47-58], следовательно улучшает в том числе и оксигенирующую функцию легких, а также стабилизирует гемодинамику за счет повышения сердечного выброса, тем самым улучшая системное кровообращение и доставку кислорода к тканям [К.Hirota, D.G. Lambert Ketamin: new uses for on old drug? Br J Anaesth. 2011.107.123-126]. Использование кетамина у пациентов с коронавирусом во время



Таблица 16.4

Распределение показателей А-В% и лактата у пациентов, получавших кетамин в дозе 0,50 мг/кг/час

Показатели Границы значений	Через 4-6 часов после начала ИВЛ Число пациентов - 14
А-В%	
8-10	-
10-12	-
12-15	-
15-20	-
20-25	1
25-30	13
Лактат, ммоль/л	
5,0-4,0	-
4,0-3,0	-
3,0-2,0	-
2,0-1,0	14

Таблица 16.5

Пребывание пациентов с коронавирусом, получавших пропофол и кетамин, на ИВЛ

Используемый препарат	Время пребывания на ИВЛ в часах
Пропофол	336,0±28,0
Кетамин	215,0±20,0*

Примечание : \*-P<0,05

проведения ИВЛ позволяет снизить время пребывания пациентов на ИВЛ (Таблица 16.5).

### Формула изобретения

Способ снижения тяжести гипоксии у пациентов с коронавирусом, находящихся на ИВЛ, включающий введение седативного препарата, отличающийся тем, что пациенту используют введение кетамина в дозах от 0,30 до 0,50 мг/кг/час до достижения через 4-6 часов целевых значений по артерио-венозной разнице по кислороду до 25-30% и уровня лактата в венозной крови ниже 1,50 ммоль/л.

### Необходимое добавление и обновление.

Более высокая, чем обычно, устойчивость к стандартным схемам седации у пациентов с COVID-19, страдающих острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), привела к частому использованию анестетика второго ряда кетамина. Одновременно была отмечена **повышенная частота холангиопатий** у пациентов с искусственной вентиляцией легких, получающих длительную инфузию высоких доз кетамина.

---

Исследование Wendel-Garcia et al. [Critical Care (2022) 26:148 Long-term ketamine infusion-induced cholestatic liver injury in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome], приводит интересные данные о развитии холангиопатии, но через 14 дней с начала терапии. Кетамин - Антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), благодаря своим сочетанным седативным и обезболивающим свойствам, быстро превратился в обычное анестетическое средство, используемое во многих отделениях интенсивной терапии для лечения пациентов, страдающих COVID-19. Данные о системных эффектах длительного введения кетамина ограничены; однако его длительное введение в дозах выше 1 мг / кг / ч связано с гепатотоксичностью [Noppers IM, et al 2011], что побудило Французское национальное агентство по безопасности лекарств выпустить предупреждение, предостерегающее от его применения в высоких дозах [Santé A-ANdSdMedPd: Kétamine: risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées – Rappel de l'importance du respect du bon usage. In. Edited by Santé ANdSdMedPd. <https://ansm.sante.fr>: ANSM; 2018]. В последнее время у пациентов с COVID-19 с искусственной вентиляцией легких, получающих длительную инфузию кетамина, отмечается рост заболеваемости холангиопатиями, включая вторичный склерозирующий холангит (SSC) [Bütikofer S, S, et al 2021; de Tymowski C, et al 2021; Meersseman P, et al 2021; Mallet V, et al 2021]. В последнее время сообщалось о более высокой, чем ожидалось, частоте холангиопатий, у пациентов, страдающих ОРДС, ассоциированным с COVID-19. В качестве возможной причины предполагалось прямое повреждение холангиоцитов, вызванное SARS-CoV-2 [Kaltschmidt B, et al 2021], поскольку тяжести заболевания (в частности, тяжести гемодинамической нестабильности), по-видимому, было недостаточно для оправдания увеличения заболеваемости по сравнению с аналогичными группами больных ОРДС различной этиологии. Впоследствии сообщения гипотетического характера предполагали предполагаемую связь между высокой частотой холангиопатий у тяжелобольных COVID-19 и длительным применением кетамина в высоких дозах в качестве сопутствующего седативного средства у пациентов с устойчивостью к механической вентиляции легких COVID-19. Недавно аналогичная ассоциация была отмечена у пациентов с ОРДС, вызванным ожогом, у которых длительное введение кетамина, в отличие от других седативных средств, было связано с возникновением холангиопатии. Исследования, в которых изучалась безопасность кетамина у критически больных пациентов, классически рассматривали только инфузию кетамина в течение периодов менее 72 часов [Garber PM, et al, 2019; Devlin

JW, et al, 2018]. Этих довольно коротких периодов воздействия, вероятно, недостаточно для того, чтобы кетамин развил свое пагубное действие. Фактически, анализ показывает, что при скорости инфузии 1,5 мг/кг/ч требуется примерно 14 дней, чтобы можно было оценить клинически заметное повышение уровня билирубина на 15 мкмоль / л и щелочной фосфатазы на 150 Ед / л, независимо вызванное кетамином. Таким образом, требуются более длительные периоды инфузии кетамина в высоких дозах, чтобы проявился его холангиотоксический эффект, что особенно заметно у тяжелобольных пациентов с COVID-19 и ранее у пациентов с ожогами. В рамках этой аргументации было показано, что лица, злоупотребляющие кетамином, с периодом потребления более 10 лет, имеют уникальную склонность к развитию комбинированных внепеченочных и внутрипеченочных холангиопатий, которые, в частности, возвращаются после длительного воздержания от кетамина [Seto W-K, et al, 2018].

Конечно, можно утверждать, что хорошо описанное сосудистое повреждение, которое характеризует тяжелобольных пациентов с COVID-19 [Varga Z, et al, 2020], в значительной степени предрасполагает к ишемическим поражениям желчных протоков, которые являются основной этиологией холангиопатии у тяжелобольных пациентов [Leonhardt S, et al, 2015]. Самое главное, что длительные периоды инвазивной вентиляции с повышенными фракциями вдыхаемого кислорода, а также непрерывное применение низких дыхательных объемов и высоких положительных давлений в конце выдоха ухудшают спланхическую перфузию и последовательно повышают риск холангиопатий [Gelbmann SM et al, 2007]. Длительные периоды искусственной вентиляции легких, в свою очередь, связаны с более высоким кумулятивным использованием седативных средств, что приводит к смешению кумулятивных доз седативных средств с тяжестью заболевания. Были постулированы различные пути, такие как дисфункция желчевыводящих путей, накопление желчи и расширение желчных протоков, вызванные блокадой рецептора NMDA в гладкомышечных клетках с помощью кетамина [Vokor G et al, 2014]. Сокращение сфинктера Одди в ответ на кетамин, вызывающее увеличение сопротивления потоку, возможно, может еще больше усугубить это накопление желчи [Thune A et al, 1992]. Кроме того, блокада NMDA-рецепторов в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва может вызвать дискинезию желчного пузыря [Lo RS et al, 2011]. Эти множественные пути, ведущие к застою желчи, могут затем совместно способствовать осаждению норкетамина, основного активного метаболита кетамина, в желчь, что затем приведет к обструкции желчевыводящих путей, холангиту и, наконец, вторичному билиарному

циррозу. Все эти пути могут усугубляться прогрессирующей почечной недостаточностью и неспособностью выводить кетамин и его метаболиты.

Учитывая растущий объем фактических данных, мы не рекомендуем использовать высокие дозы кетамина в качестве долгосрочного обезболивающего средства у пациентов с COVID-19 с искусственной вентиляцией легких. Однако, если возникает необходимость применения кетамина, следует ежедневно контролировать уровень билирубина и щелочной фосфатазы, а инфузию кетамина следует прекратить, когда становится очевидным систематическое повышение, обычно через 14 дней.

### **16.1.2 Способ седации больных с COVID-19, не находящихся на искусственной вентиляции легких, с наличием гипоксемии (ИНТРАНАЗАЛЬНО)**

Известны аналоги с интраназальным введением кетамина и дексмететомидина. Само по себе интраназальное введение имеет ряд преимуществ, такие как, предотвращение метаболизма через печень при первом прохождении, отсутствие необходимости в венозном доступе, способность быстро повторять дозы и быстрое всасывание. При пероральном введении кетамин имеет низкую и непостоянную биодоступность, что ограничивает применение этого пути для хронического использования. Кетамин интраназально применяется для лечения хронической боли у онкологических больных [Vinita Singh, Theresa W Gillespie , Robert Donald Harvey Intranasal Ketamine and Its Potential Role in Cancer-Related Pain. Pharmacotherapy 2018 Mar;38(3):390-401. doi: 10.1002/phar.2090], для процедурной седации и обезболивания в педиатрической практике (При дозе 3–9 мг / кг время до начала колебалось от 3,6 до 9,4 минут, а время восстановления - от 30 до 69 минут [Hall D, Robinson A INTRANASAL KETAMINE FOR PROCEDURAL SEDATION Emergency Medicine Journal 2014;31:789-790], а также для лечения острой боли при травмах конечностей у детей [By Danielle Vahlkamp, McKenzie C. Ferguson Intranasal Ketamine for Acute Pain in Children. PPM Volume 18, Issue #9 Pages 27-28]. Дексмететомидин применяется интраназально для процедурной седации в педиатрии (продолжительность действия до 4 часов) [Natalie Behrle, Esma Birisci, Jordan Anderson, Sara Schroeder, Abdallah Dalabih, Intranasal Dexmedetomidine as a Sedative for Pediatric Procedural Sedation J Pediatr Pharmacol Ther. 2017 Jan-Feb; 22(1): 4–8. doi: 10.5863/1551-6776-22.1.4]. Также известно применение дексмететомидина и кетамин с дексмететомидином интраназально для премедикации у детей [Ravi Bhat, M.C.V.

Santhosh, Venkatesh M. Annigeri,1 and Raghavendra P. Rao Comparison of intranasal dexmedetomidine and dexmedetomidine-ketamine for premedication in pediatrics patients: A randomized double-blind study Anesth Essays Res. 2016 May-Aug; 10(2): 349–355. doi: 10.4103/0259-1162.172340].

Недостатком имеющихся методик является продолжительность действия не более 4 часов, что требует повторного введения, и как следствие, увеличение суммарной дозы применяемых препаратов. Преимущество предлагаемой нами методики заключается в дополнительном применении адреномиметиков (адреналин) и 40% раствора глюкозы, что обуславливает более быстрое наступление эффекта (в первые 5 минут после введения), а также увеличивает продолжительность действия лекарственной смеси до 4-6 часов. Это позволяет снизить расход и суммарную дозу применяемых средств, а следовательно, позволяет уменьшить проявление побочных эффектов. Изобретение относится к медицине, в частности к анестезиологии и реаниматологии, а именно — к снижению тяжести гипоксемии у пациентов с коронавирусом путем неинвазивного введения седативных препаратов. Гипоксемия у пациентов с коронавирусом развивается вследствие как поражения легких, частичной блокады гемоглобина как переносчика кислорода, так и за счет психогенных факторов: развитие делирия как реакции на окружающих больных, боязни чувства нехватки воздуха, недостачи инсуфлированного кислорода, неадекватной оценки гипоксемии, измеряемой методом пульсоксиметрии. В связи с этим рекомендуется проведение минимизированной внутривенной седации таких пациентов путем использования пропофола, бензодиазепинов, кетамина, дексмедетомидина ( Lauren J.A., Scorr T. B. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic-pharmacological consideration. *Critical Care.*2020; 24:375). Наиболее адекватной считается интравенозная седативная спаринг стратегия кетамин и клонидином или клонидином (Garber P.M. et al. Continuous infusion ketamin for adjunctive analgosedation in mechanically ventilated, critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2019;39(3): 288-296).

Недостатками способа являются :

- необходимость агрессивного воздействия — внутривенный путь введения;
- непродолжительность действия препаратов — не более 1-1,5 часов, что диктует необходимость их постоянной инфузии .

Наиболее близким к предполагаемому изобретению является способ седации путем интраназального назначения кетамина и клонидина для лечения хронической боли у онкологических больных (Singh V. et al. Intranasal Retavin and its Potencial Role in Cancer-Related Pain. *Pharmacoth*

---

erapy.2018;38(3)^390-401), для процедурной седации в педиатрии (Behrle N. et al. Intranasal Dexmedetomidin as a Sedative for Pediatric Procedural Sedation. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 2017; 22(1): 4-8).

Недостатками способа являются:

- кратковременность действия (не более 3 часов).

**Цель изобретения** — увеличение продолжительности интраназального введения препаратов кетамина и дексмедетомидина для седации больных с COVID-19 с наличием гипоксемии, не находящихся на искусственной вентиляции легких.

*Заявляемый способ осуществляется следующим образом.*

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии больного с коронавирусом и наличием гипоксемии, определяемой методом пульсоксиметрии, ниже 85% на фоне инсуффляции кислорода 10-15 л/мин, готовят лекарственную смесь, состоящую из раствора кетамин (1мл-50 мг), дексмедетомидина (1,0 мл-100 мкг) и нафтизина (10,0 мл). Смесь вводят интраназально по 0,5 мл в каждый носовой вход и продолжают измерять степень гипоксемии методом пульсоксиметрии. При достижении цифр пульсоксиметрии 92% и выше и при снижении потока инсуффляции кислорода ниже 5 л/мин смесь повторно не вводят. При отсутствии целевых значений насыщения гемоглобина кислородом (92%) на фоне продолжающейся инсуффляции кислорода с потоком 10-15 л/мин повторно вводят смесь интраназально каждые 3 часа до достижения целевых значений насыщения гемоглобина кислородом (92% и выше) и уменьшения потока инсуффляции кислорода ниже 10 л/мин. При отсутствии достижения целевых значений пульсоксиметрии и инсуффляции кислорода в течение 6 часов рассматривают возможность использования неинвазивной (НИВЛ) или инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Пример конкретного выполнения способа.

Обследовано 36 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19, с подтвержденным на КТ поражением легких от 25 до 54 %, наличием симптомов острой дыхательной недостаточности (ОДН) II-III степени, у которых в терапевтическом отделении инсуффляция кислорода до 10 л/мин была не эффективной, отмечалось нарастание тахипноэ с психомоторным возбуждением, снижением  $SpO_2 < 85\%$ , и они были переведены для дальнейшего лечения в отделение интенсивной терапии. Возраст пациентов — от 26 до 49 лет (в среднем  $53,5 \pm 4,0$  года), из них мужчин — 17, женщин 19.

Пациенты методом «слепых конвертов» разделены на 2 группы : 1 группа (19 пациентов) интраназально получала лекарственную смесь, состоящую из раствора кетамина ( 1 мл-100 мг), раствора дексмедетомидина (1,0 мл-

100 мкг) по 0,5 мл в каждый носовой ход. 2-я группа пациентов (17 человек) интраназально по 0,5 мл получала лекарственную смесь из таких же пропорций кетамина и дексмететомидина с добавлением 1 мл нафтизина. Всем пациентам проводилась одинаковая терапия основного заболевания COVID-19 согласно Временным рекомендациям МЗ РФ (Версия 9-13). Проводили постоянный мониторинг SpO<sub>2</sub>, потока инсуффлируемого кислорода в л/мин. Полученные результаты представлены в таблице 16.6

Таблица 16.6

Динамика показателей у пациентов обеих групп

Часы наблюдения	SpO <sub>2</sub> % 1 группа	SpO <sub>2</sub> % 2 группа	Поток O <sub>2</sub> л/мин 1 группа	Поток O <sub>2</sub> л/мин 2 группа
Исходные данные	82±2	82±1	14±1	14±1
1	92±2	92±2	9±1	8±1
2	93±2	94±2	8±1	7±1
3	95±2	95±2	8±1	8±1
4	90±2	95±2	10±1	8±1
5	90±2	94±2	12±1	8±1
6	85±2	94±2	14±1	8±2
9	83±2	90±2	14±1	12±2
12	82±1	88±1	14±1	13±2

Из данных таблицы 16.6 следует, что продолжительность действия интраназально вводимой смеси, состоящей из кетамина и дексмететомидина, составляет 3 часа. Продолжительность действия интраназально вводимой смеси кетамина, дексмететомидина и нафтизина, составляет 6 часов, то есть в 2 раза дольше. *Патофизиологический* и фармакологический механизм действия заявляемой смеси заключается в следующем. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии у пациентов с коронавирусом развивается артериальная гипоксемия вследствие поражения легких, частичной блокады гемоглобина как переносчика кислорода, а также за счет психогенных факторов: развитие делирия как реакции на окружающих тяжелых больных, боязни чувства нехватки воздуха, боязни недостатка инсуффлированного кислорода, неадекватной оценки гипоксемии, измеряемой методом пульсоксиметрии. Вследствие указанных факторов у пациентов развивается дыхательный ацидоз, смещается влево кривая диссоциации гемоглобина, снижается степень насыщения гемоглобина кислородом, что регистрируется по

данным SpO<sub>2</sub>, развивается артериальная гипоксемия. Для устранения психогенного фактора пациентам требуется легкая седация, которая может создаваться интраназальным назначением седативных препаратов, что, в конечном итоге, уменьшит степень гипоксемии. Использование интраназально вводимой смеси кетамина, дексмететомидина и нафтизина позволяет снизить число пациентов, которым требуется проведение неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких (Таблица 16.7).

Таблица 16.7

Число пациентов, которым понадобилась вентиляция легких

Группы пациентов	Неинвазивная ИВЛ (пациенты)	%	Инвазивная ИВЛ (пациенты)	%	Без ИВЛ (пациенты)	%
1 (19 пациентов)	7	36	5	28	7	36
2 (17 пациентов)	2	12	2	12	13	76

Из данных, представленных в таблице 16.7, видно, что использование заявляемого способа седации больных с COVID-19 позволяет в 2,1 раза уменьшить количество пациентов с гипоксемией, которые не нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких.  
Формула изобретения

Способ седации больных с COVID-19 не находящихся на искусственной вентиляции легких, с наличием гипоксемии, определяемой методом пульсоксиметрии, ниже 85% на фоне инсуффляции кислорода 10-15 л/мин, путем интраназального введения лекарственной смеси, состоящей из кетамина (1,0 мл-50 мг) и дексмететомидина (1,0 мл-100 мкг), отличающийся тем, что для пролонгации действия указанных препаратов в смесь дополнительно добавляют раствор нафтизина (10,0 мл) и смесь вводят интраназально по 0,5 мл в каждый носовой вход с интервалом 6 часов, и при достижении насыщения кислородом выше 92% на фоне снижения инсуффляции кислорода менее 10 л/мин, или в случае отсутствия достижения целевых значений насыщения гемоглобина кислородом выше 92% и на фоне продолжающейся инсуффляции кислорода 10-15 л/мин в течение 12 часов лекарственную смесь отменяют и рассматривают другие способы снижения гипоксемии.



## **16.2. Динамика показателей работы гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной системы пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией на фоне проводимой интенсивной терапии**

Особый интерес представляет собой влияние вируса COVID-19 на нервную и эндокринную системы. Поскольку обе эти системы имеют четкую взаимосвязь, можно сделать вывод, что нарушения в одной из них неизбежно повлекут изменения и в другой. Одним из основных симптомов заболевания является anosmia – отсутствие обоняния. Исчезновение обоняния может быть результатом повреждения одной части мозга, называемой базальным ядром Мейнерта, затрагивает парасимпатическую нервную систему, имеются данные, что она также воздействует непосредственно на кортикотропную ось. В исследовании С. Steenblock et al. было выявлено, что вирус SARS-CoV экспрессирует аминокислотные последовательности подобные адренокортикотропному гормону (АКТГ). Когда хозяин продуцирует антитела против этих вирусных антигенов, антитела также связываются с АКТГ, тем самым ограничивая активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и секрецию кортикостероидов. По принципу обратной связи у заболевших наблюдается снижение уровня кортикотропного-рилизинг гормона (КРГ). Этим объясняется тот факт, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается надпочечниковая недостаточность, которую можно нивелировать путем увеличения синтеза КРГ. По данным литературы повысить выработку КРГ возможно с помощью интраназального введения кетамина в качестве препарата для седации пациентов с НКИ.

Данных о функции щитовидной железы или патологии щитовидной железы в COVID-19 крайне мало. Для оценки влияния НКИ на нейро-эндокринную систему необходимо, в первую очередь, исследовать гормональный фон пациентов, чему и посвящено данное исследование. Целью проводимого исследования, которое составляет основу для двух выполняемых диссертаций, является выявление влияния вируса SARS-CoV-2 на нейро-эндокринную систему пациентов с НКИ на фоне проводимой терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии, путем определения уровней гормонов гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной оси.

В представленном этапе исследования принимали участие 51 пациент с тяжелым течением COVID-19, находящихся в ОПИТ. COVID-19). Все пациенты получали лечение согласно рекомендациям МЗ РФ. Всем пациентам исследовали уровни гормонов ТТГ, Т3, Т4, АКТГ, кортизола, и пролактина.

В зависимости от степени тяжести и вида респираторной поддержки пациенты были разделены на 3 группы: Группа 1 - пациенты на ИВЛ (n=8), Группа 2 – пациенты на НИВЛ (n=27), Группа 3 - получали увлажненный O<sub>2</sub> через аппарат Боброва (n=16). При выявлении снижения уровней гормонов щитовидной железы, пациента проводилась заместительная терапия **Эутирокс** 50 мкг 1 раз/сутки утром. Заместительная терапия проводилась до достижения целевых уровней гормонов щитовидной железы. Исследование гормонов тиреоидной оси проводилось при поступлении в ОРИТ, при переводе из ОРИТ, через 10 дней заместительной терапии и через 21 день заместительной терапии.

Ещё одним этапом исследования было выявить динамику показателей **АКТГ** (для косвенной оценки синтеза КРГ) на фоне проведения **интраназальной аналгоседации** смесью 2,0 мл кетамина (100 мг) + 2,0 клофелина (5мг) + 5,0 мл нафтизина + 1,0 мл NaCl 0,9%. Высокое САД - среднее АД, характерно для этих пациентов, как компенсаторный механизм компенсации тканевой гипоксии высоким выбросом.

Более того, как только начинают коррегировать АД или оно снижается - тут же ухудшение. Наши терапевты запрещают коррегировать АД в ОРИТ. Только контроль ЧСС или коррекция криза. Формула: кетамина (50 мг — 1 мл), дексмететомидина (100 мкг-1 мл), нафтизина ( 1 мл) и раствора глюкозы ( 40% - 1 мл). Оценивали показатели витальных функций сразу после введения, через 5 минут, 30 минут, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов после введения. **Оценку уровня АКТГ проводили через 3 дня интраназальной аналгоседации.** Статистическая обработка не проводилась в пилотности исследования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенного исследования были получены следующие результаты (Рисунок 16.1):

В Группе 1 наблюдались **наиболее низкие уровни АКТГ (4,6) и Т3 (1,55 нмоль/л)**, в то время как уровень кортизола в данной группе был высоким (16,7 нмоль/л).

В группе 2 уровень АКТГ был выше (29,3), в то время, как уровень кортизола был ниже, чем в Группе 1 и составил 6,5 нмоль/л.

В группе 3 наблюдался **наиболее высокий уровень АКТГ (54)**, однако **уровень кортизола был наиболее высок и составил 16,8 нмоль/л.** Также, было выявлено, что *во всех трех группах наблюдались низкие уровни Т3* и одинаково высокие уровни пролактина.

То есть, *если диагностируются условия для самостоятельного дыхания (без протекции) с коррекцией увлажненным кислородом,*



Рисунок 16.1. Уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с НКИ в зависимости от степени тяжести пациентов в ОРИТ

При исследовании гормонов тиреоидной оси было выявлено, что при поступлении в ОРИТ уровень гормонов Т3, Т4 и ТТГ был следующим (Рис.16.2): Т3=3,85±1,2 пмоль/л (Норма – 3,5-6,5 пмоль/л); Т4=17,5±0,8 пмоль/л (Норма – 10,0-23,2 пмоль/л); ТТГ=1,15±0,6 мкМЕ/мл (Норма - 0,23–3,4 мкМЕ/мл). При переводе из ОРИТ фиксировались следующие показатели: Т3=0,87±0,5 пмоль/л; Т4=21,54±1,1 пмоль/л; ТТГ=1,43±0,5 мкМЕ/мл. Через 10 дней заместительной терапии уровень Т3 составил 3,2±1,4 пмоль/л, Т4 – 18,2±0,6 пмоль/л, ТТГ-1,6±0,4 мкМЕ/мл. Лишь кк 21 суткам заместительной терапии уровень Т3 нормализовался и составил 5,89±0,8 пмоль/л, Т4 – 11,6±0,5 пмоль/л, а уровень ТТГ снизился до 0,6±0,4 мкМЕ/мл.

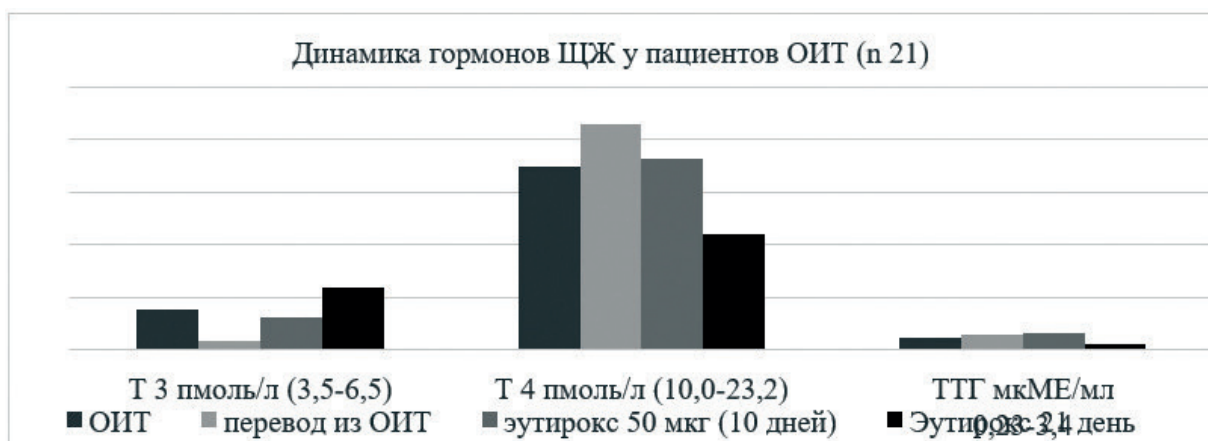


Рисунок 16.2 Динамика гормонов щитовидной железы у пациентов ОРИТ с НКИ

Таблица 16.8

Средние значения показателей витальных функций на фоне интраназального введения раствора кетамина, клонидина, нафтизина и NaCl 0,9%

	0 мин	5 мин	30 мин	1 час	2 часа	3 часа	4 часа	5 часов	6 часов
Сатурация	82,93±5,54	84±5,42	88,2±5,09	88,07±4,27	87,4±4,14	87,27±4,46	87,07±5,42	85,67±4,62	83,47±4,41
ЧДД	24±1,81	22,4±1,3	20,4±1,80	21±2,1	21,2±2,04	21,33±2,13	21,47±1,96	21,4±1,88	22,27±1,83
САД	100,6±5,13	101,2±6,3	102,4±6,31	103,8±7,05	105,2±6,42	105,8±6,26	102,8±1,3	102,8±6,46	100,8±6,53
ЧСС	74,07±8,71	76,07±7,5	76,33±5,92	76,73±5,99	77,33±7,01	78,8±6,6	78,33±5,94	78±5,32	77,3±3,27

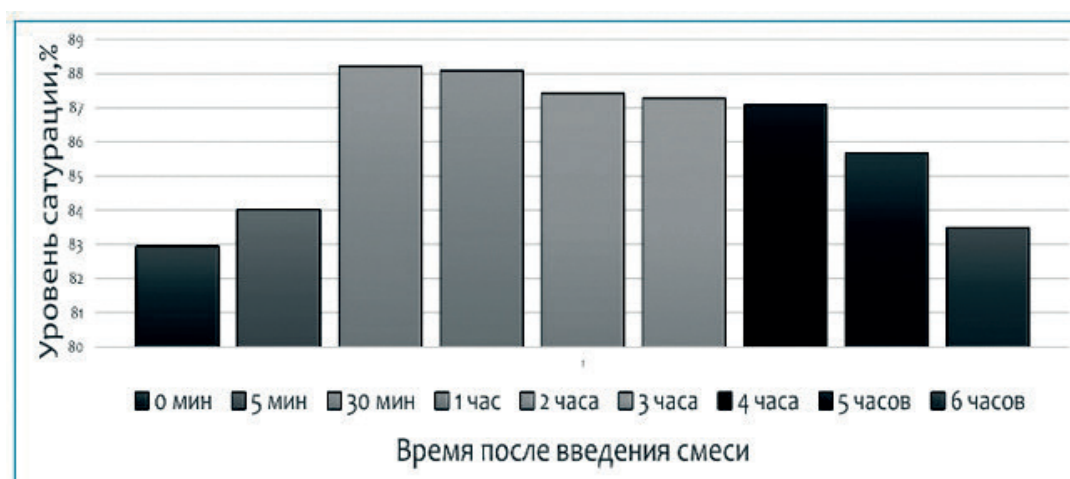


Рисунок 16.3 Динамика показателей сатурации у пациентов с COVID-19

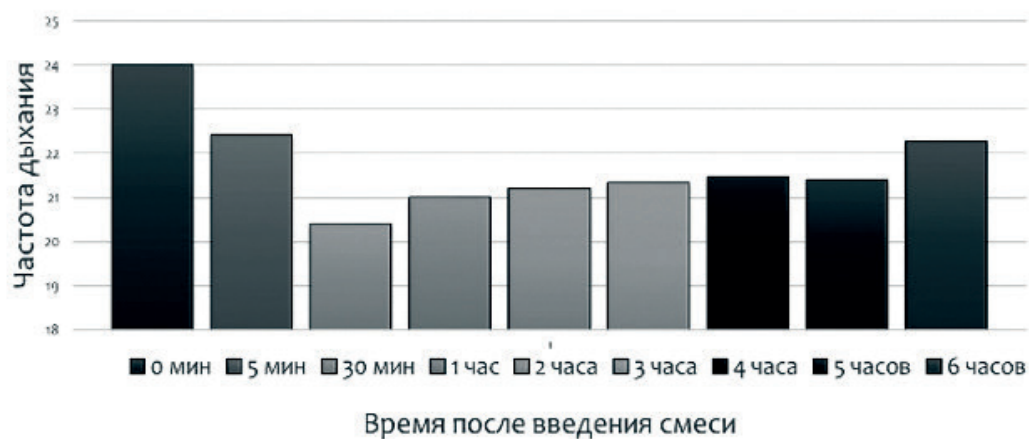


Рисунок 16.4 Динамика показателей ЧДД у пациентов с COVID-19



Рисунок 16.5 Динамика показателей САД у пациентов с COVID-19

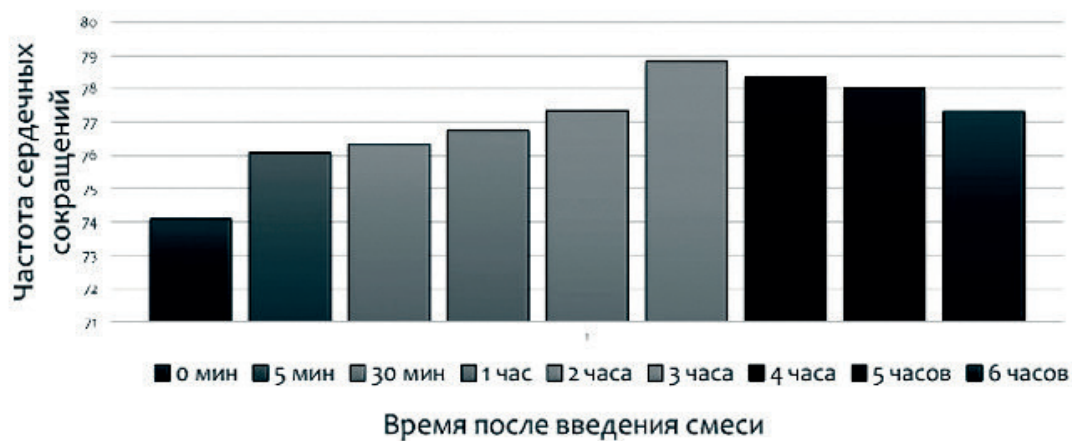


Рисунок 16.6 Динамика показателей ЧСС у пациентов с COVID-19

Как видно по результатам исследования, уровень Т3 при поступлении в ОРИТ был в пределах нормы, но затем снизился к моменту перевода пациентов из ОРИТ. На фоне заместительной терапии наблюдалась постепенная нормализация уровня Т3, однако норма была достигнута только спустя 21 день заместительной терапии Эутироксом 50 мкг 1раз/сутки. При анализе динамики показателей Т4 необходимо отметить, что на протяжении всего периода исследования уровень гормона был в пределах нормы, с пиком к моменту перевода из ОРИТ и постепенным снижением в процессе заместительной терапии. Уровень ТТГ постепенно увеличивался с момента поступления в ОРИТ, к моменту перевода из ОРИТ и на протяжении 10 дней заместительной терапии. Однако, уровень ТТГ заметно снизился к 21 дню заместительной терапии, что говорит о «насыщении» организма тироксином, и снижением ТТГ по принципу обратной связи. Выявленное снижение уровней гормонов щитовидной железы у пациентов с тяжелой формой COVID-19 при поступлении в ОРИТ с последующим его снижением к моменту перевода из ОРИТ может

---

свидетельствовать о развитии эутиреоидного синдрома у пациентов. Комбинация низкого уровня Т3 в сыворотке и ТТГ в пределах нормы в контексте болезни называется синдромом не тиреоидного заболевания (NTIS). В исследованиях других авторов было выявлено, что NTIS был зарегистрирован у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, включая инфекционные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, рак, ожоги и травмы. Следовательно, шкала снижения концентрации гормона щитовидной железы в плазме обычно отражает тяжесть заболевания и, как следствие, связана с прогнозом. При проведении интраназальной аналгоседации кетамин+клонидин+нафтизин+NaCl 0,9% и оценки витальных функций было выявлено, что введение данной смеси вызывает повышение среднего артериального давления (АД), увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение частоты дыхательных движений (ЧДД), а также вызывает увеличение сатурации (см. таблицу 16.8).

В результате исследования было выявлено, что максимальный уровень сатурации (Рис.16.3) и минимальный уровень ЧДД (Рис.16.4) наблюдались через 30 минут введения смеси интраназально. Уровень САД постепенно повышался (Рис.16.5), достигнув максимального значения через 3 часа после введения. ЧСС достигло максимальных значений лишь к 3 часам после введения смеси интраназально (Рис.16.6).

**При исследовании влияния интраназальной смеси для аналгоседации на синтез АКТГ, было выявлено, что через 3 суток от начала исследования уровень АКТГ (а следовательно, и синтез КРГ) повышался в среднем на 20%.**

Интраназальное введение кетамина не ново и используется с 70-х годов для премедикации у детей и обезболивания при травмах. Интраназальное введение для  $\alpha$ -2 адреномиметиков (декмедетомидин, клонидин) также является известной методикой седации пациентов в ОИТ. Исследуемая нами аналгоседация, как дополнение стандартного лечения НКИ оказывает влияние на работу гипоталамо-гипофизарной системы, способствует повышению синтеза КРГ и АКТГ, что позволяет организму пациента бороться с надпочечниковой недостаточностью, в то же время, положительно влияя на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, что в конечном итоге влияет на исход заболевания.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Новая коронавирусная инфекция поражает не только респираторную, но и многие другие системы организма. В проведенном исследовании четко прослеживается влияние НКИ на нервную и эндокринную систему, затрагивая гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Выявленные изменения указывают на активацию стресс-систем организма, что в свою

---

очередь приводит к развитию вторичной тиреоидной и надпочечниковой недостаточности. Причем, степень нейроэндокринных нарушений прямо пропорциональна тяжести состояния пациентов. С тиреоидной недостаточностью позволяет бороться проводимая заместительная терапия, в то время как надпочечниковую недостаточность возможно коррегировать с помощью интраназальной аналгоседации с применением кетамина и  $\alpha$ -адреномиметиков. Однако данный вопрос остается не до конца изученным и для более четких выводов необходимы дальнейшие исследования.

### 16.3. Пандемия SARS-CoV-2

Новая коронавирусная инфекция (НКИ - COVID-19), вызванная коронавирусом 2 типа (SARS-CoV-2), затронула более 2,3 миллиона человек, унеся более 160000 жизней в более чем 200 странах мира. Хотя COVID-19 может протекать бессимптомно, первичное проявление у пациентов с симптомами проявляется в виде вирусной пневмонии, иногда осложняющейся острым респираторным дистресс-синдромом и / или сепсисом. Кроме того, для COVID-19 характерны миокардит и острое повреждение почек. Напротив, эндокринологические проявления у пациентов с COVID-19 пока не заинтересовали исследователей. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбозами, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его

---

S-протеин, необходимый для проникновения SARS CoV 2 в клетку. В соответствии с современными представлениями АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса и гипофиза), а также эндотелия и макрофагов. Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (АТ2) легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. Однако его морфологические особенности изучены недостаточно. Есть данные о специфическом поражении сосудов (эндотелия), а также миокарда, почек и других органов. Изменения иммунокомпетентных органов изучены недостаточно, обсуждается возможность специфического поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении), синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитозного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов (как одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)).

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо АПФ2.

Многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов.

Патогенез COVID-19 предусматривает проникновение SARS-CoV-2 через дыхательную систему и «застревание» в паренхиме легких. После этого он использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) в качестве рецептора для проникновения в пневмоциты хозяина. Кроме того, вирусная рибонуклеиновая кислота (РНК) также была обнаружена в плазме или сыворотке пациентов с COVID-19, что свидетельствует о виремии. Это означает, что помимо пневмоцитов, вирус свободно взаимодействует с ACE2, экспрессируемым в других тканях. Фактически, ряд эндокринных органов действительно экспрессируют ACE2, а именно поджелудочная железа, щитовидная железа, яички, яичники, надпочечники и гипофиз. Несмотря на то, что можно было ожидать эндокринных последствий из-



за взаимодействия SARS-CoV-2 с ACE2, экспрессируемым в этих органах, клинических / доклинических данных пока нет. Таким образом, диагностика и лечение НКИ является, в большей степени, посиндромным, а существующие научные воззрения описывают, трактуют и объясняют синдромы, но не причины их возникновения. То есть, непонятно почему при термине «пандемия» - заболевает с клиническими синдромами от 10 до 20%, почему проявление этих синдромов разнится даже в одной семье и как дальше будет происходить реакция на вакцинацию. Основываясь на наблюдениях, постарались изучить возможные эффекты COVID-19 на эндокринную систему и связать их с клиническими «не состыковками».

#### **16.4. Сепсис, гипериммунное состояние или неадекватная реакция (почему?)**

Основная патогенетическая гипотеза, вероятно, вытекающая из ранних клинико-терапевтических наблюдений, предполагала, что тяжелая форма COVID-19 может представлять собой своего рода гипериммунное расстройство, в частности к вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (sHLH) и синдрому активации макрофагов (MAS). С этой точки зрения, цитокиновый шторм, связанный с COVID-19, с повышенными уровнями в плазме IL-6, IL-1 и TNF- $\alpha$ , а также ферритина и других воспалительных биомаркеров, рассматривается как типичный признак sHLH / MAS, но другая «ключевая особенность» COVID-19 - прогрессирующая лимфопения с истощением Т-клеток - в значительной степени игнорируется. Следует отметить, что как CD4 +, так и CD8 + Т-лимфоциты были значительно уменьшены в тяжелых случаях (медиана 177,5 и 89,0  $\times 10^6$  / л соответственно) по сравнению с умеренными (медиана 381,5 и 254,0  $\times 10^6$  / л соответственно). Таким образом предполагая, что Т-клеточная лимфопения может представлять собой потенциальный прогностический маркер, который следует включать в мониторинг пациентов с COVID-19. Частота IFN- $\gamma$ -продуцирующих CD4 + Т-клеток (т. е. Цитотоксическая подгруппа Th1) имела тенденцию быть ниже при тяжелом, чем при умеренном заболевании (в среднем 14,1% против 22,8%, соответственно), что, возможно, указывает на прогрессирующий перекос баланса Th1 / Th2 в сторону толерогенного ответа. Кроме того, в тяжелых случаях было обнаружено снижение процентного содержания как Th-клеток памяти, так и регуляторных Т-клеток.

Тем не менее, у пациентов с тяжелыми системными гипервоспалительными заболеваниями, вызванными другими

---

вирусными инфекциями, гемофагоцитарный синдром можно ожидать как редкое, но опасное для жизни событие, и действительно, sHLH, как было установлено, встречается в 4,3% случаев сепсиса. Следовательно, у пациентов с COVID-19, у которых наблюдается массивное гипервоспаление, клинический диагноз sHLH/ MAS может быть подходящим и заслуживает дальнейшего исследования на гистологическом уровне. Совсем недавно клинический синдром COVID-19 и связанный с ним иммунопатогенез сравнивали с сепсисом, напоминая о необходимости воздействовать на лежащее в основе и общее нарушение защитного Т-клеточного иммунитета, одновременно подавляя возникающий цитокиновый шторм.

Фактически, тяжелая форма COVID-19 возникла как своеобразная клиничко-патологическая сущность - но плохо изученная с механистической точки зрения - которая, однако, по определению может представлять собой новую форму вирусного сепсиса, характеризующуюся а) дефицитом Т-клеток с ранней и прогрессирующей лимфопенией; (b) системным гипервоспалением с особым течением во времени, часто усиливающимся на поздней стадии, когда в конечном итоге может развиться коагулопатия и фатальное повреждение органов; и (c) Коагулопатией, связанная с COVID-19, демонстрирующей некоторые уникальные клинические и лабораторные данные, по сравнению с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или коагулопатией, вызванной сепсисом.

Таким образом, кажется вероятным, что во время инфекции SARS-CoV-2, особенно у пожилых пациентов и реже у молодых людей, что-то может пойти не так на тонком стыке между эффективным клиренсом вируса и толерантностью к Т-клеткам. Действительно, COVID-19 может характеризоваться различными клиническими картинами, начиная от почти бессимптомных / легких инфекций у детей и молодых людей до летального «сепсисоподобного» заболевания с SARS, особенно в пожилом возрасте.

Как правило, у молодых людей и даже в большей степени у детей, Т-клеточный иммунитет, как известно, более выражен и активен, особенно с точки зрения количества лимфоцитов и адекватного противовирусного ответа, в то время как у пожилых людей обычно наблюдается хорошо описанное снижение функций Т-клеток. Также недавно была высказана гипотеза о предрасположенности к инфекции SARS-CoV-2, связанной с различными функциями и пропорциями CD27 В-клеток памяти на протяжении всей жизни. С этой точки зрения (Рисунок 16.7), параллельно с целевыми иммуносупрессивными стратегиями, эффективное устранение нарушения Т-лимфоцитов должно позволить улучшить клиренс вируса

и способствовать лучшему контролю заболевания с более быстрым разрешением, что, вероятно, больше похоже на то, что естественным образом происходит у детей, инфицированных SARS-CoV-2. Таким образом, SARS-CoV-2 возник как новый патоген, часто вызывающий сепсисоподобные проявления у хозяина. Действительно, на основании фактических данных, показывающих гипервоспаление,

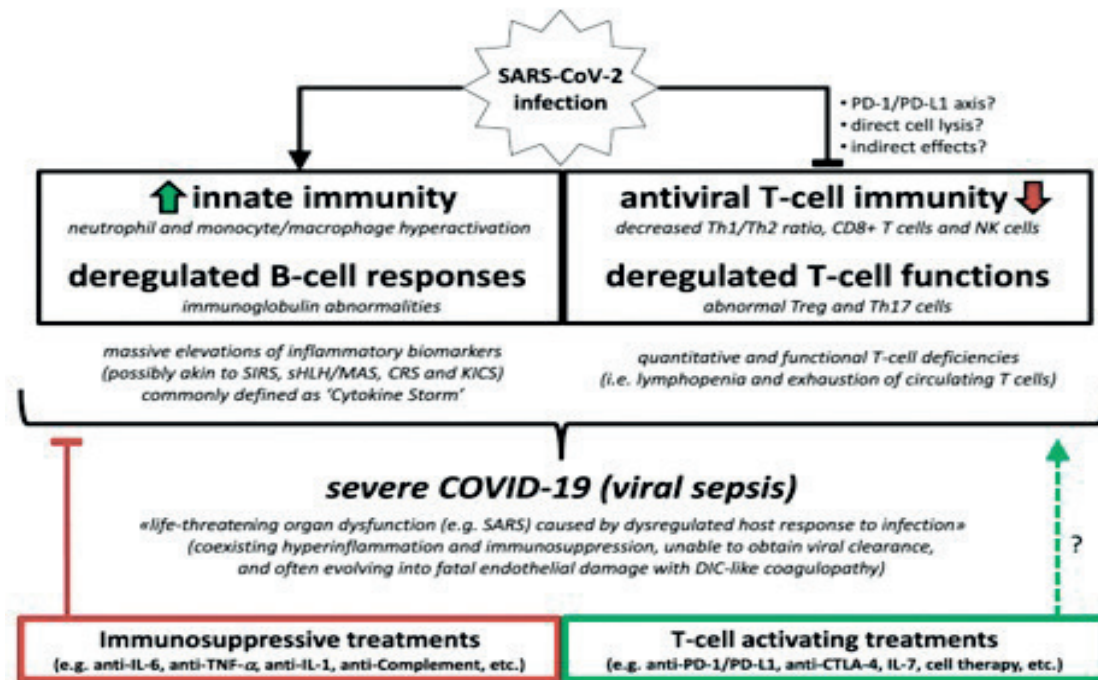


Рис.16.7 Рабочая модель иммунопатогенеза COVID-19 и связанных с ним иммуномодулирующих препаратов. Акронимы: SARS-CoV-2 тяжелый острый респираторный синдром-коронавирус-2, тяжелый острый респираторный синдром SARS, синдром тяжелого воспалительного ответа SIRS, sHLH вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов MAS, синдром высвобождения цитокинов CRS, воспалительный процесс, связанный с герпесвирусом KICS саркома Капоши цитокиновый синдром, COVID-19, коронавирусная болезнь-19, ДВС-диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

а также дефицит Т-клеток и нарушения свертывания крови, связанные с опасной для жизни дисфункцией органов, тяжелая форма COVID-19 может хорошо соответствовать клиническому диагнозу вирусного сепсиса, а не просто гипервоспалительному процессу. Таким образом, рассматривая COVID-19, как сепсис имеет смысл рассмотреть особенности септического ответа.

### **16.5. АКТГ, кортизол и центральная активированная гипоталамо–гипофизарно–адренокортикальная ось при сепсисе и сепсисоподобных состояниях.**

Пациенты, страдающие критическими заболеваниями, которые могут быть вызваны сепсисом, как правило, имеют высокие концентрации в плазме общего и свободного кортизола. Повышенная системная доступность кортизола при критических заболеваниях имеет решающее значение для выживания, поскольку он играет ключевую роль в обеспечении необходимых энергетических субстратов и регуляции иммунных и гемодинамических реакций, необходимых для восстановления гомеостаза. Долгое время считалось, что гиперкортизолизм при критических состояниях вызывается исключительно центральной активированной гипоталамо–гипофизарно–адренокортикальной осью. Эта центрально активированная ось НРА подразумевает активированную экспрессию гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH) и вазопрессина (AVP), которые, в свою очередь, стимулируют выработку гипофизом большого полипептидного гормона-предшественника 31 КДА-пропиомеланокортина (POMC). Вновь синтезированные белки POMC преимущественно сортируются в плотных секреторных гранулах ядра внутри кортикотропных клеток и впоследствии расщепляются на адренокортикотропный гормон (АКТГ) пропротеин-конвертазой 1 (PC1/3). В последствии АКТГ высвобождается в системный кровоток и быстро активирует кору надпочечников для синтеза и высвобождения кортизола. Однако гиперкортицизм при критических состояниях не сопровождается повышением уровня АКТГ в плазме. Это явление получило название «диссоциации АКТГ–кортизола». В течение последнего десятилетия было показано, что повышение системной доступности кортизола при критических заболеваниях в значительной степени объясняется подавлением связывающих кортизол белков, увеличением свободной фракции кортизола в кровотоке, а также подавлением распада кортизола в печени и почках. Является ли низкий уровень АКТГ плазмы следствием глюкокортикоид-рецепторного опосредованного ингибирования обратной связи, оказываемого высоким циркулирующим кортизолом, управляемым через эти периферические механизмы, остается дискуссионным. Кроме того, сайт такого ингибирования обратной связи (гипоталамус, гипофиз или оба), если он присутствует, и пораженные пути остаются не вполне понятными. Эти данные указывают на возможность централизованного подавления функции коры надпочечников, когда критическая болезнь затягивается. Однако тот факт, что АКТГ не полностью подавляется, в то время

как циркулирующий свободный кортизол существенно повышен, свидетельствует о продолжающейся центральной стимуляции. Действительно, в то время как АКТГ был низким, уровень выработки кортизола, был обнаружен в два раза выше по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Следовательно, адренокортикальная стимуляция, не вызванная АКТГ, может способствовать стероидогенезу у этих пациентов, в то время как повышенный свободный кортизол может оказывать центральное обратное ингибирование.

«Сепсис», действительно немедленно и непрерывно активирует гипоталамус для выработки через CRH и AVP АКТГ-индуцированного гиперкортизолизма, но как только свободный кортизол повышен, ингибирование обратной связи на уровне гипофиза препятствует нормальной обработке РОМС в АКТГ, объясняя типичную диссоциацию АКТГ–кортизола. В этом созвездии необработанный РОМС может выщелачиваться из гипофиза в системный кровоток, что теоретически может стимулировать кору надпочечников.

Два исследования у пациентов с сепсисом, показали, что перед лицом известной диссоциации АКТГ–кортизола, концентрация предшественника АКТГ в плазме крови – РОМС, была существенно повышена от острой до длительной фазы критического заболевания, вызванного сепсисом. Было обнаружено, что сепсис резко, хотя и временно, увеличивает гипоталамическую экспрессию CRH и AVP, а затем усиливает экспрессию рецепторов CRH и AVP на уровне гипофиза. Кроме того, от острого до затяжного сепсиса экспрессия гена РОМС гипофиза была повышена. Напротив, маркеры переработки РОМС в АКТГ и секреции АКТГ, которые, как известно, отрицательно регулируются связыванием лигандов глюкокортикоидных рецепторов, были подавлены во все моменты времени, что объясняет низкий уровень АКТГ и высокий уровень РОМС в плазме. Хотя структура коры надпочечников была поражена, маркеры стероидогенной активности коры надпочечников были повышены. Возможность того, что последнее обусловлено высоким уровнем циркулирующего РОМС, требует дальнейшего изучения.

Все эти данные могли бы указывать на централизованно активированную продукцию кортизола, если бы уровень АКТГ в гипофизе не был низким, а уровень циркуляции никогда не повышался. Сохраненная экспрессия РОМС в гипофизе, совпадающая со сниженным гипофизарным АКТГ и нормальным или низким уровнем циркулирующего АКТГ, свидетельствует о нарушении гипофизарной переработки РОМС в АКТГ и секреции его в системный кровоток. Результаты этих исследований совместимы с индуцированным

---

глюкокортикоидным рецептором лигандсвязывающим ингибированием гипофизарной переработки РОМС в АКГГ и с сохраненной CRH/AVP-управляемой экспрессией РОМС, что приводит к повышению циркулирующих уровней РОМС при сепсисе. Вопрос о том, имеется ли при НКИ высокий уровень циркулирующего РОМС и как меняется адренкортикальная стероидогенная активность, требует дальнейшего изучения. Не зная причин нарушения адаптации, уровня (центральный и/или периферический) и степени этих нарушений у пациентов с НКИ, интенсивная терапия будет оставаться посиндромной со значительной летальностью.

### **16.5. Почему при НКИ – от гиперергии до цитокинового шока?**

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). Это известно уже на протяжении нескольких лет, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА) 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 «воспалительных цитокинов», фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), вызывают стимуляцию к оживлению НРА оси, по одному, или в сочетании друг с другом. Это обусловлено стимулированием гипоталамической секреции CRH и AVP путем прямого воздействия на гипофизарный и надпочечниковый уровни. IL-6, главный эндокринный цитокин, вызывает большое повышение АСТН и кортизола, значительно выше того, что наблюдается с максимально стимулирующими дозами CRH, предполагая, что AVP и другие средства, усиливающие секрецию, так же стимулируются этим цитокином. Глюкокортикоиды и ингибиторы синтеза простаноидов подавляют стимулирующее влияние цитокинов на НРА ось.

Таким образом, не исключено, что ингибция лимфоцитов/лейкоцитов, выраженное иммунодефицитное состояние – являются проявлением нарушенной стрессовой реакции организма! Г.Селье [SelyeH., 1936] впервые обнаружил и описал изменения

системы крови, характерные для **стресс-реакции: эозинопению, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопению в периферической крови и инволюцию тимико-лимфатического аппарата**, которые регистрировались через 6—48 ч от начала повреждающего воздействия. **Ничего не напоминает из «Временных методических рекомендаций...» из раздела особенностей диагностики НКИ?** Наиболее характерными изменениями при однократном и многократном стрессорном воздействии в стадии мобилизации общего адаптационного синдрома (по Селье) являются: **в периферической крови — значительный нейтрофилез, лимфопения и эозинопения; в костном мозге — лимфоидный пик и уменьшение содержания зрелых гранулоцитов; в лимфоидных органах — уменьшение количества (истощение) клеток.** Уменьшение содержания зрелых гранулоцитов в костном мозге и клеток в лимфоидных органах обусловлено быстрым выходом этих клеток в периферическую кровь, т.е. стрессорной мобилизацией костномозгового резерва гранулоцитов и резерва лимфоидных клеток селезенки и тимуса, что главным образом и обеспечивает наблюдаемое при стрессе пополнение клеточного состава периферической крови и в том числе периферический нейтрофилез. Позже в стадии резистентности развивается гиперплазия костномозгового кроветворения: число бластных форм гранулоцитарного ряда в костном мозге увеличивается, т.е. компенсаторно стимулируется гранулоцитопоз. При продолжении стрессорного воздействия наступает стадия истощения.

**Анализ возможных механизмов реакции системы крови на стрессорное воздействие показывает, что важную роль в этой реакции играет активация адренергического и гипоталамо-гипофизарно-кортико-адреналового звеньев стресс-системы. Показано, что лимфоидные органы и лимфатические узлы имеют плотную симпатическую иннервацию.**

Показано, что нейтрофилез в периферической крови, убыль числа зрелых гранулоцитов и увеличение уровня лимфоидных клеток в костном мозге стимулируются катехоламинами и не зависят от гормонов коры надпочечников. При этом увеличение содержания лимфоцитов в костном мозге (лимфоидный пик) регулируется через  $\beta$ -адренорецепторы. **Уменьшение содержания лимфоидных клеток в тимусе при стрессе вплоть до опустошения связывают главным образом с увеличением секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-кортико-адреналовой системы.** В частности, показано, что при адреналэктомии или гипокортицизме стресс не вызывает «выброса» тимоцитов; установлено также, что сами Т-клетки обладают высокой чувствительностью

---

**к глюкокортикоидам.** Предполагается, что данная функция тимуса связана с восполнением пула Т-клеток, израсходованных в начале стресс-реакции. Однако при дефектах функционирования селезенки или при ее отсутствии тимус может «ускорить» свою помощь и становится источником лимфоцитов уже в первые часы действия стрессора.

Характерная для **стресс-реакции лимфопения**, возникающая вопреки большому «выбросу» в периферическую кровь лимфоцитов из лимфоидных органов, связана главным образом с **усиленной миграцией лимфоидных клеток из периферической крови.** Поэтому **мобилизация системы крови при стрессорных воздействиях выполняет комплексную адаптивную функцию.**

Таким образом, изменение системы крови при однократном стрессорном воздействии, позволяет заключить, что **стресс вызывает срочную мобилизацию всех компонентов системы крови для реализации адаптивной реакции организма на стресс и прежде всего для активации иммунной системы.**

При **хроническом действии** стрессоров мобилизация системы крови и последующая нормализация сменяются угнетением, что играет ключевую роль в развитии **стрессорной иммуносупрессии и стрессорной иммунопатологии.**

## 16.6. Нейроиммуномодуляция

Иммунная система как система «быстрого реагирования» на чужеродные воздействия тесно связана со стресс-системой и стресс-лимитирующими системами. 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. 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 и стресс-лимитирующих систем. В соответствии с этим, стресс-реакция, возникающая в ответ на различные стрессоры, несомненно, включает в себя изменения иммунологической реактивности организма.

В соответствии с современными представлениями именно относящиеся к цитокинам интерлейкины — IL-1, IL-2, и IL-6 и фактор некроза опухоли (tumornecrosisfactor — TNF) играют ключевую роль во



взаимосвязи между иммунной системой и центральным звеном стресс-системы. Именно они, образуясь в ответ на антиген, активируют при иммунных реакциях гипоталамус и ось гипоталамус - гипофиз - надпочечники, включая активацию секреции гипоталамических КРГ и аргинин-вазопрессина, гипофизарного АКТГ и глюкокортикоидов. Таким образом, интерлейкины являются сигналом нарушения антигенного гомеостаза, который «включает» стресс-систему. При гиперпродукции глюкокортикоиды подавляют, с одной стороны, стимуляторный эффект цитокинов на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, а с другой — активность иммунокомпетентных клеток и иммунную/воспалительную реакцию. Таким образом реализуется сложный механизм саморегуляции активности иммунной системы. Изучение этого вопроса позволяет уточнить: каким пациентам с НКИ показано лечение антицитокиновыми препаратами и, возможно, объяснить причины неудач терапии.

### **16.7. COVID-19 и эндокринная поджелудочная железа**

ACE2 экспрессируется в поджелудочной железе, причем уровни мРНК в поджелудочной железе выше, чем в легких. Выраженная экспрессия наблюдается на экзокринной части поджелудочной железы, а также на островках. Внешнесекреторное повреждение поджелудочной железы проявляется повышенным уровнем сывороточной амилазы и / или липазы у 1-2% и 17% пациентов с нетяжелым и тяжелым COVID-19 соответственно. Таким образом, хотя коронавирус не входит в список вирусов, участвующих в этиопатогенезе сахарного диабета 1 типа (СД1), SARS-CoV (и, возможно, SARS-CoV-2) может быть потенциальным триггером окружающей среды для развития СД. Помимо прямого повреждения  $\beta$ -клеток, могут быть замешаны изменения аутоантигенов и последующее иммуноопосредованное разрушение  $\beta$ -клеток. Кроме того, инфицирование окружающей экзокринной части поджелудочной железы SARS-CoV и SARS-CoV-2 может вызвать гибель случайных  $\beta$ -клеток за счет высвобождения медиаторов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$ . Системная провоспалительная среда, о чем свидетельствуют высокие количества интерлейкина-1 $\beta$ , хемоаттрактантного белка моноцитов-1 (MCP-1) и индуцибельного белка-10 даже у пациентов с легкой формой COVID-19, может играть дополнительную роль в усилении процесса.

COVID-19 также может привести к ухудшению инсулинорезистентности у пациентов с ранее существовавшим сахарным диабетом 2 типа (СД2). Помимо индукции множества цитокинов, SARS-CoV

---

увеличивает сывороточные уровни фетуина А, гликопротеина, который связан с нарушением чувствительности к инсулину. Лопинавир – ритонавир, использовавшийся на первых этапах для лечения COVID-19, может привести к липодистрофии и последующей инсулинорезистентности. Более того, COVID-19 часто связан с гипокалиемией; это связывают с подавлением легочного ACE2, уменьшением деградации ангиотензин-II и последующим повышением секреции альдостерона. Гипокалиемия, в свою очередь, может ухудшить контроль глюкозы у пациентов с уже существующим СД1 и СД2. Наличие сахарного диабета у пациентов с COVID-19 связано с тяжелым заболеванием, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и повышенной смертностью. Возможные объяснения включают нарушение врожденного иммунитета и снижение уровня ACE2 у людей с сахарным диабетом. Кроме того, уровни в сыворотке крови биомаркеров, связанных с воспалением (интерлейкин-6, ферритин сыворотки, С-реактивный белок) и параметра свертывания (D-димер) выше у пациентов с COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом по сравнению с пациентами без него, что позволяет предположить, что люди с диабетом более подвержены цитокиновому шторму, что в конечном итоге приводит к ОРДС и быстрому ухудшению состояния. Доступные до сих пор исследования не делают различий между СД1 и СД2, и вполне вероятно, что риски, связанные с COVID-19, справедливы для обеих форм болезни. Некоторые антидиабетические препараты, такие как пиоглитазон (через активацию  $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) и лираглутид (через активацию рецептора глюкагоноподобного пептида 1), как было показано, повышают регуляцию ACE2. Также было обнаружено, что ожирение связано с тяжелым заболеванием COVID-19. Жировая ткань экспрессирует ACE2; с более высоким содержанием жировой ткани будет больше общая экспрессия ACE2, которая будет действовать как рецепторы для SARS-CoV-2. Как и при сахарном диабете, пациенты с ожирением имеют более высокую концентрацию нескольких провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$ , IL-6 и MCP-1, продуцируемых висцеральной и подкожной жировой тканью. Это может объяснять предрасположенность пациентов с ожирением к усиленному цитокиновому ответу в присутствии SARS-CoV-2. Кроме того, ожирение связано с субклиническим гипотиреозом и функциональным гипогонадизмом, который, по крайней мере частично, опосредуется цитокинами.

## 16.8. COVID-19 и надпочечники

Одна из основных иммуноинвазивных стратегий, используемых SARS-CoV, как и вируса гриппа, заключается в подавлении стрессовой реакции кортизола у хозяина. Была предложена очень интересная гипотеза об экспрессии определенных аминокислотных последовательностей SARS-CoV, которые являются молекулярными имитаторами адренокортикотропного гормона хозяина (АКТГ). Эта форма молекулярной мимикрии действительно может замедлить вызванное стрессом повышение уровня кортизола, поскольку антитела, вырабатываемые против вирусных частиц, непреднамеренно разрушают циркулирующий АКТГ. Тот факт, что большинство белков SARS-CoV-2 очень гомологичны (95–100%) белкам исходного SARS-CoV, заставляет нас задаться вопросом, может ли SARS-CoV-2 использовать ту же стратегию молекулярной мимикрии. Следовательно, пациенты с тяжелой формой COVID-19 могут быть более склонны к развитию критической кортикостероидной недостаточности, связанной с заболеванием. Однако данных о динамике кортизола у пациентов с COVID-19 пока нет. Тем не менее, клиницисты должны быть бдительны в отношении возможности лежащего в основе относительного дефицита кортизола у пациентов с COVID-19. Примечательно, что неизбирательное использование краткосрочных высоких доз глюкокортикоидов во время вспышки атипичной пневмонии было поставлено под сомнение и не было признано универсальным. Одно недавнее исследование показало, что лечение кортикостероидами не связано со временем выведения вируса, продолжительностью пребывания в больнице или продолжительностью симптомов. Тем не менее, пациенты с первичной надпочечниковой недостаточностью (PAI) подвержены высокому риску инфекций нижних дыхательных путей и, следовательно, должны принимать дополнительные меры предосторожности в условиях продолжающейся пандемии. Они должны знать правила больничного листа и самостоятельно увеличивать дозу кортикостероидов при подозрении на COVID-19, чтобы избежать надвигающегося криза надпочечников. Пациентам с PAI, у которых развивается COVID-19, может потребоваться парентеральная глюкокортикоидная поддержка. У таких пациентов следует строго контролировать уровень калия в сыворотке крови, поскольку у пациентов с COVID-19 сообщалось о гипокалиемии.

## 16.9. COVID-19 и гипоталамус – гипофиз

Неврологические проявления действительно возникают у пациентов с COVID-19 и включают, среди прочего, гипосмию. Экспрессия ACE2 поддерживающими обонятельными эпителиальными клетками может объяснить большую часть этих обонятельных симптомов. Портал проникновения вируса в центральную нервную систему (ЦНС) остается неясным и может происходить гематогенным путем или непосредственно через решетчатую пластину. Ткани гипоталамуса и гипофиза действительно экспрессируют ACE2 и теоретически могут быть вирусными мишенями. Фактически, при аутопсии в гипоталамусе были выявлены отек и дегенерация нейронов наряду с идентификацией генома SARS. Биохимические доказательства вовлечения гипоталамо-гипофиза в атипичную пневмонию впервые были представлены Leow et al. в 2005 году. Шестьдесят один человек, переживший SARS, был обследован через 3 месяца после выздоровления, а затем периодически. У 40% пациентов были признаки центрального гипокортизолизма, большинство из которых (62,5%) исчезли в течение года. Примечательно, 87,5% пациентов с центральным гипокортизолизмом испытали усталость и / или постуральное головокружение во время первоначального набора. У небольшого процента пациентов (5%) также был центральный гипотиреоз. Авторы предположили возможность обратимого гипофизита или прямого повреждения гипоталамуса, которое могло привести к состоянию гипоталамо-гипофизарной дисфункции. В настоящее время у нас нет таких данных в отношении пациентов с COVID-19; однако, учитывая высокую частоту неврологических симптомов, можно предположить, что SARS-CoV-2 может влиять также на гипоталамус-гипофиз, напрямую или через иммуноопосредованный гипофизит. Соответственно, у врачей должен быть низкий порог подозрения на центральный гипокортизолизм у переживших COVID-19, особенно у тех, кто жалуется на необъяснимую усталость, утомление, недомогание, ортостатическое головокружение, анорексию и апатию. Пациенты с гипофизарно-гипоталамическими расстройствами часто страдают несхарным диабетом (DI); COVID-19 у пациентов с DI может приводить к незаметной потере воды из-за лихорадки и тахипноэ, что в конечном итоге приводит к гипернатриемии. Следовательно, пациенту и лечащему врачу следует проявлять осторожность в этом отношении.

## 16.10. COVID-19 и щитовидная железа

Данных о поражении щитовидной железы коронавирусом крайне мало. Исследование, проведенное во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году, показало, что уровни Т3 и Т4 в сыворотке крови у пациентов с атипичной пневмонией были ниже по сравнению с контрольной группой как в острой фазе, так и в фазе выздоровления. Это могло просто означать лежащий в основе эутиреоидный синдром. Пациенты интенсивной терапии с эутиреоидным синдромом обычно имеют более низкий средний вес щитовидной железы в результате уменьшения размера фолликулов щитовидной железы, связанного с истощением коллоидов. Однако исследование аутопсии пяти пациентов с SARS показало заметное разрушение фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы. Данных о функции щитовидной железы или патологии щитовидной железы в COVID-19 пока нет. Британская тироидная ассоциация и Общество эндокринологов (BTA / SfE) опубликовали консенсусное заявление по вопросам, связанным с дисфункцией щитовидной железы во время пандемии COVID-19. Пациентам с гипотиреозом или гипертиреозом рекомендуется продолжать прием прописанных лекарств в обычном режиме. Однако пациенты, принимающие антитиреоидные препараты (АТД), хотя и редко, подвержены риску агранулоцитоза. Симптомы агранулоцитоза часто совпадают с симптомами COVID-19, поэтому часто трудно отличить один от другого клинически. Таким образом, рекомендуется, чтобы пациенты, получающие АТД, у которых развиваются симптомы, указывающие на агранулоцитоз, немедленно прекратили прием препарата и как можно скорее сделали полный анализ крови.

Таким образом, в условиях продолжающейся пандемии эндокринное вовлечение COVID-19 остается в значительной степени неизученным. Вышеупомянутые данные, касающиеся COVID-19 и эндокринной системы, на данный момент в основном предположительны и основаны на фактах. Подтвержденные выводы нельзя делать на основе представленных данных, так как большая часть наблюдений основана на предыдущем опыте с SARS и на недавней литературе, полученной в результате небольших исследований. Тем не менее, эти данные предоставляют широкие возможности для будущих исследований. Как бы преждевременно это ни звучало, эндокринологи должны знать об этих возможностях в клинической практике, особенно при работе с людьми, пережившими COVID-19.

Влияние аутоиммунитета щитовидной железы на инфекцию COVID-19:

---

как гипер-, так и гипотиреоз обычно вызваны аутоиммунными состояниями. Около 80% патогенеза болезни Грейвса и тиреоидита Хашимото определяется генетическими факторами, из которых 20% составляют факторы окружающей среды. Вирусные инфекции, в том числе инфекции, вызванные парво-, вирусами Эпштейна-Барра и гепатита С, были предложены в качестве потенциальных триггеров окружающей среды, но нет никаких доказательств того, что пациенты с существующим аутоиммунным заболеванием щитовидной железы более восприимчивы к вирусным заболеваниям, включая инфекцию SARS-CoV-2, или что они подвержены риску развития более тяжелого заболевания COVID-19. Определенные подгруппы пациентов, например, с офтальмопатией Грейвса, которые активно проходят иммуносупрессивную терапию, могут иметь повышенный риск развития тяжелой коронавирусной инфекции. Влияние антитиреоидных препаратов (АТД) на COVID-19: не известно, что АТД повышают риск заражения, и мы не считаем, что пациенты, принимающие АТД, подвергаются более высокому риску заражения COVID-19 или развития более тяжелого заболевания в случае заражения инфекцией. Влияние COVID-19 на ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа: известно, что системные заболевания связаны с синдромом низкого уровня Т3 или заболеваниями, не связанными с щитовидной железой. Ожидается, что тяжелый COVID-19 вызовет такое состояние, особенно когда инфекция связана с лихорадкой и поражением нижних дыхательных путей. Кроме того, сообщалось, что инфекция SARS-CoV-2 влияет на нервную систему с вовлечением черепных нервов для обоняния и вкуса.

### **16.11. Гипокортизолизм у лиц, переживших тяжелый острый респираторный синдром (SARS)**

Существует предположение о том, что эндокринологическая основа может объяснить некоторые из этих внелегочных симптомов из-за их сходства с различными гормональными и метаболическими нарушениями, которые часто имеют неспецифическую симптоматику. Основное внимание исследователей уделяется определению наличия любых хронических осложнений оси НРА у выживших после SARS, в то время как характеристика их прогностических результатов и наличие дисфункции оси НРТ составляет его вторичную цель. Учитывая, что эндокринопатические свойства коронавируса, ассоциированного с SARS (SARS-CoV), в настоящее время являются недостаточно изученной областью, любые гормональные отклонения, выявленные в ходе этого предварительного исследования, внесут новые научные данные в

---

медицинскую базу данных с потенциалом преобразования в клинически значимые терапевтические стратегии для эндокринопатий, связанных с атипичной пневмонией.

Наблюдения за выжившими после атипичной пневмонии во время клинического наблюдения выявили ряд хронических внелегочных симптомов, таких как летаргия, недомогание, утомляемость, слабость, ортостатическое головокружение, анорексия, апатия, беспокойство и депрессия. Хотя в большинстве своем расплывчатые, неспецифические и нечеткие, эти симптомы напоминали жалобы, наблюдаемые при множестве эндокринных заболеваний, включая гипотиреоз, гипокортизолизм, тиреотоксикоз, гиперкальциемию, гипопитуитаризм и синдром Кушинга. Теоретически этот коронавирус может поражать любой орган во время фазы виремии. Поскольку некоторые формы гипофизита, тиреоидита и адреналита имеют вирусную этиологию, поучительно определить эндокринопатическое воздействие SARS-CoV. Недавно исследователи изучили легочные и психологические последствия выживших после атипичной пневмонии. Однако большинство исследований были перекрестными с ограниченными продольными данными, и, насколько нам известно, эндокринные расстройства до сих пор не регистрировались. Выявлено, что значительная часть пациентов неожиданно продемонстрировала дефицит кортизола, а не повышенную регуляцию оси НРА или статус щитовидной железы, типичный для депрессии и панического расстройства. Центральный гипокортизолизм, вызванный патологическим эффектом SARS, а не подавлением оси НРА, вызванным глюкокортикоидами, был предположен из-за отсутствия использования стероидов почти у двух третей этой группы. Более того, временный и минимально подавляющий эффект на ось НРА используемого режима глюкокортикоидов поддерживается теми, у кого сохраняется нормальный ответ на низкие дозы SST, несмотря на получение высоких доз глюкокортикоидов. Взятые вместе, это означает, что нарушение оси НРА, вероятно, является отсроченным патологическим осложнением после SARS, а не просто приписывается подавлению за счет использования экзогенных стероидов. Помимо легкого снижения САД при гипертермии от SARS, отсутствие явной гипотензии во время острой лихорадочной фазы атипичной пневмонии у выживших, у которых развился гипокортизолизм, впоследствии также предполагает, что гипокортизолизм, связанный с атипичной пневмонией, является феноменом с поздним началом. Это подтверждается данными пациентов с интактной осью НРА при использовании стандартной дозы SST во время острой атипичной пневмонии, у которых впоследствии было выявлено нарушение оси

---

HPA при использовании низких доз SST через 3 месяца после выписки. Хотя это предположение, общие данные интерпретируются как согласующиеся с гипотезой о том, что гипокортизолизм у выживших после SARS развивается постепенно как позднее осложнение через несколько недель после начала инфекции SARS. Поскольку большинство этих пациентов были молодыми (средний возраст 36,5 лет), ранее здоровыми и не получали ранее кортикостероидов, существует большая вероятность того, что SARS-CoV был этиологическим агентом, ответственным за гипокортизолизм. **Отрицательные аутоантитела к щитовидной железе у всех пациентов, кроме одного, указывают на SARS-CoV, а не на аутоиммунитет, как на патогенетический механизм, вызывающий преходящий субклинический тиреотоксикоз или гипотиреоз.** Заболевание, не связанное с щитовидной железой (например, «синдром эутиреоидной болезни»), вряд ли могло сбить с толку, поскольку эти пациенты были полностью апирексияльными на момент включения в исследование. Хотя радионуклидное сканирование или биопсия щитовидной железы не проводились, мы предполагаем, что тиреоидит или гипофизит, вызванный SARS-CoV, по отдельности или в комбинации, был наиболее вероятной причиной дисфункции щитовидной железы. Наконец, общий прогноз гипокортизолизма у выживших после атипичной пневмонии кажется благоприятным. Результаты убедительно свидетельствуют о том, что оси HPA и HPT являются потенциальными целями SARS - CoV. В ожидании будущих эпидемий атипичной пневмонии, клинические исследования с достаточной мощностью, чтобы прояснить это, могут оказаться пугающими. Исследования *in vitro* и модели SARS на животных могут лучше определить эндокринные поражения. В целом, данные кажутся наиболее совместимыми с SARS, **вызывающим обратимый гипофизит или прямой гипоталамический эффект, при этом ось HPA нарушается чаще, чем ось HPT,** у выживших после SARS. Хотя эти данные являются спекулятивными, эти результаты подчеркивают возможную этиологическую роль SARS-CoV как эндокринопатического фактора, заслуживающего дальнейшего выяснения с помощью исследований *in vitro*, животных и клинических исследований.

### 16.12. Подострый тиреоидит после инфекции Sars-COV-2

Подострый тиреоидит (SAT) - это самостоятельно купирующееся воспалительное заболевание щитовидной железы, характеризующееся болью в шее, общими симптомами и дисфункцией щитовидной железы. SAT обычно предшествует инфекция верхних дыхательных



путей. Прямые и косвенные данные подтверждают вирусное или поствирусное происхождение этого заболевания, и многие вирусы были зарегистрированы как потенциальные возбудители. С января 2020 года коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19), вызванное тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), привело к возникновению респираторной инфекции с пандемической диффузией.

### *Сообщено о первом случае SAT у пациента, пораженного SARS-CoV-2*

SAT - это самоограничивающееся воспалительное заболевание, характеризующееся системными симптомами, включая лихорадку, утомляемость, миалгию и анорексию, являются обычными. Дисфункция щитовидной железы обычно имеет трехфазное течение (тиреотоксикоз, гипотиреоз и эутиреоз), которое обычно длится 3 месяца. Симптоматический тиреотоксикоз встречается у большинства пациентов, тогда как клинический гипотиреоз встречается редко. **Этиология и патогенез SAT до конца не изучены, но распространено мнение, что заболевание вызвано вирусной инфекцией или поствирусной воспалительной реакцией у генетически предрасположенных лиц.** Однако коронавирусная инфекция никогда не была связана с клиническим SAT.

В заключение, из-за хронологической связи SARS-CoV-2 может считаться ответственным за начало SAT.

Поэтому, врачам следует предупреждать о возможности этого дополнительного клинического проявления, связанного с инфекцией SARS-CoV-2.

Таким образом, на сегодняшний день в базах данных по ключевым словам «thyroid and COVID-19» и «adrenal and COVID-19», найдены сообщения, которые сами по себе содержат пока еще мало информации и в основном построены на аналогиях с ранее имевшими место вирусными инфекциями и их роли в развитии патологии оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и гипоталамус-гипофиз-ЩЖ. Хорошо известно, что вирусные поражения ЩЖ рассматриваются чаще всего в контексте триггера подострого тиреоидита, «молчащего тиреоидита», иммуногенного тиреотоксикоза или гипотиреоза, при этом прямые доказательства присутствия вируса в тканях получены для ретровируса и вируса паротита при подостром тиреоидите, ретровирусов (HTLV-1, HFV, HIV и SV40) при болезни Грейвса, и для HTLV-1, энтеровируса, вирусов краснухи, паротита, HSV, вируса Эпштейна–Барр и парвовируса при тиреоидите Хашимото, но из этого не следует, что

---

именно они отвечают за развитие патологии, равно как и не являются безучастными свидетелями.

Прошедшие в целом незаметно для Европы эпидемии SARS и MERS (атипичные пневмонии, свиной и птичий грипп) были куда более агрессивными, с несравненно большим коэффициентом репродукции и летальности и также было накоплено мало данных о состоянии ЩЖ при SARS, хотя имелись сведения о том, что у существенного числа больных с SARS выявлены аномалии в уровнях тиреоидных гормонов как в острую фазу, так и при выздоровлении, и наиболее простым объяснением было предположение о том, что эти изменения укладываются в рамки sick-euthyroid синдрома (синдрома нетиреоидной болезни, синдрома низкого трийодтиронина (Т3)). Ключевую роль в развитии заболеваний ЩЖ имеют нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, в том числе и нарушения в биосинтезе гормонов ЩЖ, связанные с различными средовыми и/или генетическими факторами. Патология ЩЖ многогранна благодаря своим этиопатологическим механизмам. Вирусный или микробный антиген, обладающий сходством с аутоантигеном (молекулярная мимикрия), способен запускать выработку аутоантител, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигеном, после чего иммунный ответ вступает в реакцию с соответствующими структурами аутологических клеток. Многими исследователями высказываются предположения, что АИЗЩЖ «вероятно, провоцируется каким-то внешним фактором, например, инфекцией, и этот фактор запускает экспрессию тироцитами HLA-DR, которая и приводит к их развитию», тем не менее сторонники данной теории признают и дополнительную необходимость в нарушении функционирования иммунной системы. Тиреоидные клетки могут вследствие цитокиновой стимуляции или комплементной атаки продуцировать некоторые другие иммуноактивные молекулы (например, простагландин-E2, ИЛ-6 и ИЛ-8), что дополнительно усиливает тироцитно-иммуноцитную сигнализацию. По аналогии с SARS не исключено, что SARS-CoV-2 вызывает гипопизит или поражает гипоталамус за счет отека и дегенерации нейронов, тем более что случаи энцефалита при COVID-19 уже описаны. Можно предполагать, что снижение адаптационных резервов за счет гипоталамо-гипофизарной дисфункции (возможно, вследствие энцефалита), гипопизита, создаст в клиническом отношении модель сочетания первичного гипотиреоза (транзиторного, деструктивного, в том числе с транзиторной тиреотоксической фазой аутоиммунного) с центральным гипокортицизмом. Их сочетание может объяснять длительный период реконвалесценции и формирование неспецифических эндокринных симптомов и синдромов при выздоровлении, которые

имели место при так называемом post-SARS-sickness syndrome. Высказывается гипотеза, что некоторые аминокислотные последовательности вирусов SARS-CoV, как и вируса гриппа, имеют молекулярное сходство с АКТГ, и так называемая «иммуноинвазивная стратегия» вируса реализуется благодаря этому сходству в снижении выброса кортизола в ответ на стресс в организме подвергнутого инфекционной атаке человека. Кроме того, антитела к вирусу приобретают и способность перекрестно инактивировать адренокортикотропный гормон (АКТГ). Большинство белков SARS-CoV-2 имеют 95–100% гомологию с белками молекулы SARS-CoV, что позволяет допустить способность SARS-CoV-2 включать те же механизмы молекулярной мимикрии, и больной с тяжелой формой COVID-19 может быть в группе риска так называемой «глюкокортикоидной недостаточности критически тяжелого больного». Хроническое воспаление у пациентов с АИЗ, по всей видимости, коррелирует с измененной функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, поскольку доказано, что показатели соотношения между сывороточным кортизолом и воспалительными цитокинами (количество ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) может достигать уровня, в 10 раз превышающего нормальные значения) намного выше у здоровых людей, чем у пациентов с ревматоидным артритом. Предполагается также, что относительная недостаточность надпочечников у таких пациентов может быть обусловлена нарушениями функционирования печени при метаболизме стероидных гормонов. ИЛ-6 представляет собой провоспалительный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, включая Т- и В-лимфоциты, моноциты и фибробласты. Он участвует в различных физиологических процессах, таких как активация Т-клеток, индукция секреции иммуноглобулина, индукция синтеза печеночно-фазовых белков в печени и стимуляция гемопоэза. Если, используя так называемые ингибиторы иммунного ответа, мы вынуждены считаться с потенциальными негативными влияниями на эндокринную систему, то при применении Тоцилизумаба мы, скорее, поражены патофизиологическому сходству (участие ИЛ-6) в развитии столь клинически несхожих проявлений, как цитокиновый шторм (по сути гиперергическая реакция иммунной системы), и у нас мало аналогов подобной реакции и данных о ее предикторах. Таким образом, новая инфекция COVID-19, ее особенности, осложнения, внедряемые и апробируемые схемы лечения, плейотропные и нежелательные эффекты различных лекарственных препаратов, длительность реабилитации пациентов — все это исключительно важно для пациентов с эндокринной патологией, в т. ч. аутоиммунного генеза.

---

Кроме того, существует и очевидная возможность провоцирующего действия COVID-19 на развитие и прогрессирование эндокринопатий.

Гипофиз – щитовидная железа (НПТ) контролируется классической петлей эндокринной обратной связи. Тиротропин-релизинг-гормон (TRH) высвобождается на уровне гипоталамуса, который стимулирует переднюю долю гипофиза секретировать тиреотропный гормон (TSH). В свою очередь, ТТГ заставляет щитовидную железу производить гормоны щитовидной железы. Прогормон тироксин (Т 4) превращается в периферических тканях в активный гормон трийодтиронин (Т 3). Таким образом, предполагалось, что ось НПТ имеет фиксированное заданное значение, нацеленное на индивидуально определенные сывороточные концентрации гормонов щитовидной железы [77].

Существенные изменения концентрации гормонов щитовидной железы в плазме были отмечены при ряде заболеваний, характеризующихся явным снижением Т3 в плазме, низким Т4 в плазме и повышенными концентрациями обратного Т3 в плазме (rТ3 ). Несмотря на низкие Т3 и Т4 , ТТГ обычно поддерживается в пределах своего нормального диапазона или немного снижается. Эта совокупность изменений в тестах функции щитовидной железы известна под общим названием - синдром не тиреоидного заболевания (NTIS).

Комбинация низкого уровня Т3 в сыворотке и ТТГ в пределах нормы в контексте болезни называется NTIS. Несколько различных названий были использованы для обозначения NTIS, в том числе синдром больных эутиреоидным и низкой Т3 синдромом (предполагая низкий Т3 в плазме как наиболее стойкое и заметное изменение).

Очень быстро после начала острого стресса, например, после инфаркта миокарда или хирургического вмешательства, концентрации Т3 в сыворотке крови снижаются. У пациентов, перенесших абдоминальную операцию, снижение уровня Т3 в сыворотке крови было отмечено в течение 2 ч после начала операции. NTIS был зарегистрирован у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, включая инфекционные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, рак, ожоги и травмы. Следовательно, шкала снижения концентрации гормона щитовидной железы в плазме обычно отражает тяжесть заболевания и, как следствие, связана с прогнозом.

У пациентов в отделении интенсивной терапии чувствительность и специфичность в прогнозировании смертности составляли 75% и 80%, соответственно, для сывороточного Т4 менее 40 нмоль/л. Для сочетания низкого уровня Т4 в сыворотке и высокого уровня кортизола в сыворотке эти числа были еще выше - то есть 100% и 81%. Аналогичным образом было показано, что низкий Т3 является сильным

предиктором смертности у пациентов с сердечными заболеваниями. NTIS присутствует у большинства, если не у всех, пациентов в критическом состоянии, т. е. пациентов с любым опасным для жизни заболеванием, которое требует поддержки функции жизненно важных органов и без которого смерть неминуема. Таким образом, у пациентов в критическом состоянии, которые нуждаются в длительном лечении в отделении интенсивной терапии, обычно наблюдаются пониженные концентрации T3 и T4 в плазме. Отсутствие ответа TSH в этом контексте указывает на глубоко измененную регуляцию обратной связи оси НРТ. Патогенез NTIS

У людей центральное подавление оси НРТ во время NTIS было подтверждено наблюдением в образцах аутопсии сниженной экспрессии гена TRH в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (Рисунок 16.9).

Хотя механизмы, связанные с этими, казалось бы, парадоксальными изменениями оси НРТ, не до конца понятны, результаты исследований на животных с использованием различных моделей NTIS пролили свет на некоторые аспекты патогенеза NTIS. NTIS вызывает специфические изменения ферментов, связанных с метаболизмом гормонов щитовидной железы (дейодиназы типа 1 [D1], 2 [D2] и 3 [D3]), переносчиков гормонов щитовидной железы и рецепторов гормонов щитовидной железы ( $TR\alpha$  и  $TR\beta$ ). Например, индукция острого воспаления у грызунов однократной периферической инъекцией бактериального

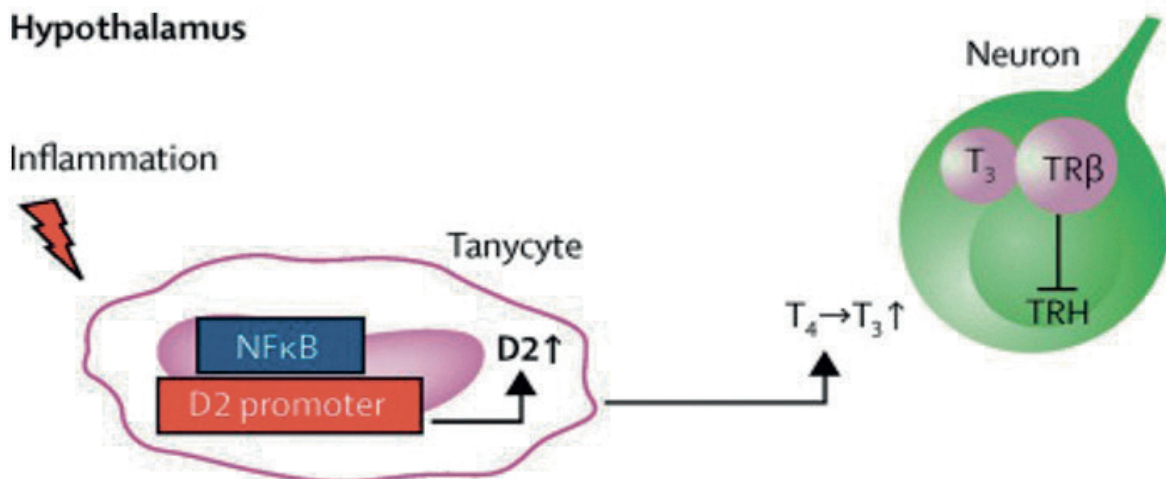


Рисунок 16.9. Схематическое изображение передачи сигналов гормона щитовидной железы гипоталамуса во время воспаления

эндотоксина или липополисахарида стимулирует экспрессию мРНК D2 в таницитах, выстилающих третий желудочек гипоталамуса. За этой повышающей регуляцией D2 следует повышенная локальная конверсия T4 в T3, что впоследствии снижает экспрессию мРНК

---

TRH в паравентрикулярном ядре, как отмечено у людей. Хотя увеличение активности D2 еще не доказано, эксперименты в системе совместного культивирования *in vitro* показали, что глиальный D2 модулирует концентрации T3 и экспрессию генов в соседних нейронах. Таким образом, воспаление ингибирует гипотрофические нейроны TRH, вероятно, за счет повышенной активности D2, что объясняет подавление гипоталамуса оси НРТ во время NTIS.

### **Диагностика и лечение тяжелых первичных заболеваний щитовидной железы у пациентов в отделении интенсивной терапии**

Сывороточные гормоны щитовидной железы, особенно T3, уменьшаются у большинства пациентов в отделении интенсивной терапии из-за NTIS. У пациентов с клиническим подозрением на тяжелый гипотиреоз наиболее полезным тестом для диагностики является измерение ТТГ в плазме, поскольку нормальный ТТГ в плазме исключает первичный гипотиреоз. У пациентов с комбинацией первичного гипотиреоза и NTIS концентрация ТТГ в сыворотке все еще высока и поддается лечению левотироксином. Однако следует отметить, что у пациентов с гипотиреозом высокая концентрация ТТГ в сыворотке может снижаться во время острой фазы болезни, особенно при назначении дофамина или высоких доз глюкокортикоидов. Таким образом, высокий уровень ТТГ в сыворотке в сочетании с низким уровнем T4 в сыворотке указывает на гипотиреоз; хотя эту комбинацию также можно увидеть у пациентов, выздоравливающих после NTIS.

**«Микседемная кома»:** ключевые клинические признаки - *гипотермия и измененное сознание. Очень напоминает до 70% пациентов с протекающим SARS-Cov 2, с признаками делирия.*

**Особенности лабораторных исследований включают повышенный уровень ТТГ с низкими или неопределяемыми концентрациями T4 и T3.** Следует отметить, что присутствие NTIS может снизить степень повышения ТТГ. Активное лечение важно для этого расстройства и зависит от распознавания клинических особенностей. Лечение микседемной комы направлено на замену гормона щитовидной железы, лечение основного заболевания и оказание поддерживающей терапии. Кроме того, следует назначать стрессовые дозы глюкокортикоидов (например, 100 мг гидрокортизона каждые 8 часов), поскольку может присутствовать сопутствующая аутоиммунная первичная надпочечниковая недостаточность, особенно у пациентов с гипогликемией [Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. Rev Endocr Metab Disord 2003; 4: 137–41.].

Небольшое РКИ исследовали влияние N-ацетилцистеина, антиоксиданта, восстанавливающего внутриклеточный глутатион

(кофактор, необходимый для каталитической активности D1), на NTIS [90]. Введение *N-ацетицистеина, по-видимому, предотвращало нарушение концентраций гормонов щитовидной железы, которое обычно случается в острой фазе острого инфаркта миокарда, предполагая, что окислительный стресс является частью патогенеза NTIS* при остром инфаркте миокарда.

Наконец, нейропептиды гипоталамуса (включая комбинации релизинг-гормона гормона роста, высвобождающего пептида 2 гормона роста, гонадотропин-релизинг-гормона и TRH) использовались у пациентов с хроническим критическим заболеванием в попытке стимулировать переднюю долю гипофиза и тем самым восстановить эндокринную систему.

Однако эти эффекты были продемонстрированы только в небольших исследованиях, которые не были направлены на изучение клинически значимых показателей исходов, таких как смертность или заболеваемость. Другой возможностью будет исследовать лечение рекомбинантным человеческим ТТГ, потому что это физиологический стимул, подобный ТРГ, для высвобождения гормона щитовидной железы из щитовидной железы. Пилотное исследование показало, что один раз в день лечения ТТГ низкой дозой (30 мкг) у пациентов с центральным гипотиреозом было достаточно для повышения концентрации ТТГ в плазме до нормального диапазона. Кроме того, это лечение улучшило качество жизни пациентов и их поведение во сне.

Таким образом, с классической точки зрения NTIS - это синдром, который возникает при различных заболеваниях и определяется снижением концентрации гормонов щитовидной железы в плазме с неясными результирующими эффектами. Недавние исследования показали, что изменения функции щитовидной железы во время NTIS предполагают существенные и сложные изменения на уровне оси НРТ с точки зрения регулирования организма и на уровне органов с точки зрения местного метаболизма гормонов щитовидной железы (Рисунок 16.10).

Являются ли отмеченные изменения у пациентов в критическом состоянии полезными или вредными с точки зрения исхода, вероятно, зависит от стадии и тяжести заболевания, потребности в долгосрочной жизненно важной поддержке и факторов окружающей среды (включая парентеральное питание). В настоящее время нет основанного на фактических данных консенсуса или рекомендаций в пользу лечения NTIS гормонами щитовидной железы у пациентов в критическом состоянии. Необходимо провести адекватные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы определить, принесет ли активное лечение NTIS (например, гипоталамические нейропептиды, включая

TRH), клиническую пользу с точки зрения исхода для пациента.

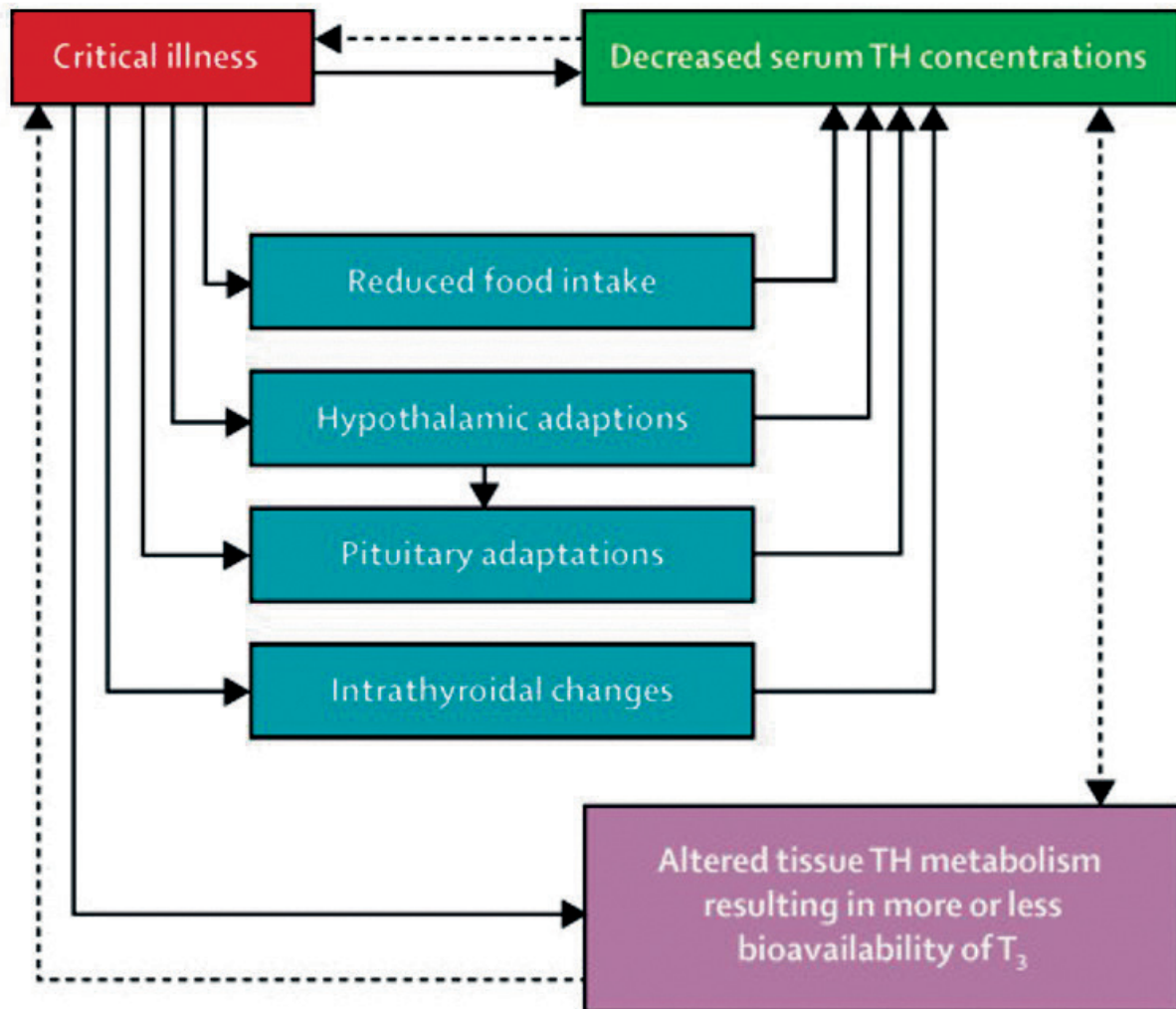


Рисунок 16.10 Схематическое изображение различных изменений во время критического заболевания



## Цитированная литература

1. Karamchandani K, Dalal R, Patel J, Modgil P, Quintili A. Challenges in sedation management in critically ill patients with COVID-19: a brief review. *Curr Anesthesiol Rep.* 2021;11(2):107–15.
2. Chanques G, Constantin J-M, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, Girard TD, Guérin C, Jabaudon M, Jaber S, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2342–56.
3. Noppers IM, Niesters M, Aarts LPHJ, Bauer MCR, Drewes AM, Dahan A, Sarton EY. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain.* 2011;152(9):2173–8.
4. Santé A-ANdSdMedPd: Kétamine: risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées – Rappel de l'importance du respect du bon usage. In. Edited by Santé ANdSdMedPd. <https://ansm.sante.fr>: ANSM; 2018.
5. Bütikofer S, Lenggenhager D, Wendel Garcia PD, Maggio EM, Haberecker M, Reiner CS, Brüllmann G, Buehler PK, Gubler C, Müllhaupt B et al. Secondary sclerosing cholangitis as cause of persistent jaundice in patients with severe COVID-19. *Liver International* 2021, n/a(n/a).
6. de Tymowski C, Dépret F, Dudoignon E, Legrand M, Mallet V, Mallet V, Bock K, Mandengue PD, Dufour N, Ricard J-D, et al. Ketamine-induced cholangiopathy in ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2021;47(10):1173–4.
7. Mallet V, Bock K, Mandengue PD, Dufour N, Voigtlaender T, Ricard J-D, Isnard P, Frochot V, Letavernier E, Moga L, et al. Intravenous ketamine and progressive cholangiopathy in COVID-19 patients. *J Hepatol.* 2021;74(5):1243–4.
8. Meersseman P, Blondeel J, De Vlieger G, van der Merwe S, Monbaliu D, Wauters J, Wilmer A, Gilbo N, Jochmans I, Pirenne J, et al. Secondary sclerosing cholangitis: an emerging complication in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):1037–40.
9. Force\*TADT. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *Jama.* 2012;307(23):2526–2533.
10. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11(2):272-276
11. European Association for the Study of the L: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–267.
12. de Tymowski C, Dépret F, Soussi S, Nabila M, Vauchel T, Chaussard M, Benyamina M, Ferry A, Cupaciu A, Jully M, et al. Contributing factors

- 
- and outcomes of burn-associated cholestasis. *J Hepatol.* 2019;71(3):563–72.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.
  14. Deltenre P, Moreno C, Trépo E. Progressive cholangiopathy in COVID-19 patients: other possible diagnoses than ketamine-induced cholangiopathy should be considered. *J Hepatol.* 2021;75(4):989–90.
  15. Jick H, Rodriguez LAG, Perez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet.* 1998;352(9142):1767–70.
  16. Abrahamowicz M, Bartlett G, Tamblyn R, du Berger R. Modeling cumulative dose and exposure duration provided insights regarding the associations between benzodiazepines and injuries. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(4):393–403.
  17. Danieli C, Sheppard T, Costello R, Dixon WG, Abrahamowicz M. Modeling of cumulative effects of time-varying drug exposures on within-subject changes in a continuous outcome. *Stat Methods Med Res.* 2020;29(9):2554–68.
  18. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496–509.
  19. Team RC: R: a language and environment for statistical computing. 2013.
  20. Hernán MA. Causal analyses of existing databases: no power calculations required. *J Clin Epidemiol.* 2021;144:203–5.
  21. Kaltschmidt B, Fitzek ADE, Schaedler J, Förster C, Kaltschmidt C, Hansen T, Steinfurth F, Windmüller BA, Pilger C, Kong C, et al. Hepatic vasculopathy and regenerative responses of the liver in fatal cases of COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(8):1726-1729.e1723.
  22. Mallet V, Mallet V, Bock K, Dellagi M, Tano M, Siorat V, Beeker N, Paubel P, Mandengue PD, Dufour N, et al. Reply to: Progressive cholangiopathy in COVID-19 patients: other possible diagnoses than ketamine-induced cholangiopathy should be considered. *J Hepatol.* 2021;75(4):990–2.
  23. Garber PM, Droege CA, Carter KE, Harger NJ, Mueller EW. Continuous infusion ketamine for adjunctive analgosedation in mechanically ventilated, critically ill patients. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Therapy.* 2019;39(3):288–96.
  24. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain,

agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825–73.

25. Seto W-K, Mak S-K, Chiu K, Vardhanabhuti V, Wong H-F, Leong H-T, Lee PSF, Ho YC, Lee C-K, Cheung K-S, et al. Magnetic resonance cholangiogram patterns and clinical profiles of ketamine-related cholangiopathy in drug users. *J Hepatol.* 2018;69(1):121–8.

26. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8.

27. Deltenre P, Valla D-C. Ischemic cholangiopathy. *J Hepatol.* 2006;44(4):806–17.

28. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, Tryba M, Neuhaus P, Seehofer D. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care.* 2015;19(1):131.

29. Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, Hofstädter F, Göhlmann B, Endlicher E, Kullmann F, Langgartner J, Schölmerich J. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2007;102(6):1221–9.

30. Hill AB. The environment and disease: association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300.

31. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. *J Pharm Pract.* 2014;27(6):582–6.

32. Thune A, Jivegård L, Pollard H, Moreau J, Schwartz JC, Svanvik J. Location of enkephalinase and functional effects of [Leu5] enkephalin and inhibition of enkephalinase in the feline main pancreatic and bile duct sphincters. *Clin Sci.* 1992;82(2):169–73.

33. Lo RS, Krishnamoorthy R, Freeman JG, Austin AS. Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singap Med J.* 2011;52(3):e52-55.

34. R. Pal, M. Banerjee COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored // *Journal of Endocrinological Investigation* (2020) 43:1027–1031, <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>

35. «Временные методические рекомендациях МЗ РФ (профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекцией (COVID-19))», версия 10 (08.02.2021), 261 с.

36. Chang L, Yan Y, Wang L (2020) Coronavirus disease 2019: coronavirus esandbloodsafety. *Transfus Med Rev* [Internet] [cited 2020 Apr 1]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887796320300146>. Accessed 1 Apr2020

- 
37. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. (2020) Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection [Internet] [cited 2020 Apr 1]. Available from: <https://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.28.20029181>. Accessed 1 Apr 2020
  38. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0) PMID: 32192578
  39. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537> PMID: 32251717
  40. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473–4. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925> PMID: 32303591
  41. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9. <https://doi.org/10.1172/JCI137244> PMID: 32217835
  42. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):762–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> PMID: 32161940
  43. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020; 11:827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827> eCollection 2020. PMID:32425950
  44. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med*. 2020;S2213-2600(20):30217–4. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30217-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30217-4) Online ahead of print. PMID: 32444269
  45. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X) PMID: 32311318
  46. Riva G, Nasillo V, Tagliafico E, Trenti T, Luppi M. COVID-19: room for treating T cell exhaustion? *CritCare*. 2020;24(1):229. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02960-0> PMID: 32414395
  47. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *CritCare*. 2020;24(1):360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0> PMID: 32552865
  48. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*. 2018;48(2):202–13.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007> PMID: 29466753

49. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(6):414–6. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30135-8) PMID: 32458804
50. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1477–88
51. Teblich A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):417–27
52. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):525–34
53. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):23
54. Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004;2(1):1–12
55. White A, Gibson S. ACTH precursors: biological significance and clinical relevance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(3):251–5
56. Harno E, Gali Ramamoorthy T, Coll AP, White A. POMC: the physiological power of hormone processing. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2381–430.
57. Chretien M, Mbikay M. 60 YEARS OF POMC: From the prohormone theory to pro-opiomelanocortin and to proprotein convertases (PCSK1 to PCSK9). *J Mol Endocrinol*. 2016;56(4):T49–62
58. Harno E, Gali Ramamoorthy T, Coll AP, White A. POMC: the physiological power of hormone processing. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2381–430.
59. Raff H, Biru N, Reisinger N, Kramer DJ. Dissociation of ACTH and cortisol in septic and non-septic ICU patients. *Endocrine*. 2017;55(1):307–10
60. Peeters B, Meersseman P, VanderPerre S, Wouters PJ, Vanmarcke D, Debaveye Y, et al. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2018;44(10):1720–9
61. Raff H, Biru N, Reisinger N, Kramer DJ. Dissociation of ACTH and cortisol in septic and non-septic ICU patients. *Endocrine*. 2017;55(1):307–10
62. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1477–88
63. Tsuchiya K, Minami I, Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Nemoto T, et al. Malignant gastric carcinoid causing ectopic ACTH syndrome: discrepancy

---

of plasma ACTH levels measured by different immunoradiometric assays. *Endocr J.* 2005;52(6):743–50

64. Blanco-Melo, D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 181, 1036–1045.e9 (2020)
65. Rodrigues, T.S. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J. Exp. Med.* 218, e20201707 (2021)
66. Quartuccio, L. et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian centre study on tocilizumab versus standard of care. *J. Clin. Virol.* 129, 104444 (2020).
67. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. (2020) Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection [Internet] [cited 202068]. Jaeckel E, Manns M, Herrath M (2006) Viruses and diabetes. *Ann NY Acad Sci* 958:7–25
69. Wan J, Sun W, Li X, Ying W, Dai J, Kuai X et al (2006) Inflammation inhibitors were remarkably up-regulated in plasma of severe acute respiratory syndrome patients at progressive phase. *Proteomics* 6:2886–2894
70. Pal R, Bhansali A (2020) COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 162:108132
71. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al (2020) Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 7:e3319
72. Coronavirus COVID-19 FAQ | ADA. Accessed April 21, 2020. [Internet]. Available from: <https://www.diabetes.org/covid-19-faq>. Accessed 21 Apr 2020

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

О чем получилась эта книга? Нет, не о проделанных исследованиях, а о перспективах. Ведь те вопросы, которые были рассмотрены в представленной монографии, могут стать базисом для дальнейшего развития анестезиологии. Ведь не зная базис 20-30-40 и даже 50-летней давности, может показаться, что наука идет вперед. К сожалению, нет, она «искренне сочиняет чужое». Идет развитие технологий, идет отрицание истин и «открытие окна Овертона» для переписывания истории (в частности, и медицинской тоже). Поклонимся нашим Учителям! Вот, например, одна из последних работ в *BMC Anesthesiol* 22, 263 (2022) говорит о том, что состояние иммунной системы, в частности клеточного иммунитета, может влиять на способность злокачественных клеток к пролиферации (Хуе, R., Zhao, C., Chen, D. et al. ). Показано, что анестетики и вспомогательные средства, используемые в периоперационном периоде, могут влиять на баланс иммунной системы, а хирургическое вмешательство и воспаление могут влиять на нейроэндокринный ответ, что может негативно повлиять на функцию Т-клеток. Кроме того, методы анестезии могут подавлять клеточный иммунитет, воздействуя на нервную и эндокринную системы. Исследование общей анестезии показало, что опухолевая цитотоксичность естественных киллеров (NK), которые играют решающую роль в противоопухолевом иммунитете, подавлялась летучими анестетиками, включая изофлуран и севофлуран, соотношение CD4 + к CD8 +-клеткам значительно ниже в группе севофлурана, чем в группе пропофола, и по сравнению с исходным уровнем количество циркулирующих лимфоцитов, значительно снизились. Одно исследование, посвященное влиянию различных методов анестезии на иммунную функцию пациентов, перенесших первичную резекцию рака печени, показало, что послеоперационные уровни CD4 + Т-клеток и CD8 + Т-клеток были ниже после общей анестезии в сочетании с эпидуральной анестезией, чем после только общей анестезии [Xu Y et al., 2016]. Результаты многих клинических исследований также **не показали значительного преимущества эпидуральной анестезии по сравнению с общей анестезией с точки зрения прогноза выживаемости** [Zhu J et al., 2017]. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование показало, что эпидуральная комбинированная анестезия не влияла на выживаемость пациентов с раком толстой кишки с отдаленными метастазами [Christopherson R et al., 2008]. Не наблюдалось различий между эпидуральной и общей группами в безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии [Tsui BC et al., 2010]. Многие клинические рандомизированные исследования рака

---

молочной железы и регионарной или общей анестезии подтвердили результат, что регионарная анестезия, включая эпидуральную анестезию, не влияла на иммунологический процесс, связанный с рецидивом, метастазированием или смертностью, указывая на то, что **регионарная анестезия не превосходила общую анестезию в выживаемости после операции** по поводу рака молочной железы [Sessler DI et al., 2019]. В 2011 году 23 больницы в Австралии, Новой Зеландии и Азии завершили крупное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование которое, показало, что использование эпидуральной блокады в абдоминальной хирургии по поводу рака не было связано с улучшением выживаемости без рака [Myles PS et al., 2011].

Таким образом, пропофол, изофлуран и севофлуран, которые обычно используются при общей анестезии, негативно влияют на иммунную функцию пациентов, перенесших операцию по удалению опухоли. Казалось, что эпидуральная анестезия без лекарств для общей анестезии может улучшить результаты у пациентов с опухолями. Однако на биологическое поведение раковых клеток и прогноз пациентов влияют многие факторы. Хотя эпидуральная анестезия может быть лучше общей анестезии с точки зрения изменения иммунной функции, основными факторами, определяющими прогноз рака, являются биологические характеристики раковых клеток и использование других методов лечения, таких как внутривенная химиотерапия. При эпидуральной анестезии частота рецидивов и прогрессирования не была ниже. Техника анестезии не является независимым фактором риска для прогноза. **Общая анестезия обеспечивает более комфортные ощущения для пациентов и может уменьшить беспокойство и страх во время операции.** Для хирургов общая анестезия обеспечивает более адекватную глубину седации и обезболивания, а также более удовлетворительное расслабление мышц, уменьшая беспокойство и отвлекающие факторы во время операции. То есть, *представленные нами направления выбора комбинаций препаратов для общей анестезии на основе влияния на иммунную систему является перспективным для дальнейшей разработки.* Мы вскользь коснулись проблемы воздействия препаратов для общей анестезии на кишечную микробиоту. Хотя было показано, что дисбиоз кишечника связан с восприимчивостью пациентов к внутрибольничным инфекциям, сепсису, органной недостаточности и даже тяжести заболевания COVID-19 [Yeoh YK et al., 2021]. Кишечная микробиота находится в постоянном контакте с ключевыми органами нашего организма и оказывает на них сильное влияние. Согласно последним данным, кишечную микробиоту можно рассматривать



как орган, а ее недостаточность, проявляющаяся дисбактериозом, как недостаточность органа, что, возможно, связано с плохими клиническими исходами. Точные роли и вклад кишечной микробиоты и ее взаимодействия с различными органами являются интенсивной и сложной областью исследований, и многое еще предстоит выяснить. Другим аспектом, которым не следует пренебрегать, является то, что на состав кишечной микробиоты влияют генетические и негенетические факторы, такие как образ жизни, диета, а также заболевания и их лечение. Необходимы дальнейшие исследования кишечной микробиоты, чтобы лучше понять эти процессы и предложить новые возможности для профилактики, ведения и терапии заболеваний, особенно в условиях интенсивной терапии, где часто в центре внимания находится полиорганная недостаточность.

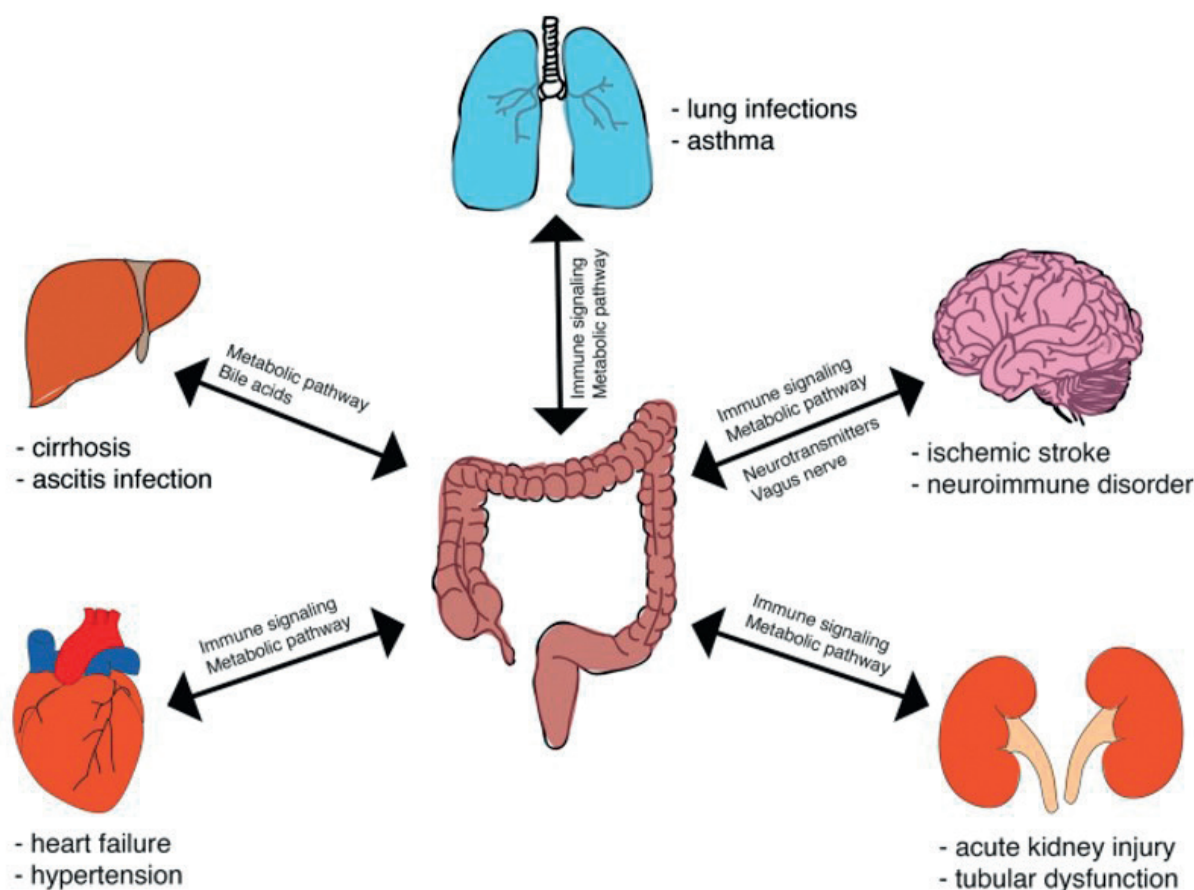


Рис. Ось кишечник–орган (из Crit Care 26, 250 (2022), Wozniak, H., Beckmann, T.S., Fröhlich, L. et al. The central and biodynamic role of gut microbiota in critically ill patients).

В контексте представленного руководства, стоит обратить внимание на то, что **нейротрансмиттеры, вырабатываемые и потребляемые кишечником**, включают дофамин, норадреналин, ГАМК и серотонин

---

[Bonaz V et al., 2018], то есть **компоненты стрессовой системы**.

Показано, что некоторые бактерии экспрессируют больше нейротрансмиттеров, таких как *Lactobacillus rhamnosus*, которые связаны с **неврологической секрецией ГАМК**. Интересно, что **блуждающий нерв**, по-видимому, распознает метаболиты кишечной микробиоты и реагирует через холинергический путь, который, по-видимому, уменьшает воспаление кишечника и проницаемость кишечника, тем самым модулируя кишечную микробиоту [Svensson E et al., 2015]. Недавние исследования также показали, что изменения этих нейротрансмиттеров микробиотой оказывают влияние на возникновение и развитие неврологических заболеваний, таких как ишемический инсульт или нейроиммунные заболевания [Strandwitz P.], 2018. Например, было показано, что колонизация *Bifidobacterium infantis* приводит к повышению уровня триптофана в плазме и, во-вторых, к повышению центрального уровня серотонина [Tian P et al., 2019].

Таким образом, учет влияния состояния кишечной микробиоты на механизмы эффективности препаратов для общей анестезии является перспективным.

Достаточно много места в руководстве уделено **кетамину**. И это не с проста. Благодаря своим многочисленным механизмам действия и общему благоприятному влиянию на нейрофизиологические параметры (подкрепленному **опровергнутыми теориями о его пагубном влиянии на ВЧД**), кетамин вновь появился в качестве лекарственного средства, представляющего интерес для неврологии. Появляется все больше доказательств, подтверждающих его преимущества при различных неврологических состояниях, *включая эпилепсию, инсульт, мигрень и ЧМТ*. Наблюдаемая польза может быть связана со сложным фармакологическим действием кетамина на сам NMDA-рецептор, другие рецепторные системы (опиоидные, ГАМК-А, мускариновые) или системы обратного захвата (серотонин, норадреналин, дофамин и ГАМК).

Было показано, что кетамин играет роль в лечении многих видов боли. Небольшое открытое РКИ от Nicolodi и Sicuteri [Exploration of NMDA receptors in migraine: therapeutic and theoretic implications. Int J Clin Pharmacol Res. 1995, 15:181-9] продемонстрировало заметное облегчение боли при приступах **мигрени** при введении кетамина по сравнению с плацебо. Ретроспективное исследование 77 пациентов

Pomeroy et al. [Ketamine infusions for treatment refractory headache. Headache. 2017, 57:276-82. 10.1111/head.13013] пришло к выводу, что 71% пациентов с рефрактерной мигренью испытывали кратковременное облегчение после многодневной субанестетической инфузии кетамина. Кетамин начинали с 0,1 мг/кг/ч и титровали до максимальной дозы 1 мг/

---

кг/ч для достижения облегчения боли. Некоторые доклинические исследования [Chan KY et al., 2010] показали, что кетамин может ингибировать опосредованное кальцием высвобождение пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) в тригеминоцервикальном комплексе, который, как было показано, играет важную роль в центральном ноцицептивном механизме. Двойное слепое РКИ в 2013 году сравнило **интраназальный кетамин** с мидазоламом при лечении мигрени с аурой, и кетаминовая группа показала значительное снижение выраженности ауры [Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ: A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology*. 2013, 80:642-7. 10.1212/WNL.0b013e3182824e66]. Кетамин, по-видимому, обещает лечение рефрактерной мигрени и мигрени с аурой, которые необходимо тщательно воспроизвести в более крупных исследованиях.

Gaspard et al. [Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2013, 54:1498-503. 10.1111/epi.12247] показали, что кетамин является безопасным и, возможно, эффективным агентом при лечении **эпилептического статуса** на основе их многоцентрового ретроспективного исследования. Они использовали дозы кетамина до 10 мг / кг / ч без каких-либо побочных эффектов в этом исследовании. Большой мета-анализ Rosati et al.

[Ketamine for refractory status epilepticus: a systematic review. *CNS Drugs*. 2018, 32:997-1009. 10.1007/s40263-018-0569-6] включал 238 взрослых пациентов, которые получали кетамин для контроля судорог и обнаружили, что кетамин имеет показатель эффективности до 70% в достижении контроля судорогами. Инфузию кетамина применяли в диапазоне доз 0,07-15 мг/кг/ч среди этих пациентов. Другое одноцентровое обсервационное исследование с участием 68 пациентов с суперрефрактерным эпилептическим статусом показало, что инфузия кетамина достигала снижения судорожной нагрузки по меньшей мере на 50% в течение 24 часов у 81% пациентов, с полным прекращением у 63% пациентов [Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, et al.: Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2020, 95:e2286-94. 10.1212/WNL.0000000000010611]. В этом исследовании кетамин использовался в качестве второго анестетика после неудачи контроля судорог с первым агентом (обычно мидазоламом). Средняя скорость инфузии кетамина составляла  $2,2 \pm 1,8$  мг/кг/ч, а продолжительность варьировалась от одного до четырех дней.

Перспективность и актуальность изучения и использования кетамина подтверждается также и его базовым местоположением в комплексе безопиоидной анестезии, например, в спинальной хирургии.

**Multimodal Analgesic Regimen for Spine Surgery**

Randomized, double-blind placebo-controlled trial in adults having multilevel spine surgery

**Primary outcome:**  
Quality of Recovery  
15-questionnaire  
(0 to 150 points) on POD #3

**Treatment pathway:**

- Oral acetaminophen and gabapentin preop
- Ketamine and lidocaine infusions intraop
- Lidocaine continued 1 h postop

Trial was stopped early for futility. Estimated difference in means was 0 (95% CI, -6 to 6, P = 0.92).

Group	Quality of Recovery score, mean ± SD
Treatment Pathway, n = 150	109 ± 25
Placebo, n = 149	109 ± 23

Pain management within the initial 48 postop hours was not superior in the analgesic pathway group.

An analgesic pathway based on preoperative acetaminophen and gabapentin and intraoperative lidocaine and ketamine did not improve recovery in multilevel spine surgery patients.

**ANESTHESIOLOGY** Maheshwari K, *et al.* ANESTHESIOLOGY, May 2020  
Copyright © 2020, the American Society of Anesthesiologists, Inc. All Rights Reserved.

Многим, включая соавторов руководства, кажется странной «любовь» к натрию оксидату и габапентиноидам. Однако, они являются одним из компонентов мультимодальной анестезии, и их применение также обосновано, хотя бы с точки зрения послеоперационного обезболивания, о чем свидетельствует работа Verret et al., 2020 года.


Этот список можно продолжать еще долго, и вспомнить о том, что мы не обсудили новый бензодиазепин – ремимазолам, не вспомнили о том, что по-тихоньку, кальций и глюкокортикоиды возвращаются в протоколы лечения после восстановления самостоятельного кровообращения. И многое другое!

Таким образом, все наши сегодняшние знания и умения – это «хорошо забытое старое»! К сожалению, без тех базовых понятий и знаний, которые мы рассмотрели в этом руководстве, невозможно дальнейшее развитие. И если нивелировать (до разумных пределов) жадность фармакологических компаний, если разрешить проводить клинические испытания не для получения выгоды производителя, а клинические протоколы разрабатывать в интересах пациента и не забывать базис на которых стоит наша анестезиологическая наука (работы Ганса Селье, Слепушкина В.Д., Пашинского В.Г., Бунатяна А.А., Женило В.М. и многих других «столпов» Отечественной науки), то, возможно, когда-то и будет возможна «жизнь без боли» о которой мы все так мечтаем. И закончить хотелось бы поздравлением с 50-летием кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФИПО Донецкого национального медицинского университета, поскольку она является Alma Mater для огромного количества ученых и врачей Советского Союза, о мощи науки которого мы вспоминали во введении.

# Seeing the Forest for the Trees: Reconsidering Perioperative Gabapentinoids

Usage of gabapentin and pregabalin as part of surgical multimodal analgesia has become common, despite being an off-label indication.

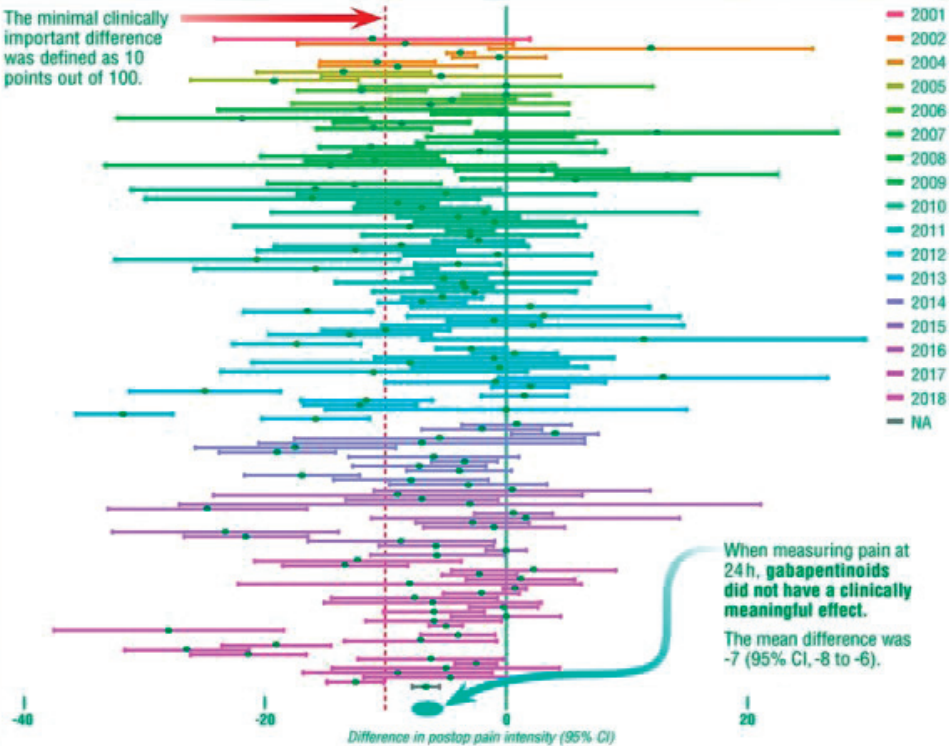
Verret *et al.*<sup>1</sup> performed a meta-analysis of gabapentinoids for acute postoperative analgesia.

 **261** randomized clinical trials included

 **24,682** patients

## The primary outcome was postoperative pain intensity (100-point scale).

The minimal clinically important difference was defined as 10 points out of 100.



## Adverse effects were more common, while PONV was reduced.

Gabapentinoids were associated with:



More dizziness  
**RR 1.25**  
95% CI, 1.13 to 1.39



More vision disturbances  
**RR 1.89**  
95% CI, 1.53 to 2.33



Less PONV  
**RR 0.77**  
95% CI, 0.72 to 0.82

**These results do not support routine use of perioperative gabapentinoids.**

*Научное издание*

*Под редакцией*  
**КОЛЕСНИКОВА А.Н., СЛЕПУШКИНА В.Д.**

# **Наркоз: стресс, дистресс или адаптация**

*Руководство для врачей*



Сдано в набор 28.08.2022 г.  
Подписано в печать 31.08.2022 г.  
Формат 30x42/4. Бумага офсетная – 65 г/м<sup>2</sup>.  
Гарнитура «Times». Печать трафаретная.  
Физ. печ. л. 158. Усл.- печ. л. 39,5.  
Тираж – 500 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Кеп»  
386102, Республика Ингушетия,  
г. Назрань, ул. Чеченская, 5.  
E-mail: pilgrim-K@mail.ru

Издательство ООО «КЕП»,  
РИ, с. Кангышево, ул. Джабагиева, 97.  
E-mail: pilgrim-K@list.ru