

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДНР**

**ИНСТИТУТ НЕОТЛОЖНОЙ И
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ
ХИРУРГИИ им. В.К. ГУСАКА**



Вестник неотложной и восстановительной хирургии

ТОМ 7, № 3, 2022

**В журнале могут быть опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Фисталь Э.Я. – доктор медицинских наук, профессор

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Антонюк О.С. – заместитель главного редактора, доктор медицинских наук

Антонюк С.М. – доктор медицинских наук, профессор

Багрий А.Э. – доктор медицинских наук, профессор

Ватутин Н.Т. – доктор медицинских наук, профессор

Гринцов А.Г. – доктор медицинских наук, профессор

Иваненко А.А. – кандидат медицинских наук, доцент

Ивашенко В.В. – доктор медицинских наук, профессор

Лобанов Г.В. – доктор медицинских наук, профессор

Попандопуло А.Г. – доктор медицинских наук, профессор

Проценко Т.В. – доктор медицинских наук, профессор

Фисталь Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор

Чурилов А.В. – доктор медицинских наук, профессор

Шано В.П. – доктор медицинских наук, профессор

EDITOR IN CHIEF

Fistal E. Ya. – doctor of medical science, professor

EDITORIAL BOARD

Antonuk O.S. – deputy editor-in-chief, doctor of medical sciences

Antonuk S.M. – doctor of medical science, professor

Bagriy A.E. – doctor of medical science, professor

Churilov A.V. – doctor of medical science, professor

Grintsov A.G. – doctor of medical science, professor

Fistal N.N. – doctor of medical science, professor

Ivanenko A.A. candidate of medical sciences, as. professor

Ivashhenko V.V. – doctor of medical science, professor

Lobanov G.V. – doctor of medical science, professor

Popandopulo A.G. – doctor of medical science, professor

Procenko T.V. – doctor of medical science, professor

Shano V.P. – doctor of medical science, professor

Vatutin N.T. – doctor of medical science, professor

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алтыев Б.К. – д.мед.н., ст.н.с., Ташкент, Узбекистан

Долгошапко О.Н. – д.мед.н., проф., Донецк, ДНР

Игнатенко Г.А. – д.мед.н., проф., Донецк, ДНР

Индяминов С.И. – д.мед.н., проф., Самарканд, Узбекистан

Магомедов М.М. – д.мед.н., проф., Махачкала, РФ

Макаров И.В. – д.мед.н., проф., Самара, РФ

Меньков А.В. – д.мед.н., проф., Н-Новгород, РФ

Михайличенко В.Ю. – д.мед.н., проф., Симферополь, РФ

Топчиев М.А. – д.мед.н., проф., Астрахань, РФ

Федосеев А.В. – д.мед.н., проф., Рязань, РФ

Хитарьян А.Г. – д.мед.н., проф., Ростов-на-Дону, РФ

DITORIAL COUNCIL

Altiev B.K. – Dr. scient. med., senior researcher Tashkent, Uzbekistan

Dolgoshapko O.N. – Dr. scient. med., prof., Donetsk, DPR

Ignatenko G.A. – Dr. scient. med. prof., Donetsk, DPR

Indiaminov S.I. – Dr. scient. med., prof., Samarkand, Uzbekistan

Magomedov M.M. – Dr. scient. med., prof., Mahachkala, Russia

Makarov I.V. – Dr. scient. med., prof., Samara, Russia

Men'kov A.V. – Dr. scient. med., prof., N-Novgorod, Russia

Mykhaylichenko V.Yu. – Dr. scient. med., prof., Simferopol, Russia

Topchiev M.A. – Dr. scient. med., prof., Astrakhan', Russia

Fedoseev A.V. – Dr. scient. med., prof., Rjazan', Russia

Hitar'jan A.G. – Dr. scient. med., prof., Rostov-na-Donu, Russia

Свидетельство о регистрации: Серия ААА № 000115 от 14.03.17
выдано Министерством Информации Донецкой Народной
Республики

Издатель: Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Журнал основан в 2016 г., периодичность 4 раза в год

Журнал рекомендован к изданию Ученым Советом Института
неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ
ДНР 04.04. 2016 г.

Приказ № 564 от 15.06.2018г. "О внесении в перечень научных
рецензируемых журналов "Вестник неотложной и
восстановительной хирургии" Института неотложной и
восстановительной хирургии Министерства Здравоохранения
Донецкой Народной Республики

Адрес редакции: 283045, Донецк, Ленинский пр. 47.

Тел. +380713027007. E-mail: burncenter@mail.ru

Электронная версия: <http://iursdon.ru/>

Технический редактор: Должилов А.Е.

Тираж 300 экз

Отпечатано в типографии "ИСКАНДЕР" 283117 г. Донецк,
ул. Овнатаньяна, 4. Тел: 071 328 16 91

Подписано к печати 01.09.2022 г.

Certificate on registration: No. 000115 AAA series of 14.03.17

it is given out by the Ministry of an information of the Donetsk Public's
Republic

Publisher of the magazine: Institute of Urgent and Reconstructive Surgery
named after Gusak V.K. MH DPR

The journal is established in 2016 frequency 4 times a year

The Journal is recommended to the edition the Academic council of
Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after Gusak V.K.
of the Ministry of Health of DPR of April 4, 2016.

Order No. 564 of 15.06.2018 "On entering into the list of scientific peer-
reviewed journals "Bulletin of emergency and reconstructive surgery" of
the Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after Gusak V.K.
MH DPR of the Donetsk Public's Republic

Contacts: 283045, Donetsk, Leninskij av, 47.

Ph./fax +380713027007; E-mail: burncenter@mail.ru

e-version <http://iursdon.ru>

Technical editor: Dolzhikov A.E.

Circulation 300 copies

"ISKANDER" 283117 Donetsk, Ovnatanyan St., 4 are printed in printing
house . Ph. 071 328 16 91

01/09/2022 is passed for the press

СОДЕРЖАНИЕ

СЛОВО РЕДАКТОРА

Городник Г.А., Кабанько Т.П., Шано В.П.,
Кузнецова И.В., Тюменцева С.Г.,
Шраменко Е.К., Джоджуа Т.В.,
Костенко В.С., Ермилов Г.И., Билошанка В.А.
**ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ ДОНБАССА В ЛИЦАХ**

Андропова И.А., Городник Г.А., 12
Назаренко К.В., Ребковец И.И.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО
АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ИСХОДА ТЯЖЕЛОЙ ЧМТ**

Бернадинер Е.А., Костенко В.С., Кабанько Т.П. 23
**ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК
С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

Бернадинер Е.А., Костенко В.С., Кабанько Т.П. 33
**КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ
ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

Горелов Д.В., Кузнецова И.В., Потанов В.В. 44
**НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У
ПАЦИЕНТОВ С COVID-19. МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)**

Городник Г.А., Назаренко К.В., Андропова И.А., 56
Билошанка В.А., Городник К.Г., Андропова М.А.
**МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА
ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У
ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И
НЕВРОЛОГИИ**

Городник Г.А., Андропова И.А., 68
Герасименко А.С., Билошанка В.А.,
Тюменцева С.Г., Толстова Н.В., Качанов Б.А.
**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СЕДАЦИИ У
БОЛЬНЫХ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ**

Демчук О.В., Шано В.П., Гуменюк И.В. 80
**ОСТРОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ
ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ: РОЛЬ
ПЛАЗМАФЕРЕЗА**

Джоджуа Т.В., Костенко В.С. 86
**ПРОФИЛАКТИКА ПОЛИОРГАННЫХ
НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С
ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ – НОВЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ**

Ермилов Г.И., Городник Г.А., Билошанка В.А., 92
Ермилова М.В.
**ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У
ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-
МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

CONTENTS

EDITOR'S SPEECH

Gorodnik G.A., Kabanko T.P., Shano V.P.,
Kuznetsova I.V., Tyumentseva S.G.,
Shramenko K.K., Jojua T.V., Kostenko V.S.,
Ermilov G.I., Biloshapka V.A.

**DONBASS ANAESTHESIOLOGY IN THE
PEOPLE: HISTORY OF THE
DEVELOPMENT**

Andronova I.A., Gorodnik G.A.,
Nazarenko K.V., Rebkovets I.I.

**USING CLUSTER ANALYSIS TO PREDICT
THE OUTCOME OF SEVERE TRAUMATIC
BRAIN INJURY**

Bernadiner E.A., Kostenko V.S., Kabanko T.P. 23
**THE INFUSION THERAPY IN
POSTPARTUM WOMEN WITH THE SEVERE
PREECLAMPSIA (LITERATURE REVIEW)**

Bernadiner E.A., Kostenko V.S., Kabanko T.P. 33
**COMPLEX INTENSIVE CARE FOR SEVERE
PREECLAMPSIA (LITERATURE REVIEW)**

Gorelov D.V., Kuznetsova I.V., Potapov V.V. 44
**HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS
WITH COVID-19. THE METHODS OF
DIAGNOSTIC AND CORRECTION
(LITERATURE REVIEW)**

Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Andronova
I.A., Biloshapka V.A., Gorodnik K.G.,
Andronova M.A.

**MEDICAL EXPERT SYSTEM FOR
INDIVIDUAL CORRECTION OF INTENSIVE
CARE IN PATIENTS OF NEUROSURGICAL
INTENSIVE THERAPY AND NEUROLOGY
DEPARTMENTS**

Gorodnik G.A., Andronova I.A., 68
Gerasimenko A.S., Biloshapka V.A.,
Tyumentseva S.G., Tolstova N.V., Kachanov B.A.
**PREDICTORS OF THE EFFECTIVENESS
OF POSTOPERATIVE SEDATION IN
PATIENTS WITH NEUROSURGICAL
PROFILE**

Demchuk O.V., Shano V.P., Gumenyuk I.V. 80
**ACUTE POSTOPERATIVE RENAL INJURY:
THE ROLE OF PLASMAPHERESIS**

Jojua T.V., Kostenko V.S. 86
**PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN
DISORDERS IN PATIENTS WITH
PREECLAMPSIA - NEW TECHNOLOGIES**

Ermilov G.I., Gorodnik G.A., Biloshapka V.A., 92
Ermilova M.V.
**CHANGES IN THE HAEMOSTASIS SYSTEM
IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC
BRAIN INJURY**

- Ермилова М.В., Ермилов Г.И., 98 Ermilova M.V., Biloshapka V.A., Ermilov G.I.
Билошапка В.А., Ермилов С.Г. USE OF MIDOZALAM IN ELDERLY AND
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИДОЗАЛАМА У SENIOR PATIENTS IN UROLOGY
ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В УРОЛОГИИ
- Ермилова М.В., Городник Г.А., 102 Ermilova M.V., Gorodnik G.A.,
Билошапка В.А., Ермилов Г.И. Biloshapka V.A., Ermilov G.I.
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ POSTOPERATIVE COGNITIVE
ДИСФУНКЦИЯ У ВОЗРАСТНЫХ DYSFUNCTION IN ELDERLY PATIENTS
ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) (LITERATURE REVIEW)
- Коровка С.Я., Коваленко В.Л., Коровка С.С., 111 Korovka S.YA., Kavalenko V.L., Korovka S.S.,
Коваленко Л.В. Kavalenko L.V.
ИНТРАТЕКАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ INTRATHECAL ADMINISTRATION OF
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ANTIBACTERIAL DRUGS IN OPEN
ПРИ ОТКРЫТОЙ ПРОНИКАЮЩЕЙ PENETRATING TRAUMATIC BRAIN
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В INJURY DUE TO A GUNSHOT OR MINE-
СЛЕДСТВИИ МИННО-ВЗРЫВНОГО ИЛИ EXPLOSIVE WOUND
ОГНЕСТРЕЛЬНОГО РАНЕНИЯ
- Костенко В.С., Кабанько Т.П., Джоджуа Т.В., 116 Kostenko V.S., Kabanko T.P., Jodjua T.V.,
Сидоренко А.В., Бернадинер Е.А. Sidorenko A.V., Bernadiner E.A.
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ FUNCTIONAL STATE OF HEMODYNAMICS
ГЕМОДИНАМИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ AND HEART RATE VARIABILITY IN
СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БЕРЕМЕННЫХ С PREGNANT WOMEN WITH
ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ PREECLAMPSIA OF VARIOUS SEVERITY
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
- Кузнецова И.В., Потапов В.В., Горелов Д.В., 121 Kuznetsova I.V., Potapov V.V., Gorelov D.V.,
Дмитриев Л.С., Капусенко Р.А. Dmitriev L.S., Kapusenko R.A.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОВЕРХНОСТНОГО RELATIONSHIP OF SURFACE INTENSION
НАТЯЖЕНИЯ И БИОХИМИЧЕСКИХ AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF
ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У BLOOD SERUM IN PATIENTS SURGERED
ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ В IN CONDITIONS OF ARTIFICIAL
УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО CIRCULATION
КРОВООБРАЩЕНИЯ
- Кузнецова И.В., Потапов В.В., Хомутов Е.В., 127 Kuznetsova I.V., Potapov V.V., Khomutov Y.V.,
Шраменко Е.К., Зенин О.К. Shramenko K.K., Zenin O.K.
ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ CHANGES IN THE PHYSICOCHEMICAL
КОНСТАНТ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ CONSTANTS OF BLOOD SERUM DURING
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ CHRONIC HEART FAILURE
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- Потапов В.В., Кузнецова И.В., Шраменко Е.К., 134 Potapov V.V., Kuznetsova I.V., Shramenko E.K.,
Тюменцева С.Г., Дмитриев Л.С. Tyumentseva S.G., Dmitriev L.S.,
ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНОГО CHANGES IN BLOOD SURFACE TENSION
НАТЯЖЕНИЯ КРОВИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ FROM THE POINT OF VIEW OF
МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ ПРИ ADAPTATION MECHANISMS IN CRITICAL
КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ CONDITIONS OF VARIOUS GENESIS
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР (LITERATURE REVIEW)
ЛИТЕРАТУРЫ)
- Тюменцева С.Г., Кабанько Т.П., Толстова Н.В., 144 Tjmenцева S.G., Kabanko T.P., Tolstova N.V.,
Вдовиченко О.Р. Vdovychenko O.R.
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ PROFYLAXIS OF ACUTE HEPATIC
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У FAILURE IN PATIENTS WITH A BOTTLE
БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ TRAUMA
ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ

- Шано В.П., Гуменюк И.В., Демчук О.В.** 150 **Shano V.P., Gumenyuk I.V., Demchuk O.V.**
К ВОПРОСУ ВОСПОЛНЕНИЯ
КРОВОПОТЕРИ ПРИ
РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА
МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДАХ
ON THE ISSUE OF REPLENISHING BLOOD
LOSS DURING RECONSTRUCTIVE
OPERATIONS ON THE MAIN VESSELS
- Шано В.П., Демчук О.В., Гуменюк И.В.** 163 **Shano V.P., Demchuk O.V., Gumenyuk I.V.**
ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ПОЧЕК (ОППП) С ПОЗИЦИИ
РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА
PREVENTION OF ACUTE POSTOPERATIVE
KIDNEY INJURY FROM THE PERSPECTIVE
OF REPERFUSION SYNDROME
- Шано В.П., Демчук О.В., Гуменюк И.В.,** 170 **Shano V.P., Demchuk O.V., Gumenyuk I.V.,**
Королёв А.А., Торговец В.А.
ПРОФИЛАКТИКА РЕПЕРФУЗИИ ПРИ
АБДОМИНАЛЬНОМ КОМПАРТМЕНТ-
СИНДРОМЕ (АбКС)
PREVENTION OF REPERFUSION IN
ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME
- Шраменко Е.К., Городник Г.А., Кузнецова** 175 **Shramenko K.K., Gorodnik G.A., Kuznetsova**
И.В., Потапов В.В., Тюменцева С.Г.
НЕФРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ
ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК ВСЛЕДСТВИЕ
РАБДОМИОЛИЗА
NEPHROPROTECTION IN ACUTE KIDNEY
INJURY DUE TO RHABDOMYOLYSIS
- Шраменко Е.К., Городник Г.А., Кузнецова** 180 **Shramenko K.K., Gorodnik G.A., Kuznetsova**
И.В., Шано В.П., Потапов В.В.
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ
ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ОСТРОМ
ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК
FEATURES OF IMPAIRED RENAL BLOOD
FLOW IN ACUTE KIDNEY INJURY
- Налётов С.В., Налётова О.С., Коровка И.А.,** 190 **Nalotov S.V., Nalotova O.S., Korovka I.A.,**
Налётова Е.Н., Алесинский М.М.,
Твердохлеб Т.А.
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ
КВЕРЦЕТИН / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН, У
БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF
ANTIHYPERTENSIVE
PHARMACOTHERAPY INCLUDING
QUERCETIN/DIHYDROQUERCETIN IN
PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION



Дорогие коллеги!

Этот номер журнала нестандартный – все статьи в нем посвящены различным вопросам анестезиологии и интенсивной терапии. Связано это с тем, что ровно 50 лет назад, в сентябре 1972 года в Донецком медицинском институте открылась первая кафедра анестезиологии и реаниматологии. За полвека, прошедших с той поры, сменились принципы оказания помощи самым тяжелым пациентам, методы проведения интенсивной терапии, препараты для проведения наркоза, создано множество видов оборудования для отделений анестезиологии и интенсивной терапии... Неизменными остались стремления врачей этой специальности: спасти тяжелого больного, безупречно провести анестезию или наркоз, учить и учиться непрерывно.

Первая статья этого номера посвящена истории развития анестезиологии в Донбассе, в ней перечислены имена тех, кто внес большой вклад в становление профессии и преподавание этой специальности.

От имени редакции журнала, а также сотрудников ИНВХ им.В.К.Гусака и кафедры комбустиологии и пластической хирургии ДонНМУ им. М.Горького поздравляю коллективы кафедр анестезиологии и интенсивной терапии, желаю мира, благополучия, развития, всяческих успехов и побед!

Главный редактор журнала, профессор

Э.Я.Фисталь

УДК: 616-089.5(091)(477.62)

**Городник Г.А., Кабанько Т.П., Шано В.П., Кузнецова И.В., Тюменцева С.Г.,
Шраменко Е.К., Джоджуа Т.В., Костенко В.С., Ермилов Г.И., Билошапка В.А.**

**ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
ДОНБАССА В ЛИЦАХ**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени**

М. Горького»,

г. Донецк

Аннотация: В работе отражена история развития анестезиологии Донбасса, освещены особенности и этапность формирования анестезиологии как отдельной науки в зависимости от требований, предъявляемых ей развивающейся хирургией. Отмечен вклад каждого из основателей анестезиологии Донецкого региона. Представлена структура анестезиологической службы в целом, этапы становления.

Ключевые слова: история, анестезиология, личность, этапы развития анестезиологии.

Введение. Представление о науке невозможно без знания путей ее зарождения, становления и развития, т. е. без знакомства с ее историей. История любой науки – это последовательность открытий и изобретений, способствующих установлению научных истин и усовершенствованию методов её практического применения. Творцом же науки является человек, поэтому важно отразить историю в лицах, создавших её. Анестезиология как отдельная отрасль медицины возникла всего лишь 160 лет назад, а на Донбассе анестезиология появилась в 60-е годы прошлого столетия.

Первыми анестезиологами в Донбассе были: Пилинога В.Г., Суслов В.В., Гнилицкая Л.И., Курапов Е.П., Новикова Р.И., Тарнопольский А.М., Минина К.З., Ахламов Э.Н.

Вначале преподавание анестезиологии в Донецком медицинском институте велось на кафедрах хирургии в виде одной лекции и 3-х практических занятий. Однако дальнейшее развитие хирургии требовало подготовленных специалистов анестезиологов, способных разработать средства управления жизненно важными функциями организма во время операций на сердце, легких, при трансплантации органов.

В отличие от других специальностей врач-анестезиолог воплотил в себе идею интегративной медицины, по сути, анестезиолог стал «Клиническим патофизиологом». Именно такая подготовка анестезиологов стала возможной в Донецком медицинском институте с момента открытия кафедры анестезиологии-реаниматологии в сентябре 1972 года.

Возглавила кафедру д. мед. наук, профессор Новикова Р. И., которой заведовала 25 лет. Профессор Новикова Р. И. стала основателем научной школы анестезиологии в Донбассе. Основные научные направления созданы профессором Новиковой Р. И. – анестезия и интенсивная терапия у больных, находящихся в критическом состоянии, в том числе шахтёров с политравмой. Под ее руководством защищено 3 докторские и 38 кандидатских диссертаций.



Профессор Новикова Р.И. воплотила в жизнь свою блестящую идею объединения в единый научно-практический центр кафедру анестезиологии и клинические подразделения: отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, гуморальной и функциональной диагностики, эфферентной медицины и гипербарической оксигенации. В течении 40 лет профессор Новикова Р. И., была главным анестезиологом в Донецкой области, сформировала четко функционирующую анестезиологическую службу, организовала открытие 55 отделений анестезиологии, интенсивной терапии, отделений ГБО и эфферентных методов в городах и районах Донецкой области, в том числе отделения активных методов

детоксикации. Под её руководством в Донецке проводились съезды и конференции с участием ведущих учёных мира.

Одним из основоположников анестезиологии и реаниматологии в Донбассе был доцент Тарнопольский А.М, который был высококвалифицированным врачом, борьба со смертью составляла смысл его жизни. Именно эти качества он воспитывал у врачей-интернов и врачей-курсантов все годы преподавательской деятельности.

В развитие анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Донбасса большой вклад внесла д.мед.наук, профессор Шано В.П., являясь основоположником внедрения в лечение больных в критическом состоянии активных методов детоксикации. Идеи Шано В.П. развивают многие ученики, под ее руководством защищены 3 докторские диссертации и 6 кандидатских диссертаций. За самоотверженную работу по оказанию помощи пострадавшим шахтёрам награждена орденами "Шахтёрская слава". В.П. Шано автор более 700 работ.

В развитие анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии большой вклад внесла доцент Кабанько Т.П. Этому разделу доцент Кабанько Т.П. посвятила свою врачебную и научную деятельность, является автором более 600 работ, в том числе 12 монографий. Продолжают развивать это направление её ученики, что позволяет снижать материнскую смертность.

В 1998 г. кафедру анестезиологии-реаниматологии возглавил д.мед.н., профессор Черний В.И., который заведовал ею до 2014 года. Основные научные направления – изучение патогенеза критических состояний и разработка принципов и методов анестезии и интенсивной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии. Научные достижения В.И. Черния признаны в странах ближнего и дальнего зарубежья. В 2003 году ему присвоено звание члена-корреспондента АМН Украины. Многочисленные ученики проф. Черния В.И. продолжают развивать его научные направления.

Один из первых анестезиологов Донбасса Е.П. Курапов защитил кандидатскую, а затем и докторскую диссертации. С 1986 года – заведующий курсом, а затем кафедрой анестезиологии и реаниматологии. Основными научными направлениями работы

Е.П. Курапова – интенсивная терапия в хирургических гастроэнтерологии, эфферентные методы терапии. Он автор свыше 340 научных работ, подготовил 6 докторов и 26 кандидатов медицинских наук. Под его руководством разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методы энтерального зондового питания у пострадавших с политравмой и в послеоперационном периоде, что

особенно актуально для больных с огнестрельными повреждениями органов пищеварения.

К.З. Минина – доктор медицинских наук, профессор кафедры опубликовала 130 научных работ, 2 монографии, 5 учебных пособий. Основными научными направлениями являлось изучение эндотоксикозов, в частности при обтурационной желтухе, интенсивная терапия при лептоспирозе, инфекционном гепатите, дифтерии, включая методы активной интра- и экстракорпоральной детоксикации.

Большой вклад в развитие анестезиологии и реаниматологии внесли доцент Трушляков В.Р., доцент Антонов Е.П., доцент Журавка Г.В., ассистент Ахламова Ю.И.

С 2014 года кафедрой заведует д. мед. наук, проф. Городник Г.А. основным направлением его научных исследований являются разработки новых методов диагностики, анестезии и интенсивной терапии у больных с заболеваниями и травматическими повреждениями центральной нервной системы. Он автор более 500 научных работ, их них 15 монографий, имеет 6 патентов на изобретения. Несмотря на тяжелые для республики времена профессор Городник Г.А. продолжает активную научную работу. За последние 8 лет под его руководством выполнены и защищены 3 докторские диссертации, к научной работе привлечены молодые ассистенты.

Профессор Городник Г.А. возглавляет работу единого научно-практического центра: кафедру анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО и клинические подразделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, эфферентной медицины и гипербарической оксигенации.

Д.мед.н., профессор Городник Г.А. является председателем правления Ассоциации анестезиологов-реаниматологов ДНР.

Городник Г.А. награжден грамотой МЗ ДНР и двумя почетными грамотами ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО. Присвоена ведомственная награда МЗ ДНР «Отличник здравоохранения», награжден орденом «За заслуги в медицине» и медалью им. Н.И. Пирогова.

Для молодых преподавателей примером стали профессор Кузнецова И.В., д.мед.н. Джоджуа Т. В., д.мед.н. Шраменко Е.К., доценты Тюменцева С. Г., Костенко В. С., Кабанько Т.П., Ермилов Г.И., Билошапка В.А. Каждый из них высококвалифицированный врач и педагог.

Профессор Кузнецова И. В. курирует лечебную работу в отделении анестезиологии и интенсивной терапии кардио- и рентгеноваскулярной хирургии ДОКТМО, внедряет современные методы респираторной поддержки при различных видах острой дыхательной недостаточности, изучает особенности патологических отклонений в системе гемостаза и возможности их многоуровневой коррекции. Автор 198 научных работ.

Доцент Тюменцева С.Г. курирует отделение интенсивной терапии общего профиля, разрабатывает методы диагностики и интенсивной терапии у больных с печеночной недостаточностью, является автором более 300 научных работ.

Доц. Костенко В.С. – главный внештатный анестезиолог-реаниматолог в разделе оказания помощи беременным и роженицам, находящимися в критическом состоянии, заведует отделением интенсивной терапии в акушерстве. Является автором 285 научных работ, из них в соавторстве 7 учебных пособий, 13 монографий, 8 патентов на изобретение.

Д.мед.н. Джоджуа Т.В. курирует отделение анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии перинатального центра. Ее основными научными направлениями является разработка новых методов диагностики, интенсивной терапии

у беременных и рожениц, находящихся в критическом состоянии. Является автором 300 научных работ.

Д.мед.н. Шраменко Е.К. курирует работу отделений острого гемодиализа и активных методов детоксикации в лечебных учреждениях Республики. Ее основное научное направление – разработка новых методов диагностики и методов диализного лечения больных с острым повреждением почек. Является автором 285 научных работ.

Доц. Ермилов Г.И. курирует анестезиологическую службу в клинике урологии. Его основные научные направления – разработка безопасных методов анестезии у больных с патологией почек и мочевыводящих путей. Является автором 200 научных работ.

Доц. Билошапка В.А. заведует отделением анестезиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения. Его основные научные направления – разработка безопасных методов анестезии у больных с заболеванием ЦНС и периферической нервной системы. Является автором 200 научных работ.

Особенно следует отметить вклад в развитие анестезиологии-реаниматологии Донбасса к.мед.н., доцента Смирновой Н.Н.

Наталья Николаевна со студенческих лет посвятила себя анестезиологии: студенческий научный кружок, интернатура, защита кандидатской диссертации. Будучи доцентом кафедры анестезиологии, Наталья Николаевна возглавляла отделение анестезиологии ДОКТМО и всю службу анестезиологии-реаниматологии ДНР. Постоянно проводила работу по повышению профессионального уровня врачей, разрабатывала методы безопасной анестезии. С момента начала пандемии Наталья Николаевна занималась открытием реанимационных отделений для больных с Covid-19, консультировала врачей и участвовала в лечении самых тяжёлых больных. За беззаветное служение профессии Н.Н. Смирнова награждена званием Героя ДНР, к большому сожалению, посмертно.

В Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького преподаванию анестезиологии-реаниматологии и вопросам интенсивной терапии уделяется особое внимание. С 1995 года создана кафедра анестезиологии-реаниматологии для студентов всех факультетов, а 2017 года – кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии, которую возглавил воспитанник кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний, д.мед.н., профессор А.Н. Колесников. Он является автором 360 научных работ, 10 учебных пособий, 19 монографий, имеет 16 патентов на изобретения. Под его руководством защищена 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций.

А.Н. Колесников проводит большую консультативную и лечебную работу, является экспертом комиссионной судебно-медицинской экспертизы МЗ ДНР. Награжден медалями: «За самоотверженную борьбу с коронавирусом» и «За трудовую доблесть».

Заключение. Основное достижение полувековой истории кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний Донецкого национального медицинского университета – это создание научной школы, особенностью и главным преимуществом которой является практическая целесообразность и направленность проводимых исследований. Помимо научных разработок, кафедра готовит к профессиональной жизни врачей-интернов по специальностям «Анестезиология-реаниматология» и «Скорая медицинская помощь». Повышение квалификации по этим специальностям проводится как на предаттестационных, так и тематических курсах усовершенствования. При разработке

программ тематических циклов всегда учитывается востребованность со стороны практического здравоохранения углубленного изучения избранных вопросов анестезиологии и интенсивной терапии. Каждый специалист, подготовленный в наших стенах, на протяжении своей врачебной карьеры знает, что всегда может обратиться за квалифицированной профессиональной помощью к сотрудникам кафедры.

Приобщение к творчеству мастеров, поискам нового должно пробуждать у молодёжи чувства гордости и вызывать интерес к творчеству. Основной задачей молодых врачей анестезиологов-реаниматологов должен быть поиск новых методов и способов анестезии и интенсивной терапии, а это без научных исследований невозможно.

Литература.

1. Владыка А.С., Сулов В.В., Тарабрин О.А. Анестезиология в лицах // Сумы: Университетская книга, 2016. – С. 352.
2. Секреты анестезии / Джеймс Дюк; пер. с англ.; под общ. Ред. А. П. Зильбера, В. В. Мальцева - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 552с.
3. Опасности, осложнения и ошибки в анестезиологии / Под редакцией д.мед.н., проф. Г.А. Городника – Донецк : 2021. – 187 с.

Gorodnik G.A., Kabanko T.P., Shano V.P., Kuznetsova I.V., Tyumentseva S.G., Shramenko K.K., Jojua T.V., Kostenko V.S., Ermilov G.I., Biloshapka V.A.

DONBASS ANAESTHESIOLOGY IN THE PEOPLE: HISTORY OF THE DEVELOPMENT

**State budget educational institution of higher education
"Donetsk national medical university named after M. Gorky»**

Summary: The paper reflects the history of the development of anesthesiology in Donbass, highlights the features and stages of the formation of anesthesiology as a separate science, depending on the requirements of the developing surgery. The contribution of each of the founders of anesthesiology in the Donetsk region is noted. The structure of the anesthetic service as a whole, the stages of formation are presented.

Key words: history, anesthesiology, personality, stages of development of anesthesiology.

Сведения об авторах

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО:

Городник Г.А., д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой;

Кабанько Т.П., к.мед.н., доцент;

Шано В. П., д.мед.н, профессор;

Кузнецова И.В., д.мед.н., профессор;

Шраменко Е.К., д.мед.н, профессор;

Тюменцева С.Г., к.мед.н., доцент;

Джоджуа Т.В. д.мед.н, профессор;

Костенко В.С., к.мед.н., доцент;

Ермилов Г.И., к.мед.н., доцент;

Билошапка В.А к.мед.н., доцент, 0713356506, vitaliybiloshapka@gmail.com

УДК 616.831-001-037**Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Ребковец И.И.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ИСХОДА ТЯЖЕЛОЙ ЧМТ****Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация. Представлены результаты кластерного анализа данных количественной электроэнцефалографии 90 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Анализируемые объекты эффективно разделились на 3 различных кластера. Выявлены нейрофизиологические предикторы, формирующие кластерные различия, которые могут быть использованы для прогнозирования исходов ТЧМТ: выход из комы с положительной клинической динамикой, развитие вегетативного состояния, формирование смерти мозга.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, исходы, вегетативное состояние, смерть мозга, количественная ЭЭГ, кластерный анализ, нейронные сети, амантадина сульфат

Как известно, черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой гетерогенный синдром с широким спектром исходов [20]. С другой стороны, ЧМТ относится к числу наиболее дорогостоящих медицинских и социально-экономических проблем. Причем, многие стороны данной проблемы остаются все еще недостаточно изученными.

Как известно, вторичное повреждение мозга относится к каскаду клеточных реакций головного мозга и организма в целом на первичную ЧМТ. Это подвергает мозг постоянному повреждению на острой и подострой фазах лечения. Именно этот «каскад» наиболее эффективно поддается интенсивной терапии (ИТ), так как в долгосрочной перспективе сохранение тканей мозга приводит к улучшению клинических результатов [25]. Адекватный мониторинг на всех фазах терапии ТЧМТ [9] является основой рациональной ИТ.

Основные цели нейромониторинга до и после оперативного вмешательства направлены на минимизацию смертности, связанной с первичным повреждением, и предотвращением или уменьшением последствий вторичных повреждений при ТЧМТ. Недавние публикации по неинвазивному нейромониторингу [19] убедительно описывали эффективность различных методов, таких как транскраниальное ультразвуковое исследование (УЗ ТКДГ), вызванные потенциалы (ВП), ЭЭГ, спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона, биспектральный индекс (BIS) и др.

Точное прогнозирование различных исходов у пациентов с тяжелой ЧМТ может обеспечить оптимизацию терапевтических процедур и существенную экономию средств [16].

Прогнозирование исходов ТЧМТ должно помочь в достоверной и объективной количественной оценке и классификации тяжести черепно-мозговой травмы. В последние годы были разработаны различные модели прогнозирования, в том числе и сочетающие измерения показателей количественной электроэнцефалографии (кЭЭГ) и клинически значимые параметры ЧМТ [17, 20].

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является неинвазивным, доступным у постели больного измерением активности не только коры головного мозга, но и всей ЦНС. Она

особенно информативна у пациентов при седации или в коматозном состоянии [21, 23]. Непрерывная количественная ЭЭГ (кЭЭГ) в отделении интенсивной терапии часто является частью мультимодального мониторинга у пациентов с ЧМТ. Были проведены множественные исследования, которые оценивали связь между параметрами кЭЭГ и функциональным исходом пациентов с ЧМТ. Доказано, что неблагоприятный исход был связан с более низкой (региональной) мощностью ЭЭГ [24], замедлением ЭЭГ, снижением абсолютной спектр-мощности (АСМ) в альфа-диапазоне, более низкой вариабельностью альфа-ритма и повышенной когерентностью [22].

Одним из перспективных направлений коррекции вторичных ишемии и нарушения церебрального гомеостаза при ТЧМТ является применение препаратов, направленных на прерывание быстрых реакций глутаматкальциевого каскада. К препаратам с глутаматблокирующим действием относится амантадина сульфат (ПК-Мерц), позиционируемый ранее только как противопаркинсоническое средство, которое увеличивает содержание дофамина в полосатом теле [3]. По механизму действия амантадин также обладает стабилизирующим действием на специфические глутаматергические рецепторы, прерывая нарастание глутаматного выброса и подавляя глутаматную эксайтотоксичность, запуская последующие патофизиохимические механизмы постишемического каскада [14]. Динамику нейромедиаторных процессов ЦНС так же позволяет оценивать кЭЭГ [13].

Хотя современная литература указывает на перспективность кЭЭГ для прогноза ТЧМТ, слишком большие объемы массивов ЭЭГ-параметров требуют использования новых методов их анализа [18], то есть существует потребность в интегративных подходах к нейроинформатике, которые используют методы науки о данных и машинного обучения / искусственного интеллекта, чтобы точное прогнозирование ТЧМТ могло стать реальностью.

Кластерный анализ является одним из важных и хорошо известных этапов интеллектуального анализа данных. Задачей кластеризации является обнаружение во множестве исходных данных таких групп объектов, что объекты из одной группы должны быть как можно больше похожи друг на друга, а объекты из разных групп как можно больше отличаться друг от друга. Такие группы объектов называются кластерами [6].

Нейронные сети **Кохонена** - типичный пример нейросетевой архитектуры, обучающейся без учителя. Отсюда и перечень решаемых ими задач: кластеризация данных или прогнозирование свойств [10].

Цель работы. С помощью кластерного анализа клинко-нейрофизиологических данных у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) выявить предикторы основных исходов заболевания - выход из комы, развитие вегетативного состояния (ВС), формирование смерти мозга (СМ).

Материалы и методы. Открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль» проводили с 2011 по 2020 гг на базе отделения нейрохирургической интенсивной терапии (ОНХИТ) Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО). В исследовании принимали участие 90 пациентов ОНХИТ ДОКТМО с диагнозом тяжелая черепно-мозговая травма (табл. 1.). В контрольную группу (КГ) вошли результаты ЭЭГ-исследования 20 здоровых добровольцев. 1-ю группу исследования (ГИ) составили 69 пациентов, находящихся в коме в результате тяжелой ЧМТ. Во 2-ю ГИ вошли 13 пациентов с летальным исходом ТЧМТ, причем, у 6-и из них было в последствии диагностировано формирование

смерти мозга. У 8-и исследуемых больных на основании принятых международных критериев [15] был зафиксирован исход ТЧМТ в вегетативное состояние, их данные вошли в 3-ю ГИ.

В динамике терапии проводили анализ уровня сознания по шкалам ком Глазго (ШКГ), Глазго-Питсбург (ШГП), исследование данных кЭЭГ. В качестве аппаратной составляющей диагностического комплекса применяется компьютерный цифровой энцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200K. Обработка биосигналов производится в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments Lab VIEW. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта- 0,5-3,9 Гц, тета- 4-7,9 Гц, альфа 0- 8-9 Гц, альфа 1- 9,5-11 Гц, альфа 2- 11,5-12,9 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) в этих диапазонах, показатели межполушарной (МПКГ) и внутриполушарной (ВПКГ) когерентности. Использовали интегральный качественный анализ ЭЭГ-паттернов с вычислением интегральных коэффициентов [1].

У больных всех 3-х групп применяли препарат ПК-Мерц® (ПКМ) (амантадина сульфат) [11] в виде инфузионного раствора в дозе 1000 мл (400 мг амантадина) в сутки внутривенно медленно капельно в течение 7 суток от момента поступления больных в стационар или до летального исхода.

Таблица 1.

Характеристика при поступлении в отделение исследуемых групп пациентов

Параметры	КГ	Группы исследования		
		1	2	3
Количество; (n)	20	69	13	8
Мужчины; (n)*	12; 60% (38,3-76,8)%	39; 56,5% (44,6-67,9)%	9; 69,2% (42,6-90,3)%	6; 75% (41,6-96,9)%
Женщины; (n) *	8; 40% (20,2-61,7)%	30; 43,5% (32,1-55,2)%	4; 30,8% (9,7-57,4)%	2; 25% (3,1-58,4)%
Возраст; Me (±95%ДИ)	32 (20-50)	48 (20-57)	39 (28-67)	43 (32-49)
ШКГ, баллы; Me (±95%ДИ)	15 (15-15)	7(4-8) ^{КГ}	7(5-8) ^{КГ}	7 (3-8) ^{КГ}
ШГП, баллы; Me (±95%ДИ)	35 (35-35)	26 (22-28) ²	26 (26-29) ¹	26 (22-28) ²

Примечания: * - определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей; ^{1 2 3 КГ} - статистически значимые различия (p≤0,05) в подгруппах 1-й, 2-й, 3-й, КГ по критерию Крускало-Уолиса (кКУ).

Исследование проводили поэтапно: I этап - исследование фоновых показателей при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии (табл.1.). II этап - 1-3 сутки проведения интенсивной терапии (ИТ). III этап - 4-7 сутки проведения ИТ. IV этап - срок наблюдения, превышающий 7 суток (до восьми месяцев).

Результаты и обсуждение. Для проведения кластеризации данных в многомерном пространстве признаков использовался особый тип нейронных сетей, которые представляют собой сети, обучающиеся без выходных сигналов («обучение без учителя», которые были предложены Kohonen) – сети Кохонена [2, 5].

В качестве объекта классификации были использованы 205 записи ЭЭГ, полученные при обследовании 90 пациентов с ТЧМТ 3-х исследуемых групп. Нейросетевые модели строились с использованием пакета STATISTICA NEURAL NETWORKS [7].

Для построения автоматической классификации электроэнцефалограмм по результатам исследования электрической активности мозга была создана нейронная сеть Кохонена со 150-ю нейронами во входном слое и тремя нейронами в выходном.

150 показателей включали: параметры абсолютной и относительной спектральной ЭЭГ мощности, межполушарной и внутриполушарной когерентности, интегральных коэффициентов, узких ЭЭГ-диапазонов, которые отражают деятельность определенных нейромедиаторных систем ЦНС - во входном слое и тремя нейронами в выходном. Оптимальное количество различных кластеров, в которые проводится классификация, вычислялось с помощью процедуры расчета коэффициента контрастности разбиения [4]. Результаты анализа указывают на аномально высокое значение показателя контрастности в случае разбиения множества на 3 кластера (Cl). То есть, анализируемые объекты эффективно разделяются в 150-мерном пространстве признаков на 3 различных группы.

Таблица 2.

Сопоставление распределения больных трех групп исследования с помощью кластерного анализа

кластеры		кластер 1 (Cl 1)	кластер 2 (Cl 2)	кластер 3 (Cl 3)
N, количество пациентов в группах/кластерах		32	34	24
1 группа	69	21	26	22
2 группа	13	11	-	2
3 группа	8	-	8	-
ШКГ, баллы; Me ($\pm 95\%$ ДИ)#		7 (4,5-7)	7 (5-9)	7 (7-9)
ШГП, баллы; Me ($\pm 95\%$ ДИ) #		24,5 (20,5-27)	26 (22-29)	27 (26-29)

Примечания: # - на первом этапе исследования.

Таким образом, 1 Cl характеризовался самым высоким уровнем летальности (34,4% (19,2%-51,4%)*). То есть каждый 3-й пациент, «отклассифицированный» в данную группу, умер, преимущественно в 1-ю неделю интенсивной терапии ТЧМТ. Исследования всех 6-и (18,8% (7,4%-33,9%)*) пациентов, у которых была диагностирована «смерть мозга», так же были внесены в 1-й кластер. В 1-м кластере не было пациентов, у которых доказано сформировалось ВС.

Ко второму кластеру были отнесены данные всех 8-и (23,5% (11%-39%)*) пациентов, у которых был зафиксирован исход ТЧМТ в вегетативное состояние. То есть риск исхода в ВС в данном кластере максимальный (критерий Хи-квадрат (χ^2)=14,462 на уровне значимости = <0,001; точный критерий Фишера (двусторонний) (F) = 0,00023 на уровне значимости = $p < 0,05$; критерий ϕ , критерий V Крамера, критерий K Чупрова=0,401, сила связи между фактором риска и исходом – «относительно сильная») [8] по сравнению с 1-м и 3-м кластерами. Летальность в этом кластере – минимальная, 0% (0-5,7)% *.

В 3 Cl летальность составляла 8,3% (0,9-22,4)% * (рис.1). Риск летального исхода в данном кластере ниже, чем в 1-м кластере (критерий χ^2 = 5,218 на уровне значимости

= 0,023; точный критерий (F) = 0,02774 на уровне значимости = $p < 0,05$; критерий ϕ , критерий V, критерий K = 0,305, сила связи между фактором риска и исходом – «средняя»), но не имеет значимых различий со 2-м кластером (критерий $\chi^2 = 2,935$ на уровне значимости = 0,087; точный критерий (F) = 0,16697 на уровне значимости = $p > 0,05$; критерий ϕ , критерий V, критерий K = 0,225, сила связи между фактором риска и исходом – «средняя»).

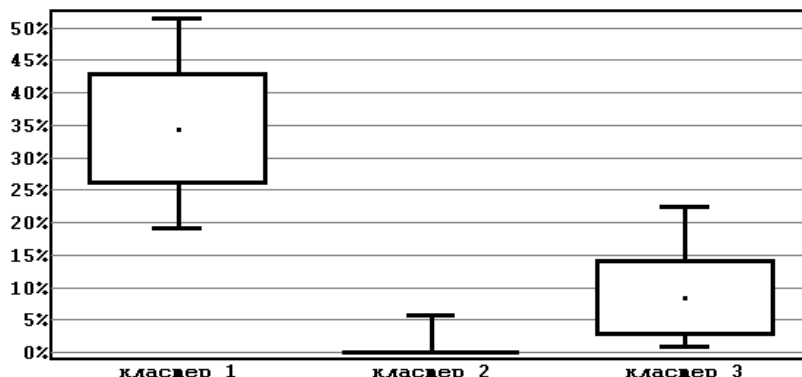


Рис. 1 Летальность в кластерах, сравнение 3 групп - критерий хи-квадрат=16,43, число степеней свободы k=2. Различие является статистически значимым на уровне значимости $p < 0,001$.

Минимальный уровень ($p < 0,05$, анализ Крускала-Уоллиса (аКУ), критерий Данна (кД), критерий хи-квадрат (χ^2)) 1-го ИК - $kfc1 (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$ (рис.1) в левой гемисфере был выявлен в ЭЭГ 2-го и 3-го кластера, что свидетельствовало о самом низком уровне дезорганизации ЭЭГ-паттерна. Максимальные значения ($p < 0,05$, аКУ, кД, χ^2) 1-го ИК были зафиксированы в 1-м кластере, уровень дезорганизации ЭЭГ-паттернов был в этом кластере самым высоким (табл. 3). Для коэффициента в правом полушарии не было выявлено значимых различий у всех пациентов, отнесенных к 3-м кластерам (табл. 3).

Значимых возрастных различий в кластерах выявлено не было. Максимальный уровень ($p < 0,05$, аКУ, кД, χ^2) неврологического дефицита по ШКГ и ШГП был определен у пациентов, отнесенных к 1-му кластеру: $Me(\pm 95\%) = 7 (4,5-7)$ и $24,5 (20,5-27)$, соответственно. В 3-м кластере 12 больных - более 50% пациентов кластера – были переведены из НХОИТ на 4-7 сутки с положительной динамикой. Средние сроки пребывания этих больных в реанимационном отделении были минимальным ($Me(\pm 95\%) = 6(4-9)$), по сравнению с 1-м и 2-й кластерами.

Выявлены нейрофизиологические предикторы, формирующие кластеры: АСМ δ - в правых лобном Fr_2 и центральном C_4 отведениях, ИК 1 = $(\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$ справа и слева, левосторонний ИК 15 = $\alpha / \beta 2$, коэффициент асимметрии 12 = $\Sigma(L-R) / L$, МПКГ в симметричных центральных отделах (C_3-C_4), максимально в диапазонах $\alpha 1$ - и $\beta 1$; ВПКГ T_4-O_2 ср. знач и т.д. (табл. 3).

В ответ на применение ПКМ выявлены различия динамики этих показателей в 3-х кластерах (табл. 3).

Фоновые (первый этап исследования) показатели 1ИК $((\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2))$ в правой и левой гемисферах не имели значимых различий в 3-х кластерах. В ответ на введение ПК-Мерца в левом полушарии у всех исследуемых пациентов всех 3-х кластеров выявлены тенденции ($p \geq 0,05$) к снижению данного показателя (табл. 3). В

правом полушарии у всех пациентов из 1 кластера зафиксировано значимое ($p \leq 0,05$) падение уровня 1 ИК. У больных из 3 кластера были выявлены так называемые «разнонаправленные» изменения 1-го ИК справа: 1 10-и (41,7% (23,1%-61,5%*)) пациентов – снижение, у 14-и (58,3% (38,5%-76,9%*)) больных – умеренный рост. У всех пациентов 2 кластера определено увеличение значений 1-го ИК в правом полушарии, преимущественно за счет роста абсолютной спектр-мощности (АСМ) медленноволновой (дельта- и тета-) активности ЭЭГ.

Аналогичные тенденции были типичными и для показателей δ -АСМ в проекции правого лобного отведения (Fp_2) (табл.3). Напротив, показатель δ -АСМ в правой центральной области (C_4) имели значимые различия на «фоновой» ЭЭГ. У больных из 2 кластера уровень данного показателя был минимальным ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными 1-го и 3-го кластеров, и, после применения ПК-Мерца, максимально ($p \leq 0,05$) увеличивался (табл.3).

Таблица 3

Динамика изменений (%) показателей кЭЭГ в ответ на применение препарата ПК-Мерц® (амантадина сульфат)

кластеры	кластер 1 (Cl 1)	кластер 2 (Cl 2)	кластер 3 (Cl 3)
размерность	Me $\pm$ 95%ДИ		
N, количество пациентов	32	34	24
I этап ($\delta + \theta + \beta_1$)/($\alpha + \beta_2$) слева	14,9 (8,5-24,1) ^{II}	7,4 (5,5-8,3) ^I	6,9 (4,8-17,4)
II – IV этап, изменения (%) ИК 1 слева	-46,01(-194,8-(-4,3))	-4,3 (-14,6-11,4)	-18,8 (-28,3-83,1)
I этап ($\delta + \theta + \beta_1$)/($\alpha + \beta_2$) справа	9,8 (9,1-23,8)	6,6 (4,9-9,3)	8,6 (5,9-16,4)
II – IV этап, изменения (%) ИК 1 справа	-82,8 (-268,8-(-45,9)) ^{II}	36,7 (1,9-58,1) ^I	-49,0 (-672,5-60,9)
I этап АСМ δ - в Fp_2	73,9 (64,3-84,4)	67,9 (52,1-76,8)	72,1 (52,4-83,6)
II – IV этап, изменения (%) АСМ δ - в Fp_2	-2,4 (-10,4-1,4) ^{II}	6,7 (2,7-15,6) ^{I III}	-4,1 (-22,8-1,9) ^{II}
I этап АСМ δ - в C_4	69,3 (59,9-79,2) ^{II}	52,8 (46,1-53,9) ^{I III}	72,9 (53,6-81,7) ^{II}
II – IV этап, изменения (%) АСМ δ - в C_4	2,9 (-19,2-24,7)	13,6 (9,0-21,4) ^{III}	9,2 (-14,9-8,6) ^{II}
I этап C_3 - C_4 в диапазоне α_1 -	0,74 (0,3-0,97)	0,97 (0,92-0,99)	0,95 (0,69-0,97)
II – IV этап, изменения C_3 - C_4 в диапазоне α_1 -	11,3 (4,1-22,9) ^{II III}	-6,4 (-55,6-0,5) ^I	-10,9 (-43,2-5,8) ^I
I этап C_3 - C_4 в диапазоне β_1 -	0,56 (0,17-0,89)	0,85 (0,66-0,91)	0,86 (0,45-0,94)
II – IV этап, изменения C_3 - C_4 в диапазоне β_1 -	-25,5 (-78,8-37,1)	12,2 (-69,2-22,6)	36,4 (0,5-85,9)
I этап T_4 - O_2 ср. знач	0,19 (0,15-0,41)	0,08 (0,05-0,28)	0,19 (0,17-0,47)
II – IV этап, изменения T_4 - O_2 ср. знач	10,5 (-58,3-51,3) ^{III}	65,8 (-21,4-80,1) ^{III}	92,2 (85,7-94,6) ^{I II}

Примечания: ^{I III} – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в кластерах по критерию Крускало-Уолиса (кКУ).

Следует отметить тенденции ($p > 0,05$) к межкластерным различиям показателей межполушарной (МП) когерентности (КГ) в симметричных центральных отведениях (C_3C_4) в поддиапазонах $\alpha 1$ - и $\beta 1$ - активности (табл.3): на фоновой ЭЭГ минимальный уровень этих показателей был зарегистрирован у больных из 1-го кластера. На II-IV этапах исследования у пациентов из 1-го кластера, в отличие от изменений уровней $\alpha 1$ - C_3C_4 МПКГ во 2-м и 3-м кластерах, где были зафиксированы «разнонаправленная динамика», данный показатель увеличивался ($p \leq 0,05$) (рис.2).

У всех пациентов из 3 Cl уровень $\beta 1$ - C_3C_4 МПКГ также значимо увеличивался под воздействием на ЦНС препарата ПК-Мерц. В то же время уровни данного показателя у пациентов из 1 Cl и 2 Cl имели «разнонаправленные» изменения. Так, в ответ на применение ПК-Мерца у 23-х (71,9%(55,3%-85,8%)*) пациентов 1 Cl, из которых 8 пациентов в дальнейшем умерли, и у 16-и (47,1%(30,8%-63,7%)*) больных 2 Cl, из которых у 7-и больных в дальнейшем был сформирован ВС, показатели $\beta 1$ -МПКГ в симметричных центральных областях значимо ($p \leq 0,05$) снижались; у 9-и (28,1%(14,2%-44,7%)*) больных 1 Cl и у 18-и (52,9%(36,3%-69,2%)*) пациентов 2 Cl эти параметры возрастали ($p \leq 0,05$) (табл. 3, рис.2).

Необходимо подчеркнуть, что у всех 6-и больных, которым был в последующем установлен диагноз «смерть мозга», фоновые значения МПКГ в симметричных центральных областях были минимальными, а после применения ПК-Мерца у них были зафиксированы или минимальные тенденции к росту ($p > 0,05$), или значимое ($p \leq 0,05$) разобщение (падение МПКГ) ЭЭГ- активности в C_3C_4 отведениях.

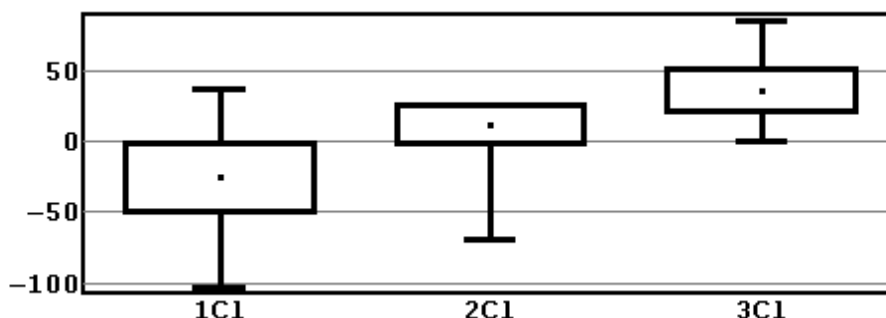
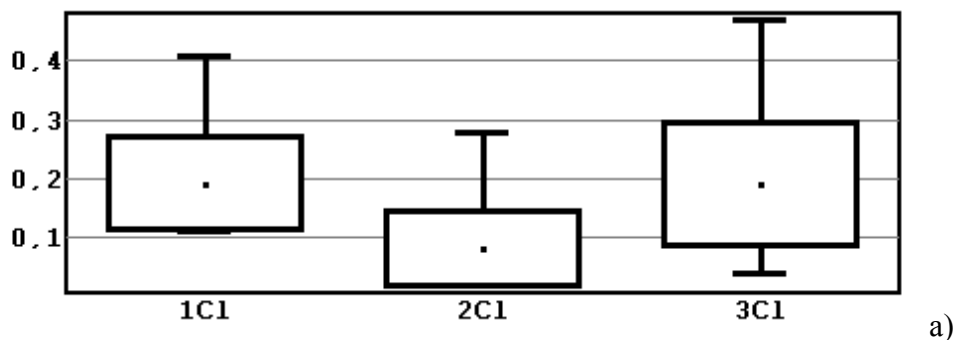


Рис. 2 Изменения МПКГ C_3 - C_4 в диапазоне $\beta 1$ - в кластерах. Критерий хи-квадрат=16,43, число степеней свободы $k=2$. Различие является статистически значимым на уровне значимости $p < 0,05$.

Так же интересны выявленные межкластерные особенности внутриполушарной (ВП) КГ - сочетанности ЭЭГ-ритмов между височным и затылочным отведениями в правой гемисфере (T_4O_2) (табл.3, рис.3).



a)

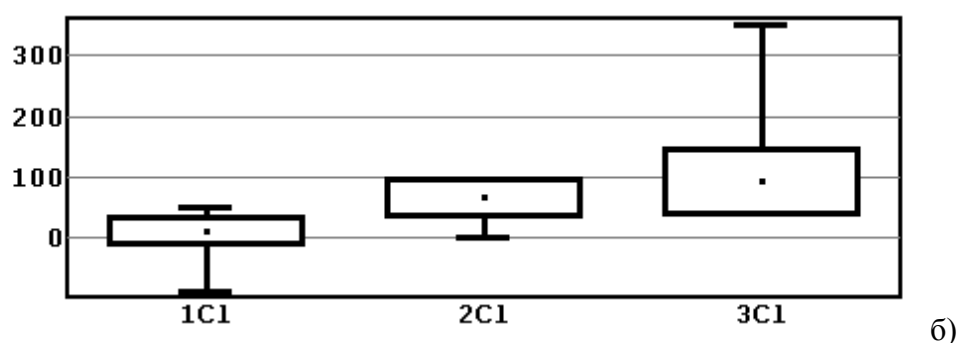


Рис. 3 Фоновый уровень (а) и изменения (%) после введения ПК-Мерца (б) средних значений ВПКГ Т₄-О₂.

У больных второго кластера на I этапе исследования данный показатель был минимальным ($p > 0,05$) по сравнению с параметрами в 1 C1 и 3 C1 (табл.3, рис.3). На II-IV этапах только у 15-и (46,9% (30,1%-64,0%)*) пациентов 1 C1 и 9-и (26,5% (13,2%-42,3%)*) больных 2 C1 этот показатель продолжал снижаться ($p \leq 0,05$), что отражало высокую степень функционального разобщения на лимбико-гиппокампальном, среднемозговом и верхнестволовом уровнях неспецифической регуляции ЦНС.

У всех пациентов из 3-го кластера, 17-и (53,1% (36%-69,9%)*) пациентов из 1-го кластера и 25-и (73,5% (57,7%-86,8%)*) больных из 2-го кластера применение ПК-Мерца вызвало значимое повышение ($p \leq 0,05$) данного показателя, что свидетельствовало о росте взаимодействий на нескольких уровнях подкорковых структур - от верхнестволовых до лимбико-гиппокампальных систем [12].

Таким образом, основные «кластеробразующие» предикторы кЭЭГ связаны с особенностями динамики АСМ или сочетанности ЭЭГ-ритмов в правой гемисфере (табл. 3).

Риск летального исхода или формирования ВС значительно снижается при достаточно высоком уровне: 1. δ -АСМ в лобном (Fp₂) и центральном (C₄) отведениях правой гемисферы ($Me \pm 95\% ДИ = 72(52-83)$); 2. МПКГ в симметричных центральных отведениях в $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -поддиапазонах ($(Me \pm 95\% ДИ = 0,95(0,7-0,97))$ и ($Me \pm 95\% ДИ = 0,86(0,5-0,94)$) соответственно); 3. сочетанности ЭЭГ-активности между височным и затылочным (Т₄О₂) отведениями правого полушария ($Me \pm 95\% ДИ = 0,2(0,17-0,5)$).

При тяжелой ЧМТ положительным эффектом применения препарата ПК-Мерц следует считать: умеренное (до -40%) падение $\alpha 1$ -МПКГ и значимый рост $\beta 1$ -МПКГ (до +80%) в симметричных центральных отведениях и ВПКГ Т₄О₂ во всех ЭЭГ-диапазонах (до +95%).

Выводы.

Нами проведена кластеризации 150 нейрофизиологических параметров 90 пациентов с ТЧМТ в многомерном пространстве признаков с помощью нейронной сети Кохонена, анализируемые объекты эффективно разделились на 3 различных группы - кластера.

Первый кластер характеризовался самым высоким исходным уровнем ЭЭГ-дезорганизации и летальности - 34,4%, второй кластер включал в себя всех 8 пациентов с исходом комы в ВС при нулевой летальности, нейрофизиологические изменения и сроки пребывания в ОНХИТ у больных в третьем кластере были минимальными, по

сравнению с данными в 1-м и 2-м кластерах, несмотря на то, что летальность составляла 8,3%.

Выявлены нейрофизиологические предикторы, формирующие кластерные различия, связанные с особенностями динамики показателей спектр-мощности или сочетанности ЭЭГ-ритмов в правой гемисфере.

Определены изменения количественной ЭЭГ, отражающие эффект применения препарата ПК-Мерц, типичный для пациентов с *положительным прогнозом* исхода ЧМТ, такие как: умеренное падение $\alpha 1$ - МПКГ и значимый рост $\beta 1$ -МПКГ в симметричных центральных отведениях и ВПКГ T_4O_2 во всех ЭЭГ-диапазонах.

Выявлены ЭЭГ-предикторы, которые имеют различную динамику изменения в 3-х кластерах при введении препарата ПК-Мерц® (амантадина сульфат), такие как, например, когерентность C_3-C_4 в диапазонах $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -, и, поэтому, могут быть использованы для прогнозирования исходов ТЧМТ.

Литература.

1. Беленичев И.Ф. и др. Нейропротекция и нейропластичность. – монография. – К.: Логос. – 2015. – 512с.
2. Волчек Ю.А., Шишко О.Н., Спиридонова О.С., Мохорт Т.В. Положение модели искусственной нейронной сети в медицинских экспертных системах // *Juvenis Scientia*. 2017. № 9. с. 4-9.
3. Катунина Е.А. Амантадины в лечении болезни Паркинсона. Новые возможности в условиях COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(4):101-106. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041101>
4. Лях Ю. Е. Обоснование выбора оптимального числа кластеров для метода самоорганизующихся карт Кохонена / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // *Клинич. информатика и телемедицина*. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 124
5. Лях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов// *Вестн. гигиены и эпидемиологии*. — 2004. — Т. 8, №1. — С. 155–167.
6. Манжула В.Г., Федяшов Д.С. Нейронные сети Кохонена и нечеткие нейронные сети в интеллектуальном анализе данных. Фундаментальные исследования. 2011; 4:108-115.
7. Николаев С.В., Пронина О.Ю., Баженов Р.И. Исследование методов интеллектуального анализа для формирования краткосрочного прогноза в программной среде Statistica // *Экономика и менеджмент инновационных технологий*. 2015. № 7 [Электронный ресурс]. URL: <https://ekonomika.snauka.ru/2015/07/9500> (дата обращения: 04.04.2022).
8. Оценка рисков и шансов при проведении медицинских исследований : методические рекомендации / Т. П. Павлович [и др.]. – Минск : БГМУ, 2021. – 20 с.
9. Потапов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. / А.А.Потапов, В.В.Крылов, А.Г.Гаврилов, А.Д.Кравчук, Л.Б. Лихтерман и т.д. // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2016;80(1):98-106.
10. Прокофьева Е.С., Зайцев Р.Д. Анализ клинических путей пациентов в медицинских учреждениях на основе методов жесткой и нечеткой кластеризации. Бизнес-информатика. 2020;14(1):19–31. DOI: 10.17323/2587-814X.2020.1.19.31

11. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Черний Т.В. Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов (Амантадина сульфат) в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. Медицина неотложных состояний. 2015;5(68):81-91.
12. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В., Андропова М.А. Исследование ЭЭГ-предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии. Медицина неотложных состояний. 2016, 7(78): 33-45.
13. Черний В.И. Нейромедиаторные механизмы восстановления сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. / В. И. Черний, И. А. Андропова, Г. А. Городник, Т. В. Черний, М. А. Андропова // Медицина неотложных состояний. - 2018. - № 1. - С. 114-121. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2018_1_17.
14. Черний В.И. Особенности применения ноотропов в комплексной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза. / В.И. Черний, И.А. Андропова, Т.В. Черний, Г.А. Городник // Основные направления фармакотерапии в неврологии: Мат-лы XV Международной конференции 24–26 апреля, Судак, 2013. — С. 133-140.
15. Georgiopoulos M, Katsakiori P, Kefalopoulou Z, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions. Stereotact Funct Neurosurg. 2010;88(4):199-207. doi: 10.1159/000314354. Epub 2010 May 12. PMID: 20460949.
16. Grigorakos L, Alexopoulou A, Tzortzopoulou K, Stratouli S, Chroni D (2016) APredictors of Outcome in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. J Neurosci Clin Res 1:1.
17. Haveman et al. Predicting outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury using electroencephalography. Critical Care (2019) 23:401 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2656-6>
18. Ianof JN, Anghinah R. Traumatic brain injury: An EEG point of view. Dement Neuropsychol. 2017 Jan-Mar;11(1):3-5. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-010002. PMID: 29213487; PMCID: PMC5619208.
19. Picard J. M. Critical Care of the Patient With Acute Stroke / P. J. M., C. Schmidt , N. Sheth, J. Bösel // Pathophysiology, Diagnosis, and Management. (2022): 800-830. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-69424-7.00056-9>
20. Rizoli S, Petersen A, Bulger E, Coimbra R, Kerby JD, Minei J, Morrison L, Nathens A, Schreiber M, de Oliveira Manoel AL; ROC Investigators. Early prediction of outcome after severe traumatic brain injury: a simple and practical model. BMC Emerg Med. 2016 Aug 24;16(1):32. doi: 10.1186/s12873-016-0098-x. PMID: 27553436; PMCID: PMC4995825.
21. Ruijter BJ, van Putten MJAM, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. Clin Neurophysiol. 2019 Aug;130(8):1263-1270. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.707. Epub 2019 May 10. PMID: 31163372.
22. Thatcher RW, Walker RA, Gerson I, Geisler FH. EEG discriminant analyses of mild head trauma. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1989 Aug;73(2):94-106. doi: 10.1016/0013-4694(89)90188-0. PMID: 2473888.

23. Tjepkema-Cloostermans MC, van Meulen FB, Meinsma G, van Putten MJ. A Cerebral Recovery Index (CRI) for early prognosis in patients after cardiac arrest. Crit Care. 2013 Oct 22;17(5):R252. doi: 10.1186/cc13078. PMID: 24148747; PMCID: PMC4056571.
24. Tolonen A, Särkelä MOK, Takala RSK, Katila A, Frantzén J, Posti JP, Müller M, van Gils M, Tenovuo O. Quantitative EEG Parameters for Prediction of Outcome in Severe Traumatic Brain Injury: Development Study. Clin EEG Neurosci. 2018 Jul;49(4):248-257. doi: 10.1177/1550059417742232. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29172703.
25. Zeiler F.A. Integrative Neuroinformatics for Precision Prognostication and Personalized Therapeutics in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. / F.A. Zeiler, Y Iturria-Medina, E.P. Thelin, A Gomez, J.J. Shankar, J.H. Ko, C.R. Figley // Front. Neurol. (2021) 12:729184. doi: 10.3389/fneur.2021.729184

UDK 616.831-001-037**Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Rebkovets I.I.****USING CLUSTER ANALYSIS TO PREDICT THE OUTCOME OF SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY****State Educational Organization of Higher Professional Education "Donetsk National Medical University named after I.I. M. Gorky, Donetsk**

Summary. The results of cluster analysis of quantitative electroencephalography data of 90 patients with severe TBI are presented. The analyzed objects were effectively divided into 3 different clusters. Neurophysiological predictors forming cluster differences have been identified, which can be used to predict the outcomes of TBI: coming out of a coma with positive clinical dynamics, the development of a vegetative state, the formation of brain death.

Key words: severe traumatic brain injury, outcomes, vegetative state, brain death, quantitative EEG, cluster analysis, neural networks, amantadine sulfate

Сведения об авторах:

Андропова Ирина Анатольевна, к.мед.н, с.н.с., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, проспект Ильича 16, irina.andronowa2011@yandex.ru

Городник Георгий Анатольевич, д.мед.н, профессор, заведующий кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», заведующий отделением нейрохирургической интенсивной терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, проспект Ильича 16, dongorodnik@yandex.ru

Назаренко Константин Викторович, врач-анестезиолог-реаниматолог отделение анестезиологии, ГБУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка».

Рибковец Ирина Ивановна, к.мед.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения нейрохирургической интенсивной терапии, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г.Донецк, проспект Ильича 14

УДК:617.3–06:616.8 –009+615.381**Бернадинер Е.А., Костенко В.С., Кабанько Т.П.
ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)****Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация: проблема интенсивной терапии преэклампсии является одной из центральных в акушерстве ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, роста частоты встречаемости тяжелых форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Анализ публикаций, посвященных инфузионно-трансфузионной терапии у пациенток с тяжелой преэклампсией показал, что вопрос выбора программы инфузионно-трансфузионной терапии пациенток с преэклампсией тяжелой степени остается до конца не решенным и требует дальнейшего изучения и усовершенствования.

Ключевые слова: инфузионная терапия, преэклампсия, гиповолемия.

Преэклампсия представляет собой осложнения физиологически протекающей беременности, характеризующейся глубоким расстройством функции жизненно важных органов и систем [22, 23]. Являясь синдромом полиорганной функциональной недостаточности, который развивается в результате беременности или обостряется в связи с беременностью [14, 15, 16, 17, 19]. Это возникающий при беременности синдром полиорганной недостаточности, в основе которого лежит увеличение проницаемости сосудистой стенки, гемодинамические нарушения и связанные с этим расстройства [21, 22, 23, 25, 26]. По мнению ряда авторов, существующие отчетливые параллели между преэклампсией и шоком объясняются: гиповолемией и повышенным периферическим сопротивлением, генерализованным спазмом сосудов, выраженной гипертензией, протеинурией, снижением ОЦК, сгущением крови с резким увеличением значения гематокрита до 50% и более, резким нарушением реологии крови. При преэклампсии имеют также место тромбоцитопения, нарушения функции свертывающей и противосвертывающей систем, нарушения водно-электролитного равновесия и КЩС, нарушения в иммунной системе, развитие полиорганной недостаточности.

Проблема интенсивной терапии преэклампсии является одной из центральных в акушерстве ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, роста частоты встречаемости тяжелых форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Глобальных изменений в методах и результатах интенсивного лечения гестоза за последние века, в том числе и за последние 70 лет не произошло [25, 26]. Преэклампсия как осложнение беременности развивается у 13-25% беременных, тяжелая преэклампсия и эклампсия встречаются у 8-10% из них.

Вопросы, связанные с использованием растворов при лечении беременных, рожениц и родильниц, страдающих тяжелой формой преэклампсии и эклампсии, постоянно являются дискуссионными. Не только количество, но также и качественный состав применяемых растворов периодически оказывается предметом споров.

Основными задачами инфузионно-трансфузионной терапии при преэклампсии являются коррекция гиповолемии и коллоидно-осмотического давления, нормализация внутри- и внесосудистого распределения жидкости, улучшение микроциркуляции [4, 5].

По мнению ряда авторов в инфузионно-трансфузионной терапии пациенток с преэклампсией спорным остается применение кристаллоидов, раствора глюкозы, раствора альбумин или применение препаратов группы ГЭК. Эти растворы отличаются по электролитному составу, осмолярности и онкотическому давлению [1, 27].

Включение растворов глюкозы в программу инфузионно-трансфузионной терапии обсуждается достаточно давно. Традиционно раствор глюкозы применялся интраоперационно для предотвращения гипогликемии и ограничения катаболизма белков. По мнению Серова В.Н., Маркина С.А. с соавторами неконтролируемая гипергликемия может спровоцировать осмотический диурез, что, возможно, усугубит ишемические поражения мозга у пациенток с преэклампсией. [20, 27].

В состав кристаллоидов входят вещества с низкой молекулярной массой (< 30 000 Д) и хотя осмолярность кристаллоидов широко варьирует (раствор Рингер-лактата 273 мОсм/л, физиологический раствор NaCl 290 мОсм/л, раствор Рингера-Локка 300 мОсм/л), но коллоидно-осмотическое давление этих растворов по определению равно нулю, поэтому КОД остается на низких значениях. Шифман Е.М. с соавторами отмечают, что при применении больших объемов этих растворов возможно развитие гипотонического состояния, поскольку каждый литр этого раствора содержит до 114 мл свободной воды, распределяющиеся в пределах внеклеточного водного пространства [14, 20, 27].

Снижение содержания общего белка крови, а именно снижение концентрации альбумина в крови у пациенток с преэклампсией может предрасполагать к развитию гипонкотического отека легких: исходно низкая концентрация альбумина, низкое значение КОД, а также активная инфузионная терапия кристаллоидами приводит к формированию критического градиента гидростатического и онкотического давлений на уровне легочных капилляров, что в результате провоцирует развитие отека легких [4]. Поэтому при снижении в крови концентрации общего белка менее 50 г/л, альбумина менее 40 г/л патогенетически обосновано применение в программе инфузионно-трансфузионной терапии раствор альбумин 5% (КОД=20 мм рт.ст) [3,4].

За последние годы в принципах коррекции нарушений коллоидно-осмотического состояния при преэклампсии в арсенале появилась «новая» группа препаратов – растворы гидроксиэтилированного крахмала (Рефортан 6%, Гекодез 6%, Волювен 6%, Венофундин 6%). С.Н. Занько, Н.И. Киселёва, отмечали что эти препараты вызывают минимум побочных эффектов, обладают выраженными гемодинамическими и реологическими свойствами и соответствуют предъявляемым к современным плазмозаменителям требованиям, согласно которым раствор должен: быстро восстанавливать сниженный объем циркулирующей крови; восстанавливать гемодинамическое равновесие; улучшать микроциркуляцию; обладать достаточно продолжительным сосудистым эффектом; улучшать реологические свойства крови (снижать показатель гематокрита, уменьшать вязкость плазмы и агрегацию тромбоцитов, препятствовать агрегации эритроцитов); улучшать доставку кислорода и других компонентов, а также тканевый обмен и функционирование органов; легко метаболизироваться, не накапливаться в тканях, легко выводиться и хорошо

переноситься; оказывать минимальное воздействие на иммунную систему. Молекулы ГЭК способны закрывать поры в стенках капилляров и снижать уровень поражений, связанных с высокой проницаемостью эндотелия, что позволяет эффективно блокировать потерю альбумина и жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное в участках повышенной проницаемости стенок капилляров. В условиях ишемически-реперфузионного повреждения растворы ГЭК снижают степень повреждения легких и внутренних органов, а также выброс ксантиноксидазы. Имеются данные о том, что 6% раствор ГЭК, применяемый при гестозе у беременных женщин, не только стабилизирует морфофункциональное состояние тромбоцитов, но и восстанавливает тромбоцитарное звено системы гемостаза и гомеостаза на клеточном уровне. ГЭК имеют свойства, присущие только им: не вызывают дополнительной активации системы комплемента; не влияют на экспрессию поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток; предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров; снижают количество циркулирующих адгезивных молекул [6, 7, 8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что препараты ГЭК (рефортан и стабизол) наиболее полно отвечают требованиям, предъявляемым к идеальному плазмозамещающему препарату; кроме того, они улучшают маточно-плацентарный кровоток и способствуют устранению артериолоспазма[26]. Это дает основание рекомендовать их для проведения интенсивной терапии гестозов, терапии дефицита внутрисосудистого объема (предоперационная подготовка беременных женщин с признаками гемоконцентрации и гиповолемии, с нарушением плацентарного кровообращения (синдром задержки внутриутробного развития плода)) [26]. В связи с этим, по мнению ряда авторов, в комплекс инфузионной терапии при различных состояниях, требующих устранения гиповолемии, необходимо включать коллоидные растворы, отдавая предпочтение растворам ГЭК. ГЭК способен улучшать перфузию тканей, увеличивать доставку и потребление кислорода тканями, обеспечивать стойкий волемический эффект. Дополнительными аргументами в пользу использования хета-ГЭК является способность препарата "Стабизол" поддерживать волемический эффект в течение 30 ч, ингибировать экспрессию Р-селектина и активацию клеток эндотелия [11]. Поскольку взаимодействие лейкоцитов и клеток эндотелия определяет трансэндотелиальный выход и тканевую инфильтрацию лейкоцитами, влияние на этот патогенетический механизм может уменьшить степень риска развития полиорганной недостаточности и жизненно опасных осложнений тяжелой преэклампсии и эклампсии [11]. С.В.Галушка, Б.Ф.Назаров, Е.М.Шифман отмечают, что включение раствора хета-ГЭК в состав инфузионной терапии родильницам с преэклампсией приводит к более быстрой нормализации нарушений водного баланса [4]. Предупредить развитие критического уровня гиповолемии можно при правильном подборе программ инфузионно-трансфузионной терапии с использованием растворов ГЭК. Эффективность лечения беременных с применением ГЭК составила, по даннымисследователей, 91,2% против 54,2% в контрольной группе [4]. После применения рефортана плюс в лечении гестоза у 23% беременных зарегистрирована нормализация гемодинамических показателей в системе мать—плацента—плод, а в остальных случаях отмечены компенсированные нарушения кровотока. При проведении общепринятой комплексной терапии гестоза нормализации кровотока не зафиксировано ни в одном случае, а у 9% беременных сохранялось субкомпенсированное нарушение кровотока[4]. Об эффективности ГЭК при лечении

гестоза сообщают и другие исследователи [9]. Так, по данным В.Н.Серова и соавт., применение 10% ГЭК (рефортан, рефортан плюс) способствует пролонгированию беременности при преэклампсии и снижает перинатальную смертность в 1,5—2 раза. Те же авторы отмечают, что эффективным методом улучшения состояния беременной женщины и плода при недостаточности плаценты и предупреждения развития тяжелых форм гестоза служит проведение терапевтической нормоволемической гемодилюции при показателе гематокрита выше 0,38 [14, 15, 16]. Растворы 6% или 10% ГЭК (рефортан N, рефортан N плюс) рекомендуются для выполнения лечебного плазмафереза при тяжелых формах преэклампсии с целью нормализации функционального состояния комплекса мать—плацента—плод. Это дает быстрый и достаточно стойкий клинический эффект, способствует улучшению течения беременности и внутриутробного состояния плода, позволяет довести беременность до родов более чем в 96% случаев с хорошими исходами для матери и новорожденного [14].

Применение ГЭК в сравнении с прочими коллоидными инфузионными растворами как отечественного, так и импортного производства существенно снижает тяжесть посттрансфузионных осложнений и затраты здравоохранения на лечение в целом [9].

Инфузионно-трансфузионная терапия должна выполняться под контролем АД, ЦВД, почасового и суточного диуреза, гематокрита, общего белка и показателей гемостаза:

- гематокрит 0,33 г/л (не ниже 0,27 г/л, не выше 0,35 г/л);
- почасовой диурез не менее 30—40 мл/ч;
- ЦВД в пределах 60—80 мм вод.ст.;
- АД в пределах физиологической нормы;
- антитромбин III не менее 70%;
- эндогенный гепарин не ниже 0,07 ЕД/мл;
- содержание белка не менее 60 г/л;
- осмоляльность крови $273 \pm 1,7$ мосм/кг H₂O.

Выбор препаратов для инфузионной терапии, темп их введения и объем обусловлены изменениями коллоидно-онкотического давления ($KOD = 0,521 \times ОБП - 11,4$, где ОБП — общий белок плазмы) и осмоляльностью плазмы (осмоляльность плазмы = 2 показателя натрия + 1 показатель мочевины + 1 показатель сахара). Согласно литературным данным, при гестозе могут быть беременные с нормоосмотическим (исходная средняя осмоляльность $283 \pm 2,4$ мосм/кг H₂O), гиперосмотическим (исходная средняя осмоляльность $295 \pm 2,8$ мосм/кг H₂O) и гипоосмотическим (исходная средняя осмоляльность $273 \pm 1,7$ мосм/кг H₂O) состоянием плазмы крови [12,14].

Гипоосмоляльное состояние (осмоляльность плазмы менее 270 мосм/кг H₂O) возникает при наиболее тяжелом течении гестоза, связанном с патологией почек. Для коррекции сниженного КОД плазмы крови следует применять коллоидные растворы со скоростью инфузии 150 мл/ч в объеме 600 мл/сут (ГЭК 6% и 10% по 250 мл 2 раза в сутки, реополиглюкин, альбумин).

Гиперосмоляльное состояние (осмоляльность плазмы более 295 мосм/кг H₂O) чаще встречается у беременных с гипертонической болезнью и избыточной массой тела. Для коррекции сниженного КОД плазмы следует вводить коллоидный раствор

(ГЭК 6% 500 мл), а затем кристаллоидный (раствор Рингера, глюкозо-новокаиновая смесь, лактосол) в соотношении 1:1 со скоростью инфузии не более 200 мл/ч, объем инфузии – 800-1200 мл/сут [12,14].

Нормоосмотическое состояние – осмоляльность плазмы в пределах 280—290 мосм/кг H₂O; скорость гемодилюции колеблется от 100 до 200 мл/ч. Возможно применение коллоидов и кристаллоидов в объеме 800 мл/сут: ГЭК 6% и 10% по 250 мл 2 раза в сутки и раствор Рингера, глюкозо-новокаиновая смесь. При отсутствии информации о КОД и осмоляльности плазмы у беременных выбирают среднюю скорость инфузии, которая не должна превышать 150 мл/ч.

Соотношение коллоиды: кристаллоиды должно быть не менее 2 : 1. При превалировании в составе инфузионно-трансфузионной терапии коллоидов возможны такие осложнения, как коллоидный нефроз и усугубление гипертензии; при передозировке кристаллоидов развивается гипергидратация. Целесообразно в качестве коллоидов использовать препараты гидроксиэтилированного крахмала, особенно в условиях генерализованного повреждения эндотелия, что, согласно литературным данным, способствует пролонгированию беременности при гестозе и снижению перинатальной смертности в 1,5—2 раза [10, 12, 14].

При легкой и средней степени тяжести гестоза общий объем инфузионной терапии в сутки не должен превышать 400—800 мл, при тяжелой — 1400 мл, при эклампсии — 2000 —2500 мл. Эти объемы отражают точку зрения большинства специалистов в данной области на постсоветском пространстве, что в определенной степени является данью стереотипам и стандартам [10,12,29]. Вместе с тем известно, что необходимость регуляции и восполнения гиповолемии при гестозе требует ограничения жидкости. Поэтому, с нашей точки зрения, заслуживает внимания позиция североамериканских исследователей, согласно которой скорость введения жидкости не должна превышать 1 мл/кг/ч или 80 мл/ч. Это позволяет установить более щадящий режим введения жидкости (речь идет о рефортане N плюс (10%, 200/0,5)), при котором проблема гиповолемии решается за счет привлечения жидкостной фазы из тканей в сосудистое русло.

При тяжелых гестозах инфузионно-трансфузионной терапии проводится одновременно в две периферические вены.

Борьба за снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при гестозе настоятельно требует пересмотра устаревших схем инфузионно-трансфузионной терапии и широкого внедрения безопасной, эффективной и экономически выгодной базовой ИТТ на основе растворов ГЭК. Использование в интенсивной терапии беременных с гестозами метода управляемой гиперволемической гемодилюции (дозированного введения гиперонкотических растворов) позволяет добиться на определенном этапе устранения гиповолемии и артериальной гипертензии, улучшения функции почек, внутриутробного состояния плода и примерно у 10% пациенток обеспечивает неосложненное течение родов. Инфузия одного литра растворов кристаллоидов уменьшает онкотическое давление плазмы на 12% [8, 9]. Первичная цель применения растворов послеоперационном периоде - это обеспечение стабильной системной гемодинамики путем быстрого восстановления объема циркулирующей плазмы, избегая чрезмерного накопления жидкости в интерстициальном пространстве. Кристаллоиды с большей вероятностью уходят из внутрисосудистого пространства, чем коллоиды.

По мнению ряда авторов при проведении инфузионной терапии до родов следует ограничить объем вводимой внутривенно жидкости до 40-45 мл/ч (максимально 80 мл/ч) и предпочтение отдавать сбалансированным кристаллоидам (Рингер, Стерофундин). Инфузионная терапия по объёму не должна превышать 20-25 мл/кг (до 1500 мл/сутки) в зависимости от потерь ОЦК во время родоразрешения. Применение синтетических (ГЭК, желатин) и природных (альбумин) коллоидов не имеет преимуществ перед кристаллоидами в отношении материнских и перинатальных результатов при преэклампсии/эклампсии и должно быть обусловлено только абсолютными показаниями (гиповолемия, шок, кровопотеря). Для всех синтетических коллоидов в инструкции по применению есть указание: во время беременности препарат можно использовать только тогда, когда риск применения ниже ожидаемой пользы [30, 33, 37, 38].

Отличительной чертой препаратов группы ГЭК является высокое КОД. В работах Серов В.Н. с соавторами отмечают, что трансфузия 1 л ГЭК повышает КОД на 36%, а трансфузия 1 л 5% раствора альбумин – на 11% в сравнении [15,16,17]. Однако, тактика применения препаратов ГЭК у пациенток с преэклампсией должна быть не унифицированной, а строго индивидуальной, что возможно при комбинации кристаллоидов и коллоидов в сочетании с принципами магниальной и гипотензивной терапии.

В своих работах Балацко В.С. отмечала, что применение раствора Гекодез 6% в расчетной дозе 3 мл/кг/сут в соотношении с кристаллоидами 1:2 в комплексе интенсивной терапии преэклампсии позволяет получить положительные результаты в ходе лечения пациенток с преэклампсией. Применение препаратов ГЭК значительно увеличивает КОД плазмы крови и улучшает микроциркуляцию, снижает вязкость крови, увеличивая тем самым периферический кровоток с последующим улучшением плацентарной и почечной функций [3].

В настоящее время в нормативной документации имеются следующие рекомендации по программе инфузионно-трансфузионной терапии у пациенток с преэклампсией [13]:

- до момента родоразрешения использование изотонических солевых растворов (Рингера, NaCl 0,9%). Кристаллоиды оказывают гемодинамическое действие, уменьшая гиповолемию, препятствуют сгущению крови и развитию метаболического ацидоза, улучшают капиллярное кровообращение, усиливают диурез. Недостатками данных препаратов являются временное улучшение гемодинамики, развитие периферических отеков, отека легких.

- в случае необходимости восстановления ОЦК использование растворов гидроксипропилькрахмала 6% или 10%. Гидроксипропилькрахмалы или декстраны следует вводить вместе с кристаллоидами в соотношении 2:1.

- включать донорскую свежемороженную плазму для ликвидации гипопротейемии (показатели белка плазмы <55 г / л), нормализации соотношения антикоагулянты / прокоагулянты, что является профилактикой кровотечений в родах и послеродовом периоде.

- введение растворов альбумина (особенно 5%) нецелесообразно, поскольку в результате специфической селективной альбуминурии он быстро выводится, что и обуславливает кратковременность коррекции гиповолемии и гипопротейемии при тяжелых формах преэклампсии. В случае необходимости альбумин лучше использовать

в виде 10-20% растворов (требуется меньший объем) в сочетании с кристаллоидами, обычно в соотношении 1:1.

- компонентом инфузионной терапии тяжелой преэклампсии могут быть декстраны, которые эффективно повышают ОЦК, улучшают микроциркуляцию. Их доза не должна превышать 10 мл / кг / сут, поскольку это может привести к гипокоагуляции.

- не используют гипоосмолярные растворы - 5% и 10% глюкозы, а также их смеси с электролитами ("поляризующая смесь"), поскольку они часто вызывают гипогликемию у плода, усиливают накопление лактата в мозге матери, ухудшая неврологический прогноз при эклампсии. К введению растворов глюкозы у больной тяжелой преэклампсией прибегают только по абсолютным показаниям - гипогликемия, гипернатриемия и гипертоническая дегидратация, иногда - у больных сахарным диабетом для профилактики гипогликемии.

Условием адекватной инфузионной терапии является строгий контроль объема введенной и выпитой жидкости и диуреза. Диурез должен быть не менее 60 мл / час. Общий объем вводимой жидкости, должна соответствовать суточной физиологической потребности женщины (в среднем 30-35 мл / кг) с добавлением объема нефизиологических потерь (кровопотеря и т.д.). Скорость введения жидкости не должна превышать 85 мл / час. или почасовой диурез + 30 мл / ч (с).

По мнению некоторых авторов инфузионная терапия пациенткам с тяжелой преэклампсией должна проводиться в объеме до 15 мл/кг массы тела (кристаллоиды) только в качестве сред-носителей препаратов [29].

В настоящее время обсуждается вопрос об обоснованности показаний к коррекции белкового баланса раствором свежемороженой плазмы при лечении гестозов. Установлено, что переливание СЗП показано только для восполнения дефицита факторов свертывания крови, но не для восполнения дефицита объема циркулирующей крови или повышения уровня сывороточного белка [34,35, 37].

Мнения по поводу инфузионной терапии при преэклампсии разноречивы. Одни авторы [32, 34, 37] рекомендуют вводить жидкость со скоростью не ниже 125 мл/ч. Другие [31, 36], наоборот, считают, что из-за риска отека легких показано ограничение скорости инфузии до 75 мл/ч. Исследования показали, что ограничение инфузии жидкости повышает чувствительность сосудов к вазодилататорам [31,36, 37]. Это может привести к снижению кровоснабжения внутренних органов, особенно почек, и олигурии у матери и внутриутробной гипоксии. При гиповолемии противопоказана эпидуральная анестезия, так как блокада симпатического ствола сопровождается вазодилатацией. Хирургические вмешательства при этом проводят только под общей анестезией, что повышает риск для матери и плода. Однако, несмотря на перечисленные недостатки, тактика ведения беременных с преэклампсией, включающая ограничение скорости инфузии жидкостей, годами успешно используется в различных зарубежных клиниках [35, 36, 37].

Выводы. Предложенные в данном обзоре современные данные о инфузионно-трансфузионной терапии при преэклампсии открывают возможности для улучшения качества интенсивной терапии пациенток с тяжелой преэклампсией.

Учитывая данные литературного обзора, следует отметить, что вопрос выбора рациональной программы инфузионной терапии у пациенток с преэклампсией тяжелой степени остается актуальным и требует дальнейшей оптимизации.

Литература.

1. Айламазян Э.К. Акушерство / Э. К. Айламазян. – М.: МЕД пресс-информ, 2014. – 553с.
2. Беляев А. В. Выбор препарата для коррекции гиповолемии: кристаллоидно-коллоидная и коллоидно-коллоидная дилемма / А. В.Беляев // Мистецтвозікування. – 2014. – № 7. – С. 54-57.
3. Балацко В. С. Интенсивная терапия у пациенток с преэклампсией / В. С. Балацко. – Режим доступа к сайту <http://www.uf.ua/lib/348/>.
4. Галушка С. В. Целесообразность применения коллоидов в терапии преэклампсии у родильниц / С. В. Галушка, Б. Ф. Назаров, Е. М. Шифман // ConsiliumMedicum. Инфузионная терапия. - 2007. – Т. 09, № 1. – Режим доступа к журналу http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/07_01/16.shtml
5. http://old.consilium-medicum.com/media/surgery/07_01/16.shtml
6. Епифанов А. Г. Интенсивная терапия тяжелых форм гестозов – 2012 г. / А. Г. Епифанов, Г. Л. Драндров, А. В. Курилова. – Режим доступа к журналу http://giduv.com/journal/2012/2/intensivnaja_terapija_tjzhelyx_form_gestozov.
7. Зингеренко В. Б. Инфузионная терапия коллоидными плазмозамещающими растворами реаниматологических больных / В. Б. Зингеренко, А. Е. Шестапалов // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 3-7.
8. Занько С. Н. Инфузионно-трансфузионная терапия гестозов / С. Н. Занько, Н. И. Киселёва // Медицинские новости. – 2008. - № 2. – С. 38-42.
9. Куликов А. В. Стандарт интенсивной терапии тяжелой преэклампсии и эклампсии (позиция доказательной медицины) / А. В. Куликов, В. М. Егоров, А. Л. Левит // Экстренная анестезиология и интенсивная терапия послеоперационного периода : материалы II съезда Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа. - М., 2005. – С. 109-110.
10. Куликов А. В. Базовый протокол оказания медицинской помощи при преэклампсии и её осложнениях / Куликов А. В., Беломестнов С. Р., Левит А.Л. - Екатеринбург, 2013. – 26 с.
11. Лукач В. Н. Интенсивная терапия тяжелых форм гестозов / В. Н. Лукач // X съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов 19 сентября 2006 г. - СПб., 2006. – С. 94-100.
12. Молчанов И. В. Растворы гидроксиэтилированного крахмала – современные и эффективные плазмозамещающие средства инфузионной терапии: монограф. обзор. / Молчанов И.В., Гольдина О.А., Горбачевский Ю.В. – М. : Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 1998. – 137 с.
13. Молчанов И. В. Современные тенденции в разработке и применении коллоидных растворов в интенсивной терапии / И. В. Молчанов, В. А. Михельсон, О. А. Гольдина, Ю. В. Горбачевский // Вестник службы крови России. – 2019. — № 3. – С. 43—50.
14. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Федосов М.И., Пылаев И.А. Связь протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019; 4: 98–105.
15. Серов В. Н. Эклампсия. Руководство для врачей / Серов В. Н., Маркин С. А., Лубнин Н. Ю. – М. : Медицинское информационное агентство, 2002. – 464 с.

16. Серов В. Н. Растворы гидроксипропилированного крахмала в акушерско-гинекологической практике / В. Н. Серов, И. И. Баранов // Рус.мед. журн.- 2006. – Т. 14, № 1. – С. 3-5.
17. Серов В. Н. Особенности инфузионной **терапии** в акушерской практике / В. Н. Серов, С. А. Маркин // Рос.журн. анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. — № 2. – С. 65—67.
18. Стрижова Н. В. «Инфузионно-трансфузионная терапия гестозов» / Н. В. Стрижова, И. В. Зеневич // Междунар. информ. журнал по акушерству и гинекологии. – 1998. — № 3. – С. 27.
19. Стрижова Н. В. Об эффективности гидроксипропилированного крахмала в лечении гестоза / Н. В. Стрижова, И. В. Зеневич, И. Б. Балабанова // Проблемы беременности. – 2000. — № 1. – С. 34—36.
20. Черний В. И. Принципы диагностики и интенсивной терапии у пациенток с тяжелыми формами преэклампсии / В. И. Черний, Т. П. Кабанько, В. С. Костенко, А. Н. Колесников, В. В. Колесникова, А. В. Сидоренко, Е. А. Бернадинер// Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2013. - № 1(д). - С. 187-191.
21. Черний В. И. Лабиринты гестоза / В. И. Черний, С. И. Галалу, Т. П. Кабанько, В. С. Костенко, Ю. А. Талалаенко. – К. :Здоров'я, 2001. - 267 с.
22. Черний В. И. Современные направления в интенсивной терапии и профилактике нарушений гемостаза в медицине критических состояний (практическое руководство для врачей) / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Т. П. Кабанько. – Донецк: Новый мир, 2006. – 224 с.
23. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP- синдром / Е. М. Шифман. — Петрозаводск :Интел-Тек, 2003. – 432 с.
24. Шифман Е. М. Периоперационная инфузионная терапия / Е. М. Шифман, А. Д. Тиканадзе. – Петрозаводск, 2001. – 32 с.
25. Шифман Е. М. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Шифман Е. М., Тиканадзе А. Д., Вартанов В. Я. — Петрозаводск, 2001. – 304 с.
26. Ahonen J. HELLP syndrome--severe complication during pregnancy /J. Ahonen, M. Nuutila// Duodecim. – 2012. – Vol. 128, N 6. – P. 569-577.
27. Dennis A. T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists / A. T. Dennis. - Anaesthesia. – 2012. – Vol. 67, N 9. – P. 1009-1020.
28. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension /L. Duley//ClinEvid (Online). – 2011. – N 14. – P. 11-13.
29. Irwin R. S. Irwin and Rippe's intensive care medicine/ R.S. Irwin, J.M. Rippe. – [7th.ed.]. – Boston :Lippincott Williams & Wilkins, 2012. - 2292 p.
30. Machado S. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge /S. Machado, N. Figueiredo, A. Borges, M. Sao Jose Pais, L. Freitas, P. Moura, M. Campos// J Nephrol. – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 19-30
31. McCoy S. Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia / S. McCoy, K. Baldwin // Am J Health Syst Pharm. – 2019. – Vol. 66, N 4. – P. 337-344.
32. Meads C. A. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic review of accuracy and effectiveness literature with economic modelling/ C. A. Meads, J. S. Cnossen, S. Meher, A. Juarez-Garcia, G. ter Riet, L. Duley, T. E. Roberts, B. W. Mol, J. A. van der Post, M. M. Leeftang, P. M. Barton, C. J. Hyde, J. K. Gupta, K. S. Khan// Health Technol Assess. – 2018. – Vol. 12, N 6. – P. 1-270.

33. Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S., et al. Pre-eclampsia. Lancet. 2016; 5(387): 999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
34. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. – London: RCOG Press, 2010. – 286 p.
35. Foley M. R. Obstetric Intensive Care Manual / Foley M.R., Strong T.H., Garite T.J. – [3rd ed.]. – N.Y; Chicago : McGraw-Hill Comp., 2011. – 350 p.
36. Sibai B. M. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation / B. M. Sibai // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 205, N 3. – P. 191-198.
37. Uzan J. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management / J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne, R. Asmar, J. M. Ayoubi // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – N 7. – P. 467-474.
38. Young B.C. Pathogenesis of preeclampsia / B. C. Young, R. J. Levine, S. A. Karumanchi // Annu Rev Pathol. – 2010. – N 5. – P. 173-192.

Bernadiner E.A., Kostenko V.S., Kabanko T.P.

***The Infusion Therapy in Postpartum Women with the Severe Preeclampsia
State Educational Organization of Higher Professional Education “Donetsk National
Medical University named after M. Gorky”***

Summary. The problem of intensive therapy of preeclampsia is one of the central problems in obstetrics because of the prevalence, etiopathogenesis complexity, increase the frequency of occurrence of severe forms of preeclampsia, which are the cause of maternal and perinatal morbidity and mortality.

The analysis of publications devoted to infusion-transfusion therapy in patients with severe preeclampsia showed that the issue of selecting the program infusion-transfusion therapy of patients with severe preeclampsia is not fully resolved and requires further study and improvement.

Keywords: infusion therapy, severe preeclampsia, hypovolemia

Сведения об авторах

Бернадинер Елена Анатольевна – ассистент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, врач анестезиолог-реаниматолог отделения акушерской интенсивной терапии ДОКТМО, 0710288785, kuznlenna2008@mail.ru

Костенко Владимир Сергеевич – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, заведующий отделением акушерской интенсивной терапии ДОКТМО; +380713301437, donkvs@gmail.com

Кабанько Татьяна Павловна – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького

УДК: 618.3 – 06:616.8 - 009.24 – 08 - 039.34

**Бернадинер Е.А., Костенко В.С., Кабанько Т.П.,
КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация. Данный обзор литературы посвящен эффективности комплексной интенсивной терапии у беременных и рожениц с тяжелой преэклампсией и коррекции гипотензивной терапии.

С помощью методов variability сердечного ритма, омегаметрии и реографии с исследованием параметров центральной гемодинамики выявляли тип гемодинамического профиля, степень централизации цереброкардиальных взаимодействий, уровня функционального состояния ЦНС и адекватность компенсаторно-адаптационных реакций организма беременной и родильницы с тяжелой преэклампсией.

Информация, предложенная в обзоре, дает возможность определить единую терминологию и сформировать единые доказательные междисциплинарные подходы к диагностике и лечению преэклампсии, что позволит улучшить исходы лечения тяжелых форм ПЭ и эклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, диагностика, артериальная гипертензия, интенсивная терапия.

Преэклампсия и её осложнения на сегодняшний день являются собирательной клинической акушерской патологией беременности и родов. Частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных в Российской Федерации составляет 5–30 %. По данным Минздрава России, в течение последнего десятилетия гипертензивные осложнения при беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности и составили 15,7 % в структуре материнских потерь [3, 45]. Гипертензивные гестационные нарушения, наряду с акушерскими кровотечениями и сепсисом, вошли в тройку предотвратимых причин 40,3 % материнской смертности в Российской Федерации [4, 48]. Вместе с тем при надлежащем лечении большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми [5]. Среди осложнений ТПЭ и эклампсии угрожающими являются: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острая сердечная недостаточность (ОСН), синдром острого легочного повреждения (СОЛП), острая печеночно - почечная недостаточность (ОППН) [1, 2, 30]. Ключевым звеном патогенеза гипертензивных состояний является эндотелиальная дисфункция, т.е. ПЭ - это острый эндотелиоз мелких артериальных сосудов, в результате которого нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови [8, 13, 24, 33].

Первыми клиническими признаками ПЭ часто бывают быстро нарастающие отеки и повышение АД. Возможны желтуха и изменение биохимических показателей функции печени. Гиперрефлексия, нарушения зрения и головная боль свидетельствуют о поражении нервной системы и высоком риске эклампсии [3, 5, 8, 23, 50]. При ТПЭ сильная головная боль может предшествовать появлению судорог. Область лба является типичным местом локализация головной боли. Усиление сухожильных

рефлексов предвещает развитие судорог. Боли в эпигастральной области являются признаком ТПЭ; вслед за появлением боли очень быстро могут последовать судороги (развитие эклампсии). Нарушения зрения варьируют от слабого затуманивания зрения до слепоты и обусловлены спазмом артериол, ишемией и отёком сетчатки, иногда её отслойкой [1, 16, 26, 45]. Из гематологических нарушений возможна тромбоцитопения. При сочетании тромбоцитопении с повышенной активностью ЛДГ и микроангиопатической гемолитической анемией говорят о синдроме HELLP. При развитии ДВС-синдром наблюдается снижение уровня фибриногена и повышение уровня продуктов деградации фибрина [9, 10, 26, 31].

Таким образом, в настоящее время, как и в начале XX века, ПЭ и эклампсия остаются болезнью теорий. Согласно современным представлениям, ПЭ рассматривают как генетически детерминированную недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям существования, которые возникают с развитием беременности [11, 18, 38, 48].

С позиций патофизиологии ключевым моментом акушерской практики является четкое разграничение понятий «нормы беременности» и отклонений от «нормы беременности» [19, 21, 22]. То есть, определяется проявлением адаптационных или дизадаптационных реакций организма женщины [10, 24, 12]. Беременность, являясь мощным комбинированным стрессом, стимулирует не только стресс-реализующие системы, т.е. неспецифические механизмы адаптации, но и нервно-гуморально-гормональный фон, необходимый для нормального развития плода [2, 10, 14, 15, 19, 20].

Сердечный ритм, являясь интегральным показателем состояния регуляторных систем, дает представление о качестве приспособительных реакций, формирующихся на протяжении всего срока гестации [6, 18, 22]. Для исследования связи особенностей ЦГД с доминирующим типом нейровегетативной регуляции в организме беременных используется метод variability ритма сердца (BPC) со спектральным компьютерным анализом (преобразование Фурье) RR-кардиоинтервалов с расчетом значения максимальной амплитуды спектральных пиков в абсолютных единицах спектральной плотности мощности (мс²/Гц) в частотных диапазонах HF («high frequency») — высокочастотные колебания с длиной волны около 4 секунд, LF («low frequency») — низко-частотные колебания с 10-секундным периодом колебаний и VLF («very low frequency») — очень низкочастотный диапазон с околominутными колебаниями ритма сердца [42, 43, 44, 45]. Как доказали Клещенко С.А. и Флейшман А.Н. (2003), сердечный индекс как показатель, определяющий тип ЦГД, — гипокинетический или гиперкинетический по Н.Н. Савицкому [45], — неоднозначно связан с характером течения нормальной и осложненной беременности. Наиболее адекватной для гестационного процесса является гиперкинетическая гемодинамика с преобладающим механизмом адаптации посредством объемных параметров кровообращения на фоне сбалансированного типа нейровегетативной регуляции [38, 39, 45].

Вегетативной нервной системе (ВНС) принадлежит важная роль в жизнедеятельности организма. Многие осложнения течения беременности связывают с дезадаптацией центральной и ВНС [45]. Гестоз обусловлен патологией надсегментарного отдела ВНС, которая проявляется синдромом вегетативной дисфункции и психовегетативными нарушениями. Вегетативные расстройства при гестозе развиваются приблизительно у 90% беременных и носят полисистемный характер [42, 43]. Сверхмедленные физиологические волновые процессы являются

базисными показателями состояния физиологической активности головного мозга и наиболее адекватны по информативности в отражении механизмов регуляции нормальных и патологических состояний, соотнесенных с функциональной активностью различных систем организма [1, 44, 48]. По образному выражению Г.Н. Крыжановского (2002), «патологическая система представляет собой новую патологическую интеграцию (патодинамическую организацию) [3, 24, 36], образованную из первично и вторично измененных образований, деятельность которой имеет дизадаптивное и прямое патогенное значение для организма» [12,13, 30]. Закрепление дизрегуляции является результатом ослабления тормозного контроля и недостаточности общего интегративного контроля со стороны нервной системы – по данным омегаметрии. Наступает истощение функционального резерва, сохранение оптимальных условий для поддержания устойчивого состояния становится недостижимым, а адаптационный процесс – неэффективным [10,14,17]. У пациенток с ПЭ происходят системные нарушения гемодинамики: на фоне снижения объемных показателей ЦГД матери возрастает ОПСС [19, 22, 21]. Выраженность изменений системной гемодинамики находится в прямой зависимости от степени тяжести ПЭ [14,28]. Наиболее информативными показателями для оценки ЦГД являются УИ и СИ, а также взаимосвязь их с показателями системного АД, САД и ОПСС [45]. Литературные данные свидетельствуют, что у женщин с неосложненной беременностью эукинетический тип ЦГД составляет около 60%, гиперкинетический – 25% и гипокинетический – около 15%; при ПЭ на эукинетический тип приходится – 37,5%, гиперкинетический – 7,5% и гипокинетический – почти 55% [42]. Эффективность лечения должна оцениваться по изменению показателей ЦГД до и на фоне лечения [28]. Поэтому особого внимания заслуживает метод реографии, или импедансной плетизмографии. Предложенная W.G. Kubicek и соавторами методика импедансной плетизмографии сочетает в себе наиболее совершенную в техническом отношении четырехэлектродную систему регистрации импедансной плетизмографии и оригинальный способ графической экстраполяции для получения электрического эквивалента выброса сердца [29].

По данным ряда авторов [43, 44], при исследовании пациенток с ТПЭ установлено: 1) наличие у пациенток умеренной симпатикотонии при стабильных показателях АД и гиперкинетическом типе ЦГД можно расценивать как начальные проявления угнетения вегетативной регуляции и предвестник срыва процессов адаптации. 2) снижение у пациенток доли низкочастотной и высокочастотной компоненты спектра, увеличение доли очень низкочастотной компоненты и выраженная симпатикотония, наличие гипокинетического типа ЦГД отражает процесс срыва функциональной адаптации.

В структуре поведенческих реакций важное место принадлежит адаптивным механизмам гипоталамо - гипофизарно - надпочечниковой системе, функционирующей как биохимический триггер передачи управляющих и получении обратных информационных воздействий от висцеральных систем [47, 46]. Омегапотенциал – это разновидность сверхмедленных колебаний потенциалов, по природе происхождения имеет биохимическую и электрофизиологическую природу, имеет тесную связь с электрической активностью мозга [46]. Представлен ритмичными и аperiодичными флюктуациями различной интенсивности и регулярности – дзета-, тау-, епсилон-волны (соответственно потенциалы секундного, декасекундного и минутного диапазонов, согласно классификации В.А. Илюхиной) [48]. В ответ на экзогенное влияние ЦНС выходит на рабочий режим за десятые доли секунды. Согласно данным Иберрала и

Мак-Каллока, динамика изменений ОП в каждую из перечисленных выше фаз омегаметрии имеет свою определенную физиологическую и биохимическую значимость: 1) 1 фаза отражает состояние нейрорефлекторных и вегетативных механизмов регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем; 2) 2 фаза – характеризует процессы тканевого метаболизма кислорода и в головном мозге; 3) 3 фаза характеризует состояние нейрогуморальных механизмов, обеспечивающих синхронность взаимодействия висцеральных систем, выполняющих функцию детоксикации (ЖКТ, печень, почки); 4) 4 фаза – характеризуют состояние механизмов нейрогуморальной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

В работах И.Б. Заболотских определено три градации уровня бодрствования: I – низкий уровень, характеризуется негативными и позитивными значениями ОП от +10 до –13 мВ с психологическими и клиническими проявлениями астенических состояний. II – оптимальный (средний) уровень, характеризуется негативными значениями ОП от –14 до –25 мВ. Для таких больных характерна хорошая переносимость разных стрессорных нагрузок, широкие адаптационно-компенсаторные возможности. III – высокий уровень, характеризуется негативными значениями ОП от –26 до –60 мВ и выше, что указывает на состояние эмоционального напряжения, проявляется парадоксальными реакциями на воздействия любого рода, склонностью к дегидратации периферических тканей [20].

Помощь в дифференциальной диагностике эклампсии могут оказать методы нейровизуализации [19]. Показания для проведения компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: судорожный приступ, зафиксированный ранее 20-й недели беременности или в первые двое суток после родов; эклампсия, гемипарез; кома, сохраняющаяся после отмены седативной терапии в течение 24 ч. Значение эхокардиографии и данных ультразвукового исследования в диагностике и планировании лечебной тактики ПЭ и эклампсии. Эффективными и современными методами ранней диагностики гестационных гипертензивных расстройств является эхокардиография и УЗИ диагностика [20, 21, 22, 23, 24, 26, 27].

Не корригируемая артериальная гипертензия у пациенток с ПЭ различной степени тяжести является одной из ведущих причин развития материнских и перинатальных осложнений, и зачастую приводит к прерыванию беременности на ранних сроках [44, 48].

При планировании фармакотерапии при АГ в период беременности важным является не только выбор лекарственного средства, но и время начала терапии [9, 15, 35, 38]. Задача усложняется необходимостью учета одновременно интересов двух пациентов – матери и плода, которые не всегда совпадают. Практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод/новорожденного [1, 31, 43]. Для оценки риска для плода при применении лекарственных средств беременными используется классификация Food and Drug Administration [13, 16, 20, 24].

В антигипертензионной терапии ТПЭ существуют 3 основных подхода: 1) американский; основным компонентом является магнезиальная терапия; 2) европейский; магнезиальная терапия в сочетании с антигипертензионными средствами. Большое внимание составу инфузионных средств в зависимости от волевых нарушений и изменений кислотно-основного дисбаланса плазмы; 3) нестандартизированный – бессистемный подход [1, 11, 24, 28].

Препаратом выбора при гипертензивном кризе является нитропруссид натрия, оказывающий прямое сосудорасширяющее действие на артерии и вены. Он используется в виде в/в инфузии для лечения гипертензивных кризов [33].

Следует отметить, что многие современные лекарственные средства с доказанной эффективностью имеют противопоказания к применению у беременных. При этом некоторые препараты, широко применяемые для лечения АГ у беременных в ряде стран, не зарегистрированы в нашей стране [1, 34, 48]. На сегодняшний день в нормативной документации из препаратов для коррекции артериальной гипертензии у пациентов с ТПЭ рекомендуется использовать: лабеталол, нифедипин, клонидин, метилдопа, гидралазин [18,33]. Большинство из них по FDA относятся к категории С.

Выбор метилдопы основан на результатах длительного и широкого опыта ее применения в период гестации, продемонстрировавшего безопасность препарата для матери и плода/новорожденного [1,2, 5, 19, 27, 29]. Национальные общества по АГ США, Канады и Австралии в качестве альтернативы метилдопе рассматривают лабеталол и нифедипин пролонгированного действия [25, 30]. Лабеталол – препарат, вызывающий комбинированную блокаду α - и β -адренорецепторов, который снижает АД и уменьшает ОПСС, не ухудшая маточно-плацентарного кровотока [17]. При тяжелой АГ лабеталол вводят в/в [10, 11, 22, 31]; он широко используется при лечении АГ при беременности.

Нифедипин является антагонистом кальция дигидропиридинового ряда, активный вазодилататор, уменьшающий ОПСС, сохраняет при беременности высокую антигипертензивную эффективность. По классификации FDA его относят к классу «С». [40, 44]. Нифедипин с 1980-х годов используют при лечении тяжелой АГ в III триместре беременности (обычно после 30-й недели) [27, 31, 35]. Клонидин относится к группе центральных α_2 -агонистов, применяется в дозе 0,05-0,2 мг 2-4 раза в сутки. По классификации FDA его относят к классу «С». Клонидин не имеет преимуществ перед назначением метилдопы или β -адреноблокаторов, он назначается при непереносимости других препаратов [41, 46]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину II по FDA относятся к классу «D», и абсолютно противопоказаны во втором и третьем триместрах беременности. Применение этих препаратов связано с высоким риском задержки внутриутробного развития плода и других осложнений со стороны плода и новорожденного, вплоть до их гибели [21].

В связи с тем, что на сегодняшний день нет одного «идеального» гипотензивного препарата для терапии тяжелой преэклампсии, актуальным остается поиск новых гипотензивных препаратов с целью включения их в программу интенсивной терапии пациенток с ТПЭ. Одним из таких препаратов является урапидил, который имеет центральный (стимулирует серотониновые 5-HT_{1A}-рецепторы сосудодвигательного центра) и периферический (блокирует постсинаптические альфа₁-адренорецепторы) механизмы действия, благодаря чему предотвращается рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы и снижается ОПСС. [1,22,34]. Wacker J с соавторами при применении урапидила в лечении АГ у пациенток с ТПЭ наблюдали снижение АД во всех случаях без тахикардии или серьезных побочных эффектов [18,19,20].

Согласно современным представлениям о ПЭ, ведущая роль в патогенезе гипертензивных нарушений, отводится поражению простагландиновой системы, обладающей выраженным прессорным и депрессорным действием на стенку сосудов.

Это приводит к гиповолемии, нарушению микроциркуляции, повышению АД и полиорганной недостаточности [45, 47].

Целый ряд научных исследований [3, 7, 16, 28, 37] доказали участие NO во многих физиологических процессах: релаксация гладкомышечных клеток сосудов; передача нейронных сигналов в центральной и периферической нервной системе; высшая нервная деятельность (обучение, память); выделение гистамина тучными клетками. Дефицит NO является ключевым звеном эндотелиальной дисфункции у пациенток с ПЭ [11,32,33]. Грищенко О.В. с соавт. пришли к следующим выводам: при физиологическом течении беременности содержание свободного аргинина возрастает во II триместре, а на момент родов снижается до уровня, что характерно для здоровых небеременных женщин; степень снижения содержания свободного аргинина в крови беременных является пропорциональным по степени тяжести ПЭ.

Эффективность приема L-аргинина установлена в исследованиях F. Facchinetti с соавт.: обследовав 28 пациенток с ПЭ и 46 пациенток с гестационной гипертензией, рандомизированных в группы плацебо в течение 2 нед, выявили значительное снижение АДс и АДд через 6 дней после лечения в группе, получавших L-аргинин [18,35, 47]. Поэтому целесообразно включение в состав комплексной ИТ беременных с ПЭ донатора NO - препарата L-аргинин, который является действенным средством патогенетически направленного лечения ПЭ [11, 16, 46].

Магния сульфат не относится к антигипертензивным препаратам, является противосудорожным средством и по FDA относится к категории А. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что применение $MgSO_4$ значительно снижает частоту развития эклампсии и материнской смертности при АГ в период беременности [7,11,13]. Магнезиальную терапию начинают с момента госпитализации, если АДд >110 мм. рт. ст.

Вопросы, связанные с использованием растворов при лечении беременных и родильниц, страдающих ТПЭ, постоянно являются дискуссионными [28, 41]. По мнению ряда авторов, в программе ИТТ пациенток с ПЭ спорным остается применение кристаллоидов, раствора глюкозы, раствора альбумин или применение препаратов группы ГЭК. Эти растворы отличаются по электролитному составу, осмолярности и онкотическому давлению [41]. Шифман Е.М. с соавторами отмечают, что при применении больших объемов этих растворов возможно развитие гипотонического состояния [26]. Включение растворов глюкозы в программу ИТТ обсуждается достаточно давно. Традиционно раствор глюкозы применялся интраоперационно для предотвращения гипогликемии и ограничения катаболизма белков. По мнению Серова В.Н., Маркина С.А. с соавторами неконтролируемая гипергликемия может спровоцировать осмотический диурез, что, возможно, усугубит ишемические поражения мозга у пациенток с ПЭ [10].

Снижение содержания общего белка крови, а именно снижение концентрации альбумина в крови у пациенток с ПЭ может predispose к развитию гипонкотического отека легких [45]. Поэтому при снижении в крови концентрации общего белка менее 50 г/л, альбумина менее 40 г/л патогенетически обосновано применение в программе ИТТ раствор альбумин 5% (КОД=20 мм рт.ст) [45].

С.Н. Занько, Н.И. Киселёва отмечали что растворы ГЭК вызывают минимум побочных эффектов, обладают выраженными гемодинамическими и реологическими свойствами и соответствуют предъявляемым к современным плазмозаменителям требованиям. Так, по данным В.Н.Серова и соавт. применение 6%, 10% ГЭК способствует пролонгированию беременности при преэклампсии и снижает

перинатальную смертность в 1,5-2 раза [13, 28]. Инфузионно-трансфузионной терапия у беременных и родильниц должна выполняться под контролем АД, ЦВД, почасового и суточного диуреза, гематокрита, общего белка и показателей гемостаза.

Соотношение коллоиды: кристаллоиды должно быть не менее 2: 1. Целесообразно в качестве коллоидов использовать препараты ГЭК, особенно в условиях генерализованного повреждения эндотелия [9,10, 11, 13,14, 28, 41].

Выбор препаратов для ИТТ у беременных и родильниц с ТПЭ, темп их введения и объем обусловлены изменениями коллоидно-онкотического давления ($\text{КОД} = 0,521 \times \text{ОБП} - 11,4$, где ОБП — общий белок плазмы) и осмоляльностью плазмы (осмоляльность плазмы = 2 показателя натрия + 1 показатель мочевины + 1 показатель сахара)[17, 19, 44].

С нашей точки зрения, заслуживает внимания позиция североамериканских исследователей, согласно которой скорость введения жидкости не должна превышать 1 мл/кг/ч или 80 мл/ч [17, 37, 48]. Использование в ИТ беременных с ПЭ метода управляемой гиперволемиической гемодилюции позволяет добиться на определенном этапе устранения гиповолемии и АГ, улучшения функции почек, внутриутробного состояния плода [23].

В настоящее время в нормативной документации имеются следующие рекомендации по программе ИТТ у пациенток с ПЭ [13, 20, 23]: 1) до момента родоразрешения использование изотонических солевых растворов (Рингера, NaCl 0,9%). 2) в случае необходимости восстановления ОЦК использование растворов ГЭК 6% или 10% вместе с кристаллоидами в соотношении 2:1. 3) включать донорскую свежезамороженную плазму для ликвидации гипопроteinемии (показатели белка плазмы <55 г / л), нормализации соотношения антикоагулянты / прокоагулянты, что является профилактикой кровотечений в родах и послеродовом периоде. 4) введение растворов альбумина (особенно 5%) нецелесообразно. 5) не используют гипоосмолярные растворы - 5% и 10% глюкозы[28, 45, 46].

Условием адекватной инфузионной терапии является строгий контроль объема введенной и выпитой жидкости и диуреза. Диурез должен быть не менее 60 мл / час. Общий объем вводимой жидкости, должна соответствовать суточной физиологической потребности женщины (в среднем 30-35 мл / кг) с добавлением объема нефизиологичных потерь (кровопотеря и т.д.)[25]. Переливание СЗП показано только для восполнения дефицита факторов свертывания крови, но не для восполнения дефицита объема циркулирующей крови или повышения уровня сывороточного белка [45, 36].

Исследования показали, что ограничение инфузии жидкости повышает чувствительность сосудов к вазодилаторам [28]. Эта тактика ведения беременных с преэклампсией, включающая ограничение скорости инфузии жидкостей, годами успешно используется в клинике при Техасском университете — одной из крупнейших акушерских клиник США [10, 15, 16, 38, 41, 46,50].

Резюмируя данные литературы, следует отметить следующие основные моменты: 1) согласно современным представлениям, ПЭ рассматривают как генетически детерминированную недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям существования, которые возникают с развитием беременности. Стимулом к развитию преэклампсии является нарушение процессов адаптации организма матери к возникновению и функционированию организма плода. 2) наиболее типичными признаками ПЭ считают: гиповолемию, нарушения микроциркуляции и реологии, нарушения функции почек, печени, гиперплацентоз (шоковая плацента) и

гипотрофию плода. При ПЭ происходят системные нарушения гемодинамики: на фоне снижения объемных показателей центральной материнской гемодинамики возрастает ОПСС, которое находится в прямой зависимости от степени тяжести ПЭ. 3) наиболее ранние признаки гестационных осложнений носят характер системных неспецифических изменений, которые являются в определенном смысле недостаточно развитыми адаптивными перестройками. 4) наиболее ранними признаками гестационного неблагополучия являются спонтанно возникающие системные реакции барорецепторного характера с увеличением амплитуды 10-секундных колебаний ритма сердца (LF-компонент). 5) у беременных с ТПЭ чаще встречается гипокINETический тип центральной гемодинамики. 6) ОП характеризует состояние ЦНС посредством показателя уровня бодрствования. 7) ИТ у пациенток с ТПЭ, проводимая согласно нормативным документам, не предотвращает возможностей осложнений со стороны матери и плода, что диктует необходимость поиска и включения в программу ИТ новых, современных гипотензивных препаратов. 8) выбор гипотензивных препаратов и направление ИТ у пациенток с ТПЭ должны производиться индивидуально, с учетом состояния показателей центральной гемодинамики. 8) мониторинг показателей ЦГД у пациенток с ПЭ позволяет объективно оценивать степень тяжести, эффективность проводимой терапии, а также прогнозирование осложнений.

Все вышеуказанное, диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, усовершенствование программ ИТ, с включением новых, современных гипотензивных препаратов, с целью повышения эффективности интенсивной терапии, профилактики возможных тяжелых осложнений беременности и родов, снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература.

1. Адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы у беременных / И. В. Костенко, И. Е. Рогожина, Е. С. Оленко [и др.] // Образование и наука в 21 веке – 2012 : материалы VIII международной научно-практ. конф., 17-25 октября 2012 г. – София, 2012. – Т. 36 (Лекарства). – С. 3-4.
2. Айламазян Э. К. Акушерство: национальное руководство / [Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 764 с.
3. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. М.: Медицина; 2018. / Pod redakcją A.V. Kulikova, E.M. Shifmana. M.: Medicina, 2018.
4. Бабунц И. В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / Бабунц И. В., Мириджанян Э. М., Машаев Ю. А. – М., 2012. – 112 с.
5. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. - М. : Медицина, 1997. – 265 с.
6. Блощинская И. А. Оксид азота и белки HSP70 при физиологической беременности, гестозе и на доклинической стадии развития гестоза / И. А. Блощинская, И. М. Давидович // Бюл. экспер. биологии и медицины. – 2013. – Т. 35, № 3. – С. 279-282.
7. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол. - М. : ФГБУ «НЦ АГ и П им. акад. Кулакова» Минздрав-соцразвития России; Институт Здоровья семьи; Проект «Мать и дитя», 2012. – 44 с.
8. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса / А. А. Хадарцев, В. Н. Морозов, А. Г. Хрупачев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – N 4 (часть 2). – С. 371–375.

9. Занько С. Н. Инфузионно-трансфузионная терапия гестозов / С. Н. Занько, Н. И. Киселёва // Журнал «Медицинские новости». – 2018. – № 2. – С. 52-55.
10. Захаров И. С. Прогнозирование и коррекция адаптационных нарушений в группе риска позднего гестоза на основе кардиоинтервалографии : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / И. С. Захаров. – Барнаул, 2003. – 19 с.
11. Зильбер А. П. Акушерство глазами анестезиолога / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман. – Петрозаводск : ПГУ, 1997. — 397 с.
12. Илюхина В. А. Типология спонтанной и вызванной динамики сверхмедленных физиологических процессов, регистрируемых с поверхности головы и тела здорового и больного человека / В. А. Илюхина, И. Б. Заболотских // Кубанский научный медицинский вестник. – 1997. – № 1-3. – С. 3-11.
13. Илюхина В. А. Сверхмедленные физиологические процессы и межсистемные взаимодействия в организме / В. А. Илюхина с соавт. – М. : Наука, 1986. – 192 с.
14. Интенсивная терапия тяжелых форм гестозов / А. Г. Епифанов, Г. Л. Драндров, А. В. Курилова [и др.] // Здоровоохранение Чувашии. – 2012. – Вып. 2. – С. 66-75.
15. Карасева Ю. В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: автореф. дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 05.13.01 «Системный анализ, управление и обработка информации» / Ю. В. Карасева. – Тула, 2003. – 42 с.
16. Клещенко С. А. Особенности нормы центральной гемодинамики у беременных по данным ультразвуковой кардиографии и спектрального анализа ритма сердца / С. А. Клещенко с соавт. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению: материалы научно-практической конференции. – Кемерово : Кузбасс, 2004. – С. 141–143.
17. Клещенко С. А. Особенности нейровегетативной регуляции при нормальной и осложненной беременности: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / С. А. Клещенко. – Новосибирск, 2002. – 30 с.
18. Клещенко А. С. Нейровегетативные корреляты угрожающих преждевременных родов по данным variability сердечного ритма сердца матери / А. С. Клещенко // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 32, № 2. – С. 105-110.
19. Клещенко С. А. Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных: оценка и прогнозирование осложнений беременности : метод. рек. для практических врачей / С. А. Клещенко, А. Н. Флейшман. – Новокузнецк, 2003. – 40 с.
20. Клинико-диагностические критерии интенсивной терапии полиорганной недостаточности при преэклампсии. / В. И. Черный, А. Н. Колесников, [и др.]. – Режим доступа к сайту: http://www.critical.ru/conftexts/2005/anest/art26_a_2005.htm
21. Крыжановский Г. Н. Некоторые общепатологические и биологические категории, здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез, адаптация, иммунитет. Новые подходы и определения / Г. Н. Крыжановский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 3. – С. 3-7.
22. Крыжановский Г. Н. Патологические системы в патогенезе нервно-психических расстройств / Г. Н. Крыжановский // Российский психиатрический журнал. – 2000. – № 6. – С. 20-23.

23. Куликов А. В. Базовый протокол оказания медицинской помощи при преэклампсии и её осложнениях (эклампсия, hellp-синдром) / Куликов А. В., Беломестнов С. Р., Левит А. Л. – Екатеринбург, 2013. – 26 с.
24. Лабиринты гестоза / [В. И. Черний, С. И. Галалу и др.]. – Киев: Здоров'я, 2001. – 267 с.
25. Мозговая Е. В. Диагностика и медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе : автореф. дис. на соиск. учен. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е. В. Мозговая. – СПб., 2004. – 40 с.
26. Мурашко Л. Е. Роль эндотелина в патогенезе преэклампсии / Л. Е. Мурашко, Л. З. Файзуллин, А. В. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 4-8.
27. Неотложная помощь при преэклампсии и её осложнениях. Проект клинических рекомендаций / [А. В. Куликов, Е. М. Шифман, С. Р. Беломестнов, А. Л. Левит]. – Режим доступа к сайту: http://www.critical.ru/consult/pages/guide_preeclamps.htm
28. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / [В. Н. Серов, Г.Т.Сухих, И. И. Баранов и др.]. – М. : ГЕОТАР – Медиа, 2011. – 784 с.
29. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Федосов М.И., Пылаев И.А. Связь протеинурии, регистрируемой при поступлении в стационар, на исход беременности и родов у пациенток с преэклампсией. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019; 4: 98–105.
30. Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Пылаев А.В. и др. Прогнозирование осложнений преэклампсии. Таврический медико-биологический вестник. 2019; 22(2): 108–117. [Pylaeva N.J., Shifman E.M., Pylaev A.V., et al. Prediction of complications of preeclampsia. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2019; 22(2): 108–117.
31. Рекомендации Европейского общества кардиологов» / Vera Regitz-Zagrosek, Carina Blomstrom Lundqvist, Claudio Borghi [et al.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Приложение № 3. – С. 3-59.
32. Сидоренко А. В. Інтегральний метод оцінки функціонального стану організму і контролю ефективності інтенсивної терапії вагітних з преєклампсією різного ступеня тяжкості : автореф. дис. на здобут. наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / А. В. Сидоренко. – Донецьк, 2013. – 24 с.
33. Сидорова И. С. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И. С. Сидорова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 10-16.
34. Хохлов В. П. Адаптационные и дизадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности : автореф. дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / В. П. Хохлов. - Иркутск, 2017. – 41 с.
35. Хохлов В. П. Анализ медленноволновой активности головного мозга у беременных с высоким уровнем акушерского риска / В. П. Хохлов, Н. В. Протопопова, В. В. Малышев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5 (43). – С. 110-115.
36. Черний В. И. Клинико-неврологические и морфологические критерии оценки степени церебральных повреждений у пациенток с преэклампсией и эклампсией / В. И. Черний // Междунар. неврологический журнал. – 2009. – N 5 (27). – С. 56–59.
37. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP- синдром / Е. М. Шифман. — Петрозаводск: Интел-Тек, 2003. – 432 с.
38. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
39. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge / S. Machado, N. Figueiredo, A. Borges [et al.] // J. Nephrol. – 2012. – Vol. 25, N 1. – P. 19-30.

40. Dennis A. T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists / A. T. Dennis // *Anaesthesia*. – 2012. – N 6. – P. 26.
41. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension / L. Duley // *Clin. Evid. (Online)*. – 2011. – N 2. – P. 92.
42. Eiland E. Preeclampsia / E. Eiland, C. Nzerue, M. Faulkner // *J. Pregnancy*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 586-578.
43. Emergent Therapy for Acute-Onset Severe Hypertension with Preeclampsia and Eclampsia // *Committee on Obstetric Practice*. – 2011. – N 514. – 4 p.
44. Ghulmiyah L. Maternal mortality from preeclampsia / eclampsia / L. Ghulmiyah, B. Sibai // *Semin. Perinatol.* – 2012. – Vol. 36, N 1. – P. 56-59.
45. High risk pregnancy. Management options / [edition: D. K. James, P. J. Steer]. – [4th-ed.]. – Boston; N.Y.; London : Mosby Elsevier Inc., 2011. – 1475 p.
46. Patel K.P., Romagano M.P., Apuzzio J., et al. Maternal Morbidity in Patients With Preeclampsia With Severe Features at Less Than 34 Weeks Gestation [25N]. *Obstetrics & Gynecology*. 2019; 133: 157. DOI: 10.1097/01.aog.0000559331.11145.69.

Bernadiner E.A., Kostenko V.S., Kabanko T.P.

COMPLEX INTENSIVE CARE FOR SEVERE PREECLAMPSIA

State Educational Organization of Higher Professional Education “Donetsk National Medical University named after M. Gorky”

Summary. This review of the literature is devoted to the effectiveness of complex intensive care in pregnant women and parturient women with severe preeclampsia and the correction of antihypertensive therapy.

Using the methods of heart rate variability, omegametry and rheography with the study of central hemodynamic parameters, the type of hemodynamic profile, the degree of centralization of cerebrocardial interactions, the level of the functional state of the central nervous system and the adequacy of the compensatory-adaptive reactions of the body of a pregnant woman and a puerperal woman with severe preeclampsia were revealed.

The information provided in the review makes it possible to define a unified terminology and broad unified evidence-based interdisciplinary approaches to the diagnosis and early preeclampsia, which makes it possible to obtain an outcome of the investigation of forms of PE and eclampsia.

Keywords: preeclampsia, diagnosing, arterial hypertension, intensive therapy.

Сведения об авторах

Бернадинер Елена Анатольевна – ассистент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». +380710288785, kuznlana2008@mail.ru

Костенко Владимир Сергеевич – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», заведующий отделением акушерской интенсивной терапии Донецкого областного медицинского территориального медицинского объединения (ДОКТМО).

Кабанько Татьяна Павловна – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

УДК: 616.9:578.834.1]-005.1-008-07-085.

Горелов Д.В., Кузнецова И.В., Потапов В.В.

**НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19. МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.
Горького», г. Донецк**

Аннотация. Наиболее частой причиной летального исхода у больных, переносящих Новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом COVID-19, является острая дыхательная недостаточность, в основе которой лежат нарушения вентилиционно-перфузионных отношений в легких. В свою очередь, патологические изменения перфузии в значительной степени определяются опосредованной иммунными и воспалительными реакциями активацией коагуляции, формированием внутрисосудистых тромбов. С учетом немаловажной роли расстройств в системе гемостаза при COVID-19, в разделе рекомендаций по патогенетическому лечению [1] антикоагулянтной терапии уделяется значительное внимание, однако профилактика тромбообразования сводится к назначению только антикоагулянтов. Механизм этого осложнения не представляется возможным без нарушений в первичном (сосудисто-тромбоцитарном) звене гемостаза, коррекция и предупреждение которых требует назначения антиагрегантов. Разбор основных патогенетических механизмов тромбообразования, поиск новых перспектив антикоагулянтной и антиагрегантной терапии и явились основой данного литературного обзора.

Ключевые слова: COVID-19, тромбообразование, тромбоциты, острая дыхательная недостаточность, антиагрегантная терапия, антикоагулянтная терапия.

1. Патофизиология воспаления и тромбоза при COVID-19

1.1 Рецепторы ACE₂ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как пусковой компонент тромбоза при COVID-19. Развитие клинических и патологических наблюдений указывает на ключевую роль эндотелиита и тромбоза в патофизиологии COVID-19 [2]. Предварительные данные указывают на повышенную вязкость крови при тяжелых формах COVID-19, как потенциальный виновник эндотелиального повреждения [3]. Патофизиологические процессы в легких при COVID-19 имеют некоторые особенности, схожие с синдромом активации макрофагов, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которые возникают при других заболеваниях и соответствует парадигме «тромбовоспаления».

Нарушение регуляции ангиотензиновой системы, вызванное взаимодействием SARS-CoV-2 с его клеточным рецептором ACE₂, может инициировать воспаление, повреждение и /или гибель клеток. Тромбоциты не экспрессируют ACE₂, что говорит о том, что их повышенная активация при COVID-19 является результатом не прямого воздействия вируса, а опосредованного через нарушения регуляции других клеток, которые выделяют факторы, усиливающие активацию тромбоцитов и образование тромбов. Продукция цитокинов (которая приводит к цитокиновому шторму) и вторичные инфекции в конечном итоге приводят к повреждению тканей и

полиорганной недостаточности. Данные РНК-секвенирования мегакариоцитов указывают на то, что они также не экспрессируют ACE₂ [4].

1.2 Активируемые протеазами рецепторы, их связь с тромбозом при COVID-19. Тромбообразование может происходить посредством передачи сигналов через ангиотензиновые рецепторы (и другие провоспалительные факторы), которые способствуют высвобождению гликопротеинового тканевого фактора (ТФ) клеточной поверхности [5], VII фактора свертывания крови (сериновая протеаза). В ответ на повреждение и воспаление, эндотелиальные клетки, альвеолярные эпителиальные клетки, фибробласты и клетки врожденного иммунитета (макрофаги и нейтрофилы) «представляют» ТФ, который вместе с фактором свертывания VII / VIIa инициирует внешний путь коагуляции, что в конечном итоге приводит к образованию тромбина [6]. Кроме того, независимо от травмы и воспалительных процессов, ангиотензин II (ANG II) может индуцировать синтез ТФ и его экспрессию в различных типах клеток. Повышенный синтез ТФ, в частности, из воспалительных и сосудистых клеток, также происходит у пациентов с метаболическими нарушениями, чем и может быть обусловлена более тяжелая форма болезни у больных с метаболическим синдромом.

Тромбин инициирует активацию тромбоцитов, что приводит к их агрегации, секреции провоспалительных медиаторов и эйкозаноидов (тромбоксана A₂), которые усугубляют тромбообразование. Тромбин также влияет на фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки [5]. Фибробласты экспрессируют рецептор, активируемый протеазами (PAR₁), связанный с G-белком (GPCRs), играющий ключевую роль в гемостазе. Тромбин-опосредованный агонизм PAR₁ связан с нарушением целостности эндотелия, воспалением и повреждением тканей. PAR₁-опосредованное тромбообразование также происходит и при септическом шоке. Кроме того, экспрессия PAR₁ способствует превалированию профибротического фенотипа в фибробластах, альвеолярному воспалению и апоптозу. Тромбин-опосредованная активация тромбоцитов также приводит к высвобождению АДФ из плотных гранул тромбоцитов [7]. Кроме клеточной стимуляции, опосредованной через PAR₁ - рецепторы, тромбин расщепляет фибриноген с образованием фибрина и способствуют образованию тромба [6]. Активация тромбоцитов способствует их адгезии к моноцитам и нейтрофилам, тем самым усиливая провоспалительную активность. Агрегация нейтрофилов, тромбоцитов и, возможно, индуцированное тромбоцитами образование [8] внеклеточных нейтрофильных ловушек (NET), могут способствовать легочной патологии и коагулопатии при COVID-19. Кроме того, NET могут активировать тромбоциты. Нейтрофилы также высвобождают другие факторы, такие как кателицидины, которые могут активировать тромбоциты, подчеркивая сложное взаимодействие между нейтрофилами и тромбоцитами. Кроме того, тромбоциты секретируют провоспалительные факторы (например, интерлейкин-1, тромбоксан A₂) и фактор активации тромбоцитов. Помимо активируемого тканевым фактором внешнего пути свертывания, активация тромбоцитов способствует более ранней активации внутреннего пути, в основном, за счет полифосфатов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. Полифосфат является активатором XII фактора свертывания, запускающего внутренний путь свертывания. Отмечено, что активация XII фактора происходит быстрее у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), подчеркивая участие внутреннего пути свертывания в тромбообразовании при тяжелых формах COVID-19. Помимо прокоагулянтной роли, активированный XII фактор способствует воспалению за счет активации калликреина плазмы, увеличивая

образование брадикинина [9]. Таким образом, активация коагуляции посредством ТФ может иметь множественные тромбовоспалительные проявления через различные эффекты XIIa фактора. Таким образом, ингибирование PAR₁ может прерывать патологический каскад тромбообразования.

1.3 Регулирование PAR₁ опосредованных эффектов протеином С. Активированный протеин С (сериновая протеаза) ослабляет передачу сигналов тромбина и активацию коагуляции путем ингибирования образования тромбина из протромбина. Тромбомодулин на поверхности эндотелиальных клеток связывается с тромбином, образуя комплекс с рецептором протеина С эндотелиальных клеток (EPCR), протеин С в кровотоке переходит в активированный (APC). APC со своим кофактором (протеином S) инактивирует фактор Va и фактор VIIIa во внутреннем каскаде коагуляции, снижает образование тромбина. APC также расщепляет PAR₁, но по другому аминокислотному пути, чем тромбин, оказывая противовоспалительные, эндотелиально-защитные и антитромботические действие. Таким образом, снижение содержания протеина С, протеина S и тромбомодулина являются факторами риска тромботических эпизодов. Пониженный уровень протеина С и протеина S встречаются у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом [10]. Эти пациенты имеют повышенный риск тромбоэмболических осложнений при COVID-19. Снижение уровня эндотелиального тромбомодулина выявлено у пациентов с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом. Таким образом, активированный протеин С и тромбомодулин могут быть потенциально полезными методами лечения при COVID-19.

1.4 Активация тромбоцитов белками внеклеточного матрикса. Тромбоциты активируются за счет адгезии к белкам внеклеточного матрикса (ECM), в частности, к фактору фон Виллебранда (vWF), коллагену (типы I, II и VI), фибронектину, тромбоспондину. Гликопротеины (GP) и интегрины множественных тромбоцитарных мембран являются рецепторами для этих белков внеклеточного матрикса, способствуя адгезии тромбоцитов к эндотелиальным поверхностям как начальный этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [11,12]. Адгезия тромбоцитов к vWF и коллагену запускает каскад агрегации тромбоцитов. Белки внеклеточного матрикса продуцируются в повышенных количествах при фиброзе легких и эндотелиальном воспалении [13], которые являются особенностями патофизиологии COVID-19.

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 сообщалось о повышенных уровнях vWF [14], что является дополнительным механизмом для генерации тромбина и АДФ-индуцированной активации тромбоцитов.

1.5 Пуриnergические механизмы агрегации тромбоцитов при COVID-19. Наряду с тромбином и белками экстрацеллюлярного матрикса, пуриnergическая передача сигналов через АДФ является ключевым механизмом активации тромбоцитов [15]. Наряду с первичными рецепторами тромбоцитов к АДФ, внеклеточная АТФ также может активировать эти рецепторы. Как и при активации PAR₁, пуриnergическая активация тромбоцитов способствует высвобождению провоспалительных факторов. Пуриnergические и тромбин-опосредованные механизмы могут синергически активировать тромбоциты, и, таким образом, они могут быть дополнительным механизмом тромбообразования при COVID-19. Воспаление и гибель клеток приводит к высвобождению АДФ и АТФ, в том числе при ОРДС, что приводит к активации тромбоцитов, а также оказывает потенциально патологические эффекты на другие типы клеток. Терапевтическая актуальность этих рецепторов при COVID-19 была изучена на

примере P2Y₁₂ рецептора: опосредованная передача сигналов АДФ может способствовать воспалению посредством воздействия на клетки врожденного иммунитета, особенно на дендритные клетки и макрофаги. P2Y₁ и P2X₂ могут также оказывать провоспалительное действие на иммунные клетки. Кроме того, P2Y₁₂ может приводить к эндотелиальной дисфункции. Ингибирование P2Y₁₂ (клопидогрелом или тикагрелором) имеет потенциально полезные эффекты, которые включают усиленное производство оксида азота, сохранение целостности эндотелия и снижение окислительного стресса. Соответственно, подобно ингибированию PAR₁, ингибиторы пуриnergических рецепторов имеют терапевтические эффекты в предотвращении тромбоза [16].

1.6 Роль мегакариоцитов при COVID-19. Тромбин и АДФ также могут влиять на мегакариоциты, источник тромбоцитов, потенциально способствуя мегакариоцитопоезу. При COVID-19 увеличивается количество мегакариоцитов в малом круге кровообращения. Тромбопоэтин, главный стимул мегакариоцитопоеза, в первую очередь секретируется печенью. Синтез тромбопоэтина печенью может регулироваться воспалительными факторами, например, повышенным уровнем IL-6, IL-1b и vWF [17], которые увеличиваются при травмах и воспалениях, в том числе при COVID-19. Ограниченные данные предполагают, что тромбин и АДФ могут усиливать созревание мегакариоцитов и образование тромбоцитов. Мегакариоциты экспрессируют P2Y₁₂, P2Y₁ и P2X₁-рецепторы, которые могут опосредовать ответы на АДФ.

1.7 Тромбоцитопения при COVID-19. Достоверно известно, что тромбоцитопения тесно связана с летальным исходом при COVID-19. В исследовании Yang и соавт. [18] был проведен ретроспективный анализ историй болезни 1476 пациентов, из которых 238 (16,1%) умерли. Неблагоприятный исход был зафиксирован у 92,1%, 61,2%, 17,5%, 4,7% пациентов при уровне тромбоцитов крови 0-50 *10⁹/л, 50-100 *10⁹/л, 100-150 *10⁹/л, > 150 *10⁹/л соответственно. К наиболее вероятным причинам тромбоцитопении относятся: ДВС-синдром [19]; антифосфолипидный синдром; иммунная тромбоцитопеническая пурпура; гемофагоцитарный синдром; гепарин-индуцированная тромбоцитопения; псевдотромбоцитопения; миелосупрессия, вызванная лекарственными средствами.

1.8 Перекрестное реагирование между компонентами системы комплемента и тромбовоспаления. Каскад системы комплемента - ключевой иммунный механизм, в том числе, при тромбовоспалении. Продемонстрирована высокая степень перекрестного взаимодействия с каскадом коагуляции. Многочисленные исследования показали активацию каскада комплемента при коронавирусных инфекциях, включая SARS-CoV-1, MERS и SARSCoV-2 на ранних стадиях заболевания. Механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 индуцирует активацию комплемента, неясны. Неизвестно, каким именно путем происходит активация комплемента при COVID-19: классическим, лектиновым или альтернативным. Было высказано предположение, что воспаление, повреждение тканей и коагуляция, связанные с тяжелыми случаями COVID-19, могут вызывать активацию комплемента по альтернативному пути. Кроме того, активация тромбоцитов может индуцировать как классический (даже без взаимодействий антитело-антиген), так и альтернативный путь [20]. Установлено, что такие компоненты комплемента, как: C3a, C5a, C5b и формирующиеся мембраноатакующие комплексы (МАК) активируют тромбоциты [21]. Активированное

тромбоцитами образование тромба вместе с кинин-калликреиновым путем активации, усиливает превращение плазминогена в плазмин.

Вторичная инфекция может быть дополнительным источником активации комплемента, при этом реакция комплемента на бактериальную инфекцию дополнительно усиливает действие комплемента и тромбовоспаление.

2. Коагулопатия при COVID-19.

2.1 Макротромбоз. При COVID-19 наблюдаются как артериальный, так и венозный тромбоз. В частности, артериальный тромбоз проявляется ишемическим инсультом головного мозга, инфарктом миокарда, тромбозом артерий конечностей; венозный тромбоз – тромбозом глубоких вен (ТГВ), тромбозом / тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [22]. Тромбоз легочной артерии встречается чаще, чем легочная эмболия; особо примечательно то, что ТЭЛА чаще развивается без предшествующего ТГВ (что, однако, может быть связано с дефектами диагностики последнего). В исследовании Klok F.A. и соавт. [23] при анализе 184 тяжелых случаев COVID-19 в ОИТ на предмет наличия тромбоза/эмболии, было обнаружено 75 случаев тромбоза, из которых: 65 случаев ТЭЛА, 3 случая ТГВ, 5 случаев церебрального инфаркта, 2 случая системной артериальной эмболии. Все пациенты получали профилактическую дозу антикоагулянтов, что не предупредило тромбообразования. В исследовании Middeldorp и соавт. [24] проведен сравнительный анализ риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов ОРИТ (тяжелые случаи) и обычных стационаров (легкие случаи) с COVID-19, также получавших профилактические дозы антикоагулянтов. Установлено, что 60% пациентов в ОРИТ имели эпизоды ВТЭ, по сравнению с 10% у пациентов из терапевтического стационара. Высокая вероятность ВТЭ сохранялась до 3 недель у пациентов в ОРИТ, и до 1 недели у пациентов в терапевтическом стационаре, без последующих новых эпизодов, что говорит о необходимости повышенного внимания к этой проблеме на ранних этапах госпитализации.

2.2 Микротромбоз. По сравнению с макротромбозом, микротромбоз невозможно диагностировать визуализацией, поэтому случаи микротромбоза устанавливаются только при аутопсии. Во множестве работ (Fox и соавт. [25], Lax и соавт. [26], Carsana и соавт. [27], Ackermann и соавт. [2]) отмечено преимущественное формирование тромбов в небольших артериях и мелких венах легких, не смотря на проводимую антикоагулянтную терапию, а так же выраженное повреждение эндотелия сосудов.

2.3 Состояние ферментативного звена коагуляции и фибринолитической системы крови. Tang N. и соавт. [19] предоставили очень ценное исследование по коагулопатии при COVID-19. Авторы отслеживали множество параметров свертывания в динамике (такие, как протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), уровень фибриногена (Fbg), антитромбин (АТ), d-димер (ДД). Проведенное исследование позволило выделить 3 ключевых момента: 1) частота встречаемости ДВС синдрома у выживших и умерших значительно отличается – 0,6% и 71,4% соответственно. По результатам исследования, основными отклонениями от нормы были повышенные уровни ПДФ, d-димера и фибриногена. Наблюдается явное отличие от ДВС-синдрома подавленного фибринолитического типа, и прослеживается больше схожести с ДВС-синдромом усиленного фибринолитического типа: уровни d-димера

были увеличены незначительно, в то время как значения ПДФ увеличены выражено (феномен дивергенции); снижение антитромбина незначительно, и поддерживалось на уровне >80%; удлиненное ПВ, в то время как пролонгация АЧТВ не настолько выражена. ДВС-синдром, его проявления при COVID-19 явно отличаются от септического ДВС-синдрома; 2) невозможность точной оценки прогноза заболевания по исходному уровню d-димера; 3) большие колебания между свертываемостью и фибринолизом. Особенно выражены эти явления между 7 и 10 сутками заболевания. В группе летального исхода уровень фибриногена достигал примерно 4г/л на 7 сутки заболевания, но резко падал до 1 г/л на 10 сутки. Уровни ПДФ и d-димера резко увеличивались всего за 3 дня. Однако в группе выживших явных изменений за этот период не происходило. Эти краткосрочные колебания указывают на то, что крайне необходим регулярный мониторинг маркеров коагуляции и фибринолиза (каждые 2-3 дня) для своевременной коррекции лечения. Отмечено, что венозные тромбоэмболические осложнения часто встречаются при COVID-19, однако при секциях наряду с тромбозом отмечается и множество кровотечений, что свидетельствует о вполне вероятном переходе между ДВС-синдромом подавленного фибринолитического типа на ДВС-синдром усиленного фибринолитического типа.

2.4 Легочная внутрисосудистая коагулопатия. При тяжелой форме COVID-19 тенденция к тромбообразованию носит системный характер, с общеизвестным иммуновоспалительным ответом, таким как «цитокиновый шторм». Было предложено называть это явление, как «легочная внутрисосудистая коагулопатия», которая отличается от ДВС-синдрома, поскольку тромбоз возникает преимущественно в легких, а не во всем теле. Это явление проявляется не только макротромбозом легких, но также часто более опасным обширным микротромбозом большой поверхности легких, которая скрыта от методов визуализации. Место наибольшей инвазии SARS-CoV-2 исследовано при аутопсии [28]. Вирус SARS-CoV-2 обнаружен практически во всех органах: почках, печени, сердце, головном мозге, крови, с превалированием в респираторной зоне. Это связано со степенью экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который представляет собой рецептор SARSCoV-2 к хозяину в каждом органе. Известно, что COVID-19 реже встречается у детей, но это связано с низкой экспрессией ACE2 у последних.

2.5 Коагулопатия и d-димер. Наиболее часто встречающиеся публикации, которые можно найти по тегам: " коагулопатия", "COVID-19"- это связь последнего с повышением уровня d-димера в плазме крови. Многие исследователи изучали связи между повышением уровня d-димера и прогнозом [29-31]. D-димер образуется в крови в результате разложения стабилизированного полимера фибрина ("сшитого" с XII фактором свертывания). Если в организме образуется большое количество тромбов, но они не распадаются, то повышение уровня d-димера может быть незначительным. В частности, при ДВС-синдроме подавленного фибринолитического типа, вызванного сепсисом, увеличение d-димера относительно невелико даже в тяжелых случаях и при летальных исходах [32].

Обычно считается, что увеличение d-димера отражает активацию как коагуляции, так и фибринолиза *in vivo*. В одном из исследований обсуждается происхождение d-димера при COVID-19 [33]. Идея авторов заключалась в том, что d-димер отражает продукты распада фибрина, накапливающегося в альвеолах и паренхиме легких в результате диффузного альвеолярного повреждения. Считается, что d-димер перемещается из локальной легочной ткани в кровоток. Учитывая это,

авторы предполагают, что уровни d-димера ассоциированы со степенью и тяжестью поражения легких.

2.6 Необходимые гемостазиологические и фибринолитические анализы. Для правильной оценки гемостаза и фибринолитических изменений при COVID-19 необходимо каждые 2-3 дня контролировать следующие параметры [34]: количество тромбоцитов; протромбиновое время; активированное частичное тромбопластиновое время; фибриноген; продукты деградации фибриногена/фибрина, уровень d-димера; антитромбин-III; тромбин-антитромбиновый комплекс; комплекс плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин; фактор фон Виллебранда, VWF.

3. Медикаментозная коррекция нарушений в системе гемостаза при COVID-19

3.1 Гепарин. Известно, что основой патофизиологического лечения COVID-19 является антикоагулянтная терапия, и гепарин (нефракционированный, фракционированный) как нельзя лучше подходит для этой роли. Однако не только антикоагулянтные эффекты гепарина вызывают терапевтический интерес. Гепарин/низкомолекулярный гепарин (НМГ) подавляет активность гепариназы (HPSE), расщепляющий гепаринсульфат и вызывающий потерю барьерной эндотелиального гликокаликса, вызывая синдром «капиллярной утечки». Даже при использовании профилактических доз НМГ в дозе 5 000 МЕ ежедневно можно достичь клинически значимого уменьшения активности HPSE [35]. Ингибирование повышенного HPSE - один из основных механизмов уменьшения тяжелых клинических проявлений COVID-19. Также гепарин/НМГ обладают противовоспалительными свойствами: посредством связывания с подавляющим большинством хемокинов и цитокинов, включая интерлейкин-8, нейтрализуют их биологический эффект; подавляют синтез цитокинов, включая TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-8, блокируя передачу сигналов транскрипционного фактора NF- κ B [36,37]; препятствуют активации комплемента. Гепарин/НМГ нейтрализуют циркулирующие гистоны (положительно заряженные белки, которые необходимы для структуры хроматина и регуляции экспрессии генов), которые присутствуя во внеклеточном пространстве, вызывают воспалительную реакцию и цитотоксический эффект, способствуя некрозу и апоптозу.

3.2 Ацетилсалициловая кислота. Ацетилсалициловая кислота (АСК), как и другие НПВС, снижает способность к агрегации тромбоцитов за счет необратимого подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ). Низких доз АСК (75 мг/день) достаточно для снижения образования тромбоцитами индуктора агрегации тромбоксана A_2 и риска тромбообразования. Хотя АСК не присутствует в руководствах по лечению SARS-CoV-2, подтверждено ее противовирусное действие на нескольких уровнях [38]. Она тормозит репликацию вируса, подавляя синтез простагландина E_2 ($PG E_2$) в макрофагах и повышая регуляцию продукции интерферона I типа. Учитывая, что дезагрегация сохраняется в течение всей жизни тромбоцитов, однако целевой эффект наступает не сразу, раннее применение АСК в терапии COVID-19 может быть положительным. Возможно, что раннее применение АСК у пациентов с COVID-19 снизит частоту тяжелых случаев заболевания и снизит частоту сердечно-сосудистых осложнений.

3.3 Терапевтические перспективы дезагрегантов и антикоагулянтов в лечении пациентов с COVID-19. С учетом вышеизложенных механизмов

коагулопатии при COVID-19, становится актуальным вопрос об адекватной фармакологической профилактике и терапии патофизиологических процессов. Наиболее перспективными точками приложения представляются следующие: воздействие на PAR₁ рецепторы; ингибирование P₂Y₁₂ рецепторов; ингибирование тромбина; ингибирование фактора Стюарта-Прауэра; использование донаторов тромбомодулина и ингибиторов тканевого фактора.

Антагонист PAR₁, "Ворапаксар"- первый представитель нового класса антиагрегантов. Однако он значительно увеличивает риск кровотечений, если пациенты уже принимают антикоагулянты. На данный момент, исследований «Ворапаксар» у пациентов с COVID-19 не проводится. В свою очередь, другой представитель данного класса препаратов - "Атопаксар", уже был протестирован у больных с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдроме, и, по-видимому, обладает аналогичной эффективностью, но с меньшим количеством побочных эффектов, связанных с кровотечением. "Проверенные" антиагреганты (ингибиторы P₂Y₁₂ рецепторов), такие как клопидогрель, прасурагел, тикагрелор, уже с успехом применяются для предотвращения различных сердечно-сосудистых заболеваний. Такие препараты могут быть полезны для лечения пациентов с COVID-19. Помимо ингибирования рецепторов тромбоцитов, идеи, обсужденные выше, предлагают использование рекомбинантного активированного протеина С («Дротрекогин-альфа»), который был одобрен в Америке для лечения сепсиса. Однако, повышенный риск кровотечения и отсутствие снижения смертности у пациентов с тяжелым сепсисом в последующих исследованиях [11] привело к изъятию препарата с рынка. Существует обоснования для использования рекомбинантного тромбомодулина (ART-123), однако недавнее международное исследование последнего при сепсисе не удалось показать значительного снижения смертности [12]. Используемые ингибиторы тромбина (дабигатран, аргатробан) и фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) оказывают свой клинический эффект, однако, монотерапия недостаточна. Ингибиторы ТФ (тифакогин) были протестированы у пациентов с сепсисом, однако не были одобрены. Ингибиторы фактора XIIa показали многообещающие в доклинических исследованиях результаты, однако все еще являются исследуемыми. [39]

Недавние статьи о передаче сигналов комплемента при SARSCoV-2 [40,41] предположили потенциал ингибиторов каскада комплемента в качестве терапии. Учитывая множество спорных и неизвестных механизмов относительно активации комплемента при SARS-CoV-2 и степени / механизмах уклонения вируса от ответа комплемента, этот аспект патофизиологии COVID-19 требует дальнейшего изучения.

На данный момент два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) находятся в стадии реализации (лечение пациентов с использованием ингибиторов P₂Y₁₂ рецепторов- клопидогрель, NCT04409834 (еще не произведен набор), NCT04333407 (набор продолжается)). Кроме того, четыре РКИ испытания набирают пациентов для сравнения ривароксабана с другими антикоагулянтами (NCT04351724, NCT04324463, NCT04394377 и NCT04333407).

Заключение.

Изучение патогенеза коагулопатии при COVID-19, не смотря на огромную проделанную работу, остается недостаточным. Безусловно, мониторинг всех звеньев системы гемостаза (включая сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз) должен быть рутинным и регулярным. Несмотря на, казалось бы, частично понятный механизм гиперкоагуляции при COVID-19, до сих пор рекомендована лишь

тромбопрофилактика в виде монотерапии антикоагулянтами. Очевидно, что профилактических доз недостаточно, а единственным выходом в виде увеличения дозы антикоагулянтов до лечебных не является патофизиологически оправданным. С учетом того, что тромбоциты являются источником активного синтеза гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромбов и воспаления, с нашей точки зрения патофизиологически обоснованно добавлять антиагреганты к профилактике и лечению тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Считаем, что необходимо проводить проспективные исследования, направленные на комплексность подхода в тромбопрофилактике, используя различные патогенетические механизмы коагулопатии.

Литература.

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 12ю – Москва, 2019. – URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 383: 120–128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.
3. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. (2020). Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, singlecenter, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 173: 350–361.
4. Hansen M, Zeddies S, Meinders M, Di Summa F, Rollmann E, van Alphen FPJ, et al. (2020). The RNA-binding protein ATXN2 is expressed during megakaryopoiesis and may control timing of gene expression. *Int J Mol Sci* 21. doi:10.3390/ijms21030967.
5. Sriram K, Insel PA. (2020). A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol* In press. 177(21): 4825-4844. doi:10.1111/bph.15082.
6. Palta S, Saroa R, Palta A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* 58: 515–523. doi:10.4103/0019-5049.144643.
7. Woulfe D, Yang J, Brass L. (2001). ADP and platelets: The end of the beginning. *J Clin Invest* 107: 1503–1505. doi:10.1172/JCI13361.
8. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. (2020). Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 5. doi:10.1172/jci.insight.138999.
9. Golias C, Charalabopoulos A, Stagikas D, Charalabopoulos KA, Batistatou A. (2007). The kinin system-bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system-bradykinin. *Hippokratia* 11: 124–128.
10. Aktas S, Uçak S, Kurt F, Tas demir M, Kutlu O, Eker P. (2018). Evaluation of protein C and protein S levels in patients with diabetes mellitus receiving therapy with statins and ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers. *Diabetes Res Clin Pract* 135: 88–92. doi:10.1016/j.diabres.2017.11.004
11. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. (2012). PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366: 2055–2064. <http://doi.link/10.1056/NEJMoa1202290>.
12. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, et al. (2019). Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with

- sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc* 321: 1993–2002. doi:10.1001/jama.2019.5358.
13. Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. (2017). von Willebrand factor and inflammation. *J Thromb Haemost* 15: 1285–1294. doi:10.1111/jth.13696.
14. Escher R, Breakey N, Lammle B. (2020). Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Case Reports* 190: 62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014
15. Cekic C, Linden J. (2016). Purinergic regulation of the immune system. *Nat Rev Immunol* 16: 177–192. doi:10.1038/nri.2016.4.
16. Falcone C, Caracciolo M, Correale P, Macheda S, Vadalà EG, La Scala S, et al. (2020). Can adenosine fight COVID-19 acute respiratory distress syndrome? *J Clin Med* 9: 3045. doi:10.3390/jcm9093045
17. Hitchcock IS, Kaushansky K. (2014). Thrombopoietin from beginning to end. *Br J Haematol* 165: 259–268. doi:10.1111/bjh.12772.
18. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 18(6):1469–72.
19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 18(4):844–7.
20. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. (2010). Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 47: 2170–2175. doi:10.1016/j.molimm.2010.05.009.
21. Kim H, Conway EM. (2019). Platelets and complement cross-talk in early atherogenesis. *Front Cardiovasc Med* 6: 131. doi:10.3389/fcvm.2019.00131
22. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. (2020). Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care*. 24(1):275
23. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 191:148–50.
24. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 18(8):1995–2002.
25. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 8(7):681–6.
26. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. (2020). Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center Clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 173(5):350–61.
27. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. (2020). Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 20(10):1135–1140.
28. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. (2020). Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 383(6):590–2/
29. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. (2020). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 395(10239):1763–70.

30. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 180(7):934–43.
31. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 7(9):e671–8.
32. Asakura H. (2014). Classifying types of DIC: clinical and animal models. *J Intensive Care.* 2(1):2
33. Hunt BJ, Levi M. (2020). Re the source of elevated plasma d-dimer levels in COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 190(3): e133–4
34. Hidesaku Asakura., Haruhiko Ogawa. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology.* 113:45–57.
35. Buijsers B, Yanginlar C, Grondman I (2020). Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *Front Immunol.* 11:575047. doi: 10.3389/fimmu.2020.575047.
36. Shastri MD, Stewart N, Horne J (2015). In-vitro suppression of IL-6 and IL-8 release from human pulmonary epithelial cells by non-anticoagulant fraction of enoxa- parin. *PLoS One* 10(5):e0126763.
37. van de Veerdonk F, Netea M, van Deuren M. (2020). Kinins and Cytokines in COVID-19: a comprehensive Pathophysiological approach. Preprints 2020. General medical research. doi: 10.20944/preprints202004.0023.v1
38. Glatthaar-Saalmüller B. (2017). Antiviral activity of aspirin against RNA viruses of the respiratory tract-an in vitro study.” *Influenza and other respiratory viruses* 11, 1: 85-92. doi:10.1111/irv.12421).
39. Wilbs J, Kong XD, Middendorp SJ, Prince R, Cooke A, Demarest CT, et al. (2020). Cyclic peptide FXII inhibitor provides safe anticoagulation in a thrombosis model and in artificial lungs. *Nat Commun* 11: 3890. doi:10.1038/s41467-020-17648-w.
40. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. (2020). The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 98: 314–322. doi:10.1016/j.kint.2020.05.013.
41. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. (2020). Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol* 31: 454–470. doi:10.1111/pai.13271.

Gorelov D.V., Kuznetsova I.V., Potapov V.V.

HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19. THE METHODS OF DIAGNOSTIC AND CORRECTION (LITERATURE REVIEW)

State Educational Organization of Higher Professional Education “Donetsk National Medical University named after M.Gorky

Summary. The most frequent cause of lethal outcome in patients with new Coronavirus Infection caused by COVID-19 is acute respiratory failure, which is based on disorders of ventilation - perfusion in the lungs. In turn, pathological changes in perfusion are largely determined by mediated immune and inflammatory reactions, activation of coagulation, formation of intravascular thrombosis. Given the important role of hemostasis disorders in COVID-19, a considerable attention is being given to anticoagulant therapy in the section of pathogenic treatment's recommendations, but the prevention of thrombosis is limited to the prescription of anticoagulants. The mechanism of this complication is not possible without disorders in the primary (vascular-platelet) link of hemostasis, correction

and prevention of which require prescription of antiplatelet drugs. A review of the main pathogenetic mechanisms of thrombogenesis, the search for new prospects for anticoagulant and antiplatelet therapy was the basis of this literary review.

Keywords: *COVID-19, thrombogenesis, acute respiratory failure, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, pathophysiology, aggregation, coagulation.*

Сведения об авторах.

Данил Владимирович Горелов - врач анестезиолог-реаниматолог Клинической Рудничной больницы г. Макеевки, ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний факультета интернатуры и последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. г. Донецк, 83003, Донецкая Народная Республика. contact@dnmu.ru

Ирина Вадимовна Кузнецова - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета интернатуры и последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. г. Донецк, 83003, Донецкая Народная Республика. contact@dnmu.ru

Владимир Владимирович Потапов - к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета интернатуры и последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. г. Донецк, 83003, Донецкая Народная Республика. contact@dnmu.ru

УДК 616.833-089.853] -08-039.34

**Городник Г.А., Назаренко К.В., Андропова И.А.,
Билошапка В.А., Городник К.Г., Андропова М.А.**

**МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
КОРРЕКЦИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И НЕВРОЛОГИИ**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация. Представлены результаты использования медицинской экспертной системы (МЭС), созданной в 2014-2018гг на основании научно-исследовательской работы (шифр 0114U001924) кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО "ДОННМУ им. М.Горького" для индивидуальной коррекции интенсивной терапии (ИТ) у пациентов с церебральной недостаточностью различного генеза в режиме «RealTime». Выявлены значимые критерии, определяющие исход заболевания и динамику восстановления интегративных функций ЦНС. На основании этих параметров в нейросети был рассчитан так называемый «коэффициент нейросетевого анализа» (КНА) для индивидуализированного прогноза исхода церебральной недостаточности различного генеза с градацией в баллах. Применение созданной медицинской экспертной системы с вычислением коэффициента нейросетевого анализа позволяет оценивать эффективность интенсивной терапии в режиме «RealTime».

Ключевые слова: острая и хроническая церебральная недостаточность, медицинская экспертная система, коэффициент нейросетевого анализа, индивидуализированный прогноз исхода заболевания, коррекция терапии, Цитофлавин.

Введение. В фокусе доминирующей современной парадигмы оказания интенсивной помощи при тяжелой ЧМТ, которая основана на доказательной медицине (англ. evidence-basedmedicine) [1], лежит подход “единое лечение подходит всем” [2]. Причем, по ретроспективным данным последних лет [3], методы, схемы и препараты интенсивной терапии (ИТ), доказательства эффективности которых «основаны на консенсусе» [4], оказывают незначительное влияние на смертность при ТЧМТ. Возможности прогнозирования исхода ТЧМТ также ограничены, так как на текущие стандартные модели прогноза, основанные на выбираемой популяции, приходится менее половины различий, наблюдаемых в результатах [5, 6].

Использование высокоточного усовершенствованного мультимодального церебрального физиологического мониторинга подтверждает индивидуальную гетерогенность физиологических реакций головного мозга при тяжелой ЧМТ [7]: характеристику физиома головного мозга [8], протеомику сыворотки/спинномозговой жидкости [9], генетические профили [10] и т.д.

С точки зрения «биометрии» ЭЭГ-сигналы доказано более защищенные и лучше отвечающие требованиям приватности параметры человеческого организма, чем иные биометрические идентификаторы [11, 12]. Это связано с тем, что ЭЭГ-активность — это характеристика генотипа [11; 13; 14], а значит — являются уникальными для конкретного человека. Доказаны связи с гено- и фенотипом человека практически всех

процессов микроритмики (с периодом колебаний от долей секунды до 30 мин), которые реализуются на энзимо-метаболическом уровне: осцилляции на молекулярном уровне (синтез и распад АТФ, образование молекулярных комплексов), частота дыхания, ритмы ЭЭГ, РЭГ, ЭКГ [15; 16].

Интенсивная помощь при ТЧМТ требует точного индивидуализированного прогнозирования и персонализированных методов лечения [2], для чего возможно использование, в том числе, и больших объемов данных количественной ЭЭГ (кЭЭГ) [17]. Т.е., для прогнозирования и разработки терапии с точки зрения персонализированной медицины необходимы новые интегративные подходы к нейроинформатике, использование методов науки о данных и машинного обучения/искусственного интеллекта [18]. Экспертная система (ЭС) является одним из наиболее распространенных приложений искусственного интеллекта [19]. Область ЭС весьма обширна и включает много способов формализации знаний экспертов, включая продукционные правила, нечеткую логику, семантические сети и т.п. [20]. Преимуществами ЭС являются: надежность, обширная интеллектуальная база данных, снижение количества ошибок, опасности и стоимости и т.д. К недостаткам относится, прежде всего, невозможность динамических перестроек ЭС в ответ на изменения «окружающей среды» [21].

Анализ литературы показал, что наиболее оптимальной моделью искусственных нейронных сетей для решения задач медицинской диагностики и прогнозирования является многослойный персептрон, представляющий собой сеть прямого распространения. Искусственные нейронные сети могут использоваться как математические модели рассматриваемой предметной области. Изменяя входные параметры нейросетевой модели, наблюдая за поведением выходных сигналов, можно изучать рассматриваемую предметную область, выявлять и исследовать медицинские закономерности, которые извлекла искусственная нейронная сеть при обучении [22].

Цель: оценить эффективность ИТ у пациентов с церебральной недостаточностью различного генеза в режиме «реального времени» с помощью медицинской экспертной системы (МЭС).

Материалы и методы. Представлены результаты использования медицинской экспертной системы (МЭС), созданной в 2014-2018 гг на основании научно-исследовательской работы (шифр 0114U001924) кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО "ДОННМУ им. М.Горького" на базе неврологических отделений и отделения нейрохирургической интенсивной терапии ДОКТМО для индивидуальной коррекции интенсивной терапии (ИТ) у пациентов с церебральной недостаточностью различного генеза в режиме «RealTime».

Обследовали 612 пациентов: 236 – с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), 259 с ОЦН из-за тяжелой ЧМТ, 7 – с ОЦН, индуцированной гипоксией (например, отравление угарным газом ит.п.), 110 - с т.н. хронической церебральной недостаточностью (хронической ишемией мозга (ХИМ)). В 1-й, 2-й и 3-й группах были выделены подгруппы: **а** - клинически исход в вегетативное состояние, **б** - формирование смерти мозга, **в** - положительная динамика с восстановлением уровня сознания. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии

группы	КГ	1			2			3			4	кКУ
		а	б	в	а	б	в	а	б	в		
Параметры												
Количество; (n)	20; 100,0% (98,2%- 100,0%)	3; 1,3% (0,2%- 3,1%) ³	9; 3,8% (1,8%- 6,6%) ³	224; 94,9% (91,8%- 97,3%) ³	8; 3,1% (1,3%- 5,5%) ³	13; 5,0% (2,7%- 8,0%) ³	238; 91,9% (88,3%- 94,9%) ³	4; 57,1% (21,9%- 88,7%) ^{1,2}	2; 28,6% (3,7%- 64,7%) ^{1,2}	1; 14,3% (0,0%- 47,3%) ^{1,2}	110; 100,0% (98,2%- 100,0%)	p<0,05
Мужчины; (n)*	8; 40,0% (20,2%- 61,7%)	1; §	4; 44,4% (15,4%- 75,8%)	103; 46,0% (39,5%- 52,5%) ²	6; 75,0% (41,6%- 96,9%)	9; 69,2% (42,6%- 90,3%)	147; 61,8% (55,5%- 67,8%) ¹	1; 25,0% (0,1%- 72,0%)	0; §	1; §	62; 56,4% (47,0%- 65,5%)	p<0,05
Женщины; (n) *	12; 60,0% (38,3%- 79,8%)	2; §	5; 55,6% (24,2%- 84,6%)	121; 54,0% (47,5%- 60,5%)	2; 25,0% (3,1%- 58,4%)	4; 30,8% (9,7%- 57,4%)	91; 38,2% (32,2%- 44,5%)	3; 75,0% (28,0%- 99,9%)	2; §	0; §	48; 43,6% (34,5%- 53,0%)	p>0,05
Возраст; Me (±95%/ДИ)	43 (32-60)	53 (42-69)	59 (48-65)	58 (44-77)	43 (32-49)	39 (28-67)	48 (20-57)	38 (22-40)	35 (32-38)	40 (40-40)	57 (38-60)	p>0,05
ШКТ, баллы; Me (±95%/ДИ)	15 (15- 15) ^{1,2,3}	9 (3-11) КГ	8 (3-11) КГ	9 (4-11) КГ	7 (3-8) КГ	7 (5-8) КГ	7 (4-8) КГ	7 (3-8) КГ	7 (3-8) КГ	7 (3-8) КГ	15 (15-15) 1,2,3	p>0,056
Интегральный анализ ЭЭГ kfc1 ($\delta+\theta+\beta 1$)/($\alpha+\beta 2$) усреднено Me (±95%/ДИ)	1,0 (0,89- 1,12) ^{1,2,3,4}	3,86 (3,05- 5,0) КГ4	5,77 (4,5- 10) КГ4	9,3 (4,2- 14,5) КГ4	4,36 (3,55- 5,04) КГ4	6,87 (4,9- 19) КГ4	10,1 (7,2- 24,9) КГ4	4,0(2,6- 15,0) КГ	5,4(3,9- 21) КГ4	9,2(6,1- 21,5) КГ4	1,8 (1,08- 3,2) КГ 1,2,3	p<0,05

Примечания: * - определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей; § - недостаточно данных для проведения углового преобразования Фишера. ^{1,2,3,4} КГ - статистически значимые различия (p≤0,05) в группах 1-й, 2-й, 3-й (в соответствующих подгруппах а,б,в), 4-й и КГ по критерию Крускало-Уолиса (кКУ);
^{а,б,в} - статистически значимые различия (p≤0,05) между подгруппами **а** (клинически исход в вегетативное состояние), **б** (формирование смерти мозга), **в** (положительная динамика с восстановлением уровня сознания) в одной группе по критерию Крускало-Уолиса (кКУ), множественному сравнению по критерию Данна (кД) и *парное* сравнение центральных тенденций связанных выборок по Т-критерий Вилкоксона (Т-W).

В динамике терапии проводили анализ уровня сознания по шкалам ком Глазго (ШКГ), Глазго-Питсбург (ШГП). У пациентов 4-й группы для определения стадии ХИМ использовали классификацию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), предложенную Максудовым Г.А., Шмидтом Е.В. и Коганом В.М., 1958 г, все пациенты соответствовали II стадии ДЭП. Исследовали когнитивные функции с помощью Монреальской когнитивной шкалы (MoCA, Montreal Cognitive Assessment), краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE, Mini-mental State Examination), тестов Бурдона (ТБ) и Лурия (ТЛ) и т.д. [23].

У всех пациентов и членов КГ проводили исследование данных количественной ЭЭГ (кЭЭГ). В качестве аппаратной составляющей диагностического комплекса применяется компьютерный цифровой энцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200K. Обработка биосигналов производится в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments Lab VIEW. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта- 0,5-3,9 Гц, тета- 4-7,9 Гц, альфа 0- 8-9 Гц, альфа 1- 9,5-11 Гц, альфа 2- 11,5-12,9 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) в этих диапазонах, показатели межполушарной (МПКГ) и внутриполушарной (ВПКГ) когерентности.

Использовали интегральный качественный анализ ЭЭГ-паттернов с вычислением интегральных коэффициентов [24]. Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. «узкие» диапазоны, отражающие их активность [25,26].

Вариабельность сердечного ритма (BPC) исследовали с помощью аппарата Ютас ЮМ 200. Оценивали показатели:

- Общая мощность (TP) мс^2 – отражает общую мощность спектра;
- мощность в диапазоне низких частот (менее 0,04 Гц) (VLF, мс^2) (LF, мс^2) и LF в нормализованных единицах $\text{LF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \cdot 100$;
- мощность в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц) (HF, мс^2), HF в нормализованных единицах $\text{HF}/(\text{TP}-\text{VLF}) \cdot 100$;
- соотношение LF/HF, отражающее вегетативный баланс (симпатический / парасимпатический тонус);
- мощность в диапазоне сверх низких частот (0,04—0,0033 Гц) (VLF, мс^2)
- мощность в диапазоне ультра низких частот (менее 0,003 Гц) (ULF, мс^2) [27].

BIS-индекс определяли с помощью аппарата BIS-XP «AspectMedicalSystem».

Создание МЭС на принципах нечеткой логики включало: разработку программно-аппаратного комплекса, который проводит спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ и вариабельности сердечного ритма (BPC) в режиме «RealTime»; выявление основных предикторов морфофункционального состояния ЦНС и оценку их диагностической информативности методом нейросетевого моделирования (60 нейронов во входном слое нейросети). В выходном слое нейросети были зафиксированы основные информативные предикторы морфофункционального состояния ЦНС.

Результаты и обсуждение. По возрасту все группы, включая КГ, были статистически сопоставимы. Минимальной по количеству исследований была 3-я группа исследования, в которую вошли пациенты с ОЦН, индуцированной гипоксией. В 1-й и 2-й группах выявлены гендерные различия – во 2-й группе среди пациентов с восстановлением уровня сознания преобладали мужчины (табл.1).

По уровню дефицита сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) в баллах и уровню дезорганизации ЭЭГ-паттерна (интегральный $kfc1 (\delta+\theta+\beta1)/(\alpha+\beta2)$) не были выявлены значимые различия в 1-й, 2-й и 3-й группах – у пациентов с ОЦН.

При проведении нейросетевого анализа выявлены значимые критерии, определяющие исход заболевания и динамику восстановления интегративных функций ЦНС. К ним отнесены: количество баллов по ШКГ, относительная спектр-мощность (ОСМ, %) усреднено в диапазонах δ - и $\beta2$ -, уровни межполушарной когерентности (МПКГ) в симметричных центральных отделах (C_3C_4) в δ -, θ -, α -, $\alpha1$ -, $\beta1$ - и $\beta2$ - ЭЭГ-диапазонах, показатели ОСМ в т.н. «узких» диапазонах, которые отражают уровень активности нейромедиаторных систем ЦНС – 4-5 Гц (адренергической системы) и 6-7,5 Гц (холинергической активности), Alpha 1- коэффициент Херста для ЭЭГ-активности [28, 29], BIS в правой гемисфере [30], показатели BPC - ОСМ сверхнизкочастотного (VLF — very low frequency) - (0,04—0,0033 Гц) и низкочастотного (LF — low frequency) (0,15—0,04 Гц) диапазонов.

На основании этих параметров в нейросети был рассчитан так называемый «коэффициент нейросетевого анализа» (КНА) для прогнозирования со следующей градацией: до 1 балла КНА свидетельствовал о возможности летального исхода; 1,01-2 балла – о вероятности формирования вегетативного состояния, 2,01-3 балла – о формировании глубокой и 3,01-4 балла - умеренной инвалидизации. 4,01 балла и более расценивали как возможность полного восстановления.

Исходно, минимальный уровень КНА ($p \leq 0,05$, множественные сравнения - критерий Крускал-Уоллиса (аКУ), критерий Дана (кД), критерий хи-квадрат (χ^2)) был зафиксирован у пациентов 2-й ГИ (ТЧМТ) и 3-й ГИ (ОЦН индуцированная гипоксией), максимально высокий уровень ($p \leq 0,05$, аКУ, кД, χ^2) – у пациентов 4-й ГИ (ХИМ). Во всех ГИ не были выявлены значимые различия в подгруппах из-за выраженной дисперсии показателей (табл. 2). Таким образом, показатель КНА оптимален для индивидуализированного прогноза исхода ОЦН различного генеза.

Показатели BIS-индекса у пациентов всех групп исследования умеренно прямо коррелировали с параметрами ОСМ $\beta2$ - ритма кЭЭГ ($\tau=0,77$; $p=0,78$; $\tau=0,67$; $p=0,7$ соответственно), и высоко обратно коррелировали ($\tau=-0,87$; $p=0,9$; $\tau=-0,7$; $p=0,82$) с ОСМ δ -диапазоне в окципитальной области коры, что отражало нейрофизиологические механизмы формирования уровня сознания на уровнях неспецифической регуляции - таламическом и ретикулярной формации ствола.

Выявлены умеренные прямые корреляционные связи между показателями BIS-индекса (аппаратно) при мониторинговании и BIS параметрами кЭЭГ в отведениях Fp_1 , O_1 , T_4 ($\tau=0,56$; $p=0,68$; $\tau=0,57$; $p=0,69$; $\tau=0,54$; $p=0,6$, соответственно).

Так как сигнал ЭЭГ является нестационарным и хаотичным для учета этих особенностей оценивали нелинейные показатели (экспонента Херста на длинных и коротких сериализациях - $\alpha1$ и $\alpha2$) методом детрентного флюктуационного анализа (DFA). Выявлены умеренные прямые корреляционные связи между показателями КНА и DFA параметрами кЭЭГ ($\tau=0,45$; $p=0,53$) максимально в отведении O_1 ($\alpha1$ экспонента Херста). Значения КНА умеренно (в 1-й ГИ - $\tau=0,65$; $p=0,78$, во 2-й ГИ - $\tau=0,64$; $p=0,68$) и высоко (в 3-й ГИ - $\tau=0,75$; $p=0,88$) прямо коррелировали с уровнем BIS-индекса (BIS-XP «Aspect Medical System»), что отражало интегральный нейрофизиологический смысл КНА (табл. 2).

Таблица 2.
Показатели BIS-индекса, экспоненты Херста ($\alpha 1$) и «коэффициента нейросетевого анализа» (КНА) в подгруппах исследуемых на 1-м этапе исследования.

группы Параметры	КТ	1			2			3			4	кКУ
		а	б	в	а	б	в	а	б	в		
Количество; (n)	20; 100,0% (98,2%- 100,0%)	3; 1,3% (0,2%- 3,1%) ³	9; 3,8% (1,8%- 6,6%) ³	224; 94,9% (91,8%- 97,3%) ³	8; 3,1% (1,3%- 5,5%) ³	13; 5,0% (2,7%- 8,0%) ³	238; 91,9% (88,3%- 94,9%) ³	4; 57,1% (21,9%- 88,7%) ^{1 2}	2; 28,6% (3,7%- 64,7%) ^{1 2}	1; 14,3% (0,0%- 47,3%) ^{1 2}	110; 100,0% (98,2%- 100,0%)	p<0,05
BIS-индекс*	100 (100- 100) ^{1а6в2аб в3абв}	82 (78- 89) ^{КТ2а4}	80 (76- 81) ^{КТ1в4}	88 (85-91) КТ1б2в3абв4	80 (76- 88) ^{КТ1а4}	79 (75- 82) ^{КТ2в4}	85 (82-91) КТ1б3абв4	79 (74-81) КТ1в2абв4	78 (70- 81) ^{КТ1в1в2абв4}	78 (75- 91) ^{КТ1в1в2абв4}	100 (100- 100) ^{1а6в2абв3а бв}	p<0,05
ЭкспонентаХерст а ($\alpha 1$)	1,01 (0,98- 1,08) ^{1а2а3а бв}	1,2 (1,08- 1,22) КТ3абв4	1,12 (0,98- 1,29)	1,04 (0,99- 1,15) ^{3б}	1,26 (1,07- 1,78) ^{КТ}	1,28 (0,96- 1,34)	1,13 (1,04- 1,37)	1,22 (1,06- 1,76) ^{КТ}	1,39 (1,25- 1,47) ^{КТ1в}	1,12 (1,06- 1,32) ^{КТ}	1,1 (0,98- 1,2)	p<0,05
КНА	5,24 (4,78- 5,29) ^{1абв2а бв3абв}	4,08 (2,6- 4,14) ^{КТ4}	3,32 (3,05- 3,97) КТ3абв4	3,92 (3,24- 4,97) КТ3абв	3,14 (2,88- 3,29) КТ3б4	2,93 (1,1- 3,13) ^{КТ4}	3,8 (2,92- 4,88) КТ3ав4	2,44 (2,09- 2,99) КТ1аб2аб4	2,22 (2,0- 2,41) КТ1бав2абв4	2,58 (2,41- 2,8) КТ1аов2аб4	4,6 (4,4- 5,1) ^{1а6в2бв3аб в}	p<0,05

Примечание: * - определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей;

§ - недостаточно данных для проведения углового преобразования Фишера.

1 2 3 4 КТ - статистически значимые различия (p≤0,05) в группах 1-й, 2-й, 3-й (в соответствующих подгруппах а,б,в), 4-й и КТ по критерию Крускало-Уолиса (кКУ);^{а б в} - статистически значимые различия (p≤0,05) между подгруппами а (клинически исход в вегетативное состояние), б (формирование смерти мозга), в (положительная динамика с восстановлением уровня сознания) в одной группе по критерию Крускало-Уолиса (кКУ), множественному сравнению по критерию Данна (кД) и парное сравнение центральных тенденций связанных выборок по Т-критерий Вилкоксона (Т-W).

При повторном исследовании на фоне ИТ с применением различных нейротропных препаратов [24] выявили, что увеличение КНА на 1 балл является прогностически благоприятным признаком эффективности ИТ, на 2 и более балла - признаком благоприятного прогноза. Отсутствие изменений КНА принимали как отсутствие необходимости в коррекции ИТ, снижение на 1 и более балл – как неэффективность и необходимость коррекции ИТ, неблагоприятный прогноз заболевания.

При повторных исследованиях на фоне ИТ с применением препарата Цитофлавин (на этапах II и III) (табл. 3) выявлены значимые различия КНА в подгруппах. Так, в подгруппе «а» КНА значимо увеличивался ($p \leq 0,05$, аКУ, кД, χ^2) на II этапе исследования и значимо падал ($p \leq 0,05$, аКУ, кД, χ^2) на III этапе. В подгруппах «б» и «в» КНА не имел статистически значимых различий ($p > 0,05$, аКУ, кД, χ^2) на всех этапах исследования (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика изменений КНА во 2-й ГИ на этапах исследования в ответ на применение препарата Цитофлавин®*

Группы / этапы	Кол-во; (n)	Возраст; Ме ($\pm 95\%$ ДИ)	I		II		III	
			1ИК	КНА	1ИК	КНА	1ИК	КНА
A	7; 7,5% (3,1%-13,7%)	43 (32-49)	4,36 (3,55-5,04) ^{бII III}	3,44 (2,78-4,29)	13,3 (12,3-14,9) ^{бI}	4,11 (3,9-4,17) ^{бIII}	13,15 (7,51-17,9) ^{бI}	2,4 (1,49-3,18) ^{бII}
Б	10; 10,8% (5,3%-17,8%)	39 (28-67)	6,87 (4,9-19)	2,93 (1,1-3,93)	8,48 (4,65-11,2) ^{аIII}	3,56 (2,49-4,23)	23,7 (17,6-28,9) ^{аII}	3,6 (2,8-3,7)
В	76; 81,7% (73,7%-88,9%)	48 (20-57)	10,1 (7,2-24,9) ^а	3,8 (2,92-4,88)	9,92 (6,67-17,9)	3,23 (2,83-3,92) ^а	8,975 (7,24-11,6)	4,2 (3,48-4,37) ^а

Примечание: * - больным проводили ЭЭГ- и ВРС- исследования за 0,5 часа до и через 0,5 часа после внутривенного введения Цитофлавина в дозе 10 мл в разведении на 200 мл физиологического раствора; абв – подгруппы пациентов с ТЧМТ (а- сход в ВС, б – летальный исход, в – переведен из ОНХИТ с улучшением; ^{I II III} - этапы исследования – I – фоновое исследование, II – 1-3 сут применения препарата, III – 5-7 сут применения препаратов; КНА - «коэффициент нейросетевого анализа»; 1ИК – интегральный коэффициент $(\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$ усреднено.

Однако, в подгруппе «б» 2 ГИ на II этапе преобладали такие изменения КНА, как: увеличение на 1 балл (40,0%) - прогностически благоприятный признак эффективности проводимой ИТ, и отсутствие значимой динамики показателя (30,0%) – признаки неэффективности и необходимости коррекции ИТ (табл. 4). На III этапе выявлено максимальное число изменений КНА – отсутствие динамики (60,0%), что отражало неэффективность терапии (табл. 4).

Таблица 4.
Изменения КНА во 2б подгруппе ГИ в ответ на применение препарата Цитофлавин®*

Этапы исследования /изменения	II		III		Различия долей между этапами Критерий χ^2
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля	
Увеличение на 1,05 и более баллов	1	10,0% (0,0%-34,9%)	0	0,0% (0,0%-17,4%)	P=1,0
Увеличение на 1 балл	4	40,0% (13,4%-70,3%)	1	10,0% (0,0%-34,9%)	P=0,457
Отсутствие изменений	3	30,0% (7,1%-60,3%)	6	60,0% (29,7%-86,6%)	P=0,369
Снижение на 1 балл	1	10,0% (0,0%-34,9%)	2	20,0% (2,3%-48,8%)	P=1,0
Снижение на 1,05 и более баллов	1	10,0% (0,0%-34,9%)	1	10,0% (0,0%-34,9%)	P=0,457
Различия долей на одном этапе кКУ, χ^2	p=0,287		p=0,008		p>0,05

Таблица 5
Изменения КНА во 2в подгруппе ГИ в ответ на применение препарата Цитофлавин®*

Этапы исследования /изменения	II		III		Различия долей между этапами Критерий χ^2
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля	
Увеличение на 1,05 и более баллов	5	6,6% (2,1%-13,2%)	19	25,0% (16,0%-35,3%)	p=0,004
Увеличение на 1 балл	22	28,9% (19,4%-39,6%)	29	38,2% (27,6%-49,3%)	p=0,303
Отсутствие изменений	21	27,6% (18,2%-38,2%)	18	23,7% (14,9%-33,8%)	p=0,711
Снижение на 1 балл	19	25,0% (16,0%-35,3%)	8	10,5% (4,7%-18,4%)	p=0,034
Снижение на 1,05 и более баллов	9	11,8% (5,6%-20,0%)	2	2,6% (0,3%-7,4%)	p=0,05
Различия долей на одном этапе кКУ, χ^2	p<0,001		p<0,001		p<0,05

Примечание к табл.4-5: II – I – этапы исследования –II – 1-3 сутки применения препарата, III – 5-7 сут применения препаратов; КНА - «коэффициент нейросетевого анализа»;

В подгруппе «в» 2 ГИ на II этапе преобладали такие изменения КНА, как: увеличение на 1 балл (28,9%) - прогностически благоприятный признак эффективности проводимой ИТ, снижение на 1 балл (25,0%) и отсутствие значимой динамики показателя (27,6%) –признаки неэффективности и необходимости коррекции ИТ (табл. 5). На III этапе более половины изменений КНА приходились на увеличение на 1 балл (38,2%) и более (25,0%), что отражало достаточную эффективность проводимой ИТ.

Выявлены значимые различия ($p \leq 0,05$, χ^2) долей изменений КНА на II и III этапах: рост ($p=0,004$) доли «увеличения на 1,05 и более баллов» до 25%, уменьшения частоты «снижения на 1 балл» ($p=0,034$) и «снижение на 1,05 и более баллов» ($p=0,05$) (табл. 5).

При вычислении показателя отношения шансов (OR - oddsratio) установлено, что шанс увеличения КНА в динамике терапии на 1 балл был выше во всех ГИ пациентов с ОЦН, если дополнительно к стандартному протоколу лечения применяли Цитофлавин (1ГИ - OR $\pm 95\%$ ДИ = 0,58 (0,097-0,989) при S = 0,9, 2 ГИ - 0,097 (0,012-0,72) при S = 1,06, 3 ГИ - 0,78 (0,72-0,99) при S = 0,78, соответственно).

Выводы:

1. На основании данных обследования пациентов неврологических отделений и отделения нейрохирургической интенсивной терапии была создана МЭС на принципах нечеткой логики методом нейросетевого моделирования (60 нейронов во входном слое нейросети).

2. Были определены основные информативные предикторы морфофункционального состояния ЦНС (выходной слой нейросети): количество баллов по ШКГ; относительная спектр-мощность δ - и $\beta 2$ - активности суммарно; уровень межполушарной когерентности в симметричных центральных отведениях в δ -, θ -, α - и β - диапазонах; уровни абсолютной спектр-мощности в «узких» диапазонах 4-5 Гц и 6-7,5 Гц; коэффициент биспектрального анализа ЭЭГ в правом полушарии; относительная спектр-мощность сверхнизкочастотного, низкочастотного диапазонов и коэффициент Херста для ЭКГ.

3. На основании параметров нейросети был рассчитан (в баллах) так называемый «коэффициент нейросетевого анализа» для индивидуализированного прогноза исхода церебральной недостаточности различного генеза.

4. Уровень КНА до 1 балла свидетельствовал о возможности летального исхода; 1,01-2 балла – о вероятности формирования вегетативного состояния; 2,01-3 балла – о формировании глубокой и 3,01-4 балла - умеренной инвалидизации; 4,01 балла и более – о возможность полного восстановления.

5. В динамике интенсивной терапии выявили, что в ответ на фармаковоздействие нейротропного препарата, например, Цитофлавин, увеличение КНА на 1 балл является прогностически благоприятным признаком эффективности ИТ, на 2 и более балла - признаком благоприятного прогноза.

6. Снижение КНА на 1 и более балл отражает неэффективность ИТ, неблагоприятный прогноз заболевания и необходимость коррекции терапии.

7. Применение созданной медицинской экспертной системы с вычислением коэффициент нейросетевого анализа (КНА) позволяет оценивать эффективность интенсивной терапии в режиме «реального времени».

Литература.

1. **Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины:** лекция. Вестник ВолГМУ. 2011; 2 (38): 3-8.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bazisnye-printsipy-i-metodologiya-dokazatelnoy-meditsiny>
2. Zeiler F.A., Iturria-Medina Y., Thelin E.P., Gomez A., Shankar J.J., Ko J.H., Figley C.R., Wright G.E.B., Anderson C.M. Integrative Neuroinformatics for Precision Prognostication and Personalized Therapeutics in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2021; 7: 12. doi: 10.3389/fneur.2021.729184.
3. Donnelly J., Czosnyka M., Adams H., Cardim D., Kolias A.G., Zeiler F.A. et al. Twenty-Five Years of Intracranial Pressure Monitoring After Severe Traumatic Brain Injury: A Retrospective, Single-Center Analysis. *Neurosurgery.* 2019; 85:75-82.
4. Тюфилин Д.С., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Звонарева О.И., Штых Р.И., Пименов И.Д. Уровень использования и основные барьеры внедрения доказательной медицины. аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание] 2019; 65(2).
URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1057/30/lang,ru/doi:10.21045/2071-5021-2019-65-2-3>
5. Maas A.I.R., Menon D.K., Adelson P.D., Andelic N, Bell M.J., Belli A. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017; 16:987-1048. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X
6. Dijkland S.A., Helmrich I.R., Nieboer D., Van der Jagt M., Dippel D.W.J. et al. Outcome prediction after moderate severe traumatic brain injury: external validation of two established prognostic models in 1742 European patients. *J Neurotrauma.* 2020; 38:1377-1388. doi: 10.1089/neu.2020.7300
7. Zeiler F.A., Beqiri E., Cabeleira M., Hutchinson P.J., Stocchetti N., Menon D.K. et al. Brain tissue oxygen cerebrovascular reactivity in traumatic brain injury: a collaborative european neurotrauma effectiveness research in traumatic brain injury exploratory analysis of insult burden. *J Neurotrauma.* 2020; 37:1854-1863. doi: 10.1089/neu.2020.7024
8. Omholt S.W., Hunter P.J. The Human Physiome: a necessary key for the creative destruction of medicine. *Interface Focus* 6:URL:<http://dx.doi.org/10.1098/rsfs.2016.0003>
9. Lindblad C., Pin E., Just D., A.I. Nimer F., Nilsson P., Bellander B.M., Svensson M., Piehl F., Thelin E.P. Fluid proteomics of CSF and serum reveal important neuroinflammatory proteins in blood-brain barrier disruption and outcome prediction following severe traumatic brain injury: a prospective, observational study. *CritCare.* 2021; 25(1):103. doi: 10.1186/s13054-021-03503-x. PMID: 33712077
10. Dardiotis E., Fountas K.N., Dardioti M., Xiromerisiou G., Kapsalaki E., Tasiou A., Hadjigeorgiou G.M. Genetic association studies in patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2010; 28(1):9. doi: 10.3171/2009.10
11. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия: перевод с англ. под ред. В.А.Понамарева. Заславский А.Ю.; 2010. 512.
12. Дорогина О.И. Нейрофизиология: учебное пособие. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Урал. федер. ун-т. Екатеринбург; Урал; 2019. 100.
13. Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Брутян А.Г. Нейрофизиологическая оценка сенсорных и когнитивных функций у больных с нарушением сознания. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2019; 38(3): 81-83.

14. Ruijter B.J., Hofmeijer J., Meijer H.G.E., Van Putten M.J.A.M. Synaptic damage underlies EEG abnormalities in postanoxic encephalopathy: A computational study. *ClinNeurophysiol.* 2017; 1682-1695;
15. Гурская О. Е. Электрофизиологический мониторинг центральной нервной системы. Спб.: ОНФД; 2015. 149.
16. Водолажский Г.И. Анализ динамики компонентов хронограммы церебральной активности человека в онтогенезе: автореферат дис. ... доктора биологических наук: Астрахань; 2016. 43
17. Haveman, M. E., Van Putten, M. J. A. M., Hom, H. W. et al. Прогнозирование исхода у пациентов с черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени с использованием электроэнцефалографии. *CritCare.* 2019; 23: 401
18. Shu N., Iturria-Medina Y., Sotero R.C. From micro- to macroscopic brain connectivity using multiple modalities. *BioMed Res Int.* 2016; 8(12): 80-95. doi: 10.1155/2016/8128095
19. Singla J., Grover D., Bhandari A. Medical Expert Systems for Diagnosis of Various Diseases. *InternationalJournalofComputerApplications.* 2014; 93(7): 36-43
20. Ганцев Ш.Х., Франц М.В. Искусственный интеллект как инструмент поддержки в принятии решений по диагностике онкологических заболеваний. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018; 13(4): 67-71
21. Singla J., Grover D., Bhandari A. Medical Expert Systems for Diagnosis of Various Diseases. *InternationalJournalofComputerApplications.* 2014; 7(93): 36-43
22. Выучейская М.В., Крайнова И.Н., Грибанов А.В. Нейросетевые технологии в диагностике заболеваний. *Журнал медико-биологических исследований.* 2018; 6(3): 284-294. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.284
23. Андропова М.А. Клинико-диагностические особенности паркинсонического синдрома у больных хронической ишемией мозга: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: Донецк; 2020. 26
24. Беленичев И.Ф. и др. Нейропротекция и нейропластичность. К.: Логос; 2015. 512
25. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В., Андропова М.А. Исследование ЭЭГ-предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии. *Медицина неотложных состояний.* 2016, 7(78): 33-45.
26. Черний В.И., Андропова И.А., Черний Т.В. Острая и хроническая ишемия мозга. Постишемические когнитивные нарушения. Концепция нейропластичности. Киев: ООО «Олфа»; 2018. 52
27. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Черний Т.В., Андропова М.А. Роль сукцинатоксидазного окисления в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. *Медицина неотложных состояний.* 2019; 99(4): 107-117
28. Сычев О.С., Жаринов О.И. Вариабельность сердечного ритма: физиологические механизмы, методы исследования, клиническое и прогностическое значение. *Руководство по кардиологии; под ред. В.Н. Коваленко.* Киев; 2008. 307.
29. Калуж Ю. А., Логинов В. М., Показатель Хёрста и его скрытые свойства. *Сибирский журнал индустриальной математики.* 2002; 5(4): 29-37
30. Кожанов Р.В., Ткаченко И.М., Кожанова Е.Р. Показатель Хёрста как мера хаотичности временного ряда. *Вестник СГТУ.* 2020; 2 (85): 38-41
31. Аль-Гаили М.А., Калиниченко А.Н. Оценка глубины анестезии на основе совместного анализа частотных и временных параметров ЭЭГ. *Известия Санкт-*

Петербургского государственного электротехнического университета ЛЭТИ. 2018; 3: 80-85.

**Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Andronova I.A., Biloshapka V.A., Gorodnik K.G.,
Andronova M.A.**

**MEDICAL EXPERT SYSTEM FOR INDIVIDUAL CORRECTION OF
INTENSIVE CARE IN PATIENTS OF NEUROSURGICAL INTENSIVE THERAPY
AND NEUROLOGY DEPARTMENTS**

**State Educational Organization of Higher Professional Education "Donetsk National
Medical University named after I.I. M. Gorky, Donetsk**

Summary. The results of using the medical expert system (MES) created in 2014-2018 based on research work (code 0114U001924) of the Department of Anesthesiology, Intensive Care, Emergency Medicine of the FIPO GOO HPE "DONNMU named after M. Gorky" for individual correction of intensive care (IC) are presented in patients with cerebral insufficiency of various origins in the "RealTime" mode. We identified significant criteria that determine the outcome of the disease and the dynamics of restoration of the integrative functions of the CNS. Based on these parameters, the so-called "neural network analysis coefficient" (NNAC) was calculated in the neural network for an individualized prediction of the outcome of cerebral insufficiency of various genesis with gradation in points. The use of the created medical expert system with the calculation of the coefficient of neural network analysis makes it possible to evaluate the effectiveness of intensive care in the "Real Time" mode.

Key words: acute and chronic cerebral insufficiency, medical expert system, coefficient of neural network analysis, individualized prognosis of disease outcome, therapy correction, Cytoflavin.

Сведения об авторах:

Городник Георгий Анатольевич - д.мед.н, профессор, заведующий кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», заведующий отделением нейрохирургической интенсивной терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, проспект Ильича 16, dongorodnik@yandex.ru

Назаренко Константин Викторович, врач-анестезиолог-реаниматолог отделение анестезиологии, ГБУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка».

Андропова Ирина Анатольевна - к.мед.н, с.н.с., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, проспект Ильича 16, irina.andronova2011@yandex.ru

Билошапка Виталий Алексеевич - к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк.

Городник Кирилл Георгиевич - ассистент кафедры нейрохирургии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк.

Андропова Мария Александровна - к.мед.н., врач-невролог Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк.

УДК 616.8-089.168.1+615.214.24

**Городник Г.А., Андропова И.А., Герасименко А.С., Билошапка В.А.,
Тюменцева С.Г., Толстова Н.В., Качанов Б.А.
ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СЕДАЦИИ У
БОЛЬНЫХ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация. В статье представлены результаты обследования 68 пациентов отделений интенсивной терапии, получавших седативные препараты дексметомидин, пропофол и мидазолам, с диагнозами: «травмы, захватывающие несколько областей тела» - у 33-х больных, «травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза» - у 8-х пациентов, «сочетанная тяжелая черепно-мозговая травма» - у 27-х больных. Исследования проводились с помощью медицинской экспертной системы (МЭС). Доказано, что созданную МЭС можно использовать для индивидуализированного подбора оптимальной схемы седативных препаратов и их дозирования у пациентов нейрохирургического профиля в режиме реального времени. Наиболее нейрофизиологичным механизмом седации является воздействие дексметомидина, которое обеспечивается корковыми и подкорковыми реакциями сдерживания через α_2 -рецепторы нейромедиаторных систем, обеспечивающих в норме режим бодрствования.

Ключевые слова: критическое состояние, седация, дексметомидин, пропофол, мидазолам, медицинская экспертная система, нейросетевое моделирование, индивидуализированная терапия.

При тяжелой ЧМТ в отделении нейрохирургической интенсивной терапии (ИТ) тяжесть общего состояния, выполнение инвазивных процедур, проведение респираторной поддержки, нарушение циркадных ритмов сна и бодрствования делают необходимым проведение адекватной седации [26,18].

В настоящее время при лечении пациентов с черепно-мозговой травмой используются различные классы седативных средств - при введении анестезии, для поддержания седативного эффекта, для прекращения судорожной активности. Каждое используемое средство имеет свои преимущества и недостатки [25]. Общие цели седации – это обеспечение комфорта пациентов, уменьшения боли и возбуждения, улучшения синхронизации пациента и аппарата ИВЛ и облегчения сестринского ухода. К конкретным целям, направленным на так сказать “нейролечение”, относятся снижение внутричерепного давления, управление эпилептическим статусом, контроль целевого регулирования температуры, управление пароксизмальной симпатической активностью и снижение потребления кислорода мозгом [27].

На практике и в эксперименте состояние седации включает в себя картину т.н. NREM-подобного сна («сон без быстрых движений глаз» - NREM sleep) [11]. Это уменьшение движений и закрытые глаза, увеличение медленноволновой δ - мощности (0,5–4,5 Гц) колебаний на ЭЭГ, снижение частоты дыхания и снижение температуры тела, но все еще с функционирующими дыхательными и мозговыми системами при

медленной когнитивной реакции. Конечно, химически индуцированный NREM-подобный сон (т.е. седативный эффект) не идентичен естественному NREM-сну. Но различные типы седативных препаратов действительно воздействуют на избирательные узлы схемы «сон-бодрствование», вызывая состояния, частично напоминающие аспекты сна NREM [18].

В настоящее время оценка седативного эффекта проводится с помощью неврологического обследования и мониторов (например, BIS-мониторирования), основанных на сигналах электроэнцефалографии, которые помогают врачу титровать седативные средства [27]. Данные относительно наилучшего выбора седативных средств при ЧМТ достаточно ограничены [25].

Следует отметить выявленную в ряде исследований значительную вариабельность индивидуальной чувствительности к боли и, соответственно, восприимчивости к дозе анестетика/седативного препарата [15]. Поэтому так важно в настоящее время создание индивидуализированного метода оценки эффективности седации и применение его в режиме «реального времени» у постели больного [28].

Цель исследования: использовать медицинскую экспертную систему (МЭС) для индивидуализированного подбора оптимальной схемы профилактики и лечения боли - седации - у нейрохирургических больных с помощью дексметомидина, пропофола и мидазолама.

Материалы и методы. С 2018 г по настоящее время проводится открытое проспективное исследование на базе отделений интенсивной терапии (ИТ) и нейрохирургической ИТ Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) совместно с сотрудниками кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького».

В качестве аналгоседации у 29-и пациентов (1-я группа исследования (ГИ)) использовали дексметомидин (Декс), у 21-го пациента (2-я ГИ) – пропофол (Пр) и 18 больных (3-я ГИ) получали мидазолам (Мид). Причем, начальная скорость инфузии седативных препаратов была от 1 мкг/кг/час в течение 60 мин с последующей коррекцией дозы до достижения необходимого уровня седации по результатам BIS-мониторирования аппаратом BIS-XP «Aspect Medical System» (США). Максимальная скорость введения Декс не превышала 1,4 мкг/кг/ч, Пр была до 2025 мкг/кг/ч, Мид – не более 90,1 мкг/кг/ч.

Диагноз «травмы, захватывающие несколько областей тела» (T00-T07 по МКБ-10) был установлен у 14-и больных 1-й ГИ, 11-и пациентов 2-й ГИ и у 8-и больных 3-й ГИ (табл.1). Диагноз «травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза» (S30-S39 по МКБ-10) был выявлен у 3-х больных 1-й ГИ, 2-х пациентов 2-й ГИ и у 3-х больных 3-й ГИ (табл.1). Диагноз «сочетанная тяжелая черепно-мозговая травма» (S00-S09 по МКБ-10) был установлен у 12-и больных 1-й ГИ, 8-и пациентов 2-й ГИ и у 7-и больных 3-й ГИ (табл.1).

У данной категории пациентов не было полостных оперативных вмешательств, поэтому анальгетики в ОИТ не применяли.

Пациентов включали в обследование после получения информированного согласия от родственников пострадавших.

Таблица 1.

Распределение пациентов в группах исследования

Группы/ диагнозы	Кол-во (n)*	1-й диагноз: «травмы, захватывающие несколько областей тела»	2-й диагноз: «травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза»	3-й диагноз: «сочетанная тяжелая черепно- мозговая травма»	Досто- верность различия χ^2
По МКБ-10		T00-T07	S30-S39	S00-S09	
1-я	29; 33,7% (24,2%- 44,0%)	14; 27,5% (16,2%- 40,4%)	3; 11,5% (2,4%- 26,3%)	12; 26,7% (14,9%- 40,4%)	p=0,175
2-я	21; 30,9% (20,5%- 42,3%)	11; 33,3% (18,5%- 50,1%)	2; 25,0% (3,1%- 58,4%)	8; 29,6% (14,2%- 47,9%)	p=0,983
3-я	18; 26,5% (16,7%- 37,5%)	8; 24,2% (11,4%- 40,1%)	3; 37,5% (9,5%- 71,3%)	7; 25,9% (11,5%- 43,8%)	p=0,899.
итого	68; 100,0% (97,2%- 100,0%)	33; 48,5% (36,8%-60,3%)	8; 11,8% (5,3%- 20,4%)	27; 39,7% (28,5%-51,5%)	p<0,001

Примечания: * - определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей;

В медицинской экспертной системе (МЭС) были использованы: оценка по шкале ком Глазго (ШКГ) в баллах [20], количественную ЭЭГ (кЭЭГ) (система Nihon Kohden Corporation EEG-1200K), вариабельности сердечного ритма (BCP) (Ютас ЮМ 200). Данные количественной ЭЭГ (кЭЭГ) были получены с диагностического комплекса компьютерный цифровой энцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200K. Обработка биосигналов производилась в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments Lab VIEW. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта- 0,5-3,9 Гц, тета- 4-7,9 Гц, альфа 0- 8-9 Гц, альфа 1- 9,5-11 Гц, альфа 2- 11,5-12,9 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) в этих диапазонах, показатели межполушарной (МПКГ) и внутриполушарной (ВПКГ) когерентности. Использовали интегральный качественный анализ ЭЭГ-паттернов с вычислением интегральных коэффициентов [5]. Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. «узкие» диапазоны, отражающие их активность [19].

Вариабельность сердечного ритма (BCP) исследовали с помощью аппарата Ютас ЮМ 200. Изучали показатели: общая мощность (TP) мс^2 , которая отражает общую мощность спектра, мощность в диапазоне сверхнизких частот (0,04—0,0033 Гц) (VLF, мс^2), в диапазоне низких частот (0,04—0,15 Гц) (LF, мс^2), которые отражают,

соответственно, степень влияния нейрогуморального компонента ВРС и активность симпатической нервной системы, LF в нормализованных единицах $LF/(TP-VLF)*100$, в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц) (HF, $мс^2$), которая, в большей степени, отражает активность, парасимпатической системы, HF в нормализованных единицах $HF/(TP-VLF)*100$, соотношение LF/HF, отражающее вегетативный баланс (симпатический/парасимпатический тонус), мощность в диапазоне ультра низких частот (менее 0,003 Гц) (ULF, $мс^2$) [6, 17].

Для создания МЭС был разработан программно-аппаратный комплекс, который включает оценку в баллах по ШКГ, проводит спектрально-корреляционный анализ к ЭЭГ и вариабельности сердечного ритма (BCR) в режиме «RealTime» и выявляет основные параметры морфофункционального состояния ЦНС методом нейросетевого моделирования (60 нейронов во входном слое нейросети и 12 - в выходном).

12 «выходных нейронов» в нейросети – это основные информативные предикторы морфофункционального состояния ЦНС: количество баллов по ШКГ, относительная спектр-мощность (ОСМ, %) дельта- и бета 2- ЭЭГ-активности суммарно, уровень межполушарной когерентности (МПКГ) в симметричных центральных отведениях (C_3C_4) в δ -, θ -, α - и β - диапазонах, уровни абсолютной спектр-мощности (АСМ, $мкВ^2/Гц$) в диапазонах 4-5 Гц (диапазон, отражающий активность адренергической нейромедиаторной системы (НМС) ЦНС) и 6-7,5 Гц (диапазон, отражающий активность холинергической нейромедиаторной системы (НМС) ЦНС), параметры BCR – ОСМ сверхнизкочастотного (VLF — verylowfrequency) - (0,04—0,0033 Гц) и низкочастотного (LF — lowfrequency) (0,15—0,04 Гц) диапазонов, Alpha 1- он же коэффициент Херста для ЭКГ-активности [23] и коэффициент биспектрального анализа ЭЭГ [3] - BIS в правой гемисфере.

Исследования в рамках МЭС и BIS-мониторирование проводили: I этап - до начала Сед, II этап - в момент введения препарата, III этап - через 30 мин после введения, IV этап – через 1 час после начала Сед, V этап – через 1 сутки после начала Сед, VI этап – через 3 суток после начала Сед, VII этап – на этапе пробуждения.

Анализ проводили с использованием программы MedStat. Для оценки плотности корреляционной связи рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла, τ) и ранговой (Спирмена, ρ) корреляции.

Результаты и обсуждение. По результатам, полученным с помощью МЭС, рассчитывали «прогностический» коэффициент нейросетевого анализа (КНА) – от 0 до 5,5 баллов. На основании сравнения КНА и BIS-индекса (табл.2) выявили, что достаточный уровень седативной терапии достигается при КНА от 1 до 2,5 (табл. 2). Высокая плотность корреляционной связи между данными параметрами выявлены только при применении дексметомидина и становится средней или слабой в случае использования пропофола или мидазолама (табл. 2). Следует принимать во внимание, что любое тяжелое критическое состояние с выраженным нарушением сознания, в том числе и сочетанная тяжелая ЧМТ, сопровождается обязательной выраженной дисфункцией различных нейромедиаторных систем (НМС) мозга [1]: гиперактивацией нейротрансмиттерных систем, особенно глутаматергической, первичным или вторичным повреждением моноаминергических и ГАМК-ергических систем [1]. Все эти НМС активно участвуют в процессах «сон-бодрствование» и , соответственно, в формировании «медикаментозного сна» [11]. С этой точки зрения важно выявить предикторы адекватности седации методом, основывающимся на данных о динамике, в том числе, активности НМС ЦНС [7, 21].

Поэтому мы изучали «монотонность» изменений КНА и BIS-индекса – отсутствие их значимых различий ($p \leq 0,05$) от III до VI этапа исследования (через 30 мин после введения препарата – 3-и сутки от начала введения). Выраженная «монотонность» изменений КНА и BIS-индекса была типичной только для пациентов 1-й ГИ, получавших для седации Декс.

При использовании пропофола выявлены периоды со значимым синхронным падением показателей КНА и BIS-индекса – на IV и на VI этапах, через 1 час и на 3-и сутки после применения препарата (табл. 2). Напротив, на III и V этапах значимое ($p \leq 0,05$) по сравнению с уровнем «бодрствования», падение BIS-индекса сочеталось с достаточно высокими показателями КНА: диапазон показателей от 2,0 до 3,5-4,9 баллов (табл. 2), то есть значения, не соответствующие достаточному уровню седации – 1-2,5 баллов по КНА. Это связано, вероятно, с накопительным и дозозависимым влиянием Пр ЭЭГ, когда низкие дозы препарата вызывают преходящую активацию ЭЭГ, преимущественно в β -диапазоне, т.н. «высокую депрессию», и дальнейшая индукция анестезии/седации увеличивают число и амплитуду медленных δ -колебаний [13, 16]. При этом доказано, что и влияние пропофола на метаболизм мозга и мозговой кровотоков (МК) носит дозозависимый характер. Выраженность угнетения метаболизма мозга и МК при воздействии пропофола максимально проявляются анатомически на уровне конечного мозга (два полушария большого мозга, покрытых корой, мозолистое тело, полосатое тело и обонятельный мозг), минимально – в продолговатом мозге (*myelencephalon*, *medulla oblongata*, или *bulbus cerebri* (луковица головного мозга), непосредственное продолжение спинного мозга) [9]. Максимальное подавление метаболической активности обнаружено в поясной извилине – части лимбической доли, расположенной непосредственно над мозолистым телом [16].

Применение мидозалама так же не обеспечивало «монотонность» изменений КНА и BIS-индекса, в этом случае выявлены периоды со значимым ($p \leq 0,05$) синхронным падением показателей КНА и BIS-индекса – на III и на V этапах, через 30 мин и на 1-е сут после применения препарата (табл. 2). Через 1 час после введения препарата (IV этап исследования) выявлены расхождения – низкий уровень BIS-индекса и не соответствующие ему достаточно высокие значения КНА – от 2 до 3,8 баллов – не отвечающие требованиям адекватной седации. Следует отметить, что минимальный уровень КНА (до 1 бала) был отмечен у пациентов, получающих мидозалам (табл.2), на 3-х сутках его применения (VI этап). Причем, значения BIS-индекса не опускались до минимальных значений (табл. 2). В данном случае «немонотонность» уровня седации связана с механизмом формирования седации под влиянием препарата бензодиазепинового ряда – опосредованная, через т.н. бензодиазепиновые рецепторы, активация ГАМК_A-рецепторов с последующим выраженным торможением на многих уровнях ЦНС – лимбическая система, таламус, гипоталамус и ретикулярная формация – и создания центрального миорелаксанта действия за счет блокировки вставочных нейронов спинного мозга.

Так как, при возбуждении ГАМК_A-рецепторов открываются Cl⁻ каналы (ионы Cl⁻ входят в нервные клетки с последующей гиперполяризацией клеточной мембраны), введение Мидозалама, несмотря на то, что это препарат короткого действия, «накопительно» увеличивает частоту открытия Cl⁻ каналов и глубину гиперполяризации.

Таблица 2

Особенности изменений BIS-индекса и коэффициент нейросетевого анализа на всех этапах исследования при использовании различных седативных препаратов

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	
группы		Me(±95%)							
1-я ГИ	BIS-индекс°	87 (80-98) ³	68 (55-70) ¹³⁷	47 (40-50) ¹²⁷	52 (42-55) ¹²⁷	45 (40-48) ¹²⁷	50 (40-55) ¹²⁷	87 (85-98) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
	КНА	3,23 (2,9-3,4) ²³⁴⁵⁶	1,48 (1,34-2,0) ¹⁷	2,13 (1,8-2,5) ¹⁷	1,73 (1,5-2,0) ¹⁷	1,75 (1,5-2,0) ¹⁷	2,98 (2,0-3,4) ¹⁷	4,72 (4,1-5,0) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
	τ/ρ#	0,487/0,754							
2-я ГИ	BIS-индекс°	91 (88-97) ²³⁴⁵⁶	69 (50-70) ¹³⁷	40 (38-46) ¹²⁷	39(38-45) ¹²⁷	35 (32-41) ¹²⁷	36 (32-40) ¹²⁷	89(70-98) ²³⁴⁵⁶	p≤0,05
	КНА	2,9 (2,0-3,4) ⁴	3,48 (2,4-3,8)	4,67 (2,0-4,9) ⁴	1,21 (1,09-2,0) ³⁵¹⁷	3,14 (2,0-3,5) ⁴	1,86 (1,5-2,0)	4,27 (3,5-4,8) ¹²³⁴⁵⁶	p≤0,05
	τ/ρ#	0,143/0,321							
3-я ГИ	BIS-индекс°	97 (94-97) ³⁴⁵⁶	80 (78-85) ³⁴⁵⁶	38(32-40) ¹²⁷	38 (33-41) ¹²⁷	36 (32-38) ¹²⁷	46 (40-48) ¹²⁷	90 (88-95) ³⁴⁵⁶	p≤0,05
	КНА	2,98 (2,0-3,4) ²³⁵⁶	1,09 (0,9-2,0) ¹⁴	1,2 (0,8-1,5) ¹⁴	3,72 (2,0-3,8) ²³⁵⁶	1,03 (0,8-1,2) ¹⁴	0,69 (0,5-1,0) ¹⁴⁷	1,22 (1,0-2,4) ¹⁶	p≤0,05
	τ/ρ#	0,338/0,486							

Примечания: Me($\pm 95\%$) - медиана и доверительный интервал (1-й и 3-й квартили); ° - BIS-индекс по данным BIS-XP «Asprest Medical System»; ¹²³⁴⁵⁶⁷ – значимые различия (p $\leq 0,05$, T-критерий Уилкоксона (T-W), критерий Крускало-Уоллиса (KW). критерий Дана (D) - множественные сравнения) по отношению к данным на этапах исследования; # - коэффициент ранговой корреляции (τ) – Кендалла /коэффициент ранговой корреляции (ρ) –Спирмена.

Таблица 3

Корреляционные связи между КНА и показателями кЭЭГ и ВРС в группах исследования #

Этапы исследования/ группы	ОСМ, % δ	ОСМ, % β_2	C_3C_4 δ	C_3C_4 θ	C_3C_4 α	C_3C_4 α_1	C_3C_4 β_1	C_3C_4 β_2	C_3C_4 сум- марно	ОСМ, % 4-5 Гц	ОСМ, % 6-7,5 Гц	Alpha 1-к. Хер- ста	BIS в правой геми- сфере	VLF	LF	Total Power (FFT)
1	-0,143/ -0,286	0,609/ 0,75	-0,394/ -0,5	-0,5/ -0,571	0,053/ 0,019	-0,056/ -0,039	0,293/ 0,360	0,714/ 0,786	0,206/ 0,239	0,429/ 0,536	0,143/ 0,214	0,143/ 0,179	0,048/ 0,214	-0,048/ -0,306	0,429/ 0,571	-0,143/ -0,014
2	-0,143/ -0,321	0,524/ 0,607	0,276/ 0,308	0,135/ 0,154	0,109/ 0,189	0,327/ 0,377	0,451/ 0,527	0,451/ 0,582	0,327/ 0,377	-0,143/ -0,286	-0,238/ -0,321	-0,195/ -0,306	-0,048/ -0,179	-0,429/ -0,607	-0,048/ -0,143	-0,429/ -0,607
3	-0,333/ -0,393	0,619/ 0,821	-0,206/ -0,257	0,436/ 0,642	0,781/ 0,881	0,81/ 0,893	0,619/ 0,75	0,751/ 0,831	0,810/ 0,929	0,143/ 0,179	0,619/ 0,786	-0,333/ -0,571	-0,143/ -0,320	-0,143/ -0,107	0,143/ 0,036	0,147/ 0,038

Примечания: # - коэффициент ранговой корреляции (τ) – Кендалла /коэффициент ранговой корреляции (ρ) –Спирмена.

Фармакологическое действие всех исследуемых седативных препаратов характеризуется высоким уровнем прямой зависимости – сильные прямые (СП) корреляционные связи (КС) – значения КНА от уровней усредненной ОСМ в диапазоне $\beta 2$ ритма и межполушарной когерентности (МПКГ) в симметричных центральных областях СЗС4 в диапазоне $\beta 2$ активности (табл.3). То есть, одним из основных к ЭЭГ маркеров глубины седации следует считать снижение уровня и межполушарное разобщение $\beta 2$ -активности.

Для влияния дексмедетомидина были типичными СПКС между КНА и:

- ОСМ в узком диапазоне 4-5 Гц, отражающей активность адрен- (норадрен-) ергической нейромедиаторной системы ЦНС;
- значением LF, который характеризует уровень симпатической активации регуляции СР.

Также были выявлены сильные обратные (СО) КС между уровнем седации по данным КНА и значениями межцентральной МПКГ в θ -диапазоне.

Таким образом, механизм седации дексмедетомидина связан с корковыми и подкорковыми (базальные ганглии, например, голубое (голубоватое) пятно, гиппокамп и таламическая область) реакциями сдерживания нейромедиаторных систем, обеспечивающих в норме режим бодрствования. Доказано, что активация норадренергических нейронов голубого (голубоватого) пятна (Locus Coeruleus (LC)) увеличивается в период бодрствования и через $\alpha 2$ -рецепторы ингибирует ГАМК-ергические нейроны, прежде всего переднего мозга [2, 4, 8]. Учитывая, что именно эти ГАМК-нейроны поддерживают состояние «нормального» сна, его медленно-волновой т.н. NREM-стадии, центральный и периферический симпатолитический эффект дексмедетомидина, предопределенный активацией $\alpha 2$ -адренорецепторов [12], запускает практически физиологичный механизм сна с последующей активацией ГАМК-системы. Это особенно важно, так как из-за боли и других раздражителей у пациентов в критических состояниях, особенно при черепно-мозговой травме (ЧМТ) после операции наблюдается (Lafrenayeetal., 2012; Wieneretal., 2019) возбуждение симпатической нервной системы [22].

При использовании пропофола для седации были выявлены только средние прямые (СрП) КС между КНА и МПКГ в симметричных центральных отведениях (СЗС4) в $\beta 1$ -диапазоне [5, 14]. Это отражает достаточно выраженную связь седативного эффекта пропофола с уровнем активации ГАМК-ергических структур ЦНС, судя по межцентральной локализации, прежде всего, звездчатых нейронов базальных ганглиев, а именно – дорзального стриатума – головки, хвостатого ядра, скорлупы [24].

Также выявлены СОКС между КНА и уровнями показателей ВСР – VLF и TP (табл.3), что свидетельствует об активации в процессе достаточной седации пропофолом, как симпатической нервной системы, так и нейрогуморальных влияний [6].

Иной механизм седации был выявлен при использовании мидозалама. Зафиксированы СПКС между КНА и МПКГ в симметричных центральных отделах в диапазонах α -, $\alpha 1$ - и $\beta 1$ - активности (табл.3). Это отражало формирования седативного эффекта за счет синхронного падения напряженного функционирования на уровнях диэнцефальных, таламических областей и дорзального стриатума [5].

Интересна зависимость эффекта седации мидозалама не только от ГАМК-ергических, но и от холинергических нейромедиаторных систем ЦНС, так как

практически все бензодиазепины снижают секрецию ацетилхолина [10]. Об этом свидетельствуют выявленные нами СПКС между КНА и ОСМ в диапазоне 6-7,5 Гц.

Следует отметить, что только при введении мидозалама для оценки эффективности седации информативной является динамика коэффициента Херста, т.к. выявлены СОКС данного показателя и КНА.

Выводы:

1. Созданную медицинскую экспертную систему можно использовать для индивидуализированного подбора оптимальной схемы профилактики и лечения боли, как препаратов, так и их дозирования, у пациентов нейрохирургического профиля в режиме реального времени.
2. Достаточный уровень седации достигается при коэффициенте нейросетевого анализ МЭС от 1 до 2,5.
3. Отсутствие значимых различий уровней КНА и BIS-индекса от III до VI этапа исследования (через 30 мин после введения препарата – 3-и сутки от начала введения), т.н. «монотонность», было типично только для пациентов, получавших для седации дексметомидином.
4. Отсутствие «монотонности» при использовании для седации пропофола или мидозалама связано с накопительным и дозозависимым влиянием на формирование мембранного потенциала действия, на ЭЭГ, на снижение метаболической активности, на нейромедиаторные системы ЦНС.
5. Одним из основных электроэнцефалографических маркеров глубины седации следует считать снижение уровня и межполушарное разобщение β 2-активности.
6. Наиболее нейрофизиологичным механизмом седации является воздействие дексметомидина, которое обеспечивается корковыми и подкорковыми реакциями сдерживания через α 2-рецепторы нейромедиаторных систем, обеспечивающих в норме режим бодрствования.
7. Выявлена значимая связь седативного эффекта пропофола с уровнем активации ГАМК-ергических структур ЦНС, прежде всего, звездчатых нейронов базальных ганглиев, и нейрогуморальных гипоталамических реакция ЦНС.
8. Выявлена зависимость эффекта седации мидозалама, не только от ГАМК-ергических, но и от холинергических нейромедиаторных систем ЦНС.

Литература.

1. Александрова Е.В. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы./диссертация на соискание степени к.мед.н., Специальность ВАК РФ14.01.18, 2013. – 274 с.
2. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2014;78(1):26-32.
3. Аль-Гаили М.А., Калиниченко А.Н. Оценка глубины анестезии на основе совместного анализа частотных и временных параметров ЭЭГ // Известия Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета ЛЭТИ - 2018. - № 3. - С. 80-85.
4. Арефьев А.М., Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексметомидин в нейроанестезиологии. Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(3): 213-219. DOI: <http://dx.doi.org / 10.18821 / 0201-7563-2017-62-3-213-219>.

5. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А. и др. Нейропротекция и нейропластичность. – монография. – К.: Логос. – 2015. – 512с.
6. Говорухина А. А., Слюсарь Е. Н. Особенности вегетативной регуляции сердца по данным вариабельности сердечного ритма у работников нефтегазовой промышленности в условиях Севера // Экология человека. 2020. № 1. С. 32–41.
7. Городник Г.А., Черный В.И., Андропова И.А., Герасименко А.С., Назаренко К.В., Ващенко А.В., Коноваленко Ю.Н., Качанов Б.А. Использование медицинской экспертной системы для оценки качества послеоперационной седации. // XIX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов.- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2021). - Сб. тез.- СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2021.– С.41-42.
8. Груздев К.А., Марголина А.А., Табакьян Е.А., Лепилин М.Г. Оценка безопасности интраоперационной седации дексмететомидином при гибридных кардиохирургических вмешательствах. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;3:69–76.
9. Журавков, Ю. Л. Современные подходы к диагностике и лечению церебральных венозных тромбозов / Ю. Л. Журавков, А. А. Королева, А. Л. Станишевский // Военная медицина. - 2012. - №3.-С.133-141.
10. Зозуля М.В., Ленькин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения. Анестезиология и реаниматология. 2019;(3):25-33.
11. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование–сон. Неврологический журнал. 2016; 21 (6): 316–322. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322>.
12. Козлов И.А. Дексмететомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. Часть 1. Общие сведения об агонистах 2-адренорецепторов и их фармакодинамике. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(3):63-73.
13. Мошев Д.А., Огурцова А.А., Сазонова О.Б., Лубнин А.Ю. Выбор оптимального анестезиологического пособия для нейрохирургических операций, проводимых с интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом. Часть I. Пациенты без эпилептического синдрома в анамнезе. Анестезиология и реаниматология. 2019;(6):25-38.
14. Новикова С.И. Ритмы ЭЭГ и когнитивные процессы [Электронный ресурс] // Психологическая наука и образование psyedu.ru. 2015. Т. 4, № 1. С. 91—108. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2015/n1/76178>.
15. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;4:9–33.
16. Потиевская В.И., Заболотских И.Б., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Козлов И.А., Лебединский К.М., Левит А.Л., Мазурок В.А., Молчанов И.В., Николаенко Э.М. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология. 2020;(5):7-22.

17. Сычев О.С., Жаринов О.И. Вариабельность сердечного ритма: физиологические механизмы, методы исследования, клиническое и прогностическое значение // Руководство по кардиологии; под ред. В.Н. Коваленко. – Киев, 2008. – С. 299-307.
18. Титова, Е.Ю. Нарушение сна в отделении реанимации и интенсивной терапии / Е.Ю. Титова, Д.С. Цветков // Анестезиология и реаниматология. - 2018. - № 3. - С. 41-46.
19. Черний В.И. Исследование ЭЭГ-предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии. / В.И.Черний, И.А.Андропова, Г.А.Городник, К.В.Назаренко, Т.В.Черний, М.А. Андропова //«Медицина неотложных состояний». 2016, 7(78): 33-45.
20. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н., Островая Т.В. Острая церебральная недостаточность. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2008. — 440 с.
21. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1–2. — С. 49-58.
22. Шнякин, П.Г. Нейротравматология. / П.Г. Шнякин, М.Г. Дралюк, Н.В. Исаева [и др.]. Под редакцией П.Г. Шнякина, М.Г. Дралюка, Н.В. Исаевой. – СПб.: СпецЛит, 2018 год. – 215 с.
23. Кожанов Р.В., Ткаченко И.М., Кожанова Е.Р. Показатель Хёрста как мера хаотичности временного ряда. Вестник СГТУ. 2020. No 2 (85):38-41.
24. Nuss Ph. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. (2015). Neuropsychiatr. Dis. Treat. 11, 165–175;
25. O. Flower S. Hellings Sedation in Traumatic Brain Injury(2012) Emergency Medicine International 2012(3):637171 DOI:10.1155/2012/637171
26. Page V. J., McKenzie C. Sedation in the Intensive Care Unit. Current Anesthesiology Reports 2021 11(2):1-9 DOI:10.1007/s40140-021-00446-5;
27. Peluso L., Monleon Lopez B., Badenes R. Sedation in TBI Patients (2018) Traumatic Brain Injury. DOI: 10.5772/intechopen.85266
28. Zeiler FA, Iturria-Medina Y, Thelin EP, Gomez A, Shankar JJ, Ko JH, Figley CR, Wright GEB, Anderson CM. Integrative Neuroinformatics for Precision Prognostication and Personalized Therapeutics in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury. FrontNeurol. 2021 Sep7;12:729184. doi: 10.3389/fneur.2021.729184. PMID: 34557154; PMCID: PMC8452858.

Gorodnik G.A., Andronova I.A., Gerasimenko A.S., Biloshapka V.A., Tyumentseva S.G., Tolstova N.V., Kachanov B.A.

**PREDICTORS OF THE EFFECTIVENESS OF POSTOPERATIVE SEDATION
IN PATIENTS WITH NEUROSURGICAL PROFILE**

**State Educational Organization of Higher Professional Education “Donetsk
National Medical University named after I.I. M. Gorky, Donetsk**

Summary. The article presents the results of a survey of 68 patients in intensive care units who received sedative drugs dexmedetomidine, propofol and midazolam, with diagnoses: "injuries involving several areas of the body" - in 33 patients, "injuries of the abdomen, lower back, lumbar spine and pelvis" - in 8 patients, "combined severe traumatic

brain injury" - in 27 patients. The studies were performed using a medical expert system (MES). As a result of the study, it was proved that the created medical expert system (MES) can be used for individualized selection of the optimal scheme of sedative drugs and their dosage in neurosurgical patients in real time. The most neurophysiological mechanism of sedation is the effect of dexmedetomidine, which is provided by cortical and subcortical restraint reactions through α_2 receptors of neurotransmitter systems that normally provide wakefulness.

Keywords: critical condition, sedation, dexmedetomidine, propofol, midazolam, medical expert system, neural network modeling, individualized therapy.

Сведения об авторах:

Городник Георгий Анатольевич, д.мед.н, профессор, заведующий кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», заведующий отделением нейрохирургической интенсивной терапии Донецкого клинического территориального медицинского объединения, г. Донецк, проспект Ильича 16, dongorodnik@yandex.ru

Андропова Ирина Анатольевна, к.мед.н, с.н.с., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, проспект Ильича 16, irina.andronowa2011@yandex.ru

Герасименко Александр Сергеевич, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и ИТ (без коек), Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г.Донецк, проспект Ильича 14, gerasimenko_a_s@mail.ru

Билошапка Виталий Алексеевич, к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, проспект Ильича 16, заведующий отделением анестезиологии и ИТ (без коек), Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г.Донецк, проспект Ильича 14

Тюменцева Светлана Григорьевна, к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, проспект Ильича 16

Толстова Наталья Вячеславовна, врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением общей реанимации, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, г.Донецк, проспект Ильича 14

Качанов Борис Александрович, студент 3-го курса лечебного факультета, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, проспект Ильича 16

УДК: 616.61 – 001 - 036.11 - 089.168.1 – 06 + 615.382

Демчук О.В., Шано В.П., Гуменюк И.В.
ОСТРОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ: РОЛЬ
ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака МЗ ДНР, г. Донецк

Аннотация. Целесообразность проведения плазмафереза (ПФ) при хирургическом лечении больных с острым послеоперационным повреждением почек, которое сопровождается кровопотерей III-IV класса, определена на основании исследования одного из факторов почечного повреждения – внутрисосудистого гемолиза. Взаимосвязь между классом тяжести кровопотери, объемом введенных донорских эритроцитов и объемом реинфузии выявила корреляционную зависимость внутрисосудистого гемолиза с содержанием в плазме и клиренсом мочевины и креатинина. Данные гисто-морфологических изменений в почках умерших включали на фоне выраженного полнокровия некроз эпителия канальцев, наличие эритроцитов в просвете канальцев, гемозидероз.

Ключевые слова: острое послеоперационное почечное повреждение, внутрисосудистый гемолиз, плазмаферез.

Введение. Актуальность изучения острого послеоперационного почечного повреждения определяется высокой частотой его проявления после кардиохирургических 52%, ангиохирургических 50%, торакальных 47% и абдоминальных операций (1, 6, 9, 12, 23, 24). При этом летальность в послеоперационном периоде увеличивается в десятки раз, несмотря на проводимую заместительную терапию (3, 7, 9, 11, 13). Последняя включала: гемодиализ (27%), гемодиализ в сочетании с гемофильтрацией (10%) или гемофильтрацию (16,7%). Однако методы заместительной терапии оказались малоэффективными (4, 7, 9, 11, 13).

При этом современная парадигма острого послеоперационного почечного повреждения (7, 10, 16) отражает особенности патогенеза ишемии-реперфузии этого вида повреждения почек, как «эндотелиальную травму» вследствие активации системного воспалительного ответа (10, 11, 12, 19, 22) про и противовоспалительными цитокинами, включая ИЛ-6, массой 17.000 – 45.000 Да, молекулами клеточной и межклеточной адгезии, массой 55.000 Да, гаптоглобулином – 140.000 – 320.000 Да, лактатом и продуктами его распада 171.000 Да (20, 22) и другими. Кроме того, парадигма (12, 17, 18) определяет и главный этиологический фактор почечного повреждения в послеоперационном периоде – «хирургический стресс», включающий длительность операции, время «пережатия» аорты и искусственного кровообращения, класс тяжести кровопотери и объем введенных донорских эритроцитов и плазмы.

В связи с этим очевидна не только необходимость, но и возможность устранения установленных высокомолекулярных нефротоксинов и подавление их продукции, что обеспечивает ренопротективный эффект, в том числе благодаря

уменьшению очагов некроза в почках (15, 16, 21). При этом в связи с современными требованиями к детоксикации, как методам профилактики органных, так и полиорганных нарушений (4, 8, 10, 14) в качестве упреждающей детоксикации целесообразно использовать патогномонично-оправданный в раннем послеоперационном периоде способ дискретного плазмафереза.

Цель: определить роль плазмафереза в устранении внутрисосудистого гемолиза у ангио и кардиохирургических больных.

Материал и методы. Проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование, проверяющее гипотезу роли патогномоничного для развития ОППП нефротоксического фактора – острого внутрисосудистого гемолиза у 167 больных, включая 92 после операций на брюшном отделе аорты, и 75 после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК), длительность ИК 85 ± 10 мин., время пережатия аорты 40 ± 10 мин.

Объем кровопотери определяли согласно протоколу ATLS (7, 9, 12). Содержание гемолиза – гемоглобинцианидным методом до операции, после операции и после плазмафереза.

Гистологические исследования секционного материала у умерших проводились на кафедре патанатомии ДонНМУ им. М. Горького (д.мед.н. Василенко И. В.).

Методом многомерной статистики изучали причинно – следственную связь между фактором послеоперационного повреждения почек – гемолизом и функцией почек.

Результаты и обсуждение. В предоперационном периоде из 167 больных у 58, т.е. 35% констатировали ОППП в стадии «R», а у 23 -14% пациентов - в стадии «I».

После операции из 167 больных ОППП в стадии «R» определяли у 42 больных – 25%, а в стадии «I» - у 75 пациентов, что составляло 45%.

Таким образом, было очевидным, что главным условием развития ОППП является операционная травма. При этом внутрисосудистый гемолиз рассматривали как интегральный показатель таких взаимообусловленных факторов операционной травмы как длительность операции, длительность пережатия аорты, время искусственного кровообращения а также тяжесть кровопотери и объем ее восполнения, включая реинфузию.

Так для обеспечения целевого Hb 70 – 90 г/л при кровопотере II класса требовалось 2 дозы донорских эритроцитов, 5 – 6 мл/кг реинфузии, плазмы 6 мл/кг, гемодилюции 4,5 мл/кг; при кровопотере III класса – 4-5 доз донорских эритроцитов, плазмы 8 мл/кг, гемодилюция 53,9 мл/кг; при кровопотере IV класса – реинфузия составляла 9,4 мл/кг, гемодилюция – 55 мл/кг, объем плазмы 8 мл/кг.

В таблице 1 представлены некоторые показатели функции почек до и после операции в сравнении с контролем в зависимости от тяжести кровопотери. Согласно полученным данным установлено, что показатели почечной функции после операции достоверно ($p < 0,05$) ухудшаются в сравнении с дооперационным периодом и контролем.

Таблица 1

Некоторые показатели функции почек до и после операции в сравнении с контролем в соответствии с тяжестью кровопотери

Контроль	До операции	После операции п 60		
		II кл. ATLS 1187 – 1449 мл.	III кл. ATLS 1932 – 2008 мл.	IV кл. ATLS 2989 – 6588 мл.
1	2	3	4	5
Гемолиз 0,18±0,007 г/л.	0 **	0,55±0,01 *	0,87±0,01 *	1,4±0,01 **
Диурез 60 мл/ч	60,1±7,0 **	34,3±3,1 *	26,4±1,7 *	11,3±0,7 *
Креатинин 77,2±6,1 мкмоль/л	80,2±8,0 **	92±4,4 *	186,6±16,0 *	262±3,1 *
СКФ 90±19 мл/мин	80,2±7 **	60,1±1,6 *	23±1,6 *	18,7±2,3 *
Мочевина 5,4±0,2 ммоль/л	6,0±1,0 **	14±0,2 *	19,1±1,8 *	24,4±0,3 *

$P < 0,05$ * 1 – 3; 1 – 4; 1 – 5; 2 – 3; 2 – 4; 2 – 5.

$P > 0,05$ ** 1 – 2

При этом наиболее высокие показатели внутрисосудистого гемолиза отмечены у больных с III - 0,6±0,01 г/л и IV классом - 1,4±0,01 г/л кровопотери ($p < 0,05$). Соответственно этому наблюдали у этих больных снижение ($p < 0,05$) диуреза, вплоть до 11,3±0,7 мл/час, скорость клубочковой фильтрации (табл.1), содержание креатинина и мочевины плазмы.

Это подтверждалось установленной отрицательной корреляцией (коэффициент Спирмана 0,932, $p < 0,0001$) между уровнем внутрисосудистого гемолиза и показателем креатинина, а также положительной корреляцией (коэффициент Спирмана 0,932, $p < 0,0001$) между содержанием гемолиза и мочевиной плазмы и уровнем внутрисосудистого гемолиза (коэффициент Спирмана 0,823, $p < 0,0001$) и темпом диуреза.

При этом относительный риск развития острого послеоперационного почечного повреждения увеличивался с 33,8% (ДИ 28,7 – 42,4, 95%) до 82,6% (ДИ 76,4 – 89,2, 95%) при показателях внутрисосудистого гемолиза 0,5 г/л и более.

Подтверждением патогномичного значения внутрисосудистого гемолиза в развитии острого послеоперационного почечного повреждения явились и данные гистоморфологических исследований почек умерших. В качестве примера приводим данные больного С. 72 лет (рис.1).

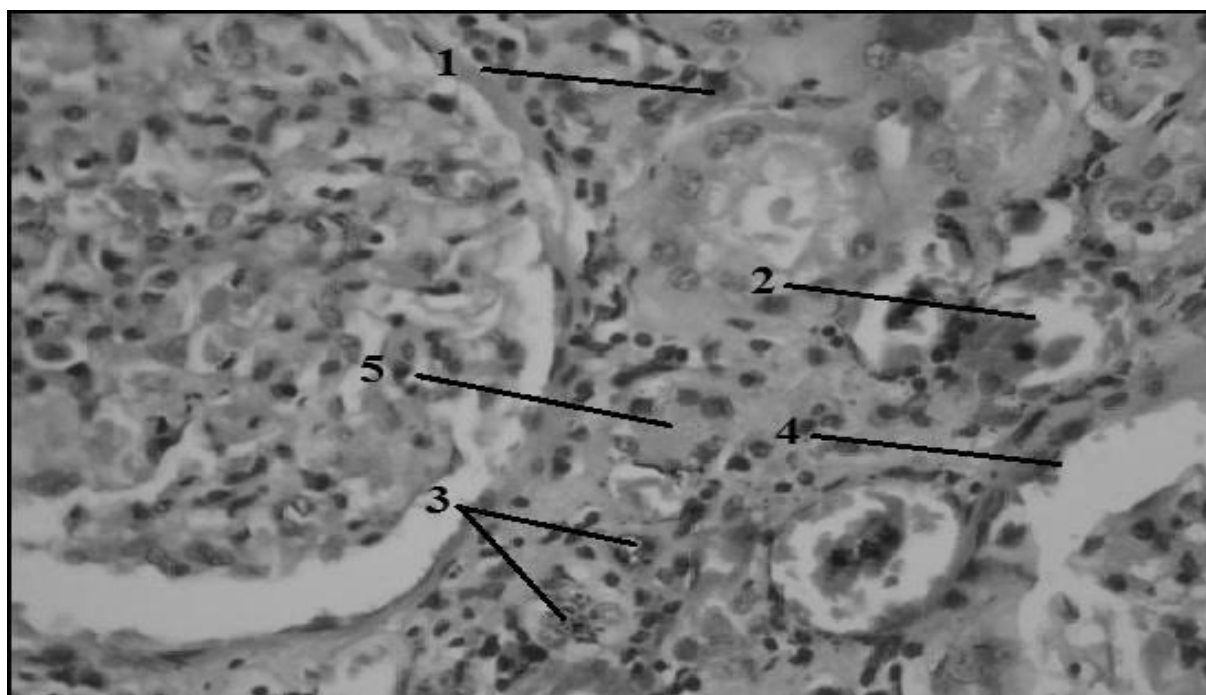


Рис.1. Почка при ОППП в стадии «I»

Окрашивание гематоксилином и эозином, х 400.

Выраженное венозное полнокровие (1). Эритроциты в просвете канальцев (2).

Умеренный очаговый гемосидероз (3). Атрофия эпителия канальцев (4). Гиалиновые цилиндры (5).

Диагноз: разрыв аневризмы брюшного отдела аорты. Операция: резекция аневризмы, бифуркационное аорто-бедренное шунтирование. Длительность операции 8 часов, кровопотеря III – IV класса ATLS – 3500 мл. Аллотрансфузия от 4 доноров – 1480 мл, реинфузия 560 мл, свежезамороженная плазма 684 мл – 3 донора, гемодилюция 48,7 мл/кг – 3993 мл, гемолиз - $1,22 \pm 0,01$ г/л. Типичными признаками внутрисосудистого гемолиза считали наличие обтурации эритроцитами просвета канальцев, очаговый гемосидероз на фоне выраженного венозного полнокровия, атрофии эпителия канальцев.

Показаниями для проведения экстренного дискретного плазмафереза в течение 6 часов после операции считали показатель внутрисосудистого гемолиза от 0,5 г/л и выше в сочетании с кровопотерей III – IV класса, длительностью операции более 3,5 часа, длительностью пережатия аорты и искусственного кровообращения более 2 часов.

Установлено, что после плазмафереза показатель внутрисосудистого гемолиза нормализовался через 12 часов, диурез восстановился в течение суток, скорость клубочковой фильтрации улучшилась на 48%,. Наряду с этим показатели содержания мочевины и креатинина приблизились к контролю также в течение первых 12 часов после операции.

Таким образом, на основании полученных данных стала очевидной роль внутрисосудистого гемолиза, как одного из патогномоничных нефротических повреждающих факторов острого послеоперационного почечного повреждения при массивной кровопотере с восполнением ее аллотрансфузией с реинфузией. При этом установлена зависимость степени внутрисосудистого гемолиза от степени тяжести кровопотери: наибольшие показатели гемолиза при III и IV классах кровопотери, когда

требовалось введения эритроцитарной массы и плазмы от нескольких (вплоть до 7) доноров и реинфузии от 6 до 9 мл/кг. Эти изменения, можно думать, определены тремя известными механизмами нефротоксического действия гемолиза: гемосидериново – ферритиновым, тубулярно – обтурационным и гипоксически – ишемическим. Подтверждением этого были и данные гисто-морфологических исследований почек.

Выводы. Внутрисосудистый гемолиз следует считать одним из патогномоничных нефротоксичных факторов формирования острого послеоперационного почечного повреждения.

Тактика интенсивной терапии острого послеоперационного почечного повреждения в I период послеоперационной болезни должна предусматривать проведение раннего в течение 6 часов после операции плазмафереза, способствующего устранению критической концентрации продуктов высокомолекулярной массы.

Литература.

1. Белов Ю.В., Винокуров И.А. Острая почечная недостаточность после операций на аорте в условиях защиты органов кустодиолом. // «Кардиология и сосудистая хирургия», 2014, №4, с.24 – 28.
2. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность. Москва – 2010, с.340
3. Иванов Д.Д. Острое повреждение почек. «Медицина неотложных состояний» - 2012.- №3 (42), с.16 – 19
4. Колесников С.В., Борисов А.С. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы. // «Патология кровообращения в кардиохирургии». 2013.- 4: с.69 – 73
5. Комиссаров К.С., Пилотович В.С., Юркевич М.Ю. и др. Технические особенности экспериментальной модели острого ишемически-реперфузионного повреждения почек. «Новости хирургии», 2015, №3, т. 23, с.262.
6. Миронов П.И. Острое повреждение почек у пациентов отделения интенсивной терапии: проблемы дефиниции, оценки тяжести и прогноза. «Новости анестезиологии и реаниматологии».-2009, №2, с. 3 – 16
7. Низовцев Н.В. Прогнозирование исхода дегидратации и коррекция водных секторов при остром повреждении почек. Дис. к.мед.н., Архангельск.- 2014.
8. Орлов Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных деструкций при критических состояниях // Общая реаниматология. 2008. – IV. – 2. с. 88 – 92
9. Фадичева Е.В. Факторы риска и алгоритм прогнозирования исхода ОПН на фоне синдрома ПОН. // Автореферат дис. к. мед.н., СП.2009, с.27.
10. Хван М.А. Медиаторы воспаления при остром повреждении почек. // «Нефрология и диализ», 2015, т. 15 №2, с.106 – 115.
11. Хорошилов С.Е. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях. Дис. к.мед.н., М. 2007.
12. Carwood S. Cardiac surgery – associated ACRI. New paradigm and innovative therapies. // Cardiothorac. Vas. Anesth. 24, 24 : 950 – 1001.
13. Chertow G.M., Burdick E., Aonour M. et al. AKI, mortality, Length of stay and cost in hospital patients. // I Am. Soc. Nephrol. – 2005 – Nov. – 16 (II). – p 3365.
14. Joandis M., Drum W. et al. Prevention of AKI and protection of renal function in intensive care units. // Int. Care Med 2017, V 43, iss 6, p 730.
15. Kelum J. A., Rorco C.: dialysis results of Renal – What is optimal CRKT target oleos. Nat. Rev. Nephrol. 2010.p.:191-192

16. Killum J., Prowle L. Paradigms of AKI in the intensive are silting. // Nat. Rev. Nephrol. doi: 10.1038/ Nephrol. 2017, p 184.
17. J. Mauricio D.R., Alina Nicoara, M. Swaminathan. Neuroendocrine stress response: implication for cardiac surgery – associated AKI. R.J. Anaesth. Int. Care. 2017. Apr; 24 (I) 57 – 63.
18. Prowle I.R., Kam P.Y., Ahmod T. et al. Preoperative renal dysfunction and mort. after non – card. surg. Br. J. Surg. 103. 1316 – 1325 (2016). Pub. Vtd. Article Gurgle Scholar.
19. O’Conner M.E., Hewson R.W., Kirwan C.J., Acland G.L. et al. AKI and mortality after major non – cordial surgery. Br. J. S. 2017, V 104, is 7, p 868 – 876.
20. O’Conner M.E., Kirwan C.I., Prowle J.R. et al. Incidence and association of AKI after major abdominal surgery. Int. Care Med 2016, V 12, p 521 – 530.
21. Peng Z., Singbartl K., Simon Blood purification in sepsis: a new paradigm // Contrib. Nephrol. 2010 V 158 № 2 p. 715
22. Zhang W.R. et al. Plasma IL – 6, 10 concentreion plaedict AKI and long – tram mortality in adults after cardiac surgery. // J. Am. Soc. Mephrol. 26. 3123 – 3132 (2015).
23. VanEps R. G., Leurus L. I., Hobo R. et. al. Impact of renal days function on operative mortality following endovascular abdominal aortic aneurism surgery // Br. J. Surg. 2007;94: 174-178
24. Wijesundera D. N., Karkouti K., Beaftise W. S. et. al. Improving the identification of patients at rush of postoperative renal failure after carves surgery Anesthesiol 2006; 104:62-72

Demchuk O.V., Shano V.P., Gumenyuk I.V.

ACUTE POSTOPERATIVE RENAL INJURY: THE ROLE OF PLASMAPHERESIS

***V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery
of the Ministry of Health of the DPR, Donetsk***

Summary. The feasibility of plasmapheresis (PF) in patients with acute postoperative renal injury accompanied by class III-IV blood loss was determined based on the study of one of the factors of renal injury - intravascular hemolysis. The relationship between the severity class of blood loss, the volume of donor erythrocytes injected and the volume of reinfusion revealed a correlation between intravascular hemolysis and plasma levels and clearance of urea and creatinine. The data of histo-morphological changes in the kidneys of the deceased included necrosis of the epithelium of the tubules against the background of pronounced plethora, the presence of erythrocytes in the lumen of the tubules, hemosiderosis.

Key words: acute postoperative renal injury, intravascular hemolysis, plasmapheresis.

Сведения об авторах

Демчук Олег Владимирович - д.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», ст.н.сотрудник отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Шано Валентина Петровна – д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», зав.отделом анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Гуменюк Игорь Васильевич – зав.отделением анестезиологии с палатами интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

УДК: 618.3-06:616.8-009.24]-008-084.

Джоджуа Т.В., Костенко В.С.

**ПРОФИЛАКТИКА ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С
ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ – НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**
*Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького», г. Донецк
Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства*

Аннотация. В мире частота преэклампсии варьирует от 3% до 14–21%. Преэклампсия (ПЭ) представляется мультифакторным заболеванием, в основе которого лежат генетические и средовые факторы. Генетическая карта заболевания достаточно разнообразна и включает различные гены, в том числе гены эндотелия и сосудистой системы. Улучшить результаты интенсивной терапии пациенток с ПЭ на фоне экстрагенитальной патологии путем профилактики полиорганных нарушений на основании уточнения механизмов их формирования. У больных с ПЭ были установлены три генотипа: два гомозиготных, один по аллелю D, другой по аллелю I, и гетерозиготный по обоим аллелям D и I. Выявлена наименьшая концентрация генотипа I/I ACE (12,90%) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00%), этот генотип выступает протективным фактором развития ПЭ. Наибольшая частота генотипа D/D имела место в основной группе (51,60%), в контрольной группе (26,70%). Своевременное выявление генотипических вариантов, ответственных за развитие ПЭ представляется актуальным для формирования групп риска и позволит своевременно проводить профилактику возможных осложнений.

Ключевые слова. Преэклампсия, полиорганные нарушения, профилактика, полиморфизм генов.

Преэклампсия (ПЭ) на сегодняшний день является наиболее значимым медико-социальным заболеванием у женщин во время беременности. В мире частота ПЭ варьирует в широких пределах — от 3 до 14–21% [1, 2, 3]. К сожалению, за последние годы не отмечено тенденции к снижению развития ПЭ во время беременности у женщин во всем мире. В России ПЭ встречается в 11–16% случаев и занимает третье место среди причин материнской смертности [10, 16, 18]. Этиология и патогенез ПЭ до конца не изучены. Сегодня существует достаточное количество гипотез возникновения данного осложнения. Наиболее актуальной является теория, определяющая ПЭ как мультифакторное заболевание, в основе которого лежат генетические и средовые факторы [4, 8, 9]. Результаты большинства исследований [16] позволяют утверждать, что ПЭ является полиэтиологическим осложнением беременности и имеет ряд генов предрасположенности. По данным, представленным за последнее время исследовательскими группами, более 100 полиморфных вариантов генов ассоциированы с ПЭ. Генетическая карта заболевания достаточно разнообразна и включает гены метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, системы свертывания крови, цитокинов и ростовых факторов, а также гены эндотелия и сосудистой системы [7, 12, 18].

Основным эндотелий зависимым вазодилатирующим фактором является — монооксид азота (NO), который оказывает влияние на сосудистый тонус и агрегацию тромбоцитов, стабилизацию реологических свойств крови, нейротрансмиссию,

участвует в устранении метаболического синдрома, а также в ряде иммунных реакций. Аллельные варианты гена приводят к снижению уровня NOS, следствием чего является развитие гипертензивных состояний, которые в сочетании с неблагоприятными условиями внешней и внутренней среды организма ассоциированы с изменением сосудистого тонуса, что может привести к ПЭ, плацентарной недостаточности, задержке роста плода [14, 15, 17].

Одним из важных симптомов ПЭ является повышенное артериальное давление во время беременности. За его регуляцию отвечают гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - ангиотензиноген (AGT) и ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ). В норме в период беременности содержание ферментов в плазме крови постепенно увеличивается к III триместру. В последнее время активно ведется научная работа по изучению полиморфных вариантов АСЕ [11, 13].

Следует отметить, что полиморфизм генов AGT и АСЕ не имеет достоверной связи с хронической артериальной гипертензией вне беременности, но в период гестации может вполне выступать как фактор риска в развитии ПЭ.

Цель исследования. Улучшить результаты интенсивной терапии пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии путем профилактики полиорганных нарушений на основании уточнения механизмов их формирования.

Материал и методы. Обследовано 915 беременных с гипертензией и/или протеинурией, 52 из них были досрочно родоразрешены в течение суток, в связи с чем, исключены из исследования. Редко встречающаяся экстрагенитальная патология (ЭГП), которая сопровождалась гипертензией и/или протеинурией была представлена следующими заболеваниями: феохромоцитома $n = 1$, хроническое заболевание почек $n = 3$, пузырный занос $n = 4$, коарктация аорты $n = 1$, реноваскулярная АГ $n = 3$, гипертиреоз $n = 2$. В связи с отсутствием репрезентативности, эти пациентки были исключены из исследования. При изучении анамнеза, имеющихся документов, проведении регламентируемых обследований у 323 беременных не была выявлена ЭГП, и они также были исключены из исследования. Таким образом, были сформированы группа сравнения (233 беременные) (2 группа) и основная группа (293 беременные) (1 группа). В зависимости от вида ЭГП или осложнения беременности пациентки основной группы и группы сравнения были стратифицированы на 11 подгрупп. Обследование женщин проводилось при поступлении (I этап), перед родоразрешением (самостоятельные роды, КС) (II этап) и на 3-4 сутки послеродового/послеоперационного периода (III этап). Кроме того, была обследована группа соматически здоровых беременных из 38 человек, которая составила контрольную группу (3 группа)

С целью объективизации оценки полученных результатов на III этапе у пациенток 1 и 2 групп были сформулированы общие критерии эффективности: исход для родильницы (жива, умерла), пролонгация беременности (сутки), синдром полиорганных нарушений (СПОН) (баллы), регресс СПОН (сутки), исход для плода (жив, замер), исход для новорожденного (жив, умер).

Группа с традиционным подходом к диагностике, анестезии и ИТ (сравнения, №2). Степень тяжести ПЭ определяли на основании приказов № 296 от 18.02.19, № 2895 от 06.12.18 МЗ ДНР. Лечебная тактика определялась тяжестью ПЭ. Анестезия (общая) проводилась традиционными методами.

В группе, в которой применялась разработанная нами программа профилактики полиорганных нарушений (основная, №1), степень тяжести ПЭ определяли на основании оценки стадии полиорганных нарушений по шкале PPDS (патент № 80127) в

дополнение с учетом рекомендаций вышеуказанных приказов МЗ ДНР. Решение о досрочном родоразрешении или пролонгации беременности принималось в зависимости от стадии полиорганных нарушений. Параллельно осуществляли мониторинг и лечение экстрагенитальной патологии. Наряду с общей анестезией, у пациенток с преэклампсией средней степени тяжести проводили нейроаксиальные методы анестезии при операции КС и аналгезии родов.

ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ДонНМУ им. М. Горького. Для выявления мутаций (полиморфизмов) анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). В работе были использованы диагностические тест-системы «SNP-экспресс»: «Инсерции/делеции Alu-элемента в гене ангиотензин I – превращающего фермента ACE Alu Ins/Del I>D» и «Мутация-1 синтазы окиси азота 3 (NOS3 C786T)» с двумя парами аллель-специфичных праймеров, разработанные НПФ «Литех» (Москва, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica For Windows 7.0». Все количественные величины представлены в виде $M \pm sd$ (средняя арифметическая $\pm$ стандартное отклонение); Me (медиана), Min – Max (минимальное – максимальное значение). При – сравнении зависимых или независимых групп по одному признаку были использованы методы непараметрической статистики Манн-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона. Для сравнения структуры групп в процентах ($P \pm m$) мы использовали ϕ^* критерия Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали, и различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для оценки влияния определенных факторов (способа диагностики, изменения клинко-лабораторных параметров, характера интенсивной терапии и особенностей анестезии) на развитие клинических событий - исход для родильницы (жива, умерла), исход для плода (жив, замер), исход для новорожденного (жив, умер) были использованы расчеты отношения рисков – (RR) и шансов – (OR) развития событий, абсолютного и относительного риска развития событий в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки эффективности лечения использованы вычисления снижения абсолютного риска – (ARR) развития события. Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Причины развития ПЭ зависят от многих факторов и до конца не изучены. Изучение частот генотипов исследуемого генетического маркера показало, что в контрольной группе и в группе беременных с ПЭ эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p \geq 0,05$). В результате проведенного генетического исследования у больных с ПЭ были установлены три генотипа: два гомозиготных, один по аллелю D, другой по аллелю I, и гетерозиготный по обоим аллелям D и I. Отличительными особенностями генетических характеристик беременных с ПЭ, является наименьшая концентрация генотипа I/I ACE (12,90%) в сравнении с женщинами контрольной группы (30,00%), этот генотип выступает протективным фактором развития ПЭ. Наибольшая частота генотипа D/D имела место в основной группе (51,60%), в контрольной группе (26,70%) (Табл.1).

Таблица 1.

Распределение полиморфизмов гена ACE в исследуемых группах

Генотипы	Случаи (n=62)		Контроль (n=30)		P (F)	OR	95% ДИ	χ^2 df P (χ^2)
	n	%	n	%				
I/I	8	12,9	9	30,0	0,034	0,346	0,118-1,015	6,4 2 0,04
I/D	22	35,5	13	43,3	0,138	0,719	0,295-1,751	
D/D	30	51,6	8	26,7	0,014	2,933	1,134-7,586	

Полученные результаты свидетельствуют о важном патогенетическом значении генетического маркера I/D ACE в формировании артериальной гипертензии, одного из ведущих симптомов ПЭ. Выявлены ассоциации этого маркера с уровнем АД среди беременных с ПЭ. У беременных, имеющих в генотипе высокопродуктивный аллель D (генотипы D/D и I/D), уровень систолического АД 160 ± 15 мм рт. ст., диастолического 95 ± 10 мм рт. ст., статистически ($p \leq 0,05$) достоверно выше аналогичных показателей пациенток с низкопродуктивным генотипом I/I ACE: систолического АД 120 ± 10 мм рт. ст. и диастолического АД 80 ± 10 мм рт. ст.

Проведенные исследования выявили, что генетический маркер I/D ACE ассоциирован с уровнем протеинурии и содержанием креатинина плазмы у беременных. Пациентки с генотипом D/D ACE отличались более высоким содержанием белка в моче ($3,0 \pm 0,7$) г/л, по сравнению ($p = 0,003$) с беременными с генотипом I/I ACE ($1,4 \pm 0,3$). Уровень креатинина у женщин с генотипом D/D ACE составлял ($240,8 \pm 64,2$) мкмоль/л, что статистически ($p = 0,002$) достоверно выше аналогичного показателя беременных с генотипом I/I ACE ($148,3 \pm 42,4$) мкмоль/л. В патогенезе артериальной гипертензии при ПЭ увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы и развивающаяся стойкая вазоконстрикция является одним из ведущих звеньев патогенеза. Прогнозирование неблагоприятного течения беременности можно ожидать у женщин с генетическим маркером D ACE.

Своевременное выявление генотипических вариантов, ответственных за развитие ПЭ представляется актуальным для формирования групп риска и позволит своевременно проводить профилактику возможных осложнений.

Выводы.

1. Носительство D/D генотипа является фактором повышенного риска развития артериальной гипертензии и преэклампсии,
2. Носительство генотипа I/I сопряжено со сниженным риском развития артериальной гипертензии и преэклампсии.
3. Делеционный вариант D/D гена ACE является индуцирующим фактором в развитии артериальной гипертензии.
4. Инсерционно-делеционный полиморфизм I/D ACE ассоциирован с уровнем протеинурии и содержанием креатинина у беременных.
5. Генетическая диагностика, основанная на различии генетических профилей АГ, позволяет начинать лечебно-профилактические мероприятия в максимально ранние сроки, что снизит вероятность развития и степень тяжести полиорганных нарушений и позволит определять риск развития внутриутробной патологии плода.
6. Только множественные комбинации полиморфных вариантов в сочетании со средовыми факторами приводят к развитию преэклампсии.

7. Необходимо продолжать поиск генетических маркеров и их комбинаций, ассоциированных с ПЭ.

Литература.

1. Irminger-Finger I, Jastrow N, Irion O. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40:10:1979-1983.
2. Williams MA, Sanchez SE, Zhang C, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C—T polymorphism and plasma folate in relation to preeclampsia risk among Peruvian women. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2004; 15(5):337-344.
3. Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011;25(4):405–417. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007.
4. Zhang L., Yang H., Qin H., Zhang K. Angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism increases the risk of pregnancy hypertensive disorders: Evidence from a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(2):131–138. doi: 10.1177/1470320312467556.
5. Акуленко Л.В., Цахилова С.Г., Дзансолова А.В., и др. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензивной системы в этиологии и патогенезе преэклампсии. *Проблемы репродукции.* 2015; 1:8-11.
6. Антонина Н.Л., Михалевич С.И. Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза. *Медицинские новости.* 2005; 3:23-28.
7. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007; 4:74-86.
8. Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: Дис. ... канд. мед. наук. Томск. 2014;24.
9. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницин С.П. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2013; 10:33-39.
10. Курочка М.П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии: Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону. 2014;245.
11. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Щварц Ю.Г., Елькина А.Ю. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;4;15–15. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24878>. Ссылка активна на 24.02.2017.
12. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза. *Практическая медицина.* 2011;6(54):7-12.
13. Мозговая Е.В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2003; 2:25-34.
14. Павлова Т.В. Риск развития гестоза у первородящих женщин и полиморфизм гена эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы. Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых Приволжского федерального округа с международным участием «Молодые ученые в медицине». Казань. 2011;104-106.
15. Радьков О.В., Заварин В.В. Полиморфные маркеры генов AGTR1 и ADRB1 в оценке риска возникновения гестоза. *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова.* 2010;2:191.

16. Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А., и др. Генетические аспекты преэклампсии. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6:15-20.
17. Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С., Назарова А.О. Генетические аспекты преэклампсии. Современные проблемы науки и образования. 2014;6:1040. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_22878302_19728066.pdf Ссылка активна на 22.02.2017.
18. Цахилова С.Г., Сарахова Д.Х., Джонбобоева Г.Н., и др. Генетические аспекты развития гестоза на современном этапе (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012;5: 98-101.

Jojua T.V., Kostenko V.S.

***PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN DISORDERS IN PATIENTS WITH
PREECLAMPSIA - NEW TECHNOLOGIES***

***State Educational Organization of Higher Professional Education "Donetsk National
Medical University named after M.Gorky"
Donetsk republican center of maternal and child health***

Summary. In the world, the frequency of preeclampsia varies from 3% to 14-21%. Preeclampsia appears to be a multifactorial disease based on genetic and environmental factors. The genetic map of the disease is quite diverse and includes various genes, including genes of the endothelium and vascular system. To improve the results of intensive therapy of patients with preeclampsia against the background of extragenital pathology by preventing multi-organ disorders based on clarifying the mechanisms of their formation. In patients with PE, three genotypes were established: two homozygous, one on the D allele, the other on the I allele, and heterozygous on both alleles D and I. The lowest concentration of the I / I ACE genotype (12.90%) compared with women of the control group (30.00%) was revealed, this genotype acts as a protective factor in the development of PE. The highest frequency of the D/D genotype occurred in the main group (51.60%), in the control group (26.70%). Timely identification of genotypic variants responsible for the development of PE seems relevant for the formation of risk groups and will allow timely prevention of possible complications.

Key words. Preeclampsia, multi-organ disorders, prevention, gene polymorphism.

Сведения об авторах

Джоджуа Татьяна Валентиновна - д.мед.н., профессор, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО, 0714057473, jojua18@mail.ru

Костенко Владимир Сергеевич – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, ИТ, МНС ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», donkvs@gmail.ru

УДК: 616-005.1-08:616.831-001

**Ермилов Г.И., Городник Г.А., Билошапка В.А., Ермилова М.В.
ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ
С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация: Тяжелая изолированная ЧМТ вносит в систему гемостаза грубые изменения, которые способствуют развитию внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразованию. Тяжелая черепно-мозговая травма, как правило, сопровождается синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, существенно влияющим на прогноз заболевания из-за развития тромбозов и (или) геморрагий. Наиболее тяжелыми геморрагическими осложнениями у данной категории больных являются поздние интракраниальные гематомы. Синдром ДВС, развивающийся после ТЧМТ, значительно отягощает течение заболевания, увеличивает процент осложнений и летальных исходов. ДВС крови, снижает перфузию мозга и региональный объем кровотока, способствует поражению легких, гипоксии, развитию ацидоза и вносит значительный вклад в развитие вторичных повреждений головного мозга.

Ключевые слова: Тяжелая черепно-мозговая травма, система гемостаза, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

По данным ВОЗ, травматизм занимает третье место в ряду причин общей смертности населения, а в группе лиц моложе 45 лет – первое [1,2,3]. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является ведущей причиной летальности травматических больных [3,4]. Тяжесть клинического течения и высокий уровень летальности больных с ЧМТ во многом обусловлены не только развитием внутри- и внечерепных осложнений, но и вовлечением в патологический процесс практически всех органов жизнеобеспечения. Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), как правило, сопровождается синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, существенно влияющим на прогноз заболевания из-за развития тромбозов и (или) геморрагий. Наиболее тяжелыми геморрагическими осложнениями у данной категории больных являются поздние интракраниальные гематомы. Синдром ДВС, развивающийся после ТЧМТ, значительно отягощает течение заболевания, увеличивает процент осложнений и летальных исходов. ДВС крови, снижает перфузию мозга и региональный объем кровотока, способствует поражению легких, гипоксии, развитию ацидоза и вносит значительный вклад в развитие вторичных повреждений головного мозга [5,6].

Проводимые исследования системы гемостаза у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) показали высокую частоту развития нарушений в этой системе: гипо-, нормо-, гиперкоагуляцию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови [7].

Степень клинически выраженных проявлений ДВС-синдрома во многом определяется глубиной дисбаланса между свертыванием и противосвертыванием. При ДВС-синдроме возможна как избыточная активация системы плазмина, так и ее

ингибирование [8]. Для проведения коррегирующей терапии имеет существенное значение в выделении клинико-патогенетических вариантов течения ДВС, имеющих значительные клинические и патогенетические особенности. Однако этому вопросу уделяется недостаточно внимания, хотя ДВС-синдром у больных с ТЧМТ может быть разным по форме и течению [7]. Патологические механизмы коагулопатии при ЧМТ изучены не до конца и могут характеризоваться сочетанием гипо- и гиперкоагуляции [9].

Следовательно, изменения в системе гемостаза имеют существенное значение в патогенезе ЧМТ и требуют дальнейшего изучения.

Цель этого исследования – определение наиболее информативных изменений в системе гемостаза и использование их для прогнозирования исходов у пациентов с ТЧМТ.

Материалы и методы. Обследовано 82 пострадавших с изолированной ТЧМТ, в возрасте от 18 до 58 лет, которые находились на лечении в отделении нейрореанимации Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) города Донецка. 79 пострадавших оперированы по поводу сдавления головного мозга внутричерепными гематомами в сочетании с ушибом головного мозга. Консервативное лечение проводилось у 13 больных с ушибом головного мозга тяжелой степени. Комплекс лечения включал экстракраниальные мероприятия, направленные на искусственную поддержку функции жизненно важных органов и систем организма, и интракраниальные, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, функции гематоэнцефалического барьера, метаболизма и ликвороциркуляции, на предупреждение и лечение отека-набухания мозга, внутричерепной гипертензии, нейромедиаторных и других нарушений. Антикоагулянтную терапию не проводили.

Все пострадавшие поступали в крайне тяжелом состоянии, уровень сознания по шкале ком Глазго 4-8 баллов. Контрольную группу составили 24 практически здоровых донора. Исследование системы гемостаза проводилось на базе клинико-биохимической лаборатории ДОКТМО в 1-е, 2-3-е, 5-6-е, 10-е и 15-е сутки от момента травмы и включало 15 гемостазиологических параметров, характеризующих состояние: 1) прокоагулянтного звена: активированное время рекальцификации (ABP), протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), количество фибриногена по Рудбергу [10]; 2) сосудисто-тромбоцитарного звена: количество тромбоцитов, агрегация с УИА и степень агрегации тромбоцитов, длительность кровотечения по Дьюку [10]; 3) антикоагулянтного звена: активность антитромбина III (АТ III) [1] и 4) фибринолитического звена: количество плазминогена, фибринолиз XIIa – зависимый и индуцированный, антиплазминовая активность, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) [10]. Для определения уровня изменений в системе гемостаза проводили расчет интегрального показателя степени выраженности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Для определения величины этого показателя использовались результаты следующих методов исследования: определение количества тромбоцитов, РФМК, величины ПТИ, уровня АТ III и плазминогена. Степень выраженности ДВС-синдрома рассчитывали как среднее арифметическое алгебраической суммы отклонений в процентах от контрольного уровня перечисленных выше показателей системы гемостаза [11]. Полученные данные были разделены на две группы, в зависимости от исхода ТЧМТ

(первая группа – 24 выживших пациента и вторая – 58 умерших) и обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В первые сутки исследования прокагулянтного звена у пациентов обеих групп выявлена значительная гиперкоагуляция, без статистической разницы между группами. Данные гемостазиограмм, проведенных на 2-3-е сутки, выявили разнонаправленные сдвиги по базисным тестам: в I группе сохранялся гиперкоагуляционный сдвиг по тестам АВР и АЧТВ, без четкой разницы с контролем по тестам ПТИ, МНО и ТВ, а во II группе определялась нормокоагуляция. Изменения гемостазиограмм на 5-6-е сутки характеризовались выраженной гипокоагуляцией в обеих группах пациентов, но степень её выраженности превалировала во II группе. В I группе гипокоагуляция сохранялась до 10-х суток, а к 15-м суткам достоверно выявлялась лишь по АЧТВ, а во II группе гипокоагуляция прогрессировала. Во все периоды исследования у пациентов обеих групп определялись РФМК, что свидетельствует о продолжении процесса свертывания, несмотря на регистрируемую гипокоагуляцию. Выраженную длительную гипокоагуляцию можно объяснить дефицитом факторов внешнего и внутреннего каскада свертывания, накоплением продуктов паракоагуляции, которые блокируют все три фазы ферментативной коагуляции.

Выявленные межгрупповые различия по проведенным тестам, позволили сделать вывод о наличии более короткого периода гиперкоагуляции у пострадавших с летальным исходом.

Анализ результатов изменений сосудисто-тромбоцитарного звена позволил выявить снижение количества тромбоцитов и наличие их вторичной дисфункции. Во II группе исследования уже со 2-3-х суток наблюдалась тромбоцитопения, с критическим снижением уровня тромбоцитов к 10-м суткам. В I группе максимальное снижение количества тромбоцитов наблюдалось на 5-6-е сутки, с последующим их увеличением. Оценка дисфункции тромбоцитов показала прогрессивное снижение времени и степени агрегации во II группе, которые к 10-м суткам достигли критических значений, а в I группе эти показатели снижались на 2-3 сутки, но в дальнейшем (10-15 сутки) отмечалась четкая тенденция к их нормализации.

Выявленные тромбоцитопения и тромбоцитопатия, сопровождающие ТЧМТ, способствуют развитию геморрагий и тромботических расстройств микроциркуляции, усугубляющих течение основного заболевания.

Исследование физиологического антикоагулянта АТ III в 1-е сутки показало его увеличение в обеих группах, что свидетельствует о достаточно адекватном ответе антикоагулянтного звена на возникшую гиперкоагуляцию. На 2-3-е сутки АТ III был снижен, а 5-6-е сутки были наиболее напряженными, так как уровень АТ III был ниже 60% в обеих группах, что является лабораторным признаком ДВС крови. К 10-м суткам во II группе АТ III был ниже нормы на 64%, на фоне четкой тенденции к увеличению его в I группе. Это характеризует степень декомпенсации резерва физиологических антикоагулянтов на 5-6-е сутки посттравматического периода и предрасполагает к развитию тромбогеморрагических осложнений.

Изучение изменений фибринолитического звена позволило констатировать его активизацию в первые сутки, с максимальным увеличением на 5-6-е сутки (как системы фибринолиза, так и уровня антиплазминов), с последующим снижением этой активности к 10-м суткам и нормализацией уровня плазминогена к 15-м суткам в I

группе. Во II группе отмечена начальная активация фибринолиза с последующим прогрессирующим истощением плазминогена и ростом антиплазминовой активности.

В первые сутки исследований у больных, перенесших тяжелую ЧМТ, были выявлены изменения в системе гемостаза, характерные для ДВС-синдрома, определена степень его выраженности. Низкие значения интегрального показателя ДВС-синдрома, независимо от исхода заболевания, отображали значительный уровень активации всех звеньев системы гемостаза и степень их напряжения в первые часы получения ТЧМТ. В последующем, у умерших пациентов с тяжелой ЧМТ отмечался неблагоприятный интегративный симптомокомплекс, отображающий показатель степени выраженности ДВС-синдрома, статистически отличающийся и превышающий как данные контроля, так и данные группы выживших. В связи с этим, был сделан вывод о превалирующих нарушениях в системе гемостаза при тяжелой ЧМТ как предиктора смерти пациента так и фактора, обуславливающего отсутствие стабилизационных ресурсов организма пострадавших.

Определение интегрального показателя степени выраженности ДВС-синдрома в дальнейшем, определило его динамическую прогностическую значимость, а именно: для выживших больных величина этого показателя была 709,4 %, для умерших – 880,2%. Снижение интенсивности ДВС-синдрома свидетельствовало об эффективности проводимой терапии и являлось благоприятным диагностическим моментом.

Исходя из полученных данных комплексного исследования различных звеньев системы гемостаза, был сделан вывод о превалировании гемостазиологических расстройств в танатогенезе ТЧМТ. Следовательно, профилактика и лечение расстройств системы гемостаза у пациентов с ТЧМТ должны являться одним из принципиальных направлений интенсивной терапии. Однако, зачастую уделяется недостаточное внимание данной проблеме, отдается предпочтение нейропротекторной терапии, хотя исходя из комплекса патофизиологических изменений и концепции экстра- и интрацеребрального воздействия, трудно представить адекватное нейротропное воздействие без коррекции нарушений системы гемостаза и ДВС-синдрома.

Выводы.

1. У пострадавших с летальным исходом – более короткий период гиперкоагуляции.
2. Уровень тромбоцитопении и степень тромбоцитопатии имеют четкую прогностическую значимость.
3. Выявлена четкая зависимость между потенциалами физиологических антикоагулянтов, ферментативной коагуляции, фибринолиза и выживаемостью пострадавших.
4. Величина интегрального показателя степени выраженности ДВС-синдрома имеет прогностическую значимость для исхода заболевания.

Литература.

1. Ахунбейли, А.А. Нарушения системы гемостаза при черепно-мозговой травме и возможности их коррекции / А.А. Ахунбейли, А.А. Фатуллаева // Здоровье. – 2009. – №10. – С.10-15.
2. Волкова, А.В. Эфферентная терапия в лечении больных с отдаленными последствиями боевых черепно-мозговых травм / А.В. Волкова / Автореф. дис... кан. мед. н. – Санкт-Петербург. – 2007. – 21 с.
3. Патюков, К.А. Расстройства системы регуляции агрегатного состояния крови у

- больных с травматической болезнью головного мозга / К.А. Патюков / Сборник материалов производственного совещания руководителей и специалистов ВЛЭК медицинских учреждений авиапредприятий Западно-Сибирского региона. – Омск. – 2001. – С.23-26.
4. Дуйсебеков, М.М. Состояние системы гемостаза в раннем периоде черепно-мозговой травмы / М.М. Дуйсебеков / Материалы 19 научно-практической конференции врачей. – Чита. – 2000. – С.134.
 5. Ахунбейли, А.А. Особенности нарушения гемокоагуляции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / А.А. Ахунбейли, В.С. Рагимов, Р.М. Насирли // Здоровье. – 2005. – № 8. – С. 61-3.
 6. Ахунбейли, А.А. Современные аспекты диагностики и коррекции нарушений системы гемостаза при тяжелой черепно-мозговой травме / А.А. Ахунбейли, В.С. Рагимов // Журнал метаболизм. – 2005. – № 2. – С.26-29.
 7. Чурляев, Ю.А. Диагностика и лечение ДВС-синдрома у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Ю.А. Чурляев, В.Г. Лычев, Н.Н. Епифанцева и др. // Анест. и реаниматол. – 1995. – №4. – С.29-32.
 8. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного свертывания крови / В.Г. Лычев / – М., 1993. – С.112-126.
 9. Баранич, А.И. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор) / А.И. Баранич, А.А. Сычев, И.А. Савин и др. // Genral Reanimatology. – 2018. – Т.14, №5. – С.85-95.
 10. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот / Издание 3-е. М.: НЬЮДИАМЕД, 2008. – 292 с.
 11. Черний, В.И. Роль системы регуляции агрегатного состояния крови в патогенезе критических состояний и её влияние на течение постреанимационного периода / В.И. Черний, Г.И. Ермилов // Постгипоксическая энцефалопатия. – К.: «Здоров'я», 1997. С.162-183.

Ermilov G.I., Gorodnik G.A., Biloshapka V.A., Ermilova M.V.
CHANGES IN THE HAEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH
SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

State educational organization of higher professional education "Donetsk
National Medical University named after M. Gorky"

Summary. Severe isolated trauma introduces gross changes in the haemostasis system that contribute to the development of intravascular coagulation and thrombosis. Severe traumatic brain injury is usually accompanied by disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome, which significantly affects the prognosis due to the development of thrombosis and/or haemorrhage. The most severe haemorrhagic complications in this category of patients are late intracranial haematomas. DIC syndrome that develops after a UTI significantly aggravates the course of the disease and increases the rate of complications and deaths. DIC, reduces cerebral perfusion and regional blood flow volume, contributes to lung damage, hypoxia, acidosis and contributes significantly to the development of secondary brain damage.

Key words: Severe traumatic brain injury, haemostasis system, disseminated intravascular coagulation syndrome

Сведения об авторах

Ермилов Геннадий Игоревич – к. мед. н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 0713351310, stanislavermilov@rambler.ru

Городник Георгий Анатольевич – д. мед. н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Билошапка Виталий Алексеевич – к. мед. н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Ермилова Мария Викторовна – ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

УДК: 616.6-053.87-08

**Ермилова М.В., Ермилов Г.И., Билошапка В.А., Ермилов С.Г.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИДОЗАЛАМА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В УРОЛОГИИ**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация: Работа основана на результатах лечения 68 пациентов, находившихся на лечении в отделении урологии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), которым проводились малоинвазивные урологические операции на органах малого таза (трансуретральная резекция простаты и опухолей мочевого пузыря). Возраст пациентов составил от 58 до 80 лет. Всем пациентам проводилась эпидуральная анестезия 0,5% раствором бупивакаина или 0,75% раствором ропивакаина, в дозе, соответствующей возрасту и конституции пациентов. Седация проводилась мидазолом, потенцирование седации осуществлялось внутривенной инфузией пропофола. Уровень седации оценивался по шкале RAMSAY.

Ключевые слова: мидазолам, седация, эпидуральная анестезия, возрастные пациенты

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одной из самых распространенных форм опухолевой патологии. ДГПЖ встречается не менее, чем у 20% мужчин в возрасте 60 лет, регистрируется в 43% у 80-летних пациентов и 90% у 90-летних пациентов [1]. Хирургическое вмешательство является единственным методом лечения ДГПЖ при неэффективности медикаментозной терапии, выраженной инфравезикальной обструкции, сопровождающейся хронической или рецидивирующей задержкой мочеиспускания; наличии осложнений (хроническая почечная недостаточность, конкременты мочевого пузыря, интермиттирующая макрогематурия и др.) [2].

Эпидуральная и субарахноидальная анестезии, а также их комбинация, рассматривается как метод выбора у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при операциях на органах малого таза [3]. Преимущественное использование регионарных блокад в этой возрастной группе обеспечивает повышение качества обезболивания [4]. Известно, что страх и тревога в пред- и интраоперационном периодах, повышают риск развития когнитивных нарушений у возрастных пациентов [5]. Седация на фоне регионарного блока снижает, а в некоторых случаях исключает компенсацию, что проявляется резким снижением артериального давления, гиподинамией кровообращения, это требует дополнительной инфузионной нагрузки или применения вазоконстрикторов [6]. В настоящее время для премедикации, седации и её поддержания при операциях, проводимых в условиях регионарной анестезии, широко применяется мидазолам [7]. С возрастом, клиренс мидозалама, из-за снижения функции печени, уменьшается на 30%. Пациенты пожилого возраста более чувствительны к данному препарату, его метаболит (гидроксимидазолам) выводится почками и может накапливаться при снижении их функции. Действие мидозалама у гериатрических пациентов длится гораздо дольше и потенциально может способствовать развитию послеоперационной когнитивной

дисфункции [8]. Пожилым пациентам, по сравнению с молодыми, требуется снижение индукционной дозы пропофола на 20%, им необходимо более длительное время достижения достаточной глубины анестезии, а также у них замедляется пробуждение, и, при одинаковой концентрации пропофола в плазме крови, отмечается значительно выраженное снижение артериального давления [9]. С возрастом изменяются фармакодинамика и фармакокинетика, поэтому для достижения клинического эффекта у пожилых пациентов, обычно необходимы меньшие дозы лекарственных средств, по сравнению с молодыми. Продолжительность действия препаратов у пожилых удлиняется, вследствие чего доза должна титроваться, с соблюдением принципа «начать с низких – идти медленно» [10].

Поэтому, поиск новых схем интраоперационной седации у пациентов геронтологической группы в урологии является актуальным.

Цель. Оптимизировать проведение седации мидазоламом пациентам пожилого и старческого возраста, которые оперируются с использованием эпидуральной анестезии.

Материал и методы. Седация мидазоламом проводилась у 68 пациентов, находившихся на лечении в отделении урологии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО), которым проводились малоинвазивные урологические операции на органах малого таза (трансуретральная резекция простаты и опухолей мочевого пузыря). Возраст пациентов составил от 58 до 80 лет. Длительность операций – от 20 до 80 минут, в зависимости от объема оперативного лечения. В зависимости от возраста, пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 28 пациентов в возрасте 58-65 лет, во вторую – 30 пациентов в возрасте 65-75 лет и в третью были включены 10 пациентов – 75-80 лет. Всем пациентам проводилась эпидуральная анестезия, с использованием игл и наборов (B.Braun, Германия), пункцией эпидурального пространства на уровне L_{II}-L_{III} и L_{III}-L_{IV} с последующим введением 0,5% раствора бупивакаина или 0,75% раствора ропивакаина, в дозе, соответствующей возрасту и конституции пациента. Седацию в течение операции осуществляли болюсным внутривенным введением раствора мидазолама, в дозе соответствующей не только массе пациента, но и его возрасту. Потенцирование седации проводилось внутривенной инфузией 1% раствора пропофола в дозе 0,02-0,05 мг/кг/час. В течение операции проводили мониторинг ЭГК с подсчетом частоты сердечных сокращений, анализом ритма и ST-сегментов, АД (неинвазивным методом), SpO₂, плетизмограммы и частоты дыхания. При необходимости (снижении SpO₂ ниже 94%) проводилась инсуфляция увлажненного кислорода через маску. Уровень седации оценивался по шкале RAMSAY. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы MedStat.

Результаты и их обсуждение. Исходно, пациентам всех возрастных групп интраоперационная медикаментозная седация проводилась внутривенной инфузией мидазолама в дозе 0,05-0,1 мг/кг/час. Однако, было отмечено, что у пациентов во второй и в третьей группах седативный эффект доз, предлагаемых производителем (0,05-0,1 мг/кг/час), очень выражен, по шкале RAMSAY (5-6), и сопровождается длительным сном (25-70 минут) с элементами релаксации (западение челюсти), то есть имеется четкая зависимость между степенью выраженности седации и возрастом пациента. Поэтому, в последующем, использование мидазолама во второй и в третьей группах пациентов проводилось с осторожностью и перерасчетом используемых доз препарата с поправкой на возраст 0,03-0,08 мг/кг/час. Проведенная нами интраоперационная седация с использованием только мидазолама показала, что после операции на фоне стабильной гемодинамики и восстановления сознания у пациентов

всех групп исследования, отмечается не только выраженная амнезия и благоприятный эмоциональный фон, но и наличие сонливости, что требует от анестезиолога динамического наблюдения пациента в послеоперационном периоде. Снижение дозы мидозалама до 0,03-0,06 мг/кг/час во второй группе пациентов, глубина седации по шкале RAMSAY (3-4), способствовало развитию эмоционального комфорта, но иногда возникающая эйфория создавала дискомфорт для работы урологов, из-за речевого и двигательного возбуждения пациентов. Поскольку для эпидуральной анестезии использовался 0,5% раствор бупивакаина или 0,75% раствор ропивакаина, который на фоне обеспечения достаточно длительного болевого блока имеет низкую степень моторного блока, то с целью потенцирования седативного эффекта мидозалама (0,03–0,06 мг/кг/час) мы включали в программу седации инфузию пропофола в дозе 0,02-0,05 мг/кг/час. Доза пропофола подбиралась нами клинически. При введении пропофола, его доза удерживалась на выбранном уровне до конца операции. Проведенное исследование показало, что у 9 (33%) пациентов второй группы использование инфузии пропофола (0,02-0,05 мг/кг/час) создает благоприятные условия для быстрого пробуждения после операции, а применение мидозалама (0,03–0,06 мг/кг/час) – благоприятный эмоциональный фон и стабильные показатели гемодинамики, на фоне эпидуральной анестезии. У 21 (67%) пациента второй группы при повышении дозы мидозалама до 0,04–0,08 мг/кг/час не требовало дополнительного введения пропофола. У всех 10 (100%) пациентов третьей группы достаточный уровень седации, по шкале RAMSAY (3-4), был обеспечен внутривенной инфузией мидозалама в дозе 0,03-0,05 мг/кг/час без дополнительного введения пропофола. Проведенные исследования показали, что у пациентов пожилого и старческого возраста использование для интраоперационной седации мидозалама, на фоне эпидуральной анестезии, при проведении малоинвазивных урологических операций на органах малого таза, является наиболее предпочтительней, поскольку препарат не оказывает отрицательного действия на показатели гемодинамики (АД и ЧСС) и дыхания.

Выводы.

1. Мидозолам является препаратом выбора для проведения интраоперационной седации у пациентов пожилого и старческого возраста при проведении эпидуральной анестезии, так как не оказывает влияния на показатели системной гемодинамики.
2. Расчет используемой дозы мидозалама должен проводиться не только с учетом массы пациента, но и его возраста, чем старше пациент – тем меньше доза препарата.
3. Комплексное использование инфузии низких доз мидозалама и пропофола обеспечивает достаточный уровень седации и быстрое пробуждение пациентов.

Литература.

1. Урология. Российские клинические рекомендации под ред. Аляева Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкаря Д.Ю. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 544 с.
2. Шайдуллин, Р.М. Клинико-экономическое обоснование преимуществ аденомэктомии в лечении аденомы предстательной железы / Р.М. Шайдуллин, Р.Н.Ситдыков, А.Ю. Зубков, М.Э. Ситдыкова // Практическая медицина. – 2013. – №4(73). – С.126-129.
3. Дж. Эдвард Морган-мл. Клиническая анестезиология. / Дж. Эдвард Морган-мл., Михаил Мэрил С. / Книга вторая / перевод с англ. Под ред. Академика РАМН А.А. Бунатяна. – М.: Бином, 2004. – С. 323-336.
4. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение гериатрических пациентов, проект

- клинических рекомендаций ФАР / И.Б. Заболотских, Е.С. Горобец, Е.В. Григорьев // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова – 2018. – №1. – С.60-74.
5. Забашный, С.И. Особенности регионарного обезболивания при операциях в онкологической урологии / С.И. Забашный, О.С. Гармиш, С.А. Правосудович, В.В. Бирюков // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – №2(д), 2004. – С. 153-154.
 6. Акименко, Т.И. Эмоционально-психические и когнитивные расстройства в практике анестезиолога-реаниматолога / Т.И. Акименко // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т.3, №4. – С.19-26.
 7. Эпштейн, С.Л. Эффективность и безопасность Фульседа, как средства премедикации и интраоперационной седации / С.Л. Эпштейн, И.А. Шабловская // Вестник интенсивной терапии. – №3, 2005. – С. 12-18.
 8. Schofield, P. The assessment and management of perioperative pain in older people / P. Schofield // Anesthesia. – 2014. – Vol.69, №1. – P.54-60.
 9. Barr, J. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit / J. Barr, G.L. Fraser, K. Puntillo et al. // Crit. Care Med. – 2013. – Vol.41. – P.263-306.
 10. Schultz, A. Age-related effects in the EEG during propofol anesthesia / A. Schultz, U. Grouven, I. Zander et al. // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2004. – Vol.48. – P.27-34.

Ermilova M.V., Biloshapka V.A., Ermilov G.I.

USE OF MIDOZALAM IN ELDERLY AND SENIOR PATIENTS IN UROLOGY

State educational organization of higher professional education "Donetsk National Medical University named after M. Gorky"

Summary. *The work is based on the results of treatment of 68 patients treated at the urology department of Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association (DOCTMO), who underwent minimally invasive urological operations on the pelvic organs (transurethral resection of the prostate and bladder tumours). The age of the patients ranged from 58 to 80 years. All patients underwent epidural anesthesia, 0.5% bupivacaine solution or 0.75% ropivacaine solution, in the dose appropriate to the patient's age and constitution. Sedation was performed with midazolam, potentiated by intravenous infusion of propofol. The level of sedation was assessed using the RAMSAY scale.*

Keywords: *midazolam, sedation, epidural anaesthesia, age patients*

Сведения об авторах

Ермилова Мария Викторовна – ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Билошапка Виталий Алексеевич – к. мед. н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Ермилов Геннадий Игоревич – к. мед. н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 0713351310, stanislavermilov@rambler.ru

УДК:616.89-008.45/46-089.168.1-053.87

**Ермилова М.В., Городник Г.А., Билошапка В.А., Ермилов Г.И.
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
У ВОЗРАСТНЫХ ПАЦИЕНТОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького»,
г. Донецк**

Аннотация. Улучшение условий жизни, объема и качества оказываемой медицинской помощи привело к росту количества хирургических вмешательств, выполняемых у больных в возрасте старше 60 лет. Большое значение придается роли когнитивного статуса пожилых пациентов и послеоперационной когнитивной дисфункции, которая в значительной степени ухудшает исход заболевания. Процесс выявления и снижения риска когнитивных нарушений следует начинать до операции. Для снижения риска развития послеоперационных когнитивных расстройств, действия анестезиолога должны быть направлены на сохранение и повышение функциональных резервов пожилых пациентов.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, пожилые пациенты

К когнитивным нарушениям в пожилом и старческом возрасте во всем мире относятся как к серьезной социальной проблеме. Недаром, изучение детальных механизмов их возникновения и разработка на этой основе подходов к профилактике и лечению включены в план перспективных проблемных исследований Российской академии наук на 2020–2025 гг. [1].

По определению L.S. Rasmussen, термин «послеоперационная когнитивная дисфункция» (ПОКД) объединяет когнитивные нарушения, которые развиваются в раннем и сохраняются в позднем послеоперационном периодах, клинически проявляются в виде нарушений памяти и других высших корковых функций (мышления, восприятия, речи и др.) и подтверждаются результатами нейропсихологического тестирования (снижение показателей тестирования в послеоперационном периоде не менее чем на 20 % по сравнению с предоперационным уровнем) [2,3,4,5].

Обычно, ПОКД является краткосрочным (длительностью от нескольких дней до нескольких недель) снижением когнитивных функций (особенно памяти и исполнительных функций). В отдельных случаях, ПОКД сохраняется в течение нескольких месяцев после тяжелой операции [3], чаще у пациентов пожилого возраста и лиц с ранее существующими когнитивными нарушениями [2, 4].

ПОКД относится к послеоперационным осложнениям, которые ограничивают восстановление и прогнозы на будущее – пациенты имеют повышенный риск смерти в течение первого года после операции [2,6,7,8,9]. Если первые сообщения о ПОКД касались, в основном, кардиальных операций, то в последнее десятилетие спектр патологий значительно расширился [10,11,12,13,14].

За последние 10-15 лет интерес к данной патологии вырос, в связи с ростом доли пожилых пациентов, у которых успешно были выполнены малые или большие хирургические вмешательства [15]. Необходимость в хирургическом лечении у пациентов пожилого возраста возникает в четыре раза чаще, чем в среднем по

популяции. В связи с тенденцией к увеличению продолжительности жизни, становится все больше пожилых пациентов, нуждающихся в оперативном лечении, что требует увеличения хирургической и анестезиологической помощи. Большое значение в настоящее время придается роли когнитивного статуса пожилых пациентов и послеоперационной когнитивной дисфункции, которая в значительной степени ухудшает исход заболевания [16].

В настоящее время, улучшение условий жизни, объема и качества оказываемой медицинской помощи привело к росту количества хирургических вмешательств, выполняемых у больных в возрасте старше 60 лет. В общетерапевтической и неврологической практике у 10-40% пожилых людей отмечаются те или иные изменения когнитивных функций. Снижение памяти, обусловленное возрастом, наблюдается почти у 40% лиц старше 65 лет. Недостаточность когнитивных функций проявляется нарушением памяти, речи, счета, пространственно-временной ориентации, снижением способности к абстрактному мышлению, признаками замедления мышления. Причем, у 1-3% из них подобные нарушения прогрессируют в течение года до степени деменции, а в период от 1 до 5 лет такое прогрессирование отмечается у 12-42% [17,18]. В этой возрастной категории развитие когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде составляет, по данным разных авторов, от 18 до 60% [19,20]. Стойкая ПОКД в виде вербальных, зрительно-пространственных и семантических нарушений в сочетании с депрессивной симптоматикой и снижением качества повседневной жизни регистрируется у пожилых людей (старше 60-70 лет) в 56 % случаев в течение, как минимум, первых трех месяцев после перенесенной операции [21] и сохраняется у 4-6 % пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) в течение 6 месяцев послеоперационного периода [22].

Геронтологические больные имеют различные возрастные изменения и ограниченные функциональные резервы практически всех органов и систем организма, что значительно повышает риск развития ишемических и гипоксических повреждений в жизненно важных органах и системах, и прежде всего в ЦНС. Наряду с физиологическими изменениями, следует учитывать и заболевания, тесно связанные с возрастом (атеросклероз, гипертоническая и ишемическая болезни сердца, цереброваскулярная недостаточность), которые значительно усугубляют психоневрологические расстройства, особенно при операционной травме, кровопотере и других стрессовых ситуациях [23]. Исследование 8 503 близнецов среднего и пожилого возраста показало, что дооперационное когнитивное состояние и основные заболевания были более важными факторами для когнитивного функционирования в последующем, чем хирургическое вмешательство и анестезия [24]. У пациентов пожилого возраста когнитивные функции часто ухудшаются после операции и анестезии, и проявляются в виде делирия и послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [25,26], эти нарушения увеличивают риск инвалидизации и смертности [25,27]. Данный факт не может не вызывать озабоченности, поскольку за этим скрывается ухудшение качества жизни людей, численность которых, как было показано выше, может быть довольно высокой [1].

Под когнитивными функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [17,28,29]. Снижение когнитивных функций проявляется нарушением памяти, внимания, речи, счета, пространственно-временной ориентации, способности к абстрактному мышлению, признаками замедления мышления. По-прежнему остается

вопрос развития когнитивных нарушений, как последствия вида анестезии и оперативного вмешательства [30,31].

Механизмы, ответственные за развитие ПОКД, полностью еще не раскрыты. В настоящее время ПОКД рассматривается как многофакторное осложнение [32].

Возможными причинами данного осложнения могут являться микроэмболы, цереброваскулярные заболевания, выделение воспалительных медиаторов и нейродегенеративные процессы [31]. Пациенты пожилого возраста находятся в группе риска данного осложнения, при этом вероятность его развития увеличивают следующие факторы: исходная когнитивная дисфункция, мужской пол, алкоголизм, применение общей анестезии (особенно длительной и неоднократной) [16].

Возможные механизмы развития ПОКД представлены тремя вариантами, которые следует рассматривать не в противопоставлении друг другу, а в дополнении: нейротоксичность используемых средств; нарушение механизма передачи нервных импульсов; нейровоспаление. Существенную роль отводят, так называемому, когнитивному резерву, то есть исходному состоянию нейронных полей. При его снижении вследствие тех или иных заболеваний, риск развития когнитивных нарушений резко возрастает [33,34,35,36,37].

Нейротоксичность. У пожилых людей анестезия способствует гиперфосфорилированию тау-белка, образующего нейрофибрилярные клубки, обнаруживаемые в мозге при болезни Альцгеймера. Причем, это может быть свойственно как ингаляционным, так и неингаляционным анестетикам [38].

Нарушение механизма передачи нервных импульсов: наиболее часто речь идет о дефиците ацетилхолина и/или мелатонина; избытке дофамина, норадреналина и/или глутамата; роли серотонина, гистамина и/или γ -аминомасляной кислоты [39]. Препараты, влияющие на холинергическую передачу в центральной нервной системе, также могут спровоцировать ПОКД. Речь, прежде всего, идет об антихолинергических (атропин и скополамин) и антипаркинсонических агентах (бензтропин и леводопа) [40,41]. Известно, что к 80 годам плотность нейронов сама по себе снижается примерно на 30% [41].

Формируется представление, что медиаторы воспаления играют определенную роль и в патогенезе когнитивной дисфункции [34,42]. Выдвинута гипотеза, что в ответ на операцию развивается системный воспалительный ответ, в том числе реализующийся в послеоперационном нейровоспалении, приводящем к синаптическим нарушениям, нейрональной дисфункции, к ограничению дифференцировки нейронов, нарушению нейрогенеза, к стимуляции апоптоза нейронов и их смерти, в том числе в гиппокампе. Воспалительному ответу, помимо цитокинов, способствует высвобождение оксида азота из активированной микроглии и астроцитов, что также приводит к апоптозу нейронов. Недавние исследования выявили, что внечерепные операции вызывают снижение концентрации ацетилхолина в головном мозге, вызывая тем самым сложный нейровоспалительный ответ [43,44] и последующую дегенерацию холинергических нейронов. Считается, что снижение нейрогенеза гиппокампа может, по крайней мере частично, способствовать когнитивным нарушениям, что потенциально указывает на связь между нейровоспалением и ПОКД [45].

Кроме нейротоксического действия общих анестетиков, в этиологии ПОКД выделяют и другие факторы:

- остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их деградации, активных в отношении ЦНС;

- действие пролонгированных седативных средств; неадекватная послеоперационная аналгезия [46,47,48];
- уровень достигаемой во время операции антиноцицептивной защиты мозговых структур, несостоятельность которой приводит к перевозбуждению и истощению энергетического баланса коры больших полушарий и подкорковых образований, связанных с уровнем сознания [49,50];
- повреждающее действие гипоксии, как общей (гипоксемия, острая анемия, гипоперфузия), так и локальной (изменение перфузии мозга, внутричерепного давления) [46,51].

Способствует развитию ПОКД и нарушение циркадного цикла, наступающего после хирургического лечения и связанного с неблагоприятной больничной средой (больничная обстановка, инвазивные процедуры, шум мониторов в ночное время и др.) [32].

Для оценки когнитивных функций используются многочисленные нейропсихологические методы исследования, представляющие собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач и др. [52]. Среди них наиболее часто применяют: Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций, которая позволяет определить память, внимание, исполнительные навыки, речь, ориентацию в пространстве, другие более сложные интеллектуальные функции; шкалу MMSE (Mini Mental State Examination) – скрининг-тест на деменцию, отличающийся высокой достоверностью и надежностью [53]; прогрессивные матрицы Равена, как интегральный показатель, позволяющий оценить логичность мышления, провести качественную оценку типа ошибок, допущенных больными при выполнении тестовых заданий; тест Бурдона (корректирующая проба) для определения умственной работоспособности и степени концентрации, объема и стойкости внимания; тест Лурье (заучивание 10 слов), что позволяет проследить процессы запоминания, сохранения и воспроизведения информации; тест «исключение лишнего» для оценки способности к обобщению и абстрагированию, умению выделять существенные признаки, что позволяет оценить способности к аналитико-синтетической мыслительной деятельности [32].

В целях уточнения этиологии ПОКД, ряд авторов рекомендует проводить лабораторные исследования показателей кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного баланса, газов крови, гемоглобина, глюкозы, осмолярность сыворотки крови, содержание в ней креатинина и мочевины.

Доказательства того, что тип общей анестезии влияет на степень ПОКД после операции, потенциально наводят на мысль об этиологической роли анестетиков, хотя характер и степень этого влияния еще не ясны [54]. Было обнаружено, что у пожилых пациентов, перенесших обширные операции, отмечается более высокая частота ПОКД после ингаляционной анестезии севофлураном по сравнению с теми, кто получал пропофол внутривенно [55]. Хотя недавний Кохрейновский обзор не выявил значимых отличий этих методов по влиянию на ПОКД у пожилых пациентов [56]. Важно, что отличия в группах коррелировали с повышенными уровнями циркулирующего S100 β и провоспалительных цитокинов, TNF α и IL-6, что контролировалось путем дополнительного противовоспалительного лечения метилпреднизолоном [57]. Также, имеются данные, что с возрастом центральная нервная система становится почти в два раза более чувствительна к опиоидам, что повышает риск побочных эффектов препарата у пожилых пациентов [58].

В гериатрической практике все большее предпочтение отдается эпидуральной анестезии, как для интраоперационного, так и послеоперационного обезболивания. Среди главных достоинств этого метода для пациентов пожилого и старческого возраста особенно важны: возможность ранней активизации пациентов, минимизация депрессивного воздействия анестетиков и наркотических анальгетиков, создание оптимальных условий для центральной и тканевой гемодинамики (снижение гипертензии малого круга кровообращения, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления) [59].

Недавняя работа X. Zhang et al., посвященная сравнению влияния спинальной и общей анестезии на ПОКД у пожилых пациентов после ортопедических операций, выявила преимущество спинальной анестезии [60]. Исследование, сравнивающее эпидуральную и общую анестезию у пожилых пациентов, перенесших операцию по замене тазобедренного сустава, продемонстрировало более высокий риск ПОКД у пациентов, получающих общую анестезию, что было связано с повышением уровня циркулирующих амилоидогенных белков [61].

Таким образом, сегодня нет единого мнения касательно воздействия методов анестезии на ПОКД и различия эффектов общей и нейроаксиальной анестезий, но принимая во внимание современную концепцию механизмов развития ПОКД, преимущества нейроаксиальных блокад являются очевидным, поэтому необходимо дальнейшее изучение вопроса с целью определения оптимальной стратегии снижения частоты ПОКД [62].

Процесс выявления и снижения риска когнитивных нарушений следует начинать до операции. У пациентов старшего возраста с когнитивными нарушениями или сердечно-сосудистыми расстройствами, а также с наличием нескольких сопутствующих заболеваний, прогнозируется высокий риск развития ПОКД [16].

Для снижения риска развития послеоперационных когнитивных расстройств, действия анестезиолога должны быть направлены на сохранение и повышение функциональных резервов пожилых пациентов. Это мультимодальный процесс, который включает в себя адекватную инфузионную терапию и обезболивание, предупреждение ишемии, оптимизацию терморегуляции, выбор наиболее подходящей методики и техники анестезии, планирование оптимальной тактики ведения послеоперационного периода.

Литература.

1. Полушин, Ю.С. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее / Ю.С. Полушин, А.Ю. Полушин, Г.Ю. Юкина, М.В. Кожемякина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т.16, №1. – С.19-28.
2. Abildstrom, H. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / H. Abildstrom, L.S. Rasmussen, P. Rentow // Acta Anaesthesiol Scand. – 2000. – № 44(10). – P.1246-1251.
3. Rasmussen, L.S. The assessment of postoperative cognitive function / L.S. Rasmussen, K. Larsen, P.Houx // Acta Anaesth Scand. – 2001. – №45. – P.275- 289.
4. Pan, L.F. Effects of different methods of anesthesia and analgesia on early postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery in the elderly / L.F. Pan, D.X. Wang, J. Li // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2006. – № 38(5). – P. 510-514.

5. Bryson, G.L. Evidencebased clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction / G.L. Bryson, A. Wyand // *Can J. Anaesth.* – 2006. – № 53(7). – P. 669-677.
6. Jildenstal, P.K Perioperative management in order to minimise postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web based survey / P.K. Jildenstal, N. Rawal, J.L. Hallén // *Ann Med Surg (Lond).* – 2014. – № 3. – P. 100-107.
7. Tang, N. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment / N. Tang, C. Ou, Y. Liu // *J. Int Med Res.* – 2014. – № 42(6). – P. 1252-1261.
8. Xu, T. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population / T. Xu, L. Bo, J. Wang // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – № 8. – P. 204.
9. Wang, Y. Epigenetics as a new therapeutic target for postoperative cognitive dysfunction / Y. Wang, Z. Chen., Y. Zhao // *Med Hypotheses.* – 2013. – № 80(3). – P. 249-251.
10. Rasmussen, L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention / L.S. Rasmussen // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2006. – № 20(2). – P.315-330.
11. Hudson, A.E. Are anaesthetics toxic to the brain? / A.E. Hudson, H.C.Jr. Hemmings // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – № 107(1). – P. 30-37.
12. Zhang, Q. Serum proteomics of early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients / Q. Zhang, S.Z. Li, C.S. Feng // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2012. – № 125(14). – P. 2455-2461.
13. An, L.N. Surgical trauma induces iron accumulation and oxidative stress in a rodent model of postoperative cognitive dysfunction / L.N. An, Y. Yue, W.Z. Guo // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2013. – № 151(2). – P. 277-283.
14. Zhang, J. The choice of general anesthetics may not affect neuroinflammation and impairment of learning and memory after surgery in elderly rats / J. Zhang, H. Tan, W. Jiang, Z. Zuo // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2015. – № 10(1). – P. 179-189.
15. Ramaiah, R. Postoperative cognitive dysfunction in the elderly / R. Ramaiah, A.M. Lam // *Anesthesiol Clin.* – 2009. – № 27(3). – P. 485-496.
16. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение гериатрических пациентов, проект клинических рекомендаций ФАР / И.Б. Заболотских, Е.С. Горобец, Е.В. Григорьев, // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова* – 2018. – №1. – С.60-74.
17. Яхно, Н.Н. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // *Неврологический журнал.* – 2004. – Т.9, №1. – С.4-8.
18. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом возрасте / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // *Фарматека.* – 2004. – Т.84, № 6. – С.34-40.
19. Сазонова, А. Ноотропные препараты – стремление к разуму / А. Сазонова // *Провизор.* – 2005. – №16. – С. 35-37.
20. Попугаев, К.А. Делирий в нейрореанимации / К.А. Попугаев, И.А. Савин, А.С. Горячев // *В кн.: II Национальный конгресс. "Неотложные состояния в неврологии". – Москва, 2011. – С.185-191.*
21. Ancelin, M.L. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations / M.L. Ancelin, G. De Roquefeuil, K. Ritchie // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* – 2000. – Vol. 48, № 5. – P. 459-472.
22. Williams-Russo, P. Cognitive effects after epidural vs. general anesthesia in older adults: a randomized trial / P. Williams-Russo // *Journal of the American Medical Association.* – 1995. – Vol. 274. – P. 44-50.

23. Соленкова, А.В. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста / А.В. Соленкова, А.А. Бондаренко, А.Ю. Лубнин, Н.А. Дзюбанова // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. №4. – С.13-20.
24. Dokkedal, U. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danishwins / U.Dokkedal, T. G.Hansen, L. S. Rasmussen // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124, № 2. – P.312–321.
25. Krenk, L. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly- what are the differences? / L. Krenk, L. S. Rasmussen // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 77, №7. – P.742-749.
26. Monk, T.G. Predictors of cognitive dysfunction after major non- cardiac surgery / T.G. Monk // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol.108, № 1. – P.18-30.
27. Steinmetz, J. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction / J. Steinmetz // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol.110, №3. – P.548-555.
28. Ouelette, R.G. Understanding postoperative cognitive dysfunction and delirium / R.G. Ouelette, S.M. Ouelette // *ORNurse J.* – 2010. – Vol.7. – P.40-45.
29. Newman, S. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review / S. Newman, J. Stygall, S. Hirani // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol.106. – P.572-590.
30. Price, C.C. Postoperative cognitive disorders / C.C. Price, J.J. Tanner, T.G. Monk // *Neurosci Found. Anesthesiol. Oxford.* – 2011. – Vol.19 – P.255-269.
31. Silbert, B. Cognitive decline in the elderly: is anaesthesia implicated? / B. Silbert, L. Evered, D.A. Scott // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 25, №3. – P.379–393.
32. Новицкая-Усенко, Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога / Л.В. Новицкая-Усенко // *Медицина неотложных состояний*. – 2017. – №4(83). – С.9-15.
33. Cosmo, G.D. Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a frequent complication / G.D. Cosmo, F. Sessa, F. Fiorini // *J. Anesth. Crit. Care.* – 2015. Open Access 2(2): 00048.
34. Vizcaychipi, M.P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature / M.P. Vizcaychipi // *J. Intens. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P.13.
35. Yang, J.J. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: what do we know? / J.J. Yang, Zh. Zuo // *J. Anesth. Perioper. Med.* – 2016. – Vol. 3, № 2 – P.53-56.
36. Alam, A. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment / A. Alam, Z. Hana, Z. Jin // *E. Bio. Medicine.* – 2018. – Vol. 37. – P. 547-556.
37. Detweiler, M.B. Postoperative cognitive dysfunction: what anesthesiologists know that would benefit geriatric specialists / M.B. Detweiler // *J. Geriatr. Med. Gerontol.* – 2018. – Vol. 4, №.1. – P.1-5.
38. Zhou, Z. Anaesthetics-induced neurotoxicity in developing brain: an update on preclinical evidence / Z. Zhou, D. Ma // *Brain Sci.* – 2014. – Vol. 4, №1, – P.136-149.
39. Maldonado, J.R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways / J.R. Maldonado // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 21, №12. – P. 1190-1222.
40. Chew, M.L. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults / M.L. Chew, B.H. Mulsant, B.G. Pollock // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2008. – Vol.56. – P.1333-1341.

41. Szokol, J.W. Postoperative cognitive dysfunction / J.W. Szokol // *Revista Mexicana de Anestesiología*. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 249–253.
42. Lyman, M. Neuroinflammation: the role and consequences / M. Lyman, D.G. Lloyd, X. Ji // *Neurosci. Res.* – 2014. – Vol.79. – P.1-12.
43. Plaschke, K. Surgery-induced changes in rat IL-1beta and acetylcholine metabolism: role of physostigmine / K. Plaschke, A.K. Muller., J. Kopitz // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2014. – Vol. 41, № 9. – P. 663-670.
44. Усенко, Л.В. Дифференцированный подход к профилактике и ранней коррекции нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде в зависимости от их исходного состояния / Л.В. Усенко, А.А. Криштафор, А.Г. Тютюнник // *Медицина неотложных состояний*. — 2016. — № 4(75). — С.237-238.
45. Ekdahl, C.T. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain / C.T. Ekdahl, J.H. Claassen, S/ Bonde // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 11, № 23. – P.13632-13637.
46. Федоров, С.А. Причины ранних расстройств психики больного после плановых операций, выполненных в условиях общей анестезии / С.А. Федоров, Р.В. Большедворов, В.В. Лихванцев // *Вестник интенсивной терапии*. – 2007. – № 4. – С. 70-72.
47. Clegg, A. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review / A. Clegg, J.B. Young // *Age and Ageing*. – 2011. – Vol.40. – P.23-29.
48. Усенко, Л.В. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнения общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейропротекции / Л.В. Усенко, А.А. Криштафор, И.С. Полинчук // *Медицина неотложных состояний*. – 2015. – № 2(65). – С.24-31.
49. Исаев, С.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде / С.В. Исаев, В.В. Лихванцев, В.В. Кичин // *Материалы IX Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. 27-29 сентября 2004 г. Иркутск*. — С. 113-114.
50. Атеф, Дагеш Влияние неадекватной анестезии на состояние высших психических функций в раннем послеоперационном периоде / Дагеш Атеф, Ю.Ю. Кобеляцкий // *Медицина неотложных состояний*. – 2012. – №4(43). – С.103-105.
51. Ибрагимов, Н.Ю. Послеоперационный делирий: критерии и факторы риска / Н.Ю. Ибрагимов, К.М. Лебединский, Б.Е. Микиртумов // *Вестник хирургии*. – 2008. – Т.167, № 4. – С.124-127.
52. Мурашко, Н.К. Алгоритм диагностики и лечения когнитивных нарушений / Н.К. Мурашко, А.В. Паенок, О.П. Шкляева // *Методические рекомендации*.– Киев, 2013.– 16с.
53. Selnes, O.A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery / O.A. Selnes, R.F. Gottesman, M.A. Grega, W.A. Baumgartner, S.L. Zeger, G.M. Mc Khann // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366. – P.250–257.
54. Evered, L. Cognitive decline associated with anesthesia and surgery in the elderly: does this contribute to dementia prevalence? / L. Evered, D.A. Scott, B. Silbert // *Curr Opin Psychiatry*. – 2017. – Vol.30. –P.220–226.
55. Qiao, Yo. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation / Yo. Qiao, H. Feng, T. Zhao, H. Yan, H. Zhang, X. Zhao // *BMC Anesthesiol.* – 2015. – Vol.15 – P.154.

56. Miller, D. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery / D. Miller, S.R. Lewis, M.W. Pritchard // *Cochrane Database Sys. Rev.* – 2018. – Vol.8. – P.87.
57. Biddle, Ch. The neurotoxicity of general anesthetic drugs: emphasis on the extremes of age / Ch. Biddle, V. Ford // *Annu Rev. Nurs. Res.* – 2017. – Vol.35. – P.201–219.
58. Rana, M.V. Pharmacologic considerations of anesthetic agents in geriatric patients / M.V. Rana, L.K. Bonasera, G.J. Bordelon // *Anesthesiology Clin.* – 2017. – Vol.35. – P.259–271.
59. Губайдуллин, Р.Р. Старческая астения: клинические аспекты периоперационного периода и анестезии / Р.Р. Губайдуллин, Е.В. Михайлов, В.В. Кулаков // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Том.17, №2. – С.12-19.
60. Zhang, X. Impacts of general and spinal anaesthesia on short-term cognitive function and mental status in elderly patients undergoing orthopaedic surgery / X. Zhang, Q. Dong, J. Fang // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2019. – Vol.29. – P.101–104.
61. Shi, H.J. Effects of different anesthesia methods on cognitive dysfunction after hip replacement operation in elder patients / H.J. Shi, X.H. Xue, Y.L. Wang, W.S. Zhang, Z.S. Wang, A.L. Yu // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol.8. – P.3883–3888.
62. Королев, М.В. Анестезия при артроскопических операциях на нижних конечностях у пожилых пациентов / М.В. Королев, В.Я. Вартаков, С.А. Столяров, А.А. Гусак // *Инновационная медицина Кубани.* – 2020. – №4. – P.65-72.

Ermilova M.V., Gorodnik G.A., Biloshapka V.A., Docent, Ermilov G.I.
POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN ELDERLY
PATIENTS

State educational organization of higher professional education
"Donetsk National Medical University named after M. Gorky"

Summary. Improving living conditions, the volume and quality of medical care provided has led to an increase in the number of surgical interventions performed in patients over the age of 60 years. Great importance is attached to the role of the cognitive status of elderly patients and postoperative cognitive dysfunction, which significantly worsens the outcome of the disease. The process of identifying and reducing the risk of cognitive impairment should begin before surgery. To reduce the risk of developing postoperative cognitive disorders, the actions of the anesthesiologist should be aimed at maintaining and increasing the functional reserves of elderly patients.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, elderly patients.

Сведения об авторах

Ермилова Мария Викторовна – ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, 0713351310, stanislavermilov@rambler.ru

Городник Георгий Анатольевич – д. мед. н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Билошапка Виталий Алексеевич – к. мед. н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Ермилов Геннадий Игоревич – к. мед. н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

УДК 616.831 – 001.45 + 615 281 + 615.032

**Коровка С.Я., Коваленко В.Л., Коровка С.С.,³ Коваленко Л.В.
ИНТРАТЕКАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ ОТКРЫТОЙ ПРОНИКАЮЩЕЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В
СЛЕДСТВИИ МИННО-ВЗРЫВНОГО ИЛИ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО РАНЕНИЯ**

*Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького»,
г. Донецк*

Аннотация. Рассматриваются вопросы проведения люмбальной пункции с инtrateкальным введением антибактериальных препаратов широкого спектра действия при открытой проникающей черепно-мозговой травме, вследствие огнестрельного или минно-взрывного ранения, под контролем показателей общеклинического исследования ликвора.

Ключевые слова: нейрохирургия, люмбальная пункция (ЛП), открытая проникающая черепно-мозговая травма (ОПЧМТ), минно-взрывная травма (МВТ), огнестрельная травма, твердая мозговая оболочка (ТМО), менингит, менингоэнцефалит, спинномозговая жидкость (СМЖ).

Спинномозговая жидкость (ликвор) образуется в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга в результате фильтрации через стенки капилляров жидкой части крови (плазмы) с последующей секрецией в неё железистыми (эпендимными) и нейросекреторными клетками различных веществ.

Общий объём ликвора спинномозговой жидкости у взрослого человека составляет от 140 до 270 мл. Основной объём ликвора образуется путём активной секреции эпендимными клетками сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Ежедневно вырабатывается 600-700 мл. жидкости, то есть ликвор полностью обновляется примерно 4 раза в день [1].

Глимфатическая система – анатомический ликворный путь элиминации продуктов жизнедеятельности тканей центральной нервной системы млекопитающих.

Система описана группой исследователей медицинского центра Рочестерского университета под руководством Майкен Недергаард в 2012 г. в эксперименте на мышах. Контроль вброса ликвора в паренхиму интерстициального потока и удаления ликвора в эксперименте выполнялся при помощи 2-фотонной микроскопии *in vivo*. Доказано существование подобной системы у всех млекопитающих [2].

Глимфатические каналы формируются в интерстиции при потере значительного объёма цитоплазмы глияльными клетками (около 60 %) только во время медленного сна [3,4]. Поток тканевой жидкости приводится в движение пульсацией пенетрирующих артерий и направлен, соответственно, из периаfterиального пространства к перивенозному (пространства Вирхова-Робена). Вывод катаболитов (растворимых протеинов,

небольших липофильных молекул) облегчается при помощи формирования астроглиальных муфт на венах. Причём, до 50 % глиоваскулярного интерфейса муфт состоит из кассетно расположенных каналов АQP4 [3].

Ряд авторов рассматривает лимфатическую систему как краеугольный камень патогенеза болезни Альцгеймера.

Весомый вклад в формирование ликвора вносит лимфатическая система во время сна. Другим механизмом образования цереброспинальной жидкости является протекание плазмы крови через стенки кровеносных сосудов и эндимию желудочков.

Любой нейровоспалительный процесс всегда изменяет состояние ликвора. Воспалительный процесс мозговых оболочек вследствие инфицирования их патогенной микрофлорой (менингит) является тяжелым осложнением черепно-мозговой травмы и оказывает негативное влияние на ее исходы. По данным разных авторов [5,6], посттравматический менингит отмечается в 1,3—4,8 % среди общего количества больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Как правило, это пострадавшие с проникающей минно-взрывной ЧМТ и сопутствующей ей ликвореей. Развитие энцефалита возможно как при развернутой картине менингита, так и первично, при проникающих ранениях. Первичный или этиологически недифференцированный диагноз менингита устанавливается на основании сочетания триады синдромов:

1. Оболочечного (менингеального) симптомокомплекса;
2. Синдрома интоксикации;
3. Синдрома воспалительных изменений цереброспинальной жидкости.

В триаде синдромов, позволяющих распознавать менингит, надо подчеркнуть решающее значение воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости. Отсутствие воспалительных изменений в ликворе всегда исключает диагноз менингита [1-6]. Как известно, при МВТ и огнестрельной травме головы, повышенный риск инфицирования раневого канала не только за счет механического повреждения естественных барьеров организма, но и за счет попадания поражающего снаряда в мозговую ткань.

Цель работы — изучение возможности профилактики и лечения посттравматического менингита и менингоэнцефалита у пациентов с ОПЧМТ вследствие огнестрельной и минно-взрывной травмы.

Материал и методы. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 60 пациентов, которым проводилась ЛП с инtrateкальным введением антибактериальных препаратов в нейрохирургическом отделении № 1 ДОКМО, по поводу ОПЧМТ вследствие минно-взрывной и огнестрельной травмы. Рассмотрены 2 категории пациентов: с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК) — группа 1 и без него — группа 2.

После оперативного лечения больным выполнялись:

- контрольная спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга с целью исключения дислокационного синдрома;
- осмотр офтальмологом глазного дна с целью исключения внутричерепной гипертензии.

При отсутствии противопоказаний выполнялась ЛП с забором 5 мл СМЖ для общеклинического лабораторного исследования с последующим введением антибактериальных препаратов (АБП) широкого спектра действия (5 мл 2% раствора цефтриаксона – 100 мг или 5 мл 0,2% раствора диоксида 10 мг). При цитозе в анализе ликвора 500 клеток и выше, больным продолжались ЛП с инtrateкальным введением АБП, с ежедневным контролем показателей СМЖ. Решение о прекращении ЛП принималось при выраженной положительной динамике в клинической картине и снижении цитоза ликвора менее 100 клеток.

Полученные материалы статистически обработаны с использованием критериев достоверности Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведено изучение изменений в динамике показателей общеклинического анализа ликвора пациентов вышеописанных групп после проведения курса ЛП с инtrateкальным введением антибактериальных препаратов широкого спектра действия:

1. В группе 1 (с ВЖК)

а) при поступлении: реакция Панди – $4 \pm 0,12$ (+); белок – $6,12 \pm 0,48$ г/л; лимфоциты – $7,1 \pm 0,29$ %; нейтрофилы – $93 \pm 4,7$ %; эритроциты измененные – $2,0 \pm 0,14$ в п/зрения; цитоз – $1792 \pm 98,3$ кл/мкл.

б) после проведенного лечения: реакция Панди – $1,0 \pm 0,19$ (+); белок – $0,56 \pm 0,07$ г/л; лимфоциты – $40 \pm 2,5$ %; нейтрофилы – $60 \pm 3,2$ %; эритроциты измененные – $20,2 \pm 1,7$ в п/зрения; цитоз – $90,9 \pm 7,4$ кл/мкл.

в) при отсутствии абсолютных противопоказаний у пациентов с ВЖК проводились ЛП с целью механического удаления крови из желудочковой системы для профилактики вентрикулита по 10,0 мл 2 раза в сутки или с помощью субдурального катетера в том же режиме.

2. В группе 2 (без ВЖК)

а) при поступлении: реакция Панди – $2,0 \pm 0,18$ (+); белок – $1,57 \pm 0,12$ г/л; лимфоциты – $52,9 \pm 3,5$ %; нейтрофилы – $48,4 \pm 2,3$ %; эритроциты измененные – $1 \pm 0,08$ в п/зрения; цитоз – $250,7 \pm 19,6$ кл/мкл.

б) после проведенного лечения: реакция Панди – $1,0 \pm 0,07$ (+); белок – $0,3 \pm 0,02$ г/л; лимфоциты – $88 \pm 5,3$ %; нейтрофилы – $12 \pm 1,6$ %; эритроциты измененные – не обнаружены; цитоз – $5 \pm 0,4$ кл/мкл.

Из 60 исследованных пациентов у 38 (63,3%) ЛП проводили в первые 3-е суток после госпитализации, у 22 (26,7%) - свыше 3 суток, в зависимости от клинических показателей.

Результаты лечения представлены на СКТ головного мозга при поступлении и в динамике (рис. 1).

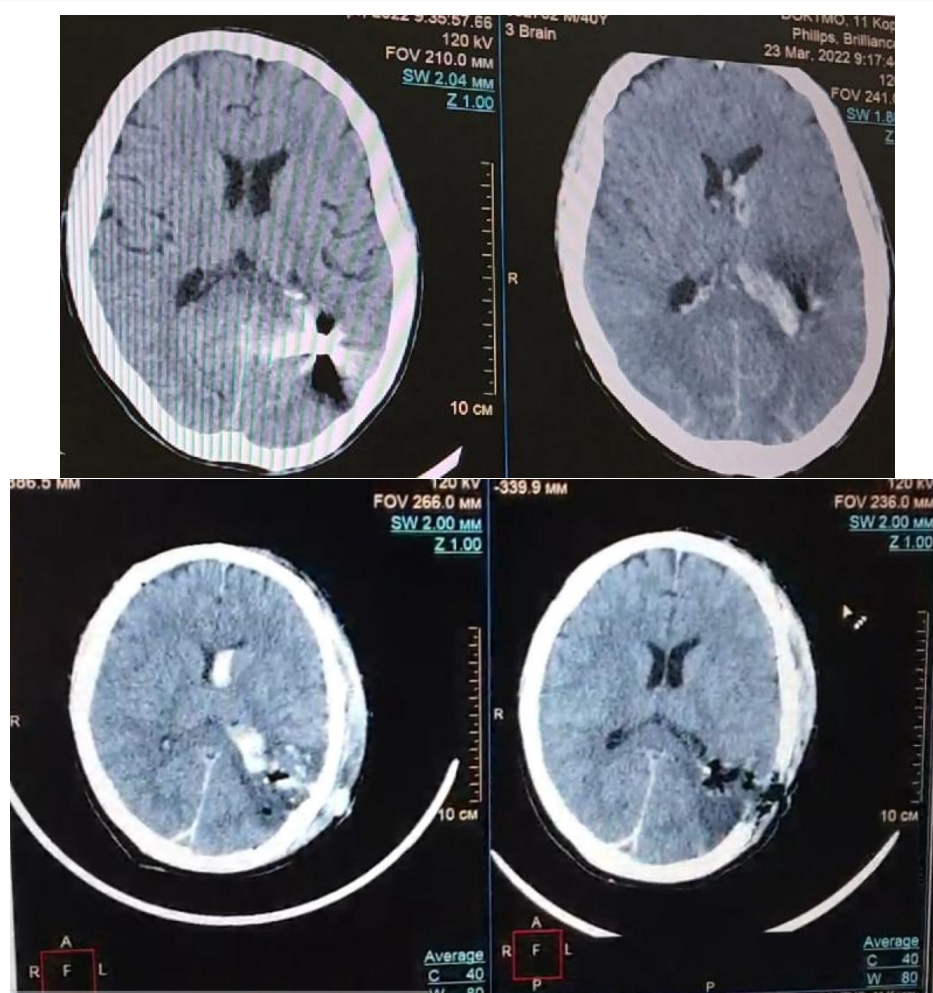


Рис.1 КТ пациента с МВТ (слепое проникающее осколочное ранение головы, массивное ВЖК). До и после проведения 7 дневного курса ЛП.

Выводы

1. При развитии у больного менингоэнцефалита проведение ЛП с интратекальным введением антибактериальных препаратов широкого спектра действия 2-3 раза в сутки предупреждает развитие тяжелых форм заболевания.
2. При раннем (в первые сутки после получения травмы) проведении ЛП с интратекальным введением антибактериальных препаратов широкого спектра действия санация ликвора наблюдалась в первые 3 суток - в 63,3 % случаев, и до 7 суток - в 26,7% случаев .
3. При отсутствии абсолютных противопоказаний у пациентов с ВЖК целесообразна ЛП с целью механического удаления крови из желудочковой системы и профилактики вентрикулита.

Литература.

1. Jessen, N. A. The Glymphatic System : A Beginner's Guide : [англ.] / N. A. Jessen, A. S. Munk, I. Lundgaard ... [et al.] // *Neurochemical Research*. — 2015. — Vol. 40, no. 12. — P. 2583—2599. — doi:10.1007/s11064-015-1581-6. — PMID 25947369.
2. Iliff, J. J. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β : [англ.] / J. J. Iliff, M. Wang, Y. Liao ... [et al.] // *Science Translational Medicine* : журн. — 2012. — Vol. 4, no. 147. — P. 147ra111. — doi:10.1126/scitranslmed.3003748. — PMID 22896675. — PMC 3551275.
3. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. (англ.) // *Croat Med J. : journal*. — 2014. — Vol. 55, no. 4. — P. 328—336. — doi:10.3325/cmj.2014.55.328. — PMID 25165047.
4. Ueno M., Chiba Y., Matsumoto K., Nakagawa T., Miyanaka H. Clearance of beta-amyloid in the brain. (неопр.) // *Curr Med Chem.* — 2014. — T. 21, № 35. — С. 4085—4090. — doi: 10.2174/0929867321666141011194256. — PMID 25312211.
5. Лобзин В. С. Менингиты и арахноидиты. — М.: «Медицина», 1983 г., 192 с.
6. Вайнштейн И. Г., Гращенков Николай Иванович. Менингиты. — «Государственное издательство медицинской литературы», 1962 г., 224 с.

**Korovka S.YA., Kavalenko V.L., Korovka S.S., Kavalenko L.V.,
INTRATHECAL ADMINISTRATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN OPEN
PENETRATING TRAUMATIC BRAIN INJURY DUE TO A GUNSHOT OR
MINE-EXPLOSIVE WOUND**

State Educational Organization of Higher Professional Education "Donetsk national medical university named after M. Gorky"; Donetsk regional clinical medical hospital

Summary. This article discusses the issues of lumbar puncture with intrathecal administration of broad-spectrum antibacterial drugs in open penetrating traumatic brain injury due to a gunshot or mine-explosive wound, under the control of indicators of general clinical examination of the cerebrospinal fluid.

Keywords: neurosurgery, lumbar puncture (LP), open penetrating traumatic brain injury (OPTBI), mine-explosive injury (MEI), gunshot injury, dura mater, meningitis, meningoencephalitis, cerebrospinal fluid (CSF).

Сведения об авторах

Коровка Сергей Яковлевич – к.мед.н., доцент кафедры нейрохирургии ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, заведующий 1 нейрохирургическим отделением ДОКТМО; Коваленко Валерий Леонидович – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького. +380713264309, kovalenkojim@gmail.com.

Коровка Станислав Сергеевич – ассистент кафедры нейрохирургии ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького.

Коваленко Леонид Валерьевич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения КРБ г. Макеевка.

УДК 618.3-008.6-06-036.1-07:616.8+616.12.318

Костенко В.С., Кабанько Т.П., Джоджуа Т.В., Сидоренко А.В., Бернадинер Е.А.
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк
Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

Аннотация. Несмотря на очевидные достижения в изучении различных аспектов патогенеза гестозов, разработке новых методов диагностики, преэклампсия и эклампсия остаются ведущими осложнениями гестационного периода, вызывающие выраженные гемодинамические изменения в организме беременной. Поэтому, на сегодняшний день изучение связи особенностей центральной гемодинамики с доминирующим типом нейро-вегетативной регуляции в организме беременных является актуальным.

Ключевые слова: гестоз, преэклампсия, омегаметрия, омега-потенциал, вариабельность сердечного ритма.

В организме женщины в период беременности возникают достаточно выраженные изменения гемодинамики и функции сердца. Развитие гестоза вызывает гемодинамические изменения в организме беременной. Ввиду зависимости центрального материнского и плацентарного кровообращения придается большое значение величине сердечного выброса как фактора, во многом определяющего течение и исходы беременности [4,5]. На сегодняшний день не достаточно изучена связь особенностей центральной гемодинамики с доминирующим типом нейро-вегетативной регуляции в организме беременных [9].

Цель. Изучить функциональное состояния гемодинамики и вариабельности сердечного ритма у беременных с преэклампсией различной степени тяжести.

Материал и методы. Обследовано 126 беременных с преэклампсией (ПЭ) различной степени тяжести, находившихся на лечении в отделении акушерской интенсивной терапии ДОКТМО. Из этой группы у 95 женщин проведено комплексное обследование при поступлении в ЛПУ, после родоразрешения и на 3 сутки послеродового периода включающее, помимо спектрального анализа ритма сердца и клинико-анамнестических данных, реографическое исследование центральной гемодинамики по тетраполярной методике Кубичек.

Средний возраст женщин основных групп с осложненным течением беременности преэклампсией средней и тяжелой степени ($n = 52,3\%$ от общего числа обследованных) составил $32,2 \pm 11,9$ лет (все численные средние значения даны как $M \pm SD$), средний гестационный срок на момент обследования — $30,8 \pm 5,5$ нед. В контрольную группу были включены женщины, у которых отсутствовали клинические признаки соматических и акушерских нарушений. Средние показатели возраста и срока гестации у 78 обследованных контрольной группы (соответственно $31,8 \pm 8,0$ лет, $29,8 \pm 6,6$ нед.) не отличались существенно от таковых в основных группах. Вместе с тем процент первородящих был достоверно выше в основной группе по сравнению с

контрольной группой (75% и 63,8% соответственно). Лечение пациенток с преэклампсией проводилось согласно унифицированного протокола, утвержденного приказом МЗ ДНР.

Для оценки особенностей центральной материнской гемодинамики проводили синхронную 5-минутную регистрацию тетраполярной реограммы (по Kubichek), ее I и II производной, одного отведения ЭКГ, с помощью реографа Р4Г и устройства интерфейса с компьютером. Рассчитывались сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [1, 2]. Оценка вариабельность сердечного ритма (ВСР) проводилась методом спектрального анализа RR-кардиоинтервалов [6].

Для расчетов использовали значения максимальной амплитуды спектральных пиков в абсолютных единицах спектральной плотности мощности ($\text{мс}^2/\text{Гц}$) в частотных диапазонах HF («high frequency») - высокочастотные колебания с длиной волны около 4 секунд, LF («low frequency») - низко-частотные колебания с 10-секундным периодом колебаний и VLF («very low frequency») - очень низкочастотный диапазон с околominутными колебаниями ритма сердца [3, 6].

Результаты и их обсуждение. По данным ВСР в группе пациенток с ПЭ легкой степени показатели спектрального анализа соответствовали анатомо-физиологическим особенностям нормального течения беременности и статистически оказались не достоверными с контрольной группой добровольцев, а гемодинамические показатели по данным реографии соответствовали эукинетическому типу центральной гемодинамики.

У беременных с ПЭ средней степени тяжести отмечено снижение общей мощности спектра, тенденция к преобладанию ВЧ(HF) компонента со снижением процентной доли ОНЧ (VLF) составляющей, при этом гемодинамический профиль был следующим: у 67% - гиперкинетический, у 24% - эукинетический и у 9% - гипокINETический (таб.1).

Таблица 1.
Распределение спектральных (ВСР) и гемодинамических показателей при ПЭ средней и тяжелой степени тяжести

Величина	Ед. изм.	ПЭ ср.ст.тяж.	ПЭ тяж. ст.	Норма
	PSD*	Значение		
Общая энергия	$\text{мс}^2/\text{Гц}$	3172±216,2	1244±138,9	3352±176,5
НЧ (LF)	%	40,3±0,86	24,8±0,9	56,8±0,49
ВЧ (HF)	%	44,7±0,9	59±1,8	42±0,48
НЧ/ВЧ		0,85±0,01*	0,39±0,02*	2,06±0,14
СИ	$\text{мл/мин} \cdot \text{м}^2$	3,74±0,36*	1,62±0,2*	2,4±0,18
ОПСС	$\text{дин/с} \cdot \text{см}^{-5}$	1204±52	1653±61	1086,2±46

Примечания: PSD – power spectral density, * $p < 0,05$, т.е. различия между группами достоверны.

В группе пациенток с ПЭ тяжелой степени тяжести показатели ВСР характеризовались резким преобладанием ВЧ (HF) компонента с одновременной регрессией НЧ (LF) и ОНЧ (VLF) составляющих на фоне выраженного снижения общей мощности спектра.

В дальнейшем, проводя углубленный анализ материалов, так же было выявлено, что у беременных с ПЭ тяжелой степени в 75% случаев наблюдений выявляется гипокинетический тип кровообращения. Выявлено, что ВСР не меняется при легкой степени и снижается при средней и особенно тяжелой степени гестоза [10].

Снижение ВСР при гестозе расценивается как проявление адаптации (Б.И. Медведев и др., 1989). По данным Гусевой Е.В. [7], это связано с избыточным содержанием в крови ЭСБАР, который повышает эффективность взаимодействия катехоламинов с β -адренорецепторами сердца.

Нами было установлено, что превалирование ваготонического типа нейровегетативной реакции на фоне гестоза сочетается с гипокинетическим типом центральной гемодинамики. Подобные данные были получены в работах С.А. Клещенко и соавторами [3]. Были изучены показатели центральной гемодинамики и ВСР как индикатора активности вегетативной нервной системы (ВНС) у женщин в условиях нормальной и патологической беременности.

У беременных с тяжелой ПЭ характерна выраженная ваготония. Как известно, преобладание вагального тонуса с преобладанием HF компонента ВСР способствует не только повышению сократительной деятельности матки, но и увеличению нейрогенного воспалительного потенциала в тканях [8].

При дальнейшем прогрессировании ПЭ отмечаются случаи с пониженной спектральной мощностью HF-компонента ВРС (депрессивный вид I типа), что отражает нарушения вегетативного баланса [3,4]. Признаки депрессии высокочастотного спектрального компонента ВРС (HF), как правило, ассоциируются с клиническими признаками гипозергоза, астении, уменьшения или истощения ресурсов энергетического метаболизма. В свою очередь, гипозергоз может сопровождаться иммунодепрессией и повышенным риском развития хронической плацентарной недостаточности [5].

Учитывая гиперкинетический тип кровообращения в этой подгруппе, относительную тахикардию и признаки адаптации преимущественно за счет хронотропного сердечного механизма, следует оценивать высокий уровень VLF в данной подгруппе как отражение декомпенсации регуляторных систем в организме беременных.

Аналогичный вывод при анализе дизадаптационных процессов в организме беременных был сделан В.П. Хохловым [10]. Автор подчеркивает, что при осложненной беременности наблюдается «централизация» нервно-гуморальной регуляции кардиореспираторной системы с усилением эрготропных процессов, маркером которых является область VLF в спектре вариабельности ритма сердца. Действительно, околоминутные колебания ритма сердца (VLF-компонент ВРС) отражают повышенную активность надсегментарных центров нейровегетативной регуляции, включая гипоталамические отделы. Поэтому признаки «централизации» контролирующих систем могут свидетельствовать о недостаточности сегментарных и регионарных механизмов регуляции.

Выводы.

1. У 67% беременных с ПЭ средней степени тяжести отмечается гиперкинетический гемодинамический профиль (по данным реографии) и соотношение LF/HF на

уровне 0,8-0,9 (по данным ВСР), что отражает декомпенсацию регуляторных систем организма беременных.

2. У беременных с ПЭ тяжелой степени тяжести гипокинетический гемодинамический профиль (по данным реографии) в сочетании с соотношением LF/NF на уровне 0,3-0,5 (по данным ВСР) является неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствует о прогрессировании тяжести преэклампсии.
3. Приведенные взаимоотношения ВСР и гемодинамического профиля у пациенток с преэклампсией могут использоваться в оценке качества проводимой интенсивной терапии.

Литература.

1. Гусева Е.В. Клиническое значение определения β -адренозависимой скорости оседания эритроцитов у беременных женщин и рожениц: Автореф. дис....канд. мед. наук. Киров 1998, 21с.
2. Клещенко С.А., Каньковская О.И. Взаимосвязи показателей центральной гемодинамики и вариабельности ритма сердца матери с течением нормальной и осложненной беременности. Бюллетень СО РАМН, – №3(121), 2006 г.
3. Клещенко С.А. Флейшман А.Н. Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери. Бюллетень СО РАМН, – №3(137), 2009 г.
4. Клещенко С.А. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у молодых женщин при нормальной беременности на фоне нагрузочных проб. Бюллетень СО РАМН, – Том 30, № 1(96), 2010г.
5. Полиреокардиография в клинической кардиологии. Методическое пособие для врачей. к.м.н. Думлер А.А., под ред. д.м.н., проф. Зубарева М.А. – Пермь, - 2002, 54 с.
6. Ронкин М.А., Иванов Л.Б. Реография в клинической практике. – М.: НМФ МБН, 1997, - 250 с.
7. Хохлов В.П. Адаптационные и дизадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2007, 32с.
8. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров 1997; 270с.
9. Fisher T., Schobel H., Frank H. et al. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia // Eur. J. Clin. Invest. 2004. 34. 443–448.
10. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electro-physiology // Circulation. 1996. 93.1043–1065.

Kostenko V.S., Kabanko T.P., Jodjua T.V., Sidorenko A.V., Bernadiner E.A.
FUNCTIONAL STATE OF HEMODYNAMICS AND HEART RATE VARIABILITY IN
PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA OF VARIOUS SEVERITY
State Educational Organization of Higher Professional Education "Donetsk national
medical university named after M. Gorky"; Donetsk regional clinical medical hospital

Summary. Despite obvious achievements in studying various aspects of the pathogenesis of gestosis and the development of new diagnostic methods, pre-eclampsia and eclampsia are the leading complications of gestation, causing severe hemodynamic changes in pregnant. Therefore, to date study of the relationship characteristics of central hemodynamics with the dominant type of neuro-autonomic regulation during pregnancy is important.

Keywords: preeclampsia, preeclampsia, omegametriya, omega-potential, heart rate variability.

Сведения об авторах

Костенко Владимир Сергеевич – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, заведующий отделением акушерской интенсивной терапии ДОКТМО; +380713301437, donkvs@gmail.com

Кабанько Татьяна Павловна – к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького

Джоджуа Татьяна Валентиновна – д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького

Сидоренко Андрей Валентинович – к.мед.н., врач анестезиолог-реаниматолог Донецкого регионального центра охраны материнства и детства

Бернадинер Елена Анатолиевна – ассистент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, врач анестезиолог-реаниматолог отделения акушерской интенсивной терапии ДОКТМО

УДК 616.12-089;616.15-073.178**Кузнецова И.В., Потапов В.В., Горелов Д.В.,
Дмитриев Л.С., Капусенко Р.А.****ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОВЕРХНОСТНОГО НАТЯЖЕНИЯ И БИОХИМИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ В
УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ****Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького», г. Донецк**

Аннотация. С целью установления реологических характеристик и поверхностного натяжения сыворотки крови у пациентов с клапанной патологией (КП) и ишемической болезнью сердца (ИБС), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), провели проспективное исследование дилатационной вязкоупругости и поверхностного натяжения сыворотки крови у 70 пациентов в возрасте $62,1 \pm 0,9$ года. Выявлено, что изменения величин показателей поверхностного натяжения и модуля вязкоупругости свидетельствовали об увеличении содержания в сыворотке крови поверхностно активных веществ. К 7-м суткам послеоперационного периода отмечена положительная динамика биохимических показателей, но при этом модуль вязкоупругости $|E|$ при частотах 0,1 Гц и 0,01 Гц был выше дооперационного уровня. Доказано, что определяемые биохимические маркеры не являются доминирующими предикторами в изменении рео- и тензиометрических свойств крови.

Ключевые слова: реология сыворотки крови, ишемическая болезнь сердца, клапанная патология сердца.

Повреждение эндотелия при операциях на сердце в условиях ИК, как правило вызывают реологические изменения крови. В ответ на системное воспаление при ИК, происходит выброс множества биологически активных веществ, природа части которых еще не идентифицирована. Они изменяют реологию цельной крови и ее компонентов (сыворотки и плазмы), что способствует экспрессии тканевого фактора на всем протяжении внутрисосудистого пространства [1,2]. Известно, что в состав биологических жидкостей человека входят различные низко- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые способны адсорбироваться на границах раздела фаз и изменять поверхностное (межфазное) натяжение, тем самым ускоряя или замедляя процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны [3].

Цель. Установить реологические характеристики и поверхностное натяжение сыворотки крови у пациентов с КП и ИБС, оперированных в условиях ИК.

Материалы и методы. Для исследования поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости проводили на тензиометрах РАТ-1 и РАТ-2 (SINTERFACE Technologies, Берлин, Германия) с использованием методов формы капли и пузырька [3]. В качестве параметров, характеризующих дилатационную реологию сыворотки крови, изучали следующие: динамическое поверхностное натяжение при времени адсорбции 100 с, равновесное поверхностное натяжение (время адсорбции 2500 с), модуль вязкоупругости при частотах 0,1 и 0,01 Гц и фазовый угол ϕ при этих же частотах осцилляций.

Исследование проведено у 70 пациентов в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст $62,1 \pm 0,9$ года). Мужчин - 41, женщин - 39 человек. По характеру оперативного вмешательства пациенты были разделены на две группы:

группа 1 (30 больных) – с приобретенной патологией клапанного аппарата сердца, которым были выполнены операции по протезированию митрального или аортального клапанов или комбинированные операции по протезированию аортального и митрального клапана механическими протезами;

группа 2 (40 больных) – пациенты с ишемической болезнью сердца, которым были выполнены операции по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное или аорто-маммарокоронарное шунтирование).

Все операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения в режиме умеренной гипотермии ($33-35^{\circ}\text{C}$). Забор крови для исследования производился за 1 час до операции, затем через 12 часов и на 7-е сутки после операции. Кроме того, определяли: уровень глюкозы, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина и гематокрита, которые влияют на значение показателей вязкость крови. Исследования проводили на базе клинической лаборатории кардиохирургического отделения Донецкого территориального медицинского объединения (ДоКТМО) с использованием: анализатор биохимический фотометрический БиАн (Россия); анализатор-фотометр биохимический В200 (КНР); анализатор гематологический BS – К-3000 (КНР); коагулометр 3003 Optic (Украина).

Группу контроля составили 17 человек, не имеющих хронических заболеваний и активных жалоб в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $61 \pm 1,0$ год), из них мужчин - 12, женщин - 5. Возраст доноров контрольной группы соответствует возрасту пациентов в исследуемых группах. От всех пациентов, участвующих в исследовании, в том числе от контрольной группы, получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка включала вычисления основных показателей распределения случайных величин. Для получения репрезентативной выборки пользовались методикой определения значимых границ медианы. Если закон распределения величин исследуемых показателей отличался от нормального закона, использовали непараметрические критерии. Анализ выполняли с использованием лицензионных пакетов прикладных статистических программ STATISTICA 5.11, Microsoft EXEL 6.0 и MedStat.

Результаты и обсуждение. Перед операцией анализируемые биохимические показатели сыворотки крови у больных с КП и ИБС практически не отличались от значений контрольной группы, кроме показателей мочевины и креатинина, которые были статистически выше у пациентов до операции по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) (табл. 1 и табл. 3).

На 1-е сутки после операции в обеих группах отмечалось статистически значимое увеличение уровней глюкозы, мочевины и креатинина и снижение уровня общего белка и альбумина (табл. 1, табл. 2). Это может быть связано почечной дисфункцией (уремия), активации стресс-активирующих систем (гипергликемия) и системного воспаления (гипоальбуминемия) в раннем послеоперационном периоде, а также с кровопотерей и ее восполнением путем гемодилюция.

Таблица 1.

Динамика анализируемых биохимических показателей сыворотки крови в группе 1*

Параметр	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контрольная группа, n=17 (X±m)	5,47±1,24	74,1±4,7	43,3±3,1	5,01±1,54	73,3±15,9
Больные до операции (X±m) n=30	6,4±0,5	75,1±2,2	40,7±1,0	6,6±0,6	101,8±4,9 p<0,001
1 сутки после операции (X±m) n=30	8,6±0,6 p=0,024	59,9±1,5 p<0,001	32,1±1,3 p<0,001	9,2±0,5 p<0,001	126,2±7,4 p<0,001
7 сутки после операции (X±m) n=30	6,2±0,6	68,8±2,4 p=0,017	34,5±1,5 p=0,003	9,1±1,4 p=0,004	112,1±11,7 p=0,004

Примечание.* - p-значимость отличий показателей по отношению к дооперационному периоду

К 7-м суткам послеоперационного периода отмечается положительная динамика изучаемых биохимических показателей в обеих группах. Однако, уровень величин анализируемых показателей не достигал предоперационных «нормальных» значений, несмотря на позитивные тенденции.

Изучение значений показателей поверхностного натяжения и модуля вязкоупругости сыворотки крови пациентов показало заметные изменения, по сравнению с контрольной в обеих группах.

Таблица 2.

Динамика анализируемых биохимических показателей сыворотки крови в группе 2

Параметр	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контрольная группа, n=17 (X±m)	5,47±1,24	74,1±4,7	43,3±3,1	5,01±1,54	73,3±15,9
Больные до операции (X±m) n=40	6,25±0,6	76±1,2	40,25±1,8	7,1±0,5	111,2±4,7
1 сутки после операции (X±m) n=40	8±0,5 p=0,012	58,8±1,3 p<0,001	33,7±0,8 p<0,001	8,5±0,5 p=0,015	132,6±6,2 p<0,001
7 сутки после операции (X±m) n=40	6,5±0,5	63,5±2,8 p<0,001	33,5±1,2 p=0,016	9,5±0,8 p=0,009	111,8±16,7 p=0,019

Примечание.*- p - значимость отличий показателей по отношению к дооперационному периоду

В таблице 3 показаны результаты тензиометрических и реологических исследований сыворотки крови здоровых людей и пациентов группы 1 до операции и после операции.

Почти все анализируемые тензиометрические параметры сыворотки крови, как в до-, так и в послеоперационном периоде значимо отличаются от показателей здоровых людей, кроме ϕ при частоте 0,1 Гц (табл. 3). В таблице 5 показаны аналогичные результаты для сыворотки больных группы 2.

Результаты исследования дилатационных вязкоупругих и тензиометрических свойств сыворотки крови у больных группы 2, свидетельствуют об аналогичных группе 1 изменениях (табл. 4). Почти все величины анализируемых показателей значимо отличаются от таковых для контрольной группы, кроме модуля вязкоупругости $|E|$ при частотах 0,1 Гц и 0,01 Гц.

Важным представляется отметить заметно ее изменение величин параметров поверхностного натяжения у пациентов обеих групп в первые сутки после операции.

Таблица 3.

Сравнение параметров сыворотки крови больных группы 1 и контрольной группы *

Параметры	$\gamma, 100\text{с},$ мН/м ($Me \pm m$) (25%; 75%)	$\gamma_{\infty},$ мН/м ($Me \pm m$) (25%; 75%)	E 0.1 Гц, мН/м ($Me \pm m$) (25%; 75%)	E 0.01 Гц, мН/м ($X \pm m$)	ϕ 0.1 Гц, град ($Me \pm m$) (25%; 75%)	ϕ 0.01 Гц, град ($Me \pm m$) (25%; 75%)
Контрольная группа n=17	51 $\pm$ 0,7 (48;51,9)	45,6 $\pm$ 0,4 (44,2;46,5)	30,3 $\pm$ 0,9 (27,8;31,3)	15,9 $\pm$ 0,9	21 $\pm$ 0,8 (19;22)	33 $\pm$ 1,3 (30;37)
Больные до операции n=30	43,7 $\pm$ 0,3 (43,3;44,5) $p_1 < 0,001$	38,2 $\pm$ 0,5 (37,2;38,8) $p_1 < 0,001$	30 $\pm$ 0,8 (29,3;31,7)	17,2 $\pm$ 0,5	21,1 $\pm$ 0,8 (18,4;21,8)	30,2 $\pm$ 0,7 (29,5;31,5)
1 сутки после операции n=30	44,4 $\pm$ 0,4 (44;45,2) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,038$	38,6 $\pm$ 0,6 (37,2;39,8) $p_1 < 0,001$	31,8 $\pm$ 0,7 (30,4;32,4) $p_1 = 0,031$ $p_2 < 0,001$	18 $\pm$ 0,4 $p_1 = 0,042$	19,3 $\pm$ 0,6 (18,5;21,5)	30 $\pm$ 1,2 (27,7;31,5) $p_1 = 0,029$
7 сутки после операции n=30	44,4 $\pm$ 0,7 (43,5;45,3) $p_1 < 0,001$	38,5 $\pm$ 0,7 (37,2;39,8) $p_1 < 0,001$	31,9 $\pm$ 0,6 (29,8;33) $p_1 = 0,027$ $p_2 = 0,012$	18,3 $\pm$ 0,5 $p_1 = 0,027$ $p_2 = 0,049$	18,6 $\pm$ 0,8 (17,5;21,3)	30,6 $\pm$ 0,8 (28,6;31,4) $p_1 = 0,046$

Примечание.*- p_1 - значимость отличий показателей по отношению к контрольной группе; p_2 - значимость отличий показателей по отношению к дооперационному периоду

Как динамическое при 100 с, так и равновесное поверхностное натяжение уменьшаются на 6-7 мН/м. Это свидетельствует о существенном увеличении содержания в сыворотке больных поверхностно-активных веществ. Их природа пока точно неизвестна, но из изученных биохимических показателей сыворотки крови статистически значимый рост концентрации мочевины и креатинина способен увеличить поверхностную активность альбумина. В то же время однозначно этот факт трудно объяснить с учетом достоверного ($p < 0,001$) снижения содержания альбумина на протяжении всего послеоперационного периода. Из реологических показателей в

таблице 4 можно отметить значительное увеличение модуля при частоте 0,01 Гц при одновременном уменьшении фазового угла, что свидетельствует о росте поверхностной упругости при практически неизменной поверхностной вязкости.

Таблица 4.

Сравнение параметров сыворотки крови больных группы 2 и контрольной группы *

Параметры	γ , 100с, мН/м (Me $\pm$ m) (25%; 75%)	γ_{∞} , мН/м (Me $\pm$ m) (25%; 75%)	E 0.1 Гц, мН/м (Me $\pm$ m) (25%; 75%)	E 0.01 Гц, мН/м (Me $\pm$ m) (25%; 75%)	ϕ 0.1 Гц, град (Me $\pm$ m) (25%; 75%)	ϕ 0.01 Гц, град. (Me $\pm$ m) (25%; 75%)
Контрольная группа n=17	51 $\pm$ 0,7 (48;51,9)	45,6 $\pm$ 0,4 (44,2;46,5)	30,3 $\pm$ 0,9 (27,8;31,3)	15 $\pm$ 1,1 (13,7;17,8)	21 $\pm$ 0,8 (19;22)	33 $\pm$ 1,3 (30;37)
Больные до операции n=40	44 $\pm$ 0,3 (43,5;44,6) $p_1 < 0,001$	38,7 $\pm$ 0,6 (37,9;42,1) $p_1 < 0,001$	28,4 $\pm$ 2,0 (13;30,9)	15,4 $\pm$ 1,1 (8,3;17,4)	19,8 $\pm$ 0,9 (16;22)	29,4 $\pm$ 1,2 (26;31,1) $p_1 = 0,004$
1 сутки после операции n=40	44,5 $\pm$ 0,1 (43,8;44,8) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,030$	38,9 $\pm$ 0,5 (37,8;41,7) $p_1 < 0,001$	31,8 $\pm$ 2,3 (13,6;33,5) $p_2 < 0,001$	18,1 $\pm$ 1,2 (9,5;19,2) $p_2 = 0,001$	18,9 $\pm$ 0,7 (16,2;19,6) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,030$	28,1 $\pm$ 1,2 (23,7;29,9) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,019$
7 сутки после операции n=40	44,5 $\pm$ 0,4 (44;45) $p_1 < 0,001$	38,6 $\pm$ 0,6 (37,7;42) $p_1 < 0,001$	31 $\pm$ 2,3 (14;34) $p_2 = 0,001$	17,3 $\pm$ 1,3 (8,9;20,2) $p_2 < 0,001$	18 $\pm$ 0,9 (17;20,2) $p_1 = 0,019$	28,2 $\pm$ 1,2 (25,9;31,3) $p_1 = 0,02$

Примечание.*- p_1 - значимость отличий показателей по отношению к контрольной группе

- p_2 - значимость отличий показателей по отношению к дооперационному периоду

Выводы.

Показатели поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы отличаются от таковых у здоровых добровольцев. Отмечается статистически достоверное снижение равновесного и динамического поверхностного натяжения по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об увеличении количества поверхностно-активных веществ. Патологические отклонения со стороны влияющих на вязкость крови биохимических показателей (глюкозы, мочевины, креатинина и альбумина) сопровождаются значительным изменением параметров поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови, однако четкой линейной зависимости между этими процессами не установлено.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения роли равновесного и динамического поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости параметров сыворотки крови и их возможной связи с развитием послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения. В дальнейшем изучении нуждается также характер влияния на реологические свойства крови стандартно применяемых с целью тромбопрофилактики препаратов: непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов.

Литература.

1. Bravata D.M., Gienger A.L., McDonald K.M. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery / D.M.Bravata, A.L.Gienger, K.M.McDonald // Ann Intern Med.- 2007.-147(10).- P. 703–716. DOI: 10.7326/0003-4819-147-10-200711200-00185
2. Anandi K. Liquid–vapor interfacial tension of blood plasma, serum and purified protein constituents thereof. / K.Anandi, W.Arwen, S. Jacqueline, A.Christopher Siedlecki, A. Erwin Vogler. // Biomaterials.- 2005.-26.-P. 3445–3453. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.016
3. Kazakov V.N. Dilation rheology as medical diagnostics of human biological liquids / V.N. Kazakov, E.L. Barkalova, L.A. Levchenko, T.M. Klimenko, V.B. Fainerman, R. Miller // Colloids and Surfaces A.-2011.-391.-P.190-194. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2011.03.028

***Kuznetsova I.V., Potapov V.V., Gorelov D.V., Dmitriev L.S., Kapusenko R.A.
RELATIONSHIP OF SURFACE INTENSION AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF
BLOOD SERUM IN PATIENTS SURGERED IN CONDITIONS OF ARTIFICIAL
CIRCULATION***

***State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National
Medical University named after M. Gorky»***

Abstract. To establish the rheological characteristics and surface tension of blood serum in patients with valvular pathology (VP) and coronary heart disease (CHD), operated in cardiopulmonary bypass (CB). A prospective study of dilational viscoelasticity and surface tension of blood serum was performed in 70 patients aged 62.1 ± 0.9 years.

Changes in surface tension and viscoelastic modulus suggest in increasing of serum levels of surface-active substances. In the 7-th day of the postoperative period, positive dynamics of biochemical parameters were noted, but the modulus of viscoelasticity $|E|$ at frequencies of 0.1 Hz and 0.01 Hz were higher than the preoperative level. It has been proven that the determined biochemical markers are not the dominant predictors of changes in the rheo- and tensiometric properties of blood.

Keywords: rheology of blood serum, coronary heart disease, valvular pathology of the heart.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Вадимовна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО»

Потапов Владимир Владимирович - к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО», 0713549622, x3x3x23@rambler.ru

Горелов Данил Владимирович - ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО»

Дмитриев Леонид Сергеевич - младший научный сотрудник отдела хроматографических исследований ЦНИЛ ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО»

Капусенко Роман Александрович – врач-интерн, старший лаборант кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО».

УДК [612.014.462.7+612.014.462.8]:611.018.54+616.12;009.72

¹ Кузнецова И. В., ¹ Потапов В. В., ¹ Хомутов Е. В., ¹ Шраменко Е. К.,
² Зенин О. К.

ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ КОНСТАНТ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет имени М. Горького», г. Донецк

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Аннотация. Целью исследования было выявление закономерностей изменения показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III класс по NYHA).

Представлены данные исследования 30 пациентов обоего пола в возрасте $62,1 \pm 0,9$ года, оперированных в условиях искусственного кровообращения по поводу клапанной патологии сердца, проведено проспективное исследование поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови с использованием методов формы капли и пузырька.

Патологические отклонения со стороны влияющих на вязкость крови ее биохимических показателей сопровождаются значительным изменением параметров поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови, однако четкой линейной зависимости между этими процессами не установлено.

Ключевые слова: поверхностное натяжение, дилатационная вязкоупругость, клапанная патология сердца.

Исследование природы феномена сочетания болезней имеет фундаментальное значение для развития медицины. Причин этому несколько: стойкая тенденция увеличения числа лиц со множеством заболеваний, обусловленная увеличением продолжительности жизни; сочетание широко распространенных многофакторных заболеваний (МФЗ) изменяет их клиническую картину и течение, характер и тяжесть осложнений, а также затрудняет лечебно-диагностический процесс. Широкое распространение среди многофакторных заболеваний в России и мире имеют болезни системы кровообращения, главным образом, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и развивающаяся на этом фоне хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Исследователями Dzau V. J. и Braunwald E. (1991) предложена концепция «сердечно-сосудистого континуума» (ССК), согласно которой «цепь событий, приводящая к хронической сердечной недостаточности и летальному исходу, обусловлена сочетанием нескольких сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний [1,2]. С помощью современных биохимических методов исследования крови и различных математических моделей достаточно трудно прогнозировать течение ХСН.

Известно, что в состав биологических жидкостей человека входят различные низко- средне- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые способны изменять адсорбцию химических веществ на жидких границах раздела фаз и изменять межфазное натяжение, тем самым влияя на перенос химических веществ через биологические мембраны [3]. Динамика изменений межфазного натяжения сыворотки крови у пациентов с клапанной патологией сердца,

представляет особый интерес, т.к. для этой категории больных характерно наличие тяжелой ХСН и активное ятрогенное вмешательство в гомеостаз: назначение антиагрегантов и антикоагулянтов прямого и непрямого действия и препаратов замедляющих прогрессирование ХСН [4].

Цель установление закономерностей изменения показателей динамического поверхностного натяжения и вязкоупругости сыворотки крови у пациентов с ХСН

Материалы и методы. Исследование проведено у 30 пациентов с ХСН вследствие приобретенной патологии клапанного аппарата сердца в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст $62,1 \pm 0,9$ года). Мужчин - 14 человек, женщин - 16 человек. Были выполнены операции по протезированию митрального или аортального клапанов или комбинированные операции по протезированию аортального и митрального клапана механическими протезами. Ведущим патологическим синдромом у изучаемых пациентов была ХСН (III класс по NYHA).

Забор крови для исследования производился за 1 час до операции, затем через 12 часов после операции (1-е сутки) и на 7-е сутки после операции. Группу контроля составили 17 добровольцев, не имеющих хронических заболеваний и активных жалоб, в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $61 \pm 1,0$ год). Мужчин - 7 человек, женщин - 10 человек. Возраст добровольцев контрольной группы статистически значимо не отличался от возраста пациентов в исследуемых группах.

Из рутинных лабораторных показателей, определяемых в сыворотке крови, анализировали уровень глюкозы, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина. Перечень анализируемых показателей был выбран в связи с известным их влиянием на тензиометрические показатели сыворотки крови [5]. Все вышеперечисленные лабораторные анализы проводили на базе клинической лаборатории кардиохирургического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО, 293099, г. Донецк, пр. Ильича, 14) с использованием следующего оборудования: анализатор биохимический фотометрический БиАн (Россия); анализатор-фотометр биохимический В200 (КНР); анализатор гематологический BS –К-3000 (КНР); коагулометр 3003 Optic (Украина).

Исследование поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости с использованием методов формы капли и пузырька были выполнены с использованием тензиометров PAT-1 и PAT-2 (SINTERFACE Technologies, Берлин, Германия) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ДонНМУ. Методика детально описана ранее [6]. Из параметров, характеризующих поверхностное натяжение и дилатационную реологию сыворотки крови, изучали следующие: динамическое поверхностное натяжение при времени адсорбции 100 с (γ), равновесное поверхностное натяжение (γ_{∞}) (время адсорбции 2500 с), модуль вязкоупругости $|E|$ при частотах 0,1 и 0,01 Гц и фазовый угол (ϕ) при этих же частотах осцилляций.

Количественные переменные представлены описательной статистикой в формате: средняя величина, стандартное отклонение, медиана а также минимум и максимум значений переменной. Для доказательства различий использовали непараметрические методы Mann-Whitney (несвязанные совокупности) и Wilcoxon (для связанных совокупностей). В процессе статистической обработки полученных данных были использованы лицензионные пакеты (кафедра биологической физики, мединформатики и биостатистики Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького), прикладных статистических программ – STATISTICA 5.11 и Microsoft EXCEL 6.0, MedStat в соответствии с рекомендациями [7].

Результаты и их обсуждение. Перед операцией анализируемые биохимические показатели сыворотки крови у обследуемых с приобретенными клапанными пороками (табл. 1) практически не отличались от значений добровольцев контрольной группы ($p > 0,05$). В 1-е сутки после операции отмечалось статистически значимое увеличение уровней глюкозы, мочевины и креатинина и статистически значимое снижение уровня общего белка и альбумина.

К 7-м суткам послеоперационного периода у пациентов отмечается положительная динамика изучаемых биохимических показателей. Однако, несмотря на позитивные тенденции, уровень анализируемых показателей не достигал уровня значений показателей контрольной группы.

Таблица 1

Показатели биохимических маркеров сыворотки крови обследуемых в периоперационном периоде ($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры				
	Глюкоза, ммоль/л	Общ. белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контрольная группа, n=17	5,47±1,24 Me=5,4 (4,1-5,7)	74,1±4,7 Me=73,4 (64,7-79,8)	43,3±3,1 Me=42,5 (38,3-47,2)	5,0±1,54 Me=4,9 (3,4-6,9)	73,3±15,9 Me=72 (56,2-93,4)
Пациенты до операции, n=30	6,7±2,3* Me=6,2 (3,0-13,6)	72,6±8,3 Me=71,8 (55,0-89,5)	39,7±4,2* Me=40,3 (28,6-49,0)	7,0±2,4 Me=6,7 (3,5-13,2)	108,8±26,0* Me=106,4 (73,2-203,9)
1-е сутки после операции, n=30	8,8±2,2*◇ Me=8,9 (3,8-13,5)	59,7±5,5*◇ Me=59,9 (51,4-74,4)	34,6±4,0*◇ Me=33,9 (28,4-41,0)	10,2±2,8*◇ Me=10,2 (5,8-19,1)	132,0±30,6*◇ Me=128,3 (86,4-196,0)
7-е сутки после операции, n=30	6,3±1,5*□ Me=6,0 (4,3-10,1)	66,6±7,3*◇□ Me=67,3 (53,9-76,7)	34,1±3,2*◇ Me=35,5 (29,5-39,0)	10,2±4,0*◇ Me=10,0 (4,3-18,9)	128,5±44,0*◇ Me=113,9 (91,4-247,0)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне $p < 0,05$ (критерий Mann-Whitney),

2. ◇ – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду $p < 0,05$ (критерий Wilcoxon),

3. □ – статистическая значимость различий по отношению к 1-ым суткам после операции $p < 0,05$ (критерий Wilcoxon).

При исследовании показателей тензио- и реометрии сыворотки крови у пациентов исходно выявлены значительные изменения, по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Результаты исследования тензиометрических и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки крови у пациентов клиники статистически значимо отличаются от контрольной группы добровольцев.

Таблица 2.

Сравнение тензио-и реометрических показателей сыворотки крови обследуемых
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	γ_{100c} , мН/м	$\gamma_{\infty c}$, мН/м	$ E $ (0,1 Гц) мН/м	$ E $ (0,01) Гц мН/м	ϕ (0,1 Гц) $^{\circ}$	ϕ (0,01 Гц) $^{\circ}$
Контрольная группа, n=17	50,0 $\pm$ 2,2 Me=51,0 (46,5-52,9)	45,5 $\pm$ 1,3 Me=45,6 (44,0-48,1)	29,5 $\pm$ 3,0 Me=30,3 (23,4-33,6)	15,9 $\pm$ 3,6 Me=15,0 (9,6-22,4)	20,8 $\pm$ 2,7 Me=21,0 (16,0-27,8)	33,0 $\pm$ 4,4 Me=33,0 (26,3-40,3)
Пациенты до операции, n=30	44,0 $\pm$ 1,4* Me=43,9 (40,6-47-2)	39,8 $\pm$ 2,5* Me=38,9 (36,0-43,7)	24,8 $\pm$ 8,7* Me=29,5 (10,2-34,6)	14,5 $\pm$ 5,5 Me=16,4 (5,2-27,2)	19,8 $\pm$ 3,0 Me=20,6 (13,1-26,6)	29,9 $\pm$ 4,0 Me=30,1 (20,6-37,6)
1-е сутки после операции, n=30	44,5 $\pm$ 1,4* $\diamond$ Me=44,3 (40,6-47,7)	40,0 $\pm$ 2,5* Me=40,0 (35,2-44,0)	26,4 $\pm$ 9,3 $\diamond$ Me=30,5 (9,4-37,7)	14,8 $\pm$ 4,8 $\diamond$ Me=16,5 (6,1-21,1)	19,1 $\pm$ 2,9 Me=18,7 (13,1-24,1)	28,0 $\pm$ 4,3* Me=29,0 (18,3-36,1)
7-е сутки после операции, n=30	44,3 $\pm$ 2,1* Me=44,4 (39,1-48,0)	39,8 $\pm$ 2,7* Me=39,9 (35,0-44,2)	27,7 $\pm$ 8,4 $\diamond$ Me=30,1 (8,6-40,4)	15,3 $\pm$ 4,9 $\diamond$ Me=17,0 (4,7-21,0)	18,5 $\pm$ 3,6 $\square$ Me=18,4 (10,4-24,6)	29,7 $\pm$ 3,8* Me=29,5 (22,9-40,5)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне $p < 0,05$ (критерий Mann-Whitney),
2. $\diamond$ – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду $p < 0,05$ (критерий Wilcoxon),
3. $\square$ – статистическая значимость различий по отношению к 1-ым суткам после операции $p < 0,05$ (критерий Wilcoxon).

Характер изменений уровней глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка и альбумина в 1-е сутки после операции свидетельствует о наличии в раннем послеоперационном периоде почечной дисфункции, активации стресс-активирующих систем (гипергликемия) и системного воспаления (гипоальбуминемия). Кроме того, к гипоальбуминемии приводит связанная с кровопотерей и ее восполнением интра- и послеоперационная гемодилюция.

Значительное изменение поверхностного натяжения у пациентов в 1-е и 7-е сутки после операции, уменьшение динамического при 100 с, и равновесного поверхностного натяжения на 6-7 мН/м, свидетельствуют об увеличении содержания в сыворотке обследуемых ПАВ. Из изученных биохимических показателей сыворотки крови статистически значимый рост концентрации мочевины и креатинина способствует увеличению поверхностно активных свойств альбумина. Присутствие мочевины приводит к денатурации альбумина в жидком поверхностном слое, вследствие чего поверхностное натяжение снижается, что мы и видим на протяжении всего периода наблюдения. Однако нельзя однозначно сказать, что стабильно высокая концентрация мочевины на протяжении послеоперационного периода играла существенную роль в еще большем снижении как динамического, так и равновесного поверхностного натяжения. В то же время, однозначно этот факт трудно объяснить с учетом значимого ($p < 0,05$) снижения содержания альбумина на протяжении всего послеоперационного периода вплоть до 7 суток. Вероятно, это объясняется активацией

системного воспалительного ответа в процессе как самого ИК, так и в раннем послеоперационном периоде. Можно предположить, что при активации системного воспалительного ответа в интра- и послеоперационном периоде происходит выброс значительного количества низко-, средне- и высоко молекулярных ПАВ вдобавок к тем, которые присутствуют в крови при ХСН. У людей старших возрастных групп повышается секреция аргинин-вазопрессина, что сопровождается как ослаблением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так и гидроосмотическим эффектом [1].

В первые сутки послеоперационного периода сохраняется тенденция к созданию положительного водного баланса, соответственно происходит гипергидратация тканей и увеличение содержания ионов натрия, калия и хлора. Водно-электролитный дисбаланс между секторами проявляется изменением вязкости гидратной пленки, что гипотетически изменяет поверхностное натяжение сыворотки крови. Не следует также забывать о том, что в процессе активации системного воспалительного ответа происходит выброс большого количества биологически активных веществ в том числе и молекул средней массы [5] (вазопрессин, серотонин, ацетилхолин, катехоламины, простагландин, тромбоксан, гистамин) и других биологически активных веществ (преальбумин, альбумин, трансферин, гаптоглобин, С3 и С4 компоненты комплемента, макроглобулин, фибронектин и др.). Все вышеперечисленные вещества являются сурфактантами и влияют на дисперсионные системы на границе раздела жидких фаз, что способно ускорять или замедлять процессы переноса вещества и энергии через клеточные мембраны. Также из реологических показателей (табл. 2) обращает на себя внимание увеличение модуля $|E|$ при частоте 0,1 Гц при одновременном уменьшении фазового угла. Этот факт свидетельствует о росте поверхностной упругости при практически неизменной поверхностной вязкости: в процессе лечения модуль $|E|$ 0,1 Гц растет при достаточно большой концентрации сурфактантов и отсутствии обмена ими между поверхностью и объемом капли при осцилляции в виду их высокой молекулярной массы. Вероятно, как и при ИК, так и в раннем послеоперационном периоде изменяется состав сыворотки крови. В ней появляются компоненты с усиленным обменом и исчезают со слабым.

В качестве примера приводим (Рис. 1) кривые динамического поверхностного натяжения для здорового добровольца контрольной группы и пациента с приобретенной клапанной патологией сердца. Кривая динамического поверхностного натяжения пациента лежит значительно ниже и равновесное состояние системы достигается за 1500-2000 с. Поэтому осцилляции площади капли (реологические исследования) производили при времени больше 2000 с, чтобы больше сурфактантов с дифильным строением молекул вышли на поверхность.

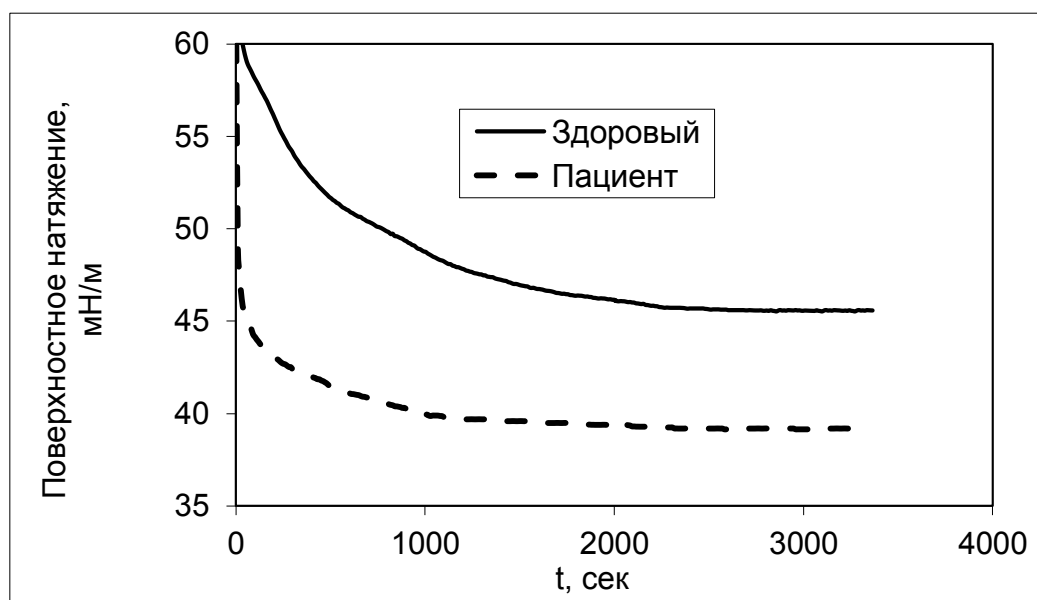


Рис.1. Динамическое поверхностное натяжение добровольца контрольной группы (сплошная линия) и пациента с приобретенной клапанной патологией сердца (пунктир).

Выводы.

Статистически значимое снижение равновесного и динамического поверхностного натяжения у пациентов с ХСН, по сравнению с контрольной группой свидетельствует об увеличении количества ПАВ. Патологические отклонения со стороны влияющих на реологию крови биохимических показателей (глюкозы, мочевины, креатинина и альбумина) сопровождаются значительным изменением параметров поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови, однако четкой линейной зависимости между этими процессами не установлено.

Литература.

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология в 2-х томах / под ред.: под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014. – Т. 2. – 792 с. ISBN: 978-5-9704-2202-1
2. Черняховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В., Шевхужев З.А. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. – М.: Бином, 2013. – 208 с. ISBN 978-5-9518-0528-7.
3. Chevalier G, Stephen T, James L. Earthing (Grounding) the Human Body Reduces Blood Viscosity—a Major Factor in Cardiovascular Disease. The journal of alternative and complementary medicine. 2013;19(2):102-10. DOI: 10.1089/acm.2011.0820.
4. Selami K. Toprak. Does Reactive Thrombocytosis Observed in Iron Deficiency Anemia Affect Plasma Viscosity? Turk. J. Hematol. 2012; 29: 248-53. DOI: 10.5505/tjh.2012.13008.
5. Kazakov VN, Barkalova EL, Levchenko LA, Klimenko TM, Fainerman VB. Dilation rheology as medical diagnostics of human biological liquids. Colloids and Surfaces A. 2011; 391: 190-94. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2011.03.028.
6. Potapov VV, Shramenko EK, Zenin OK. Surface Tension and Dilatational Rheology of Blood in Patients Subjected to Cardiological Operations under Conditions of Artificial Circulation. Colloid Journal. 2020; 82 (1): 49–53. DOI: 10.1134/S1061933X20010111

7. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с. ISBN: 966-96255-2-1.

¹Kuznetsova I. V., ¹Potapov V. V., ¹Khomutov Y. V., ¹Shramenko K. K.,
²Zenin O. K.,

**CHANGES IN THE PHYSICOCHEMICAL CONSTANTS OF BLOOD SERUM DURING
CHRONIC HEART FAILURE**

¹State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National
Medical University named after M. Gorky»

²FSBEI of HE «Penza State University», Penza.

Summary. The aim of our research was to study surface tension and dilatation viscoelasticity of blood serum in patients with valve cardiac pathology, who underwent operations with cardiopulmonary bypass.

In 30 patients at the average age of $62,1 \pm 0,9$, who were operated with cardiopulmonary bypass about valve cardiac pathology the prospective study of surface tension and dilatation viscoelasticity of blood serum was performed. There were used the methods of drop and bubble form.

Pathological changes in biochemical markers which influence on blood viscosity were accompanied by significant changes in surface tension and dilatation viscoelasticity blood serum parameters, but a clear linear relationship between these processes has not been established.

Keywords: surface tension, dilatation viscoelasticity, valve cardiac pathology.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Вадимовна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. ГОРЬКОГО

Потапов Владимир Владимирович - к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, 0713549622, x3x3x23@rambler.ru

Хомутов Евгений Владимирович – к.хим.н., доцент. Заведующий ЦНИЛ ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Шраменко Екатерина Константиновна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Зенин Олег Константинович – д.мед.н., профессор кафедры анатомии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет»

УДК 616.12-089;616.15**Потапов В.В., Кузнецова И.В., Шраменко Е.К., Тюменцева С.Г.****Дмитриев Л.С.****ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНОГО НАТЯЖЕНИЯ КРОВИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ
МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького», г. Донецк**

Аннотация. Физиолого-биохимический статус (ФБС) здорового организма человека определяется складывающимися на данный период его жизни оптимальными концентрациями определенных биологически-активных веществ и других соединений в его клетках, тканях и органах. Многие из этих веществ обладают поверхностно-активными свойствами, т.е. способны адсорбироваться на границах раздела фаз (например, биологическая жидкость-воздух, мембрана клетки-плазма крови) и изменять поверхностное натяжение (ПН) биологических жидкостей. Возникновение ПН обусловлено наличием свободной поверхности и особым положением молекул жидкости на границе раздела фаз. Это считается одним из основных механизмов действия поверхностно-активных веществ (ПАВ), что обеспечивает протекание многих физиолого-биохимических процессов и играет существенную роль в жизненно важных функциях организма. Таким образом ПАВ регулируют процессы ферментативного катализа, окислительного фосфорилирования, стадии адсорбции и десорбции липидов и белков на межфазной поверхности, переноса веществ через биологические мембраны (биомембраны), гормонального влияния и другие.

Ключевые слова: физиолого-биохимический статус, поверхностное натяжение биологических жидкостей.

Как известно, для пациентов в критических состояниях различного генеза характерно ухудшение текучести крови (величина, обратная вязкости). Повышенная вязкость крови создает дополнительное сопротивление кровотоку и сопряжена с избыточной работой сердца: увеличивается постнагрузка, возникают микроциркуляторные расстройства. При серьезном нарушении гемодинамики вязкость крови возрастает из-за снижения скорости кровотока, что является причиной внутрисосудистого образования тромбов, в зоне поврежденного эндотелия при активации системы гемостаза. В свою очередь, скорость кровотока зависит от состояния гемореологических параметров в системе микроциркуляции, которые не подчиняются законам ньютоновской жидкости (Iijimaetal., 2004; Byrneetal., 2007; Ogasawara et al., 2007). Формируется порочный круг, который поддерживает стаз и шунтирование крови в микроциркуляторном русле, возникает тканевая гипоксия и энергодефицит. Последствиями энергетического дефицита являются нарушения обмена веществ в цитоплазме и митохондриях, ацидоз, повреждение биологических мембран. При этом изменяется обмен между клеткой, интерстициальной жидкостью, эндотелием сосудов и содержимым капилляров, развивается блок микроциркуляции [3,5].

Наиболее ярко негативное влияние гемореологических нарушений на течение болезни проявляется у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-

сосудистые заболевания (ССЗ) - ведущая проблема здравоохранения и общества в целом. Лидирующее место среди причин смертности занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Дадашова Г.М., 2015; Mozaffarian D., 2016; Глушенко В.А., 2019). Биологическим субстратом ИБС являются атеросклеротические изменения в стенке коронарных сосудов. Выявлена достоверная связь между изменениями реологических свойств крови и вероятностью развития ишемических событий. Установлено, что у пациентов с острой коронарной недостаточностью при резистентности к стандартной медикаментозной терапии отмечается повышение вязкости крови, по сравнению с комплаентными больными [1,2].

При остром инфаркте миокарда (ОИМ) после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии в результате чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) миокардиальная реперфузия достигается не всегда. Данный феномен встречается с частотой от 5 до 50% после выполнения ЧКВ у пациентов с ОИМ. У пациентов с сахарным диабетом (СД) в условиях хронического гликирования предрасположенность к подобным феноменам особенно выражена [4,6].

Таким образом, принципиально важно принимать во внимание, что расстройства в системе гемореологии - универсальный механизм патогенеза критических состояний различного генеза и улучшение реологических свойств крови является важнейшим инструментом интенсивной терапии. Снижение вязкости крови способствует ускорению кровотока, увеличению доставки кислорода тканям (DO_2) к тканям, облегчению условий для работы сердца. С помощью реологически активных средств можно предотвратить развитие тромботических и ишемических осложнений основного заболевания. Оптимизация текучести крови при воздействии на организм экстремальных условий служит *адаптивной реакцией*, увеличивающей резервные возможности системы кровообращения в целом (Галенок В.А., 1987; Chien S., 1997) [8,9].

Таким образом, реологию жидкости можно физически описать по ее *вязкости*. Вязкостью (η) называют внутренние силы “сцепления” и “трения”, обуславливающие текучесть крови.

Количественно вязкость определяется как коэффициент пропорциональности между напряжением и скоростью сдвига:

$$\eta = \tau / \gamma, \text{ где}$$

$$\tau - \text{напряжение сдвига, Н/м}^2$$

$$\gamma - \text{скорость сдвига, с}^{-1}$$

Детальное понимание потоковых свойств крови обеспечивает *гемореология* — наука о деформации и течении крови и ее форменных элементах [9]. Гемореология изучает как общие потоковые свойства цельной крови, так и анализ микрореологических свойств ее форменных элементов *in vitro* и *in vivo*, взаимодействия между клеточными элементами цельной крови и клетками эндотелия сосудов [10]. Реологические свойства цельной крови и ее текучесть, определяются рядом параметров и зависят от скорости сдвига, его времени, а также размеров и геометрии системы, в которой находится изучаемый образец крови [8]. Свойства текучести крови относятся к числу основных детерминант, определяющих тканевую перфузию и оксигенацию.

Реологические свойства крови тесно связаны с физико-химическими свойствами крови в микрососудах и определяются не только потоковыми характеристиками, но и силами, управляющими переносом воды и веществ через эндотелий капилляров. Ухудшение реологии крови при патологии сопровождается существенными сдвигами

водного баланса организма, снижением транспортных возможностей крови, развитием тканевой гипоксии, что негативно сказывается на прогнозе основного заболевания [14].

Взаимосвязь между реологическими свойствами крови и поверхностным натяжением (рис.1) определяется по формуле числа капиллярности (Cp) (1), которое отражает соотношение между вязким трением и поверхностным натяжением (Langbein D., 2002; Donnez P., 2007):

$$Cp = \frac{\eta v}{\sigma}, \quad (1)$$

где

η – динамическая вязкость, Па·с

v – скорость, с⁻¹

σ – коэффициент поверхностного натяжения, Н/м²

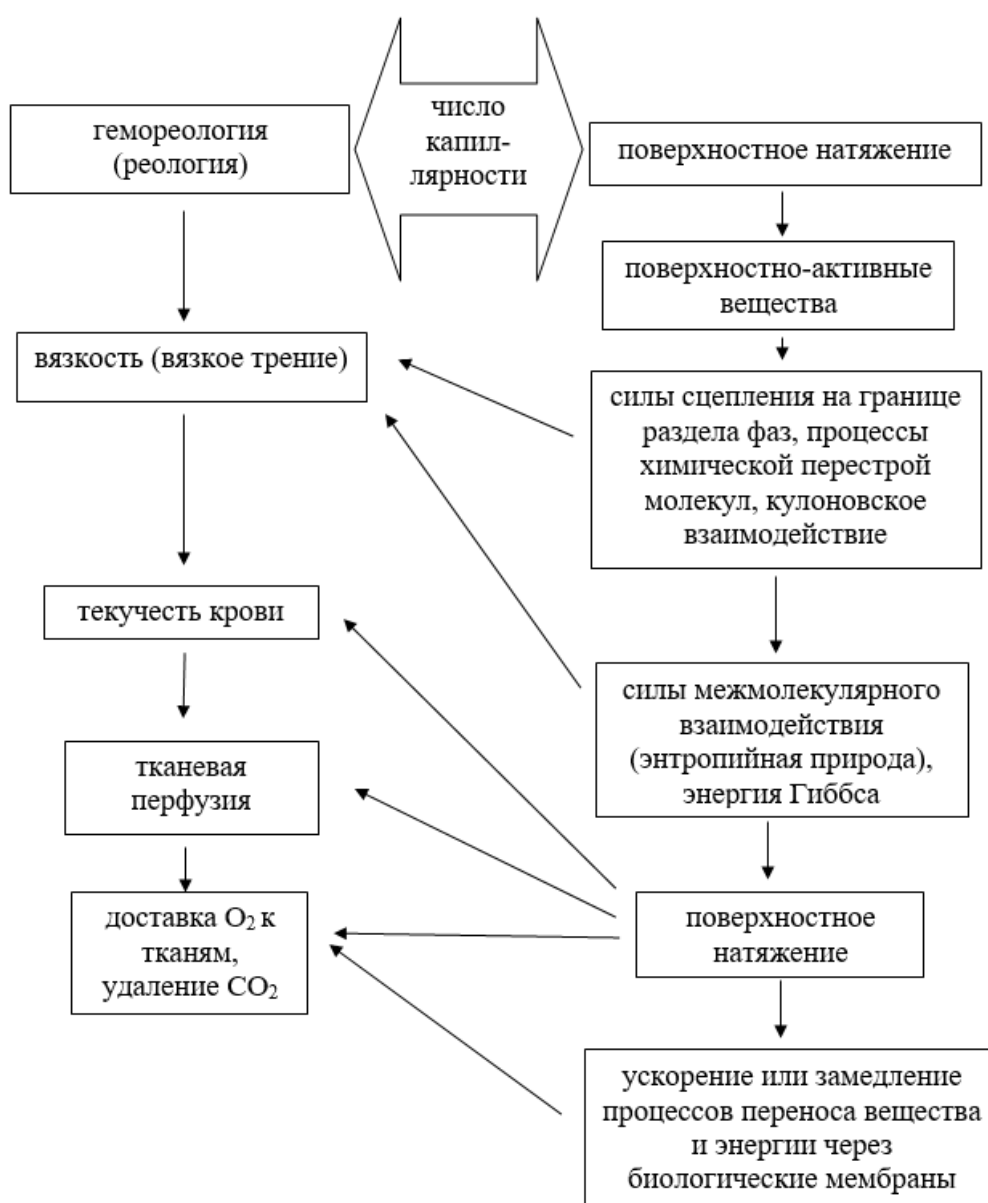


Рис.1 Связь гемореологии с поверхностным натяжением (авторская схема)

В отличие от цельной крови, плазму крови длительное время считали ньютоновской жидкостью, однако недавно было обнаружено, что плазма обладает вязкоупругостью – типичным свойством неньютоновской жидкости (Chabanel, 1994; Hansson, 2000; Kesmarky G., 2008; Atici 2013). Полагают, что это качество обусловлено наличием крупномолекулярного белка фибриногена (молекулярная масса около 350 000 Да) и белковых свертывающих факторов крови. Сохраняются ли вязкоупругие свойства в сыворотке крови после образования фибринового сгустка и как меняются показатели дилатационной реологии при гемодилюции на фоне проводимой инфузионной терапии – открытые вопросы, на которые пока нет однозначных ответов [2,15].

Физиолого-биохимический статус (ФБС) здорового организма человека определяется складывающимися на данный период его жизни оптимальными концентрациями определенных биологически-активных веществ и других соединений в его клетках, тканях и органах. Многие из этих веществ обладают поверхностно-активными свойствами, т.е. способны адсорбироваться на границах раздела фаз (например, биологическая жидкость-воздух, мембрана клетки-плазма крови) и изменять поверхностное натяжение (ПН) биологических жидкостей. ПН определяет силу сцепления между молекулами. Возникновение ПН обусловлено наличием свободной поверхности и особым положением молекул жидкости на границе раздела фаз. Это считается одним из основных механизмов действия поверхностно-активных веществ (ПАВ), что обеспечивает протекание многих физиолого-биохимических процессов и играет существенную роль в жизненно важных функциях организма. Таким образом ПАВ регулируют процессы ферментативного катализа, окислительного фосфорилирования, стадии адсорбции и десорбции липидов и белков на межфазной поверхности, переноса веществ через биологические мембраны (биомембраны), гормонального влияния и другие [3,6,16,18].

Это позволяет предположить, что изменение содержания определенных химических веществ (белков, липидов, углеводов, электролитов и др.) в биологических жидкостях организма при определении ФБС в период роста, развития и адаптации организма к меняющимся условиям окружающей среды, а также при отклонении ФБС от нормы (при заболеваниях различной этиологии) влияет на ПН этих жидкостей. Следовательно, изучение показателей ПН биологических жидкостей позволяет получить интегральную информацию при оценке ФБС организма, облегчить диагностику его нарушений, обеспечить наиболее простой контроль эффективности лечения и выбор терапевтической тактики [18].

Показатели ПН, отражают перераспределение низко- и крупномолекулярных соединений в объеме циркулирующей крови. Одним из наиболее важных моментов является формирование на границе жидкой составляющей крови и клеточных структур, с которыми она соприкасается (эндотелий сосудов и форменные элементы крови), зоны потенциальной энергии, большей, чем у аналогичных молекул в соответствующих объемных фазах (Tornberg E., 1978; Miller R., 1994; Казаков В.Н., 1999; Fainerman V.B., 2018).

Для измерения ПН биологических жидкостей организма используют метод межфазной тензиометрии и дилатационной реологии. Но, несмотря на то, что этот метод хорошо известен, до недавнего времени проводили измерение только статического ПН. Известно, что для «чистых» жидкостей (вода, глицерин, бензол и др.) динамическое поверхностное натяжение (ДПН), измеряемое в течение любого

конкретного времени, и статическое ПН (равновесное, т.е. ПН, приведенное к бесконечному времени), совпадают (Tornberg E., 1978; Miller R., 1994; Казаков В.Н., 1999; Fainerman V.B., 2018). В то же время для растворов ПАВ, к которым относятся все биологические жидкости, существует огромное различие между значениями статического ПН и ДПН. Следовательно, при изучении ПН биологических жидкостей важен учет ПН как функции времени. Если низкомолекулярные ПАВ характеризуются адсорбционным барьером, то высокомолекулярные проходят стадию перестройки в поверхностном слое, которая замедляет адсорбцию. Вот почему исследование именно ПН биологических жидкостей организма является наиболее информативным [7,19].

В связи с этим вполне очевидна актуальность и целесообразность исследования динамического поверхностного натяжения (ДПН), т.е. ПН при разных временах «жизни» поверхности, биологических жидкостей (в частности, плазмы (сыворотки) крови и др.) и количественного определения обуславливающих его веществ, как показателей ФБС организма. Эти молекулы, в отличие от молекул в глубине жидкости, окружены однородными молекулами не со всех сторон, и взаимодействуют с молекулами, как той же жидкости, так и другой фазы [17].

На уровне биологической организации мембранных систем поверхностно-активные свойства липидов, липопротеидов, мембранных белков обеспечиваются мембранными межмолекулярными взаимосвязями, обусловленными гидрофобными силами. Вследствие «выталкивания» гидрофобной и «притягивания» гидрофильной частей молекул ПАВ образуются межфазные адсорбционные слои, что снижает ПН биологической жидкости. Это считается одним из основных механизмов действия ПАВ, обеспечивающим жизнеспособность биологических систем [].

ПАВ - это органические вещества различной химической структуры. Молекулы ПАВ имеют дифильное строение (т. е. двойственную природу), большинство молекул ПАВ состоят из двух основных частей: длинноцепочечного (гидрофобного) углеводородного радикала и гидрофильной группы. Благодаря такому строению молекул, ПАВ способны находить границу раздела фаз, занимая на ней энергетически наиболее выгодное положение. Гидрофобный радикал обуславливает поверхностную активность ПАВ, выталкивается из полярной среды и препятствует растворению ПАВ в воде, а гидрофильная группа, образуя водородные связи с молекулами воды, способствует распределению частиц ПАВ в полярной фазе [11-13].

Межфазные слои обычно самопроизвольно организуются на границах раздела фаз в результате адсорбции ПАВ из растворов. Толщина межфазных слоев не превышает нескольких десятков нанометров, поэтому их относят к двумерным системам. Важным источником информации о структуре и свойствах адсорбционных (межфазных) слоев ПАВ являются их реологические характеристики (модуль вязкоупругости/дилатационная упругость и фазовый угол/дилатационная вязкость). Сопоставление реологических характеристик межфазных слоев с их составом и внутренним строением предопределяет выбор и оптимизацию их состава для различных практических применений [10].

Адсорбционные слои ПАВ характеризуются определенными механическими свойствами, наиболее значимыми из которых являются упругость и вязкость. Эти свойства обусловлены способностью молекул ПАВ взаимодействовать друг с другом и образовывать структурированные адсорбционные слои. Дилатационный модуль (модуль вязкоупругости) E характеризует вязкоупругие свойства поверхностных (межфазных) слоев. Дилатационная упругость отражает накопление энергии, а

дилатационная вязкость – потери энергии в поверхностном слое. Эти величины связаны с процессами адсорбции ↔ десорбции ПАВ в поверхностном слое при наложении деформации растяжение ↔ сжатие. При растяжении капли увеличивается площадь поверхности раздела фаз, при этом часть молекул ПАВ из приповерхностного слоя выходит на поверхность (адсорбция ПАВ?). При сжатии капли часть молекул ПАВ покидает поверхность, переходя в приповерхностный слой (десорбция ПАВ). Дилатационная упругость и дилатационная вязкость позволяют характеризовать степень упорядоченности поверхностного слоя, способность к взаимодействиям между молекулами ПАВ, а также степень выраженности (заполненности) приповерхностного слоя за счет десорбции ПАВ. Современные экспериментальные методы исследования реологических свойств межфазных слоев на границах раздела фаз относятся к двумерной и трехмерной (2 и 3D) реологии. Наибольшее применение нашли методы дилатационной реологии [21, 22].

В состав биологических жидкостей человека (кровь, моча, лимфа, синовиальная, околоплодная, спинномозговая жидкост и т. д.) входят низко-, средне- и высокомолекулярные ПАВ, такие как белки (включая белковые фракции, иммуноглобулины различного типа, фибриноген), липиды (холестерин, триглицериды, α -, β -, пре β -липопротеиды, фосфолипиды) и молекулы средней массы (МСМ). Эти соединения способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз, понижая поверхностное и межфазное натяжение, ускоряя или замедляя процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны. Более того, многие процессы переноса с участием поверхностно-активных соединений, как например связывание кислорода и выделение углекислого газа, включают стадии адсорбции и десорбции на межфазной поверхности. При различных патологиях происходят изменения биохимического гомеостаза биологических жидкостей и, вероятно, в первую очередь в отношении поверхностно-активных компонентов. Таким образом, изучение поверхностного (межфазного) натяжения биологических жидкостей человека может дать дополнительную информацию, которая может быть использована в клинической практике для диагностики заболеваний и контроля лечения больных [2,23].

Система, в которой поверхностно-активный компонент растворим, является более сложной (плазма, сыворотка, кровь, цереброспинальная жидкость, моча и др.), так как многие явления в таких системах вызваны неравновесным состоянием поверхностного слоя. В образовании поверхности начинают участвовать адсорбционно-десорбционные процессы, которые определяют равновесное состояние поверхности и скорость его достижения. Так как молекулы ПАВ обладают меньшим значением поверхностного натяжения, то адсорбируясь на поверхности, они замещают более полярные молекулы менее полярными, при этом создавая градиент концентрации в приповерхностном слое. В свою очередь диффузионные процессы стремятся восстановить равенство концентраций во всей системе. Окончательное равновесие наступает, когда осмотические силы (диффузия), стремящиеся выровнять концентрацию, уравниваются поверхностными молекулярными силами, стремящимися целиком заполнить поверхность молекулами, обладающими наименьшей свободной поверхностной энергией [24]

Так как патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы обусловлен нарушением белкового, липидного и электролитного метаболизма с появлением в биологических жидкостях различных поверхностно-активных веществ (ПАВ) и поверхностно-инактивных веществ (ПИВ), которые могут воздействовать на уровень

поверхностного натяжения (ПН) сыворотки и плазмы крови. Увеличение содержания ПАВ повышает текучесть крови, степень изменений которой оценивают, изучая поверхностное натяжение, как цельной крови, так и ее компонентов (сыворотки и плазмы) [5,20,23].

По данным литературы известно, что, в отличие от нормы, при ишемии миокарда отмечается более низкая, по сравнению со здоровыми лицами, вариабельность микрокровотока, что свидетельствует о наличии неблагоприятных изменений на уровне микроциркуляции (Ослякова О.А., 2012). У пациентов с ИБС повышение вязкости плазмы связано, в основном, с увеличением концентрации фибриногена, общего холестерина и глюкозы. Кроме того, отмечается повышение адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов, что приводит к образованию мелких и крупных тромбо- и эритроцитарных агрегатов (Sugimori H., 2012; Simmonds M.J., 2013) [6,11,20].

На уровне системы микроциркуляции не происходит образование атеросклеротических бляшек, здесь принципиальное значение имеет вязкость сыворотки и плазмы крови (Huangetal., 2011; Mehdiatal., 2012). Существует достаточное число работ, в которых отражены реологические свойства крови и функциональное состояние эндотелия микроциркуляторного русла сосудистой системы. Выделяют множество причин, обуславливающих изменение гемореологических параметров и приводящих к повышению вязкости сыворотки и плазмы крови в зависимости от увеличения содержания низко- и крупномолекулярных белков плазмы крови (Yereretal., 2010; Baskurt et al., 2011). С гемодинамической точки зрения, появление синдрома гипервязкости приводит к нарушениям микроциркуляции, внутрисосудистому образованию тромбов, снижению доставки кислорода к тканям (Муравьев А. В. 2007; Lovely R.S. 2010) [7-9,21].

Каждый пациент с этой патологией, независимо от ее генеза, получает препараты, влияющие на свертывающую систему крови (антиагреганты и антикоагулянты), которые должны препятствовать тромбообразованию. Несмотря на постоянный прием антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов, у пациентов сохраняется риск возникновения тромбозов шунтов и клапанов, что указывает на необходимость поиска новых, несвязанных напрямую с системой гемостаза, путей решения проблемы. В современной литературе недостаточно освещены теоретические аспекты изменения комплекса биогемореологии крови, где учитываются не только отклонения, возникающие в системе гемостаза, но и гемореологические параметры крови и ее компонентов (плазмы и сыворотки) (Kwaan H.C., 2002; Танащян М.М., 2016). В настоящее время отсутствует информация о тензио- и реометрических, то есть о физико-механических свойствах наиболее часто применяемых в анестезиологии и интенсивной терапии кристаллоидных и коллоидных растворов. Недостаточно изучено их влияние на гемореологические свойства биологических жидкостей (Chabanel, 1994).

Литература.

1. Влияние эфферентной терапии на вязкость крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования [Текст] / В. В. Тишко [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии.– 2014.– № 4 (48). – С. 7–11.
2. Головкин, А. С. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа после операций с применением искусственного кровообращения [Текст]: дис....доктора

- мед. наук: 14.03.03: защищена 2014 г. / Головкин Алексей Сергеевич; Кемеровская государственная медицинская академия. – Кемерово, 2014. – 243 с.
3. Давыдкин, И. Л. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии [Текст]: монография / под ред.: И. Л. Давыдкина, А. П. Момота, Н. И. Зозули, Е. В. Ройтмана. – Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017. – 484 с.
 4. Корниенко, Е. А. Влияние чрескожного коронарного вмешательства на динамику интенсивности окислительного стресса и реологические свойства крови при лечении острого инфаркта миокарда у пациентов с сд 2 типа [Текст] / Е. А. Корниенко, О. Ш. Ойноткинова, Д.В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 6. – С. 19–28.
 5. Лисаченко, Г. В. **Роль гиповолемии и гемореологических изменений в патогенезе нарушений системного кровообращения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда** [Текст] / Г. В. Лисаченко, А. В. Будаев, С. В. Банных // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2019. – № 8 (2). – С. 68–76.
 6. Проблема изучения процессов микроциркуляции и реологии крови в клинике внутренних болезней (обзор литературы) [Текст] / Н. С. Попельник [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 8 (176). – С. 25–29.
 7. Хилько, С. Л. Применение метода дилатационной реологии для исследования межфазных слоев на границе раздела жидкость-газ [Текст] / С. Л. Хилько // Научные работы ДонНТУ. Серия: Химия и химическая технология. – 2014. – № 2 (23). – С. 110–121.
 8. Черняховская, Н. Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике [Текст] / Н. Е. Черняховская. – Москва: Бином, 2013. – 208 с.
 9. Чернух, А. Н. Микроциркуляция [Текст] / А. Н. Чернух. – Москва: Медицина, 1984. – 432 с.
 10. Шарапова, Н. В. Клиническая оценка упруго-вязких свойств крови [Текст] / Н. В. Шарапова, В. В. Устинов, Е. В. Виноградова // Научный альманах. – 2019. – № 7-1 (57). – С. 199–202.
 11. Aksenenko, E. V. Model-based computational approach to analyse interfacial problems [Text] / E. V. Aksenenko // Computational methods for complex liquid-fluid interfaces, progress in colloid and interface series / edit.: M. Taeibi-Rahni, M. Karbaschi, R. Miller. – BocaRaton: CRC Press; 2016. – Vol. 5. – P. 105–115.
 12. Albumin adsorption at solid substrates: A quest for a unified approach [Text] / Z. Adamczyk [et al.] // J. Colloid Interface Sci. – 2018. – Vol. 514. – P. 769–790.
 13. Alkuraishy, H. M. Vinpocetine and Pyritinol: A New Model for Blood Rheological Modulation in Cerebrovascular Disorders - A Randomized Controlled Clinical Stud [Text] / H. M. Alkuraishy, A. I. Al-Gareeb, A. K. Albuhadilly // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–8.
 14. Blood rheology as a mirror of endocrine and metabolic homeostasis in health and disease [Text] / J. F. Brun [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2018. – Vol. 69. – P. 239–265.
 15. Blood viscosity monitoring during cardiopulmonary bypass based on pressure-flow characteristics of a Newtonian fluid [Text] / S. Okahara [et al.] // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. – 2016. – Vol. 2016. – P. 2331–2334.

16. Cho, Y. I. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease [Text] / Y. I. Cho, D. J. Cho, R. S. Rosenson // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2014. – Vol. 16. – P. 404–411.
17. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation [Text] / R. P. Axel [et al.] // *European Heart Journal.* – 2015. – Vol. 36, Issue 45. – P. 3134–3146.
18. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques [Text] / Z. Chen [et al.] // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 1–14.
19. Determining the surface dilational rheology of surfactant and protein films with a droplet waveform generator [Text] / J. Yang [et al.] // *Journal of Colloid and Interface Science.* – 2019. – Vol. 537. – P. 547–553.
20. Erythrocyte rheological properties but not whole blood and plasma viscosity are associated with severity of hypertension in older people [Text] / F. Guo-Xiang, Ji. Min, H. Li-Zhi [et al.] // *Z. Gerontol. Geriatr.* – 2017. – Vol. 50, N 3. – P. 233–238.
21. Fainerman, V. B. Dilational viscoelasticity of adsorption layers measured by drop and bubble profile analysis: reason for different results [Text] / V. B. Fainerman, V. I. Kovalchuk, E. V. Aksenenko // *Langmuir.* – 2016. – Vol. 32. – P. 5500–5509.
22. Fainerman, V. B. Interfacial tensiometry and dilational surface visco-elasticity of biological liquids in medicine [Text] / V. B. Fainerman, D. V. Trukhin, I. I. Zinkovych // *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2018. – Vol. 255. – P. 34–46.
23. Fibrinogen measurement in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Analysis of repeatability and agreement of Clauss method within and between six different laboratories [Text] / C. Solomon [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2014. – Vol. 112. – P. 1–10.
24. Formation mechanism of human serum albumin monolayers on positively charged polymermicroparticles [Text] / M. Nattich-Rak [et al.] // *Colloids Surf. B.* – 2017. – Vol. 159. – P. 929–936.

***Potapov V.V., Kuznetsova I.V., Shramenko E.K., Tyumentseva S.G.,
Dmitriev L.S.,***

***CHANGES IN BLOOD SURFACE TENSION FROM THE POINT OF VIEW OF
ADAPTATION MECHANISMS IN CRITICAL CONDITIONS OF VARIOUS GENESIS
(LITERATURE REVIEW)***

***State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National
Medical University named after M. Gorky»***

Summary. The physiological and biochemical status (PBS) of a healthy human body is determined by the optimal concentrations of certain biologically active substances and other compounds in its cells, tissues and organs that are developing for a given period of its life. Many of these substances have surface-active properties, i. are able to be adsorbed at phase boundaries (for example, biological fluid-air, cell membrane-blood plasma) and change the surface tension (ST) of biological fluids. The occurrence of ST is due to the presence of a free surface and a special position of liquid molecules at the phase boundary. This is considered one of the main mechanisms of action of surface-active substances (surfactants), which ensures the flow of many physiological and biochemical processes and plays an essential role in the vital functions of the body. Thus, surfactants regulate the processes of enzymatic

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Потапов В.В., Кузнецова И.В., Шраменко Е.К., ... Изменение поверхностного натяжения крови ...

catalysis, oxidative phosphorylation, the stages of adsorption and desorption of lipids and proteins on the interfacial surface, the transfer of substances through biological membranes (biomembrane), hormonal influence, and others.

Key words: *physiological and biochemical status, surface tension of biological fluids.*

Сведения об авторах

Потапов Владимир Владимирович - к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, 0713549622, x3x3x23@rambler.ru

Кузнецова Ирина Вадимовна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Шраменко Екатерина Константиновна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ГОО ВПО ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Тюменцева Светлана Григорьевна - к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ГОО ВПО ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Дмитриев Леонид Сергеевич - младший научный сотрудник отдела хроматографических исследований ЦНИЛ ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

УДК: 616.36-002/-001.45

**Тюменцева С.Г., Кабанько Т.П. Толстова Н.В., Вдовиченко О.Р.
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ ПРИ
БОЕВОЙ ТРАВМЕ**

*Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького», г. Донецк
Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение*

Аннотация. Данная статья посвящена оценке эффективности использования гепатопротекторной терапии для профилактики развития острой печеночной недостаточности при ранении печени. Проведен анализ результатов лечения 20-и больных с политравмой в результате боевых действий, которым в комплексном лечении использовались гепатопротекторы. Результаты исследования подтвердили эффективность этих препаратов в профилактике развития острой печеночной недостаточности.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, гепатопротекторы, боевая травма.

В условиях военного времени у пострадавших с ранением печени вследствие боевой травмы риск развития острой печеночной недостаточности обусловлен несколькими факторами: сочетанием с ранениями других органов брюшной полости, грудной клетки, головы, костей скелета; отсроченной возможностью восполнения кровопотери, функциональной недостаточностью остающегося объема паренхимы печени.

Потенциальная опасность развития острой печеночной недостаточности вследствие одновременного воздействия как внепеченочных (гипоксия, гипотония, невосполненная кровопотеря), так и внутрипеченочных (повреждение паренхимы печени) факторов можно предотвратить грамотным лечением на ранних этапах интенсивной терапии.

Механизм развития острой печеночной недостаточности с фульминантным течением при механическом повреждении печени отличается от формирования последней вследствие токсического и инфекционного поражения гепатоцитов. При механическом повреждении печени формирование очаговых некрозов паренхимы печени из-за возникновения трещин, разрывов, кровоизлияний (зоны раннего дефекта, первичного и вторичного некроза) обуславливают снижение массы функционирующих гепатоцитов.

Формирование зоны вторичного некроза зависит от условий жизнедеятельности тканей в ране, поэтому одной из главных задач лечения состоит в недопущении прогрессирования вторичного некроза путем создания благоприятных условий для заживления раны. Механизмы ее образования сложны: имеет значение ишемия, из-за нарушения микроциркуляции, избыточный протеолиз вследствие прямого повреждения структур клеток и ишемического повышения проницаемости клеточных мембран [1]. Морфологические признаки некроза гепатоцитов начинают выявляться через 6-8 часов

после ранения. Именно суммарная масса поврежденной печеночной ткани определяет вероятность развития осложнения [2].

Летальность при травмах печени составляет от 10,5% до 78%, причем при проникающих ранениях она ниже, чем при тупых травмах живота. Прогноз заболевания определяется тяжестью повреждения печени, сопутствующей травмой других органов.

Поскольку риск развития острой печеночной недостаточности при боевой травме остается высоким, поиск методов прогнозирования, эффективной профилактики и лечения остается актуальным.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения гепатопротекторной терапии для предупреждения развития печеночной дисфункции при травмах печени.

Материал и методы. Для решения поставленной цели проанализированы результаты лечения 20-и больных, находившихся в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии ДоКТМО с ранением печени без повреждения крупных сосудов (воротная вена, печеночная артерия и вена, полая вена) и внепеченочных желчных протоков.

Возраст больных колебался от 22 до 45 лет. Преморбидный фон не был отягощен патологией печени. Согласно оценке тяжести повреждений по шкале ВПХ-П (огнестрельная травма), то есть поврежденными были от 2-х до 4-х органов и систем. Пятеро пострадавших поступило в состоянии травматического и геморрагического шока. По характеру повреждающего агента имела место комбинированная травма (подкапсулярные и центральные гематомы, надрывы, разрывы, размозжения печени), т.е. механическая и термическая травма. По степени тяжести травмы печени (классификация американской ассоциации по хирургическому лечению травм печени [3]) раненые были отнесены ко II-III степени тяжести. Объем хирургического вмешательства на печени: тампонирование, ушивание раны печени, дренирование брюшной полости. После выполнения неотложных и срочных оперативных вмешательств (с учетом профилактики позднего кровотечения и желчеистечения), проводимых параллельно с выведением пострадавшего из состояния травматического и геморрагического шока, пациент переводился в отделение интенсивной терапии.

Основная задача анестезиолога, наряду с общепринятыми задачами, сводилась к предупреждению факторов, способствующих прогрессированию печеночной недостаточности, - гипоксии, артериальной гипотензии, невосполненной кровопотери, гиповолемии.

При выборе анестетиков для проведения анестезии следует учитывать:

- возможность гепатотоксического действия фторотана (галотана);
- особенность метаболизма препаратов барбитуровой кислоты при гипоальбуминемии (в сосудистом русле 2/3 препарата связывается альбумином, оставшаяся часть - оказывает анестетическое действие);
- необходимость избегать препараты бензодиазепинового ряда (по абсолютным показаниям можно назначать бензодиазепины короткого действия - мидазолам);
- особенности действия деполаризующих миорелаксантов (удлинение времени действия из-за низкого уровня псевдохолинэстеразы) и неполяризующих (более длительное действие вследствие нарушения их гидролиза и инактивации в печени) в условиях печеночной недостаточности.

Интенсивная терапия носит симптоматический характер и направлена на коррекцию развивающихся осложнений острой печеночной недостаточности. Данная патология может определять показания для использования методов протезирования функции печени.

В послеоперационном периоде проводился клинико-лабораторный мониторинг и интенсивная посиндромная терапия, так как острая печеночная недостаточность проявляет себя как гиперострая с быстрым формированием полиорганной недостаточности. К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 часа.

При развитии полной картины острой печеночной недостаточности необходима готовность к коррекции таких синдромов, как:

- Церебральная недостаточность или печеночная энцефалопатия (необходим мониторинг ВЧД и поддержание ВЧД <20 мм рт.ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД) > 60 мм рт.). Снижение продукции и удаление аммиака, коррекция гипонатриемии и гипогликемии.

- Нарушения гемостаза (дефицит плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитопения, ДВС-синдром), что является обоснованием заместительной терапии компонентами крови и факторами свертывания крови.

- Гепаторенальный синдром с развитием острого повреждения почек (ОПП) встречается в 50-80% случаев, что требует проведения заместительной почечной терапии (гемофильтрация, гемодиализ).

- Гепатопульмональный синдром с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Может возникнуть необходимость в проведении ИВЛ.

- Недостаточность сердечно-сосудистой системы проявляется гипердинамическим типом кровообращения с низким сосудистым сопротивлением (артериальная гипотония). Инфузионная терапия в сочетании с вазопрессорами (норадреналин) должна поддерживать среднее АД более 75 мм рт.ст.

- Метаболические, водно-электролитные нарушения. Коррекция гипоальбуминемии, гипогликемии, нутритивная поддержка.

- Иммунодефицитное состояние и септические осложнения (бактериальные инфекции - 80%, грибковые -32%). Необходимость применения антибактериальных препаратов.

- Интестинальная недостаточность (парез, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит). Ингибиторы протонной помпы, нутритивная поддержка.

Формирование программы интенсивной терапии зависит от преобладающего синдрома, формирующего печеночную недостаточность.

Синдром холестаза. Морфологической его основой является холестаз со вторичным развитием дистрофических изменений гепатоцитов и фиброз с формированием билиарного цирроза печени. Холестаз обусловлен либо нарушением образования желчи в гепатоците, либо нарушением оттока желчи из желчных капилляров. Прогрессирование заболевания приводит к тем или иным нарушениям функций гепатоцита. Клинически печень увеличена, болезненна. Выражен кожный зуд (задержка выделения желчных кислот), желтушность кожи и слизистых оболочек, диспептические расстройства, снижение массы тела. Биохимические изменения обусловлены повышением содержания в крови тех веществ, которые должны уноситься

желчью. Наблюдается повышенное содержание в сыворотке крови холестерина, билирубина, фосфолипидов, бета-липопротеидов, желчных кислот (без изменения их соотношения), повышение активности щелочной фосфатазы.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности. Морфологической основой его являются дистрофические и цитолитические изменения гепатоцитов с мезенхимальной реакцией. Выраженность изменений различна: от незначительных до манифестирующих, при которых развивается очаговый некроз гепатоцитов. Изменения биохимических тестов отражают нарушение синтетических функций печени. Определяется гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, гипербилирубинемия, снижение содержания холестерина, тромбоцитопения, снижение уровня протромбина, проконвертина, фибриногена, диспропорция желчных кислот в крови, изменение аминокислотного спектра крови, повышение уровня железа, высокая активность индикаторных и органоспецифических ферментов.

В пределах этого синдрома по признаку преимущественного поражения комплекса функций выделяют несколько форм:

1. *Печеночно-клеточная желтуха (ПКЖ).* В основе ее развития лежит нарушение захвата свободного билирубина печеночной клеткой, связанное с изменением самих гепатоцитов. Печень нормальных размеров или может быть увеличена. В крови повышается содержание связанного (в основном) и свободного билирубина; выделение уробилина с мочой и стеркобилина с калом уменьшено. В моче появляются желчные пигменты. В отличие от холестаза при ПКЖ нет повышения уровня холестерина, фосфолипидов и бета-липопротеидов в крови, имеется диспропорция концентрации желчных кислот (за счет увеличения холевой). Эти явления связаны с нарушением синтетической функции печени.

2. *Преимущественное нарушение белково-синтетической функции.* В основе лежит снижение синтеза белков, играющих роль коферментов и выполняющих транспортную, пластическую функцию (альбумин, нуклеиновые соединения). Клинически синдром характеризуется снижением массы тела, онкотического давления плазмы крови и межклеточной жидкости, что способствует развитию асцита и отеков.

Биохимические изменения: уменьшение содержания альбуминов, аминокислот азота, изменение аминокислотного спектра сыворотки крови с повышением содержания аланина, тирозина, цистеина, аргинина, аспарагиновой кислоты, снижением лизина, глютаминовой кислоты, таурина, валина.

3. *Геморрагический диатез.* В его основе лежит снижение синтеза свертывающих факторов крови, повышенное их потребление, что приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромбоцитопении. Последняя связана с гиперспленизмом и ДВС-синдромом. Клинически у больных определяются кровоподтеки и кровоизлияния, носовые, маточные, геморроидальные кровотечения и массивные кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта. Биохимические изменения: снижено количество протромбина, проконвертина, фибриногена, плазминогена, повышено содержание пламина (недостаточная инаktivация печеночных активаторов пламина), удлинено время свертывания крови и время кровотечения, снижено время рекальцификации, усилена фибринолитическая активность.

Исследования крови осуществлялись в 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции. Анализировали клинические анализы крови и мочи, показатели биохимического

состава крови, отражающие функции печени (общий белок, альбумин, билирубин общий и фракции, аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлТ, АсТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутаматтранспептидаза (ГГТ), показатели гемостаза (протромбиновый индекс, протромбиновое время, активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ)).

Всем больным, помимо базисной терапии, с первых суток поступления в ОИТ назначались гепатопротекторы: 400 мг гептрала внутривенно, препараты альфалипоевой кислоты, дуфалак; при наличии признаков энцефалопатии – аммиакснижающие препараты (глутаргин).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ белковой синтетической функции печени в послеоперационном периоде на 1-е сутки показал, что у всех пациентов имело место снижение альбумина, протромбинового индекса и увеличение АЧТВ при нормальном уровне тромбоцитов (табл.1). Эти показатели имели тенденцию к нормализации в последующие сутки, не достигая к 7-м суткам нормальных значений. В 1-е сутки отмечалось многократное повышение уровней трансаминаз (результат цитолиза вследствие воспаления). К 3-м суткам регистрировали выраженную положительную динамику к снижению аминотрансфераз, и к 7-м суткам их уровень не превышал нормы. Такая динамика, по нашему мнению, свидетельствует о положительном влиянии гепатопротекторной терапии на уменьшение воспалительного процесса в гепатоцитах и восстановление белково-синтетической функции печени.

Таблица 1.

Динамика показателей цитолиза и синтетической функции гепатоцитов у больных с боевой травмой печени

Статистически е показатели,	АЧТВ		ПВ		АлТ	
	1-е сутки (M±m)	5-е сутки (M±m)	1-е сутки (M±m)	5-е сутки (M±m)	1-е сутки (M±m)	5-е сутки (M±m)
n=20	32,1±0,3 *	28,3±0,2 *	16,7±0,1 *	23,8±0,18 *	271,5±4,2 *	235,3±8,4 *

Примечание. * - между показателями существуют статистически значимые различия, $p < 0,05$.

Из таблицы следует, что активность цитолитического процесса достоверно снижалась к 5-м суткам лечения. Синтетическая функция печени улучшалась по показателям АЧТВ, но не достигала нормальных значений по данным ПВ.

Выводы. Для оценки потенциальной возможности развития острой печеночной недостаточности у больных с ранением печени информативны показатели цитолитического (АлТ, АсТ) процесса и белково-синтетической функции печени (АЧТВ, ПИ).

Использование комбинированной гепатопротекторной терапии в ранние сутки послеоперационного периода способствует быстрому регрессу лабораторных проявлений печеночной дисфункции и предотвращает развитие острой печеночной недостаточности.

Литература.

1. Военно-полевая хирургия. / Под ред. Е.К. Гуманенко.- М.: «Гэотар-Медиа», 2008.- С.665-669, 715-733.
2. Фульминантная печеночная недостаточность. / Под ред. проф. В.И. Черния.- Донецк, 2010.- С.65-68.
3. Fabian TC, Croce MA, Stanford JJ et al. Factors affecting morbidity following hepatic trauma. A prospective analysis of 482 injuries. Ann. Surg. 1991; 213; 540.

Tjmenцева S.G., Kabanko T.P., Tolstova N.V., Vdovychenko O.R.
PROFYLAXIS OF ACUTE HEPATIC FAILURE IN PATIENTS WITH
A BOTTLE TRAUMA

State higher educational institution "Donetsk National Medical University named after M. Gorky", Department of Anesthesiology, Intensive Care, Emergency Medicine FIPO; Donetsk regional clinical medical hospital

Abstract: *In this article are presented the results of intensive care in 20 patients with polytrauma after fighting in the region. In all cases the hepatoprotector therapy was used to prevent acute hepatic failure AHF). The study confirmed the effectiveness of hepatoprotective therapy of present AHF.*

Key words: *acute hepatic failure, hepatoprotector therapy, polytrauma after fighting.*

Сведения об авторах

1. Тюменцева Светлана Григорьевна - к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 073301436, anesteziologia@dnmu.ru
2. Кабанько Татьяна Павловна - к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»
3. Наталья Вячеславовна Толстова, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, заведующая отделением интенсивной терапии ДОКТМО, natalya-kononets@mail.ru.
4. Вдовиченко Ольга Руслановна - врач анестезиолог-реаниматолог второй категории, отделения интенсивной терапии ДОКТМО

УДК:616-036.882-08:615.38:616.1-089

Шано В.П., Гуменюк И.В., Демчук О.В.

**К ВОПРОСУ ВОСПОЛНЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ
ОПЕРАЦИЯХ НА МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДАХ.**

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Аннотация. *Общепринятые «стандарты» восполнения внутриоперационной кровопотери технологией аллотрансфузии не учитывают стратегию современных представлений о кровопотере и её последствиях, и требуют замены. Недостатки и осложнения аллотрансфузии, включая острое послеоперационное повреждение почек определяют высокую летальность в послеоперационном периоде. Альтернативные технологии и методы восполнения кровопотери оставляют нерешёнными вопросы по кровезамещению с учётом объёма и темпа кровопотери, доставки и потребления кислорода тканями, профилактики и интенсивной терапии послеоперационных осложнений.*

Ключевые слова. *Кровопотеря, неаппаратная реинфузия, Cell Saver, ОППП*

Введение. Восполнение кровопотери, предупреждение и устранение её последствий – одна из актуальных проблем современной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Это определяется тем, что «традиционная» аллотрансфузия донорских эритроцитов и плазмы для восполнения объёма утраченных эритроцитов и плазмы с целью доставки факторов свёртывания всегда сопровождается ранними и поздними иммунными и не иммунными осложнениями. (8,10,11).

При этом несовершенство и недостаток аллотрансфузии, как метода коррекции и устранения анемии, определяется отсутствием учета двух важнейших механизмов последствий кровопотери – толерантности к гипоксии, что определяет либеральность показаний к гемотрансфузии, а также неадекватности и несвоевременности устранения дефицита объёма циркулирующей крови. (1,5,13).

Либеральный способ восполнения кровопотери предусматривает по эмпирически предложенному показателю гемоглобина 100 г/л и гематокрита 30% не учитывает толерантность к гипоксии, так как потребление кислорода тканями при гемоглобине 100 г/л и 70 г/л одинакова. (4,7,12,15).

Увеличение доставки кислорода с помощью увеличения объёма введения донорских эритроцитов не определяет способность тканей потреблять кислород, т.е. не предупреждает развития тканевой гипоксии.

Альтернативой аллотрансфузии являются научно - обоснованные виды аутоотрансфузии: неаппаратная реинфузия, пред - и интраоперационное резервирование цельной крови и её компонентов, интраоперационное резервирование цельной крови с аллотрансфузией, аппаратная реинфузия CellSaver. (3,6,9,14).

Однако нерешёнными вопросами остаются выбор вида аутоотрансфузии, определение вида гемодилюции, состава сред для проведения гемодилюции, предупреждение развития последствий кровопотери, в том числе острого послеоперационного почечного повреждения. (2,7,12,15)

Цель. Улучшение результатов интенсивной терапии больных при реконструктивных операциях на брюшном отделе аорты путём дифференцированного выбора технологии кровезамещения на основании изменения показателей гемодинамики, гемограммы, доставки и потребления кислорода, показателей почечной функции.

Материал и методы. Проведено проспективное нерандомизированное, наблюдательное, неконтролируемое, когортное исследование, которое включало 80 больных оперированных на абдоминальном отделе аорты и её ветвях. Установлено, что больные были мужчины в возрасте от 48 до 77 лет. В зависимости от технологии восполнения внутрооперационной кровопотери исследуемые были разделены на группы: I группа- 50 пациентов, применяли неаппаратную реинфузию, возврат аутокрови $8,4 \pm 0,6$ мл/кг в сочетании с донорской эритроцитарной массой $11 \pm 1,2$ мл/кг, свежзамороженной плазмой $8,1 \pm 0,4$ мл/кг и гипervолемической гемодилюцией $42,1 \pm 2,4$ мл/кг для восполнения интраоперационной кровопотери объемом $12,2 \pm 0,3$ мл/кг/час; II группа – 30 пациентов, которым использовали реинфузию Cell Saver, «возврат» отмытых аутоэритроцитов $17,4 \pm 1,6$ мл/кг с гемодилюцией $26,4 \pm 1,2$ мл/кг.

С помощью полученных данных, методом многомерной статистики, изучалась причинно-следственная связь, и устанавливалась роль использования Cell Saver в развитии послеоперационных осложнений. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости ($p < 0,05$), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,01. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовался критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95 \%$.

Результаты. Между больными I и II групп не наблюдалось статистически достоверных различий по возрасту: медианное значение в I группе составило 68 лет (95% ДИ 66—69), во II группе - 63 года (95% ДИ 59 - 68).

До операции у больных I группы установлены сопутствующие заболевания: ИБС - атеросклеротический у 44 больных 88 %, постинфарктный кардиосклероз у 20-40%, гипертоническая болезнь II - III стадии у 29 – 58%, хроническая почечная недостаточность 14- 46%, ожирение II – III степени у 18 – 17 %, сахарный диабет у 16 - 32 %. Во II группе наличие хронической патологии было идентичное и характеризовалось: ИБС - атеросклеротический у 25 больных 83,3 %, постинфарктный кардиосклероз у 11- 36,6%, гипертоническая болезнь II - III стадии у 18 – 60%, хроническая почечная недостаточность 13- 43,3 %, ожирение II – III степени у 7 – 23,3 %, сахарный диабет у 11 – 33,3 %.

Из приведенных данных видно, что статистически достоверных различий по частоте сопутствующей патологии между двумя группами не наблюдалось.

При этом общее состояние по шкале SAPS оценено, как тяжелое 13-14 баллов у 27 больных I группы и 16 больных II группы, средней тяжести - 7-10 баллов у 23 – I группы и у 14 больных II группы. Это было связано как с основным, так и с сопутствующими заболеваниями. По ASA ФК III соответствовало 22 больных в I и 13 больных во II группе, ФК IV соответственно 28 больных в I и 17 больных во II группах определяло высокий уровень операционного риска III – IV. Таким образом, больные I и II групп по шкале SAPS, ASA были идентичны.

С учётом оценки риска «R» развития ОППП на основании шкалы RIFLE и предполагаемого оперативного лечения методом многомерной статистики определен относительный риск (ОР) развития острого повреждения почек (ОПП) установлена причинно-следственная связь непредотвратимых предоперационных факторов риска, таких как гипертоническая болезнь, атеросклероз, сердечно-сосудистая недостаточность.

В таблице 1. представлены 5 факторов риска и их сочетание в блоки, определяющие ещё на дооперационном этапе риск развития острого повреждения почек: блок А =

возраст более 60 лет + сердечная недостаточность 2а-б - относительный риск (ОР) 4,0 - 95% ДИ 2.9-5.4;

Блок В = блок А + ХПН при СКФ 30мл/мин и менее - ОР 8.8 16,1 - 95% ДИ (6.6–11.8);

Блок С = блок В + гипертоническая болезнь 2-3 ст., высокий риск - ОР 16,1 - 95% ДИ (11.9–21.8);

Блок D = блок С +наличие у больных сахарного диабет более 5 лет или инсулинозависимый вариант – ОР 46 Блок.3 - 95% ДИ (34.2–62.6).

При этом наличие трёх и более непредотвратимых предоперационных факторов риска, увеличивали риск развития острого послеоперационного повреждения почек (табл.1).

То есть, из 80 больных у 59 – 73,75% больных установлено 5 непредотвратимых предоперационных факторов риска развития острого повреждения почек, у 8 –10% – 4 фактора; у 7 – 8,75% - 3 фактора и у 6 - 7,5% больных – 2 фактора риска. Тем не менее, это требовало коррекции этих непредотвратимых факторов риска развития ОПП, влияние которых было возможно уменьшить при предоперационной подготовке: при сердечной недостаточности – кардиопротекторная терапия в зависимости от исходной патологии; при ХПН – контроль и коррекция инфузионного режима, КЩС и содержание электролитов; проведение управляемой гипотонии и поддержание целевых показателей артериального давления при гипертонической болезни; при сахарном диабете коррекция уровня глюкозы крови с назначением инсулина короткого действия.

Таблица 1.

Предоперационные непредотвратимые факторы риска развития ОПП у больных с атеросклеротическим поражением абдоминального отдела аорты.

Блок факторов риска	Факторы	Относительный риск (ОР) для Развития ОПП ДИ (95% р)
1-2 – А	Возраст более 60 лет, СН 2а-б.	4.0 (2.9–5.4)
3 – В	А + ХПН при СКФ 30мл/мин и менее	8.8 (6.6–11.8)
4 –С	В + ГБ 2-3 ст, высокий риск	16.1 (11.9–21.8)
5 – D	С + СД более 5 лет инсулинозависимый вариант	46.3 (34.2–62.6)

Оцененная величина кровопотери в I группе составила от 24,6 до 106,6 мл/кг, медианное значение — 65,8 мл/кг (95% ДИ 53,5—75 мл/кг). Во II группе этот показатель колебался от 40 до 84,5 мл/кг, медиана — 55,5 мл/кг (95% ДИ 50—59 мл/кг). Таким образом, достоверно различий по величине кровопотери (p=0,1186) обеих группах не было.

Интраоперационная кровопотеря 12,2±0,3 мл/кг/час у больных I и II группы восполнялась согласно Европейским рекомендациям по лечению кровотечений (Eur J Anaesthesiol 2013) (табл. 2).

Таблица 2.

Трансфузионное сопровождение восполнения внутриоперационной кровопотери
12,2±0,3 мл/кг/час у больных состояния I и II групп

Показатели	I групп. Аллотрансфузия с неаппаратной реинфузией n 50		II группа. Cell Saver n30	
	во время операции	После операции	во время операции	после операции
Неаппаратная реинфузия мл/кг	8,4 ± 0,6	Не проводилась	-----	-----
Реинфузия Cell Saver, мл/кг	-----	-----	17,4 ± 1,6	-----
Эритроцитарная масса мл/кг	11± 1,2	7,2 ± 0,4	-----	-----
Плазма мл/кг	8,2± 0,4	4,4± 0,6	-----	-----
Гемодилюция мл/кг/сут	53,8±2,4	49,8 ±1,6	26,4±1,2	25,8±1,4

Во время операции у больных I группы неаппаратная реинфузия обеспечивала «возврат» аутоэритроцитов объемом 8,4±0,6 мл/кг и требовала аллотрансфузию.

Во время операции, во II группе реинфузия Cell Saver составила «возврат» отмытых аутоэритроцитов 17,4 ± 1,6 мл/кг в сочетании с гемодилюцией 26,4±1,2 мл/кг и не требовала дополнительной коррекции, так как показатели гемодинамики и гемограммы достигали целевых показателей. Таким образом, при реинфузии для поддержания целевых показателей гемодинамики и гемограммы во время операции требовалось обеспечить гемодилюцию в I группе 53,8±2,4 мл/кг, тогда как II группе 26,4±1,2 мл/кг.

Сравнение исследуемых показателей после оперативного лечения позволило установить, что использование ресурсосберегающей технологии Cell Saver у больных II группы способствовало нормализации показателей гемодинамики, кислородного бюджета, гемограммы в сравнении с I группой.

Объем аллотрансфузии в I группе составлял от 4 до 28 мл/кг включая донорскую эритроцитарную массу 11± 1,2 мл/кг, свежемороженой плазмой 8,1± 0,4 мл/кг, с медианным значением 19,1 мл/кг (95% ДИ 15,5—22,8 мл/кг). Во II группе аллотрансфузия не применялась.

Объем эвакуированной крови из операционной раны в I группе составлял от 5 до 33 мл/кг, медиана — 16 мл/кг (95% ДИ 14—19 мл/кг). Для II группы значение этого показателя было 29 и 63 мл/кг соответственно, медианное значение — 47мл/кг (95% ДИ 40—49 мл/кг), т.е. во II группе объем эвакуированной крови из операционной раны был достоверно выше, чем в I группе (p<0,0001). (таб.4.6.1.). Объем реинфузированной аутокрови в I группе составлял от 1,2 до 12 мл/кг, медиана — 2,4 мл/кг (95% ДИ 1,5—5 мл/кг), во II группе значение этого показателя составило от 8 до 28 мл/кг, медиана — 17,4 мл/кг (95% ДИ 9 - 26 мл/кг).

Оценка общего объема восполнения дефицита ОЦК, которая включала в себя суммирование объема аллотрансфузии и реинфузии показала, что в I группе объем

восполнения ОЦК колебался от 34 до 61 мл/кг, медианное значение 48 мл/кг (95% ДИ 35—59 мл/кг). Во II группе общий объем восполнения дефицита ОЦК был от 19 до 43 мл/кг, медиана — 27 мл/кг (95% ДИ 22—41 мл/кг). Оценка различий между группами показала статистически достоверное ($p < 0,01$) превышение общего объема восполнения ОЦК в I группе в сравнении со II группой.

Сравнивая показатели гемограмм между I и II группами установлено, что в I группе уровень гемоглобина колебался от 50 до 105 г/л, медианное значение 83 г/л (95% ДИ 78,5-86,9 г/л). Во II группе уровень гемоглобина колебался от 108 до 118 г/л, медианное значение 112,5 г/л (95% ДИ 110-113 г/л). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$). (Рис. 1.).

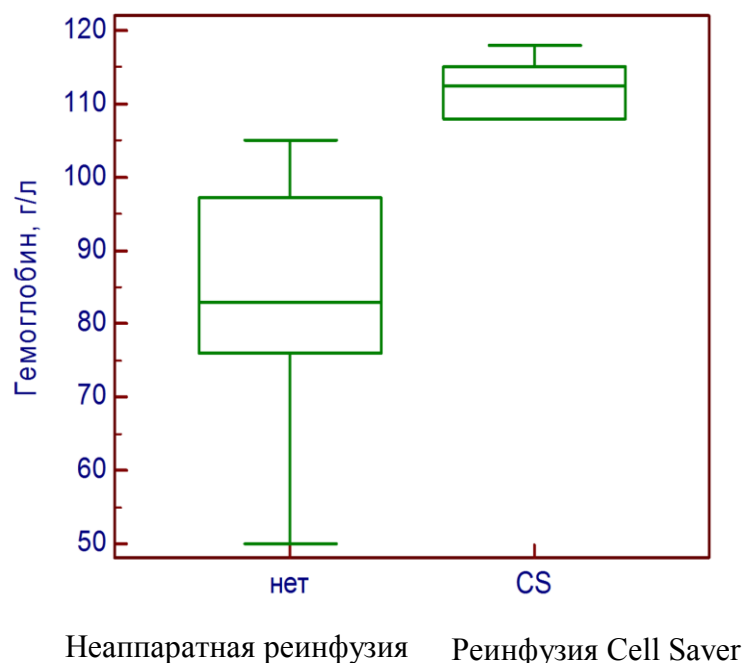


Рис. 1. Уровень гемоглобина после операции в сравнении между I и II группой.

Таким образом, уровень гемоглобина во II группе был на 26,3% больше чем в I группе.

В I группе показатель эритроцитов составил от 1,3 до 3,2 Т/л, медианное значение 2,6 Т/л (95% ДИ 2,5-2,6 Т/л). Во II группе показатель эритроцитов - от 3 до 3,3 Т/л, медианное значение 3,1 Т/л (95% ДИ 3,1-3,2 Т/л). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$). (Рис.2.) Таким образом, во II группе показатель эритроцитов было на 16,3% больше в сравнении с I группой.

Таким образом, удовлетворительные показатели гемограммы во II группе с использованием реинфузии Cell Saver не требовали её коррекции аллотрансфузией, тогда как в I группе из-за достоверно низких показателей гемограммы требовалось использование компонентов донорской крови.

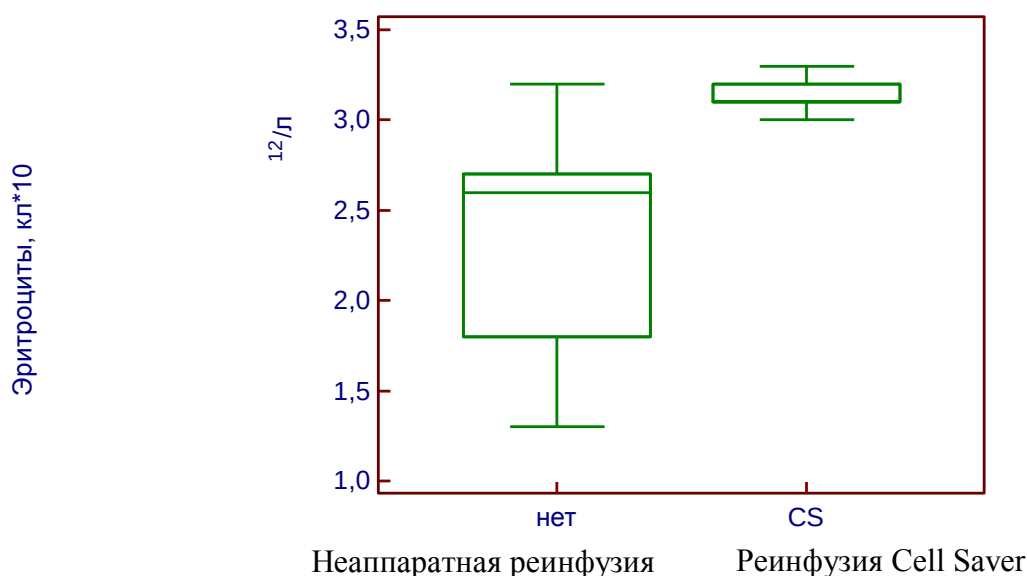


Рис.2 Уровень эритроцитов после операции в сравнении между I и II группой.

Немаловажным является, то, что в I группе внутрисосудистый гемолиз колебался от 0,5 до 3,9 г/л, медианное значение 1,4 г/л (95% ДИ 0,5-2,6 г/л). Во II группе гемолиз колебался от 0,2 до 0,4 г/л, медианное значение 0,34 г/л (95% ДИ 0,04-0,44 г/л). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$). (Рис.3.).

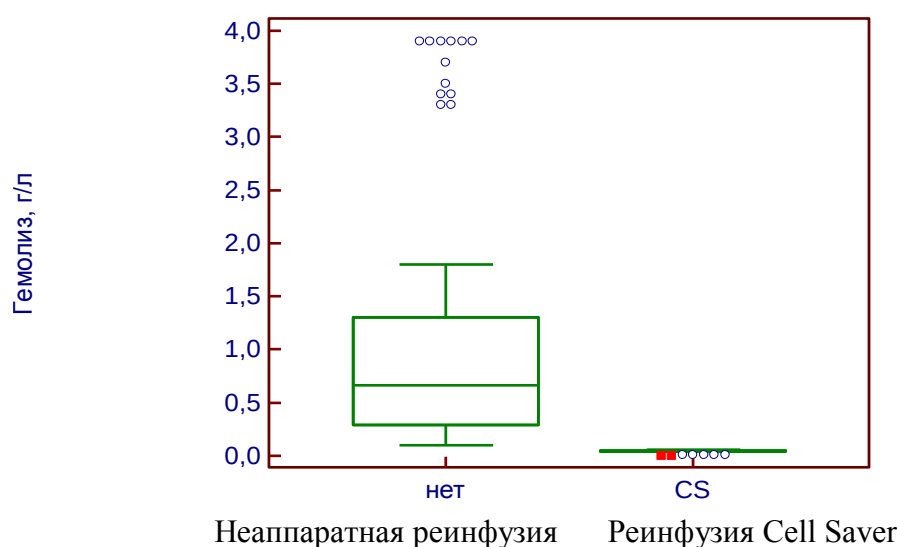


Рис.3. Уровень внутрисосудистого гемолиза после операции в сравнении между I и II группой.

Таким образом, применяемая технология Cell Saver предотвращает повреждение эритроцитов как во время «эвакуации» из операционной раны, так и при реинфузии в сосудистое русло больного, что в дальнейшем не требует дополнительного лечения. Используемая неаппаратная реинфузия не предотвращает развития внутрисосудистого гемолиза, что требует дополнительной коррекции в послеоперационном периоде.

При сравнении гемодинамических показателей в I и II группах установлено, что I группе уровень систолического АД колебался от 55 до 120 мм рт. ст., медианное

значение 90 мм рт. ст. (95% ДИ 86-90 мм рт. ст.). Во II группе уровень систолического АД колебался от 110 до 125 мм рт. ст., медианное значение 114 мм рт. ст. (95% ДИ 112-115 мм рт. ст.). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$). (Рис.4.).

В I группе уровень диастолического АД колебался от 20 до 65 мм рт. ст., медианное значение 45 мм рт. ст. (95% ДИ 43-50 мм рт. ст.). Во II группе уровень диастолического АД колебался от 60 до 78 мм рт. ст., медианное значение 72,5 мм рт. ст. (95% ДИ 70-74,6 мм рт. ст.). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$). (Рис. 5.).

систолическое АД, мм рт. ст.

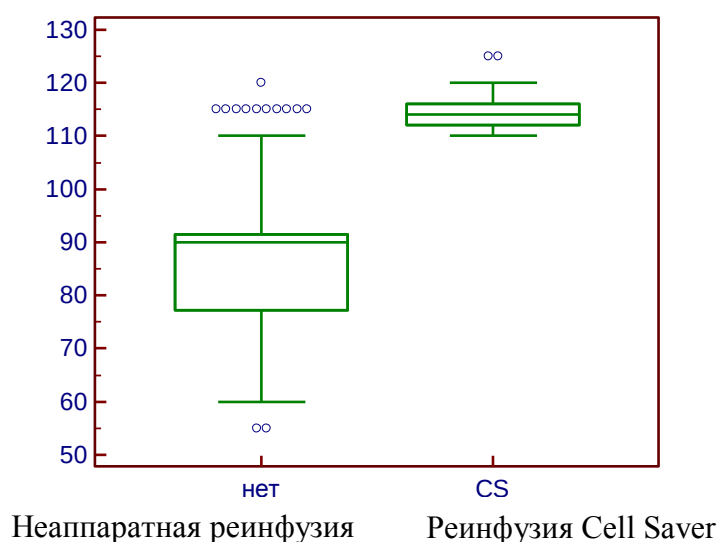


Рис. 4. Уровень систолического АД после операции в сравнении между I и II группой.

диастолическое АД, мм рт. ст.

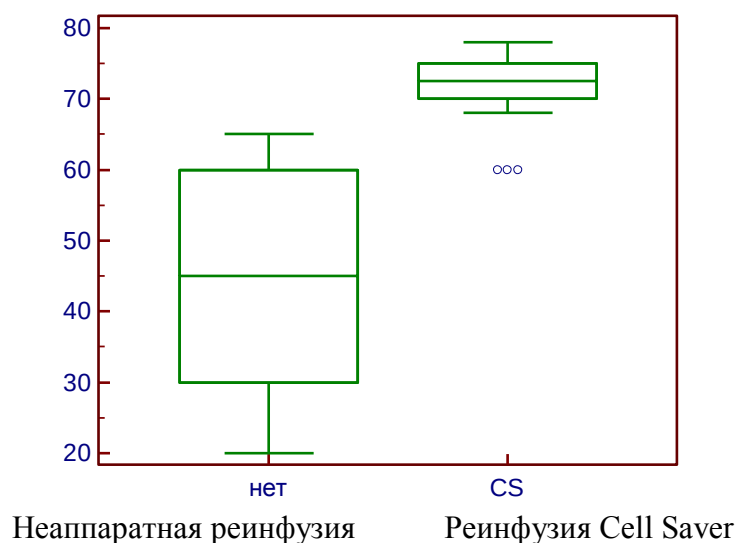
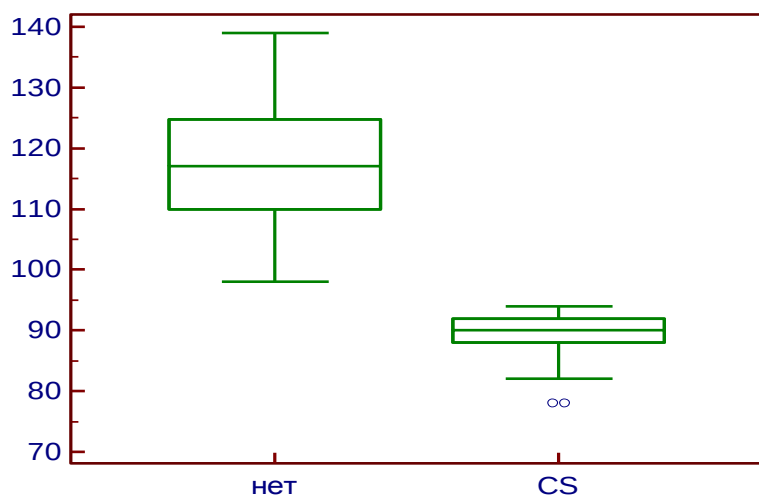


Рис. 5. Уровень диастолического АД после операции в сравнении между I и II группой.

В I группе ЧСС колебался от 98 до 139 уд/мин, медианное значение 117 уд/мин (95% ДИ 115-117 уд/мин). Во II группе ЧСС колебался от 78 до 94 уд/мин, медианное значение 90 уд/мин (95% ДИ 88-91,6 уд/мин). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$). (Рис. 6.).

ЧСС, уд/мин



Неаппаратная реинфузия

Реинфузия Cell Saver

Рис. 6. Частота сердечных сокращений после операции в сравнении между I и II группой.

Таким образом, применяемая реинфузия Cell Saver обеспечивала у больных достоверное улучшение показателей гемодинамики в сравнении с применением неаппаратной реинфузии. Потому у больных II группы после операции не требовалось дополнительной коррекции гемодинамики, тогда как у больных I группы необходимо было «расширять» объём интенсивного лечения.

При оценке доставки и потребления кислорода в двух группах, установлено, что доставка кислорода в I группе составило от 713 до 748 мл/мин, медианное значение — 731 мл/мин (95% ДИ 729—734 мл/мин). Для II группы минимальное значение данного показателя составило 739 мл/мин, максимальное — 783 мл/мин, медиана 753 мл/мин (95% ДИ 748—767 мл/мин).

Потребление кислорода в I группе колебалось от 119 до 169 мл/мин, медианное значение — 149 мл/мин (95% ДИ 149—153 мл/мин). Для II группы минимальное значение данного показателя составило 160 мл/мин, максимальное — 186 мл/мин, медиана — 177 мл/мин (95% ДИ 174—181 мл/мин).

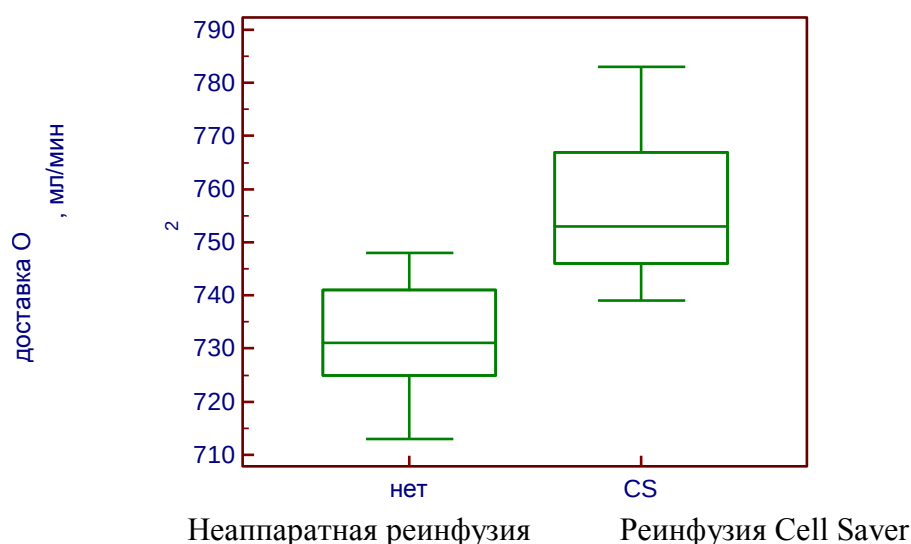


Рис. 7. Показатели доставки кислорода после операции в сравнении между I и II группой.

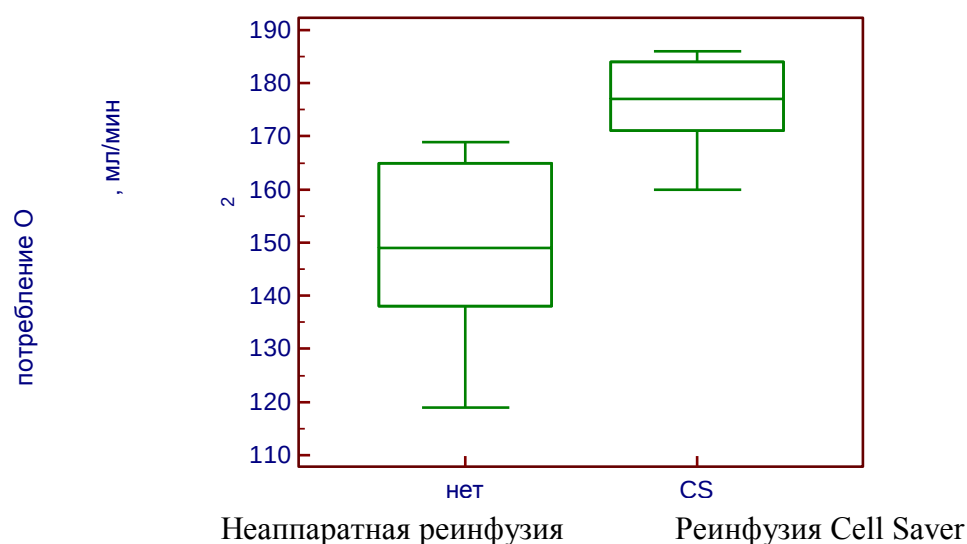


Рис.8. Показатели доставки кислорода после операции в сравнении между I и II группой.

Из приведенных данных видно, что по обоим показателям наблюдается статистически достоверное ($p < 0,01$) увеличение показателей доставки и потребление кислорода в группе с применением аппаратной реинфузии Cell Saver, причем превалирует увеличение показателей потребления кислорода тканями. (Рис. 7-8.).

Таким образом, применяемая реинфузия достоверно улучшает показатели доставки и потребления кислорода тканями, что адекватную перфузию внутренних органов и даёт возможность сократить послеоперационную ИВЛ не менее чем в 3 раза в сравнении с неаппаратной реинфузией.

Сравнивая показатели функции почек после операции между I и II группами установлены статистически достоверные ($p < 0,01$) отличия. Так коэффициент индекса

мочевины был увеличен на 156%, концентрации креатинина снижена на 83% и концентрации мочевины - снижение на 52% в сравнении первой группы со второй. Кроме того, установлено достоверное улучшение показателя скорости клубочковой фильтрации, во II группе в сравнении с I группой.

В I группе показатель диуреза варьировал от 0 до 0,4 мл/кг/мин, медианное значение 0,17 мл/кг/мин (95% ДИ 0,16-0,22 мл/кг/мин). Во II группе диурез составил от 0,32 до 0,39 мл/кг/мин, медианное значение 0,34 мл/кг/мин (95% ДИ 0,33-0,34 мл/кг/мин). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$). (рис.9.).

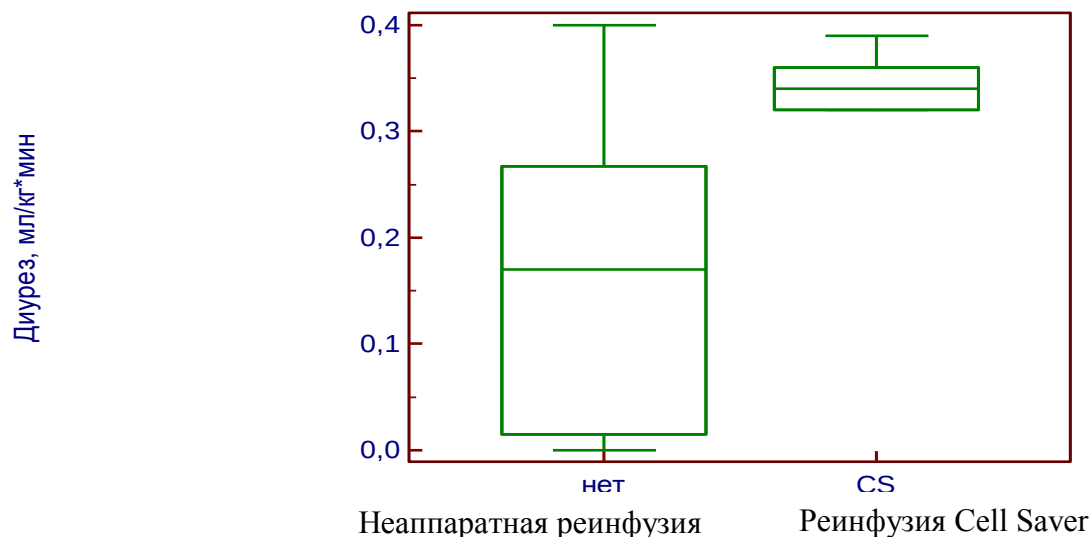


Рис.9. Показатель темпа диуреза после операции у больных I и II групп.

Таким образом, проводимая реинфузия Cell Saver достоверно улучшала темп диуреза у больных после операции, что не требовало дополнительного введения «стимуляторов» диуреза. В связи с неудовлетворительными показателями темпа диуреза у больных после операции при использовании неаппаратной реинфузии, требовалось дополнительной терапии стимуляции диуреза.

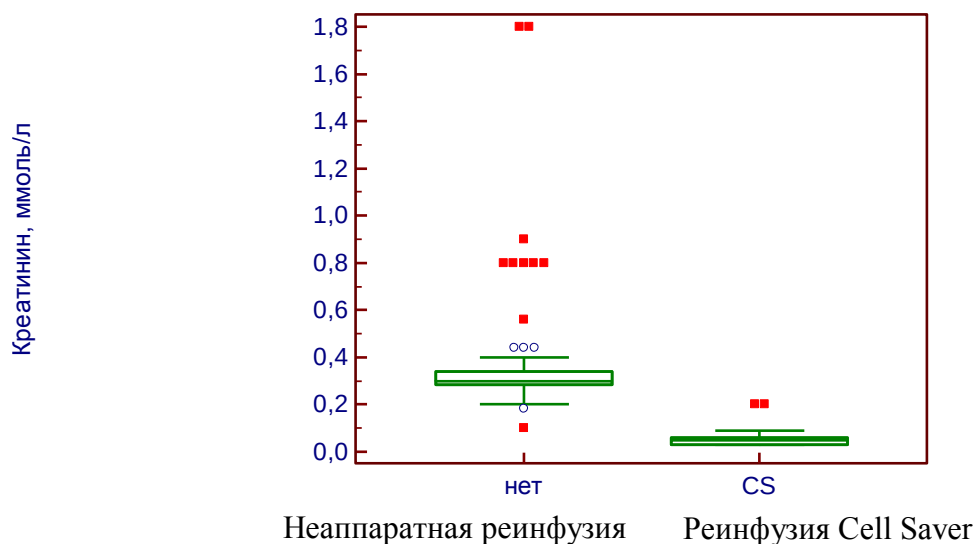


Рис.10. Показатели креатинина плазмы после операции у больных у I и II групп.

В I группе уровень креатинина колебался от 0,1 до 1,8 ммоль/л, медианное значение 0,3 ммоль/л (95% ДИ 0,3-0,3 ммоль/л). Во II группе уровень креатинина колебался от 0,03 до 0,2 ммоль/л, медианное значение 0,05 ммоль/л (95% ДИ 0,04-0,06 ммоль/л). Разница между группами статистически достоверная ($p < 0,0001$) (рис.10.).

Проводимая технология Cell Saver обеспечивала стабильные показатели уровня креатинина плазмы после операции, что не требовало дополнительной коррекции в сравнении с неаппаратной реинфузией.

Достоверное увеличение клиренса креатинина плазмы после операции у больных с использованием Cell Saver не требовало увеличения проводимого объема интенсивного лечения в сравнении с неаппаратной реинфузией.

Таким образом, замена импровизированной реинфузии на реинфузию Cell Saver, обеспечивает стабилизацию показателей функции почек, уменьшает риск развития острого послеоперационного повреждения почек.

Клиренс креатинина, мл/мин

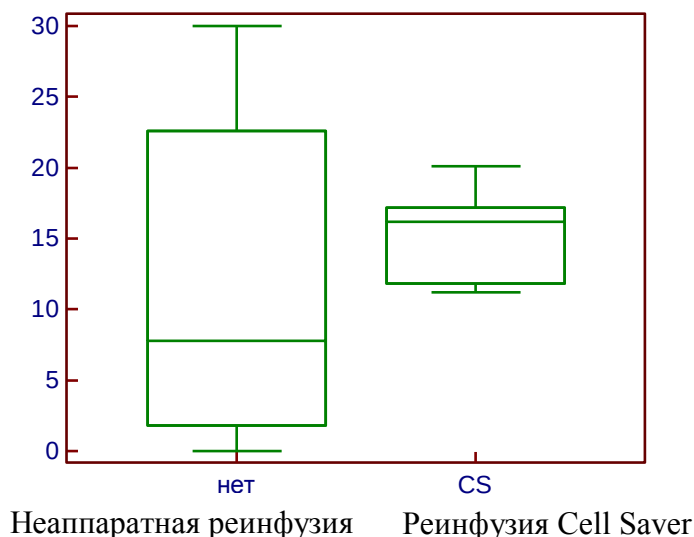


Рис.11. Показатели клиренса креатинина плазмы после операции в сравнении между I и II группой.

В I группе клиренс креатинина колебался от 0 до 30 мл/мин, медианное значение 7,8 мл/мин (95% ДИ 2,8-12,8 мл/мин). Во II группе клиренс креатинина колебался от 11,2 до 20,1 мл/мин, медианное значение 16,2 мл/мин (95% ДИ 11,9-17,2 мл/мин). Разница между группами статистически недостоверная ($p = 0,057$). (рис.11).

Выводы. Технология Cell Saver в сравнении с общепринятым восполнением кровопотери позволяет: сохранить удовлетворительные показатели гемограммы, гемодинамики, кислородного бюджета, в 6 раз увеличивает потребления кислорода тканями. Предупреждение внутрисосудистого гемолиза, сохранение клиренса креатинина обеспечивает предупреждение развития ОППП. Использование технологии Cell Saver даёт возможность сократить длительность послеоперационной ИВЛ. Применяемая технология ресурсосбережения снижает материальные затраты на приобретения препаратов донорской крови.

Литература

1. Аутодонорство и аутогемотрансфузии: руководство / под ред. А.А. Рагимова. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2011. — 256 с.
2. Интраоперационная аппаратная реинфузия эритроцитарной массы как метод кровесбережения / Е. С. Горобец, В.В. Громова, Ю.В. Буйденко [и др.] // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 71-81.
3. Ермолов А.С. Новые технологии интраоперационной реинфузии крови при тяжелой сочетанной травме/ А.С. Ермолов, В.В. Валетова, В.Б. Хватов и др. // Здоровоохр. и мед технологии. – 2008. – № 4. – С. 4–6.
4. Технологии аутоотрансфузии для восполнения кровопотери. Монография. / В.К. Гринь, В.П. Шано, А.А. Штутин [и др.] // Донецк. – 2009. – с. 266.
5. Anemia and Blood Transfusion in Critically ill Patients. / American medical association. All rights reserved. // – 2002. – 12. – P.1499-1507.
6. Gonzalo Cardemil Herrera. Editorial. Alternatives to the use of blood and derivatives. Alternative Transfusion. Practices in Emergency Situation. / Gonzalo Cardemil Herrera. // Second Edition – October, 2004. – P.19-23.
7. Gurgel ST. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients a systematic review of randomized clinical trials. / ST. Gurgel, P. Jr.do Nascimento // Anesth Analg. – 2011. – 112. – P.1384-1391.
8. Lawrence T. Опасности переливания донорской крови. Клиническая практика. / T. Lawrence, MD.Goodnough // Киев, 2004. – 1 (10). – С.1-12.
9. Napolitano LM. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. / LM.Napolitano // Crit Care. – 2004. – 8(2). – P.S1-S8. (111)
10. Spahn DR. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. / DR. Spahn, B. Bouillon, V.Cerny [et al.]. //Crit Care. 2013 Apr 19;17(2):R76.
11. Taylor RW. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. / RW Taylor, L Manganaro, J O'Brain, [et al.]. // Crit. Care. Med. – 2004. – 30. – P.2249-2254. (140)
12. van Beest P. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal – a yet unfinished puzzle./ P.van Beest, G.Wietasch, T.Scheeren, P.Spronk, M.Kuiper // Crit Care. – 2011. – 15(5). – P. 232.
13. Villanueva C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. / C Villanueva, A Colomo, A Bosch // N Engl J Med. – 2013. – Vol.368. –P.11–21. (148)
14. Voelkel NF. Hitten in flammatory potential of the red blood cell. / NF.Voelkel // Care Med. – 2000. – Vol.28. – P.2149-2150.
15. Voelkel NF. Hitten in flammatory potential of the red blood cell. / NF.Voelkel // Care Med. – 2000. – Vol.28. – P.2149-2150.

Shano V.P., Gumenyuk I.V., Demchuk O.V.

ON THE ISSUE OF REPLENISHING BLOOD LOSS DURING RECONSTRUCTIVE OPERATIONS ON THE MAIN VESSELS.

Institute of Emergency and Reconstructive Surgery V.K. Gusak of the Ministry of Health of the DPR

***Summary.** The generally accepted "standards" for replenishing intraoperative blood loss with allotransfusion technology do not take into account the strategy of modern ideas about blood loss and its consequences, and require replacement. Disadvantages and*

complications of allotransfusion, including acute postoperative kidney damage, determine high mortality in the postoperative period. Alternative technologies and methods of blood loss replenishment leave unresolved issues of blood replacement, taking into account the volume and rate of blood loss, delivery and consumption of oxygen by tissues, prevention and intensive therapy of postoperative complications.

Key words: Blood loss, Non-apparatus reinfusion, Cell Saver, OPPP

Сведения об авторах

Шано Валентина Петровна – д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», зав.отделом анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Демчук Олег Владимирович - д.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», ст.н.сотрудник отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Гуменюк Игорь Васильевич – зав.отделением анестезиологии с палатами интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

УДК: 616.61 – 001 - 036.11 - 089.168.1 – 06 + 615.382

Шано В.П., Демчук О.В., Гуменюк И.В.

**ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ПОЧЕК (ОППП) С ПОЗИЦИИ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА**
Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Аннотация. Применение технологии профилактики ОППП, включающей способ «раннего» плазмафереза (ПФ), позволяет не только устранить «критическую» концентрацию эндогенных токсинов, но и обеспечить важный механизм ПФ – предупреждение репрограммирования клеток иммунного реагирования. Это способствует снижению активации патогенетического каскада формирования ОППП и улучшению результатов интенсивной терапии пациентов.

Ключевые слова. Острое послеоперационное повреждение почек; реперфузионный синдром; плазмаферез; микроциркуляторно-реперфузионное повреждение.

Введение. Предпосылками для исследования острого послеоперационного почечного повреждения (ОППП), с позиции реперфузионного синдрома (РС), следует считать высокую его частоту встречаемости при операциях с восстановлением кровотока: в кардиохирургии – 52%, сосудистой хирургии – 50%, торакальной хирургии – 47%, абдоминальной – 27%, травматологии – 47% (Wanener G. et al, 2010, Rapta G. et al, 2016, Marshall M et al, 2018).

Кроме того, в связи с тяжестью состояния не менее чем 30% больных с ОППП, обусловленным РС, поступают в отделения интенсивной терапии (Миронов П.И. с соавт, 2009, Иванов Д.Д., 2012, Bellomo R et al, 2014, Unchino S. et al, 2016, Metha R, et al, 2017, Kellum J. et al, 2017).

При этом у 55% случаев острое почечное повреждение является составляющей синдрома полиорганных нарушений, увеличивая послеоперационную летальность в 7 – 10 раз, что соответствует суммарной смертности от рака молочной железы, рака простаты, сердечной недостаточности и диабета (Смирнов А.В. и др. 2015, Chertow et al, 2015, Kellum J.A. et al, 2019, Khetrpal S. et al, 2019).

Современная парадигма ОППП (Van Viesen, 2006, Tharar C. et al, 2013, Lamerie N. et al, 2015, Шано В.П., Демчук О.В., 2021), определяет главные этиологические факторы его развития на современном клинко-молекулярном уровне в виде микроциркуляторно-реперфузионного, митохондриального и системно-воспалительного повреждения в ответ на активацию патогномичных высокомолекулярных нефротоксинов «хирургического эндотоксикоза».

Исследование механизмов острого послеоперационного почечного повреждения с позиции синдрома ишемии/реперфузии требует уточнения причин и условий его развития и определяет необходимость своевременного использования методов его профилактики на всех этапах хирургического лечения.

Цель. Улучшение результатов интенсивной терапии пациентов после операций-реваскуляризации в ангиохирургии.

Материал и методы. Исследовали течение ОППП у 125 пациентов при операциях-реваскуляризации на магистральных артериях. При этом проводилось проспективное, когортное, нерандомизированное исследование больных с ОППП,

проверяющее гипотезу роли программы комплексной профилактики ОППП на всех этапах хирургического лечения.

У всех пациентов в раннем послеоперационном периоде с целью обеспечения снижения «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза, а также устранения деструктивного репрограммирования клеток иммунного реагирования был применен активный метод устранения эндогенной интоксикации – плазмаферез.

При проведении исследования у всех пациентов учитывалось функциональное состояние основных систем (SAPS), сердечно-сосудистой системы (NYHA), определялся функциональный класс (ASA), для оценки функции почек использовались шкалы RIFLE.

Для определения роли эндотелиальной функции в развитии ОППП в образцах сыворотки иммуноферментным методом определяли ИЛ-6, 18, NGLA, Цистатин С, sICAM, sVCAM, CD5, NO, Fw и Эндотелин с использованием набор реагентов: eBioscience (Bender MedSystems).

С помощью полученных данных, методом многомерной статистики, изучалась их причинно-следственная связь. Устанавливалась роль изучаемого метода профилактики (ПФ) в развитии острого послеоперационного почечного повреждения.

Показатели почечной функции изучались после операции, после ПФ и через 24 часа после операции

Результаты и обсуждение. При изучении показателей функции почек до операции было определено количество пациентов и степень тяжести ОППП (Таблица 1).

Таблица 1

Частота встречаемости, степень тяжести ОППП (RIFLE)

Общее количество больных n 125	Шкала RIFLE			
	R		I	
	Количество больных	%	Количество больных	%
	86	68,8 ДИ: 54,4-70,3	39	31,2 ДИ: 29,7 - 45,6

При исследовании динамики показателей эндотелиальной функции на этапах хирургического лечения, несмотря на восстановление кровотока, определялось их ухудшение после операции в сравнении с дооперационным этапом (Таблица 2). Это расценивалось как проявление реперфузионного синдрома. В последующем после ПФ отмечалось улучшение их значения, а через 24 часа после операции соответствовало исходному уровню, что подтверждало эффективность используемой технологии профилактики ОППП.

Так число пациентов с уровнем «главного эндотелиоконстриктора» - эндотелина > 0,5 мкмоль/л до операции соответствовало 4,9% (ДИ:1,6 –10,0)%; после операции составляло 18,8% (ДИ: 12,8 –25,6)%; после проведения «раннего» ПФ число пациентов уменьшилось до 10,8% (ДИ: 5,5 –17,6)%, а через 24 часа после операции составляло 2,9% (ДИ: 0,5 –7,1)%.

Уровень оксида азота: до операции число пациентов с уровнем NO < 5.6 мкмоль/л составляло 6,9% (ДИ:2,8 –12,6)%; после операции повысилось до 70,6% (ДИ: 61,3 –79,1)%; после ПФ число пациентов уменьшилось до 12,7% (ДИ:7,0 –20,0)%, а через 24 часа после операции – до 2,0% (ДИ: 0,2 –5,6)%.

Таблица 2

Показатели эндотелиальной функции на этапах хирургического лечения.

Контроль	Количество (%) (ДИ)				Уровень значимости статистических различий, p
	До операции	После операции	После ПФ (до 6 часов)	После ИТ (24 часа)	
	1	2	3	4	5
ИЛ-6 > 13,3 пг/мл	0,0% (ДИ: 0,0 – 1,9)%	96,1% (ДИ: 91,4 – 99,0)%	34,3% (ДИ: 25,3 – 43,9)%	10,8% (ДИ: 5,5 – 17,6)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 < 0,001$ $P^3 = 0,004$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 = 0,001$
ИЛ-18 > 251 пг/мл	0,0% (ДИ: 0,0 – 1,9)%	84,3% (ДИ: 76,6 – 90,8)%	32,4% (ДИ: 23,6 – 41,8)%	18,6% (ДИ: 11,6 – 26,8)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 < 0,001$ $P^3 < 0,001$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 = 0,219$
NGLA > 100 пг/мл	0,0% (ДИ: 0,0 – 1,9)%	99,0% (ДИ: 96,2 – 100,0)%	11,8% (ДИ: 6,2 – 18,8)%	8,8% (ДИ: 4,1 – 15,2)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 = 0,002$ $P^3 = 0,018$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 = 0,975$
Цистатин С > 1,3 мкм/мл	0,0% (ДИ: 0,0 – 1,9)%	97,1% (ДИ: 92,9 – 99,5)%	6,9% (ДИ: 2,8 – 12,6)%	2,9% (ДИ: 0,5 – 7,1)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 = 0,072$ $P^3 = 0,671$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 = 0,809$
sICAM > 540 пг/мл	2,0% (ДИ: 0,2 – 5,6)%	93,1% (ДИ: 87,4 – 97,2)%	59,8% (ДИ: 50,0 – 69,2)%	31,4% (ДИ: 22,7 – 40,8)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 < 0,001$ $P^3 < 0,001$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 = 0,001$
sVCAM > 600 пг/мл	1,0% (ДИ: 0,0 – 3,8)%	95,1% (ДИ: 90,0 – 98,4)%	52,9% (ДИ: 43,1 – 62,6)%	20,6% (ДИ: 13,3 – 29,0)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 < 0,001$ $P^3 < 0,001$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 < 0,001$
CD5 > 150 нг/мл	0,0% (ДИ: 0,0 – 1,9)%	98,0% (ДИ: 94,4 – 99,8)%	43,1% (ДИ: 33,6 – 2,9)%	10,8% (ДИ: 5,5 – 17,6)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 < 0,001$ $P^3 = 0,004$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 < 0,001$
NO < 5,6 мкмоль/л	6,9% (ДИ: 2,8 – 12,6)%	70,6% (ДИ: 61,3 – 79,1)%	12,7% (ДИ: 7,0 – 20,0)%	2,0% (ДИ: 0,2 – 5,6)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 = 0,704$ $P^3 = 0,581$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 = 0,042$
Fw < 11 мкг/мл	2,9% (ДИ: 0,5 – 7,1)%	72,5% (ДИ: 63,4 – 80,8)%	6,9% (ДИ: 2,8 – 12,6)%	0,0% (ДИ: 0,0 – 1,9)%	$P^1 < 0,001$ $P^2 = 0,809$ $P^3 = 0,671$ $P^4 < 0,001$ $P^5 < 0,001$ $P^6 = 0,072$
Эндотелин > 0,5 мкмоль/л	4,9% (ДИ: 1,6 – 10,0)%	18,8% (ДИ: 12,8 – 25,6)%	10,8% (ДИ: 5,5 – 17,6)%	2,9% (ДИ: 0,5 – 7,1)%	$P^1 = 0,015$ $P^2 = 0,629$ $P^3 = 0,988$ $P^4 = 0,488$ $P^5 = 0,001$ $P^6 = 0,260$

Примечание (применение критерия Хи-квадрат):

 P^1 – уровень значимости статистических различий при сравнении удельного веса пациентов до операции и сразу после операции; P^2 – уровень значимости статистических различий при сравнении удельного веса пациентов до операции и после ИТ(6 час); P^3 – уровень значимости статистических различий при сравнении удельного веса пациентов до операции и после ИТ(24 часа); P^4 – уровень значимости статистических различий при сравнении удельного веса пациентов после операции и после ИТ(6 час); P^5 – уровень значимости статистических различий при сравнении удельного веса пациентов после операции и после ИТ(24 часа); P^6 – уровень значимости статистических различий при сравнении удельного веса пациентов после ИТ(6 час) и после ИТ(24 часа).

Учитывая роль оксида азота как универсального ангиопротектора, его недостаток сопровождается нарушением тонуса сосудов; активацией адгезии лейкоцитов к эндотелию с последующим пристеночным гемолизом; нарушением целостности эндотелия. Аналогичная динамика наблюдалась и при изучении показателя фактора Виллебранда (< 11 мкг/мл): до операции число пациентов составляло 2,9% (ДИ: 0,5–7,1%); после операции - 72,5% (ДИ: 63,4–80,8); после ПФ - 6,9% (ДИ: 2,8–12,6%); через 24 часа после операции - 0,0% (ДИ: 0,0–1,9%).

Таким образом, несмотря на восстановление кровотока, полученные данные характеризовались значительным снижением эндотелиодилататоров (оксид азота и фактора Виллебранда) и повышением эндотелиоконстрикторов – эндотелина, что соответствовало активации процессов формирования реперфузии и проявлялось нарушением микроциркуляции, в том числе почек и, как следствие, деструктивным процессам ее структур, прежде всего проксимальных канальцев – формированию ОППП.

Кроме того, динамика числа пациентов (**Таблица 2**) с повышенным значением провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($> 13,3$ пг/мл) - маркера почечного повреждения: до операции - 0,0% (ДИ: 0,0–1,9%); после операции - 96,1% (ДИ: 91,4–99,0%); после ПФ - 34,3% (ДИ: 25,3–43,9%) и через 24 часа после операции - 10,8% (ДИ: 5,5–17,6%) свидетельствовала о развитии реперфузионного синдрома вследствие стимуляции сосудов микроциркуляции и эпителия канальцев почек цитокинами, а снижение после ПФ подтверждало эффективность используемой технологии. При этом увеличение значения ИЛ – 6 приводит к повышению проницаемости, способствует экстравазации лейкоцитов в почечную паренхиму, инфильтрации интерстиция нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, вызывая сосудистое ишемическое повреждение.

Такая же динамика наблюдалась при исследовании показателя ИЛ-18 (> 251 пг/мл): до операции - 0,0% (ДИ: 0,0–1,9%); после операции - 84,3% (ДИ: 76,6–90,8%); после ПФ - 32,4% (ДИ: 23,6–41,8%); через 24 часа после операции - 18,6% (ДИ: 11,6–26,8%). ИЛ-18, как провоспалительный цитокин, вырабатываемый в проксимальных канальцах при их ишемическом и токсическом повреждении, отражает высокую специфичность для почек. Его повышение наблюдается значительно раньше, чем повышение креатина. Показатель носит и прогностическое значение, как предиктор летальности. ИЛ-18 целесообразно использовать для своевременного назначения профилактики ОППП и выполнения раннего (в течение 6-8 часов после операции) плазмафереза.

При изучении NGLA его повышение > 100 пг/мл у исследуемых пациентов до операции не наблюдалось; после операции установлено у 93,1% (ДИ: 87,4–97,2%) пациентов; после ПФ число пациентов уменьшилось до 11,8% (ДИ: 6,2–18,8%), а через 24 часа после операции соответствовало 8,8% (ДИ: 4,1–15,2%). Сам показатель расценивали как специфический маркер определения тяжести почечного повреждения, которое можно установить до изменения содержания низкомолекулярных шлаков.

Наряду с этим, активация эндотелия в следствие реперфузионного повреждения сопровождалась и участием молекул адгезии. Число пациентов с повышением показателя sICAM > 540 пг/мл до операции соответствовало 2,0% (ДИ: 0,2–5,6%); после операции увеличилось до 93,1% (ДИ: 87,4–97,2%); после ПФ снизилось до 59,8% (ДИ: 50,0–69,2%) а после операции соответствовало 31,4% (ДИ: 22,7–40,8%). Такая тенденция наблюдалась и при определении количества пациентов с повышенным значением показателя sVCAM > 600 пг/мл: до операции - 1,0% (ДИ: 0,0–3,8%); после

операции - 95,1% (ДИ:90,0 – 98,4)%; после ПФ снизилось до 52,9% (ДИ:43,1 –62,6)%; через 24 часа после операции - 20,6% (ДИ:13,3–29,0)%.

Оценка показателя CD-95 (Fas/APO-1)-лимфоцитов – маркера апоптоза важна с позиций восстановления функции почек, как отражение ответа на повреждение, проявляющееся тем, что уже через 12 часов после реперфузии почек образуется церамид (Gebkard W.2010, Wanener G. et al, 2010, Thakar C.V. et al, 2013), индуцирующий апоптоз. При исследовании этого показателя было установлено, что после операции количество пациентов с повышенным значением CD5 > 150 нг/мл соответствовало 98,0% (ДИ: 94,4 –99,8)%, при этом перед операцией таких пациентов не было установлено. После проведенного ПФ количество пациентов снизилось до 43,1% (ДИ: 33,6–2,9)% и через 24 после операции составляло 10,8% (ДИ: 5,5 –17,6)%. С целью определения зависимости показателей почечной функции и полученных данных исследования показателей эндотелиальной функции (**Таблица 3.**) на этапах хирургического лечения, с учетом имеющейся динамики изменений качественных данных проведен расчет условной взаимосвязи факторов ОППП с применением метода расчета коэффициентов ранговой корреляции Кендалла.

Полученные результаты (**Таблица 3.**) достоверно ($p < 0,05$; $Ka > 0,5$) подтверждали роль эндотелиальной дисфункции, провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, сопровождающих активацию микроциркуляторно – митохондриально - реперфузионного каскада в формировании нарушений почечной функции.

Таблица 3
Коэффициент ассоциации показателей эндотелиальной дисфункции и почечной функции.

Тау корреляции Кендалла	Мочевина плазмы > 10 мкм/л	Креатинин > 0,150 ммоль/л	СКФ < 70 мл/мин	СКФ < 45 мл/мин	Диурез < 210 мл/6 ч	ВЕ < -4,5
ИЛ-6 > 13,3 пг/мл	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
ИЛ-18 > 251 пг/мл	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
NGLA > 100 пг/мл	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
Цистатин С > 1,3 мкм/мл	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
Лактат > 2 ммоль/л	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
sICAM > 540 пг/мл	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
sVCAM > 600 пг/мл	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
CD95 > 150 нг/мл	1,00	1,00	1,00	0,91	0,71	0,71
NO < 5.6 мкмоль/л	0,67	0,67	0,67	0,91	0,71	0,71
FW > 11 мкг/мл	0,67	0,67	0,67	0,91	0,71	0,71
Эндотелин > 0,5 мкмоль/л	0,67	0,67	0,67	0,91	0,71	0,71

Примечание:

- Связь считается подтвержденной, если $Ka > 0,5$.
- Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$

Заключение. Таким образом, применение в раннем послеоперационном периоде плазмафереза, обеспечило снижение «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов активации каскада микроциркуляторно-митохондриально-реперфузионных нарушений, что способствовало улучшению результатов интенсивной терапии пациентов после операций-реvascularизации в ангиохирургии.

Литература.

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. «Острая почечная недостаточность». Москва – 2010, с.340
2. Иванов Д.Д. Острое повреждение почек. «Медицина неотложных состояний» - 2012.- №3 (42).-с.16 – 19
3. Колесников С.В., Борисов А.С. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы // Патология кровообращения в кардиохирургии. 2013.- 4: с.69 – 73
4. Миронов П.И. Острое повреждение почек у пациентов отделения интенсивной терапии: проблемы дефиниции, оценки тяжести и прогноза. «Новости анестезиологии и реаниматологии».-2009 - №2. – с. 3 – 16
5. Низовцев Н.В. Прогнозирование исхода дегидратации и коррекция водных секторов при остром повреждении почек. Дис. к.мед.н. Архангельск 2014
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Нефрология. 2016. – т. 20 №1
7. Хорошилов Е.В. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях. Дис. к.мед.н., М. 2007
8. Donat. R., Spahn; Bectil Boul., Vlaumiz Cerni et.al. Лечение кровотечений и коагулопатии вследствие обширной травмы: обновленное европейское руководство. GRA. ДЕ, 2016
9. Carwood, S. Cardiac surgery-associated AKIN: new paradigms and innovative therapies [Text] / S. Carwood // J. Cardiovascul.Anesth. – 2010. – Vol. 24. – P. 990–1001.
10. Case, J. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit [Text] / J. Case, S. Khan, R. Khalid // Critical care research and practice. – 2013. – Vol. 2013. – P. 479730. doi: 10.1155/2013/479730.
11. Endre, Z. A. Acute kidney injury: definition and new paradigms [Text] / Z. A. Endre // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – Vol. 15. – P. 213–221.
12. Hoste E.A., Geelermout G., Kersten A. RIFLE – criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // Crit. Care/ 2006 – 10 (6) – p.73
13. Interventions for protecting renal function in the perioperative period [Text] / M. Zacharias [et al.] // Cochrane Database System Reviews. – 2008. – Vol. 8, N 4. – P. 135.
14. Metnitz, P. Effects of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients [Text] / P. Metnitz, G. Krenn, H. Stelzer // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 2051–2058.
15. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on acute kidney injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE criteria [Text] / D. N. Cruz [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – N 2. – P. 418–425.
16. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in acute renal failure patients stratified with the RIFLE criteria [Text] / M. Bell [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 354–360.

17. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis [Text] / R. I. Amdur [et al.] // *Kidney International*. – 2009. – Vol. 76, N 10. – P. 1089–1097.
18. Parkin, C. R. New biomarkers of AKI [Text] / C. R. Parkin, P. Devarajan // *Crit. Care Med*. – 2008. – Vol. 36. – P. 159–165.
19. Plasma NGAL for the prediction of AKI in HF [Text] / B. Tobias [et al.] // *Crit.Care*. – 2012. – Vol. 16. – P. R2
20. Renal support in critical illness [Text] / S. M. Bagshaw [et al.] // *Can. J. Anaesth*. – 2010. – Vol. 57, N 11. – P. 999–1013.
- 21.

Shano V.P., Demchuk O.V., Gumenyuk I.V.

***PREVENTION OF ACUTE POSTOPERATIVE KIDNEY INJURY FROM THE
PERSPECTIVE OF REPERFUSION SYNDROME***

***V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery
of the Ministry of Health of the DPR, Donetsk***

Summary. The use of AKI prevention technology, including the method of "early" plasmapheresis (PF), allows not only to eliminate the "critical" concentration of endogenous toxins, but also to provide an important mechanism of PF - prevention of reprogramming of immune response cells. This helps to reduce the activation of the pathogenetic cascade of AKI formation and improve the results of intensive care for patients.

Key words: Acute postoperative kidney injury; reperfusion syndrome; plasmapheresis; microcirculatory-reperfusion injury

Сведения об авторах

Шано Валентина Петровна – д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», зав.отделом анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Демчук Олег Владимирович - д.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», ст.н.сотрудник отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Гуменюк Игорь Васильевич – зав.отделением анестезиологии с палатами интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

УДК 616-036.882-08.002

**Шано В.П., Демчук О.В., Гуменюк И.В., Королёв А.А., Торговец В.А.
ПРОФИЛАКТИКА РЕПЕРФУЗИИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ КОМПАРТМЕНТ-
СИНДРОМЕ (АбКС)**

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Аннотация. Распространенность абдоминального компартмент-синдрома – АбКС, как составной части полиорганных нарушений составляет не менее 60% при перитоните, панкреонекрозе, сепсисе, остром послеоперационном почечном повреждении, у абдоминальных, кардио- и ангиохирургических пациентов. Это требует исследования одного из важнейших механизмов формирования АбКС – реперфузионного повреждения. В соответствии с фазами реперфузионного синдрома целесообразно использовать как медикаментозную профилактику реперфузии во время и после операции, так и применять дискретный плазмаферез.

Ключевые слова. Абдоминальный компартмент-синдром (АбКС), профилактика реперфузии, плазмаферез.

Введение. Не менее, чем у 60% пациентов отделений интенсивной терапии абдоминальный компартмент-синдром (АбКС) является составляющей полиорганных нарушений при перитоните, панкреонекрозе, сепсисе, кишечной непроходимости, после операций в сосудистой хирургии, при послеоперационном почечном повреждении, тромбоэмболии легочной артерии, респираторном дистресс-синдроме (2,3,8). Высокая летальность при полиорганных нарушениях, стоимость лечения, включая реабилитацию, требуют особого внимания к исследованию механизмов развития полиорганных нарушений в послеоперационном периоде, в частности АбКС. При развитии АбКС летальность в послеоперационном периоде значительно увеличивается и достигает при остром послеоперационном почечном повреждении 70%, при перитоните 50%, при сепсисе 30-40%, остром респираторном дистресс-синдроме 40% (5,9,10).

Основу патогенеза АбКС (абдоминального компартмент-синдрома) определяет нарушение микроциркуляции в органах брюшной полости, вследствие повышения давления с перераспределением объёма жидкости в компартменте, обуславливая ишемию и гипоксию, являющихся универсальными промоторами полиорганных нарушений (1,6,13).

Анатомические предпосылки АбКС определяют нарушения микроциркуляции в сосудах органов брюшной полости: верхней и нижней брыжеечных артериях со слабо развитыми коллатеральными, обеспечивающими микроциркуляцию тонкой и толстой кишок, головки поджелудочной железы; левой и правой желудочных артерий – кровотоков в теле поджелудочной железы и селезенки; нижней брыжеечной артерии: кровотоков дистального отдела толстой и прямой кишок (4,6,7,11,12).

Функциональные предпосылки АбКС определяются нарушением обеспечения на постоянном уровне микроциркуляции сбалансированно уровню целого

ряда биологических веществ, включая оксид азота, эндотелин, фактор Виллебранда, простациклин, тромбоксан, молекулы адгезии и другие. При этом главной мишенью реперфузионного повреждения является капиллярный эндотелий слизистой желудочно-кишечного тракта (4,6,7,11,12).

В соответствии с фазами развития реперфузионного синдрома наиболее перспективным в интенсивной терапии следует считать не только медикаментозную профилактику нарушений микроциркуляции в органах брюшной полости, включая целенаправленное медикаментозное лечение во время и после операции, а также детоксикацию – плазмаферез.

Цель. Определить профилактику и лечение реперфузии при АБКС.

Материал и методы. Обследовано 77 пациентов с признаками АБКС после операций в брюшной полости (50), включая перитонит (22), панкреонекроз (18), кишечную непроходимость (10) и 27 пациентов после ангиохирургических операций: резекция аневризмы брюшного отдела аорты – 17, аортобедренного шунтирования – 20. Наличие реперфузионного синдрома подтверждали согласно показателям эндотелиальной дисфункции: молекулы клеточной адгезии SVCAM, ICAM; апоптоза нейтрофилов CD95; эндотелина, фактора Виллебранда, оксида азота и цитокинов ИЛ6 и ИЛ18.

Профилактика АБКС проводилась на всех этапах хирургического лечения в соответствии с фазами реперфузии и включала выбор способа обезболивания, определение характера и объема гемодилюции и восполнения кровопотери, определение медикаментозного обеспечения на этапах операции и после нее, проведение плазмафереза.

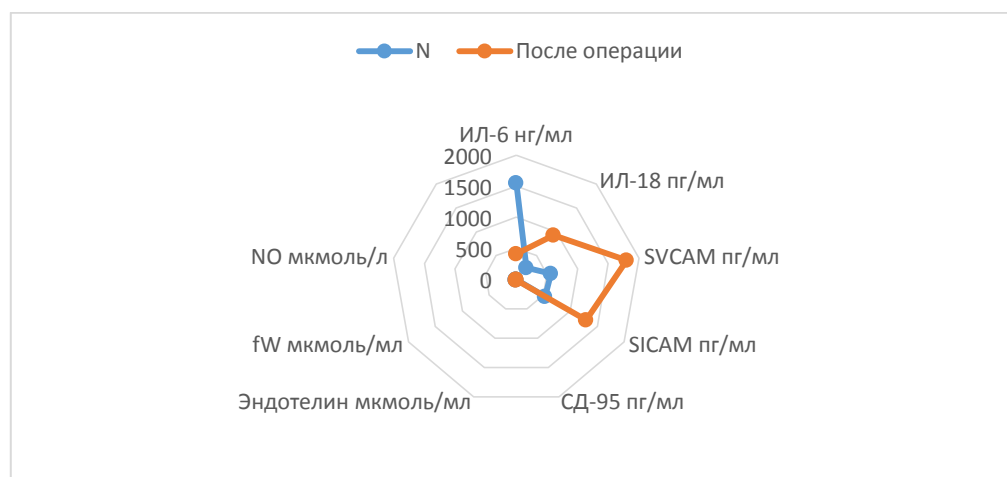
Результаты и обсуждение. Степень тяжести АБКС определяли по величине внутрибрюшного давления (ВБД). I степень АБКС (ВБД 15 мм рт.ст.) установлена у 16% больных, II степень (ВБД 26 мм рт.ст.) – у 42%, III степень (ВБД >30 мм рт.ст.) – 50%, VI степень (ВБД >35 мм рт.ст.) – у 19% пациентов.

На диаграмме 1 представлены маркеры реперфузии до и после операции в сравнении с контролем.

Установлено повышение ICAM>540 пг/мл у 92,4% (ДИ 87,4-96,1) и содержания SVCAM>600 пг/мл у 96,5% (ДИ 92,9-98,9). Эти маркеры СПОН и повреждения эндотелия продуцируются под воздействием цитокинов, индуцируют адгезию, дисфункцию эндотелия. Содержание ИЛ6 было увеличено в 4,2 раза в сравнении с дооперационным периодом, а ИЛ18 – в 3,7 раза. Содержание эндотелина было повышенным в 2,5-3 раза у 88,2% (ДИ 88,4-93) больных и составляло $2,8 \pm 0,05$ против $0,96 \pm 0,01$ в контроле; на 40% фактора Виллебранда >11 мкг/мл у 80,6% (ДИ 73,7-86,6) при уменьшении на 91% (ДИ 86,6-95,6) содержания оксида азота <5,6 мкмоль/л. Внутрисосудистый гемолиз >0,1 г/л у (ДИ 92,1-93,9). Апоптоз нейтрофилов >150 нг/мл у (ДИ 96-99).

Таким образом повышение содержания молекул клеточной адгезии, Фактора Виллебранда, апоптоза нейтрофилов при снижении показателя оксида азота и эндотелина отражало нарушение эндотелиальной функции с преобладанием вазоконстрикции микроциркуляции.

Диаграмма 1. Маркеры реперфузионного синдрома в при АбКС



Выбор метода обезболивания с целью предупреждения абдоминального компартмент-синдрома предусматривал прежде всего возможность предупреждения микроциркуляторных изменений в слизистой желудка, толстого и тонкого кишечника, печени, почках, легких вследствие миграции, активации и секвестрации нейтрофилов, моноцитов, макрофагов в эндотелии. Значение блокады симпатической иннервации при сохранении парасимпатического тонуса принципиально важно в развитии АбКС. Так как уже даже при повышении давления в брюшной полости в пределах 10 мм рт.ст. не обеспечивается восстановление барьерной функции слизистой и препятствие транслокации флоры. Перидуральный блок подавляет адгезию и уменьшает проницаемость и воспаление, обладает противоцитокиновым эффектом, снижает содержание SVCAM, ViCAM, устраняет мезентериальную ишемию, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта из-за блокады интестинального полипептида; способствует восстановлению перистальтики благодаря блокаде нейронов желудочно-кишечного тракта, особенно мезентериального сплетения, предупреждение снижение pH слизистой: повышает ёмкостное венозное русло с перераспределением кровотока (4,6,9).

Во время операции. В первую фазу реперфузии – фазу ишемии, основной механизм повреждения – циркуляторная гипоксия, приводящая к истощению запасов кислорода, АТФ и креатинфосфата, Перечень препаратов при этом достаточно большой и включает: соду-буфер; эндогенный нуклеозид аденозин (70 мг/кг), реамберин антигипоксанта, повышающий содержание АТФ, тормозит процессы ПОЛ; дипиридамола (повышает уровень NO), тивортин (содержит аргинин – источник NO). Наряду с этим показано введение маннитолда 1,5 г/кг в составе: маннитол 15% 500,0+сода-буфер 4% не более 400,0+преднизолон 1000 мг+эуфиллин 2,4% 5,0+лазикс 20 мг).

Во время операции также принципиально важно предупредить влияние на развитие нарушений микроциркуляции объёма и качества восполнения кровопотери. С этой целью целесообразно сохранять объём инфузии в режиме рестриктивной инфузии – 25 мл/кг/ч с восполнением утерянной крови аутотрансфузией – заготовленных в предоперационном периоде собственных аутоэритроцитов и аутоплазмы. С целью сохранения потерянной крови целесообразно использовать Cell-Saver, что позволяет не

увеличивать число доноров более 3-х, а также ограничивать импровизированную аутоотрансфузию более 300 мл.

В послеоперационном периоде показано адекватное послеоперационное обезболивание, в том числе благодаря продленному эпидуральному блоку, используя инфузию анестетика в перидуральный катетер.

С целью предупреждения регургитации показана назогастральная интубация желудочно-кишечного тракта, лаваж, «стимуляция» перистальтики, гастроэнтеросорбция.

В комплексной послеоперационной терапии АБКС начиная с 6-8 часов после операции важным является проведение экстренного плазмафереза. Вне зависимости от этиологии и характера оперативного вмешательства перечень веществ, нарушающих микроциркуляцию в органах брюшной полости, включает высокомолекулярные продукты активации системного воспалительного ответа, которые блокируют оксид азота, повышая содержание молекул клеточной адгезии, повреждающие эндотелий слизистой и микроциркуляции: (55.000 Да) продукты консервации крови (66.000 Да) про- и противовоспалительные цитокины (17.000-45.000 Да). Плазмаферез выполняется 2-3 раза в течение 2-х-3-х суток. Особое место занимает плазмаферез в связи с внутрисосудистым гемолизом с его гемосидериново-ферритиновым, тубуло-обтурационным и гипоксически-ишемическим механизмом как следствие массивной аллотрансфузии с характерным повреждением венозного отдела микроциркуляторного русла. Применение плазмафереза обеспечивает устранение критической концентрации высокомолекулярных продуктов реперфузии, а также устраняет эндогенную интоксикацию и способствует перепрограммированию лейкоцитов, лимфоцитов моноцитов, уменьшая их инфильтрацию в слизистой желудочно-кишечного тракта.

Заключение. Абдоминальный компартмент-синдром следует считать закономерным проявлением полиорганных нарушений при перитоните, панкреонекрозе, сепсисе, остром послеоперационном почечном повреждении, ОРДС после абдоминальных, кардио- и ангиохирургических операций. Объединяющим является общий механизм – нарушение микроциркуляции с последующей реперфузией в органах брюшной полости под влиянием как низко-, так и высокомолекулярных веществ. Профилактика реперфузии требует учитывать выбор метода обезболивания, объема и характера инфузионного режима и восполнения кровопотери, а также кроме медикаментозного обеспечения, проведение экстренного плазмафереза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов. М. Москва. 1989. С. 330
2. Засимович В.Н., Иоскевич Н.Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижней конечностей атеросклеротического генеза. Новости хирургии.-2017. Т.25 №6.- С.630-637
3. Маршалов Д.В., Петренко А.А., Глушак И.А. Реперфузионный синдром//Патология кровообращения в кардиохирургии.-2008.- №3.- С.67-72
4. Овечкин А.М., Федоровский А.М. Продленная эпидуральная анестезия местными анестетиками в терапии тяжелого панкреатита и панкреонекроза.// Освежающий курс лекций, Выпуск 10, 2004. С.230-236
5. Пальнов С.В. Патогенетические факторы развития отдаленных осложнений деструктивного панкреатита. Общая реаниматология. 2017, 13. С. 34-44

6. Петрищев Н.Н., Власов Г.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии//Рос. физиол. журнал им. Сеченова.-2000.-Т. 86, №2.- С.148-158
7. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор)//Общая реаниматология. 2017.-13;5.- С.85-108
8. Чернух А.М. Микроциркуляция. М. Медицина, 1975. С. 455.
9. Шлак В., Эбель Д., Прекель Б. (Дюссельдорф) Что должен знать анестезиолог о синдроме ишемии-реперфузии. Акт. Проблемы анестезии и реанимации. 2005. С. 28-37
10. Kimbell F.J. Intraabdominal hypertension and ABCS: PDBS кишки// International Journal of Intensive care. 2005, v13, №1, p31-38
11. Malbrain MLNG, Chiumelo D., Pelosi Patal. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study// Int. Care Med 2004.- №30- p.822
12. Manu L.N.G., Malbrain et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension at critical ill patients: a multiple-center epidemiological study// Crit. Care Med.- 2005-33. 315
13. Marshall J. Inflammation, coagulopathy in the pathogenesis of multiple dysfunction syndrome// Crit. Care Med.-2001.-v.29. p.99-106

Shano V.P., Demchuk O.V., Gumenyuk I.V., Korolev A.A., Torgovets V.A.
PREVENTION OF REPERFUSION IN ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME
V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery
of the Ministry of Health of the DPR, Donetsk

Summary. The prevalence of abdominal compartment syndrome - AbCS, as an integral part of multiple organ disorders, is at least 60% in peritonitis, pancreatic necrosis, sepsis, acute postoperative renal injury, in abdominal, cardio- and angiosurgical patients. This requires the study of one of the most important mechanisms for the formation of ABCS - reperfusion injury. In accordance with the phases of the reperfusion syndrome, it is advisable to use both drug prophylaxis of reperfusion during and after surgery, and use discrete plasmapheresis.

Key words. Abdominal compartment syndrome (Acs), prevention of reperfusion, plasmapheresis

Сведения об авторах

Шано Валентина Петровна – д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», зав.отделом анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Демчук Олег Владимирович - д.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», ст.н.сотрудник отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Гуменюк Игорь Васильевич – зав.отделением анестезиологии с палатами интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Королёв Александр Андреевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии с палатами интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

Торговец Виктор Анатольевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР

УДК 616.61-006.364-092+615.254**Шраменко Е.К., Городник Г.А., Кузнецова И.В., Потапов В.В., Тюменцева С.Г.
НЕФРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК ВСЛЕДСТВИЕ
РАБДОМИОЛИЗА****Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.
Горького», г. Донецк**

Аннотация. Представлены результаты анализа лечения 47 больных с травматическим и нетравматическим рабдомиолизом с целью - оценить возможности нефропротекции при остром повреждении почек вызванном рабдомиолизом. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа, где пациенты получали гемодилюцию и раннее ощелачивание плазмы; во 2 группе пациентам не проводили ощелачивание плазмы.

Восстановление диуреза в 1 группе наблюдалось на 7-15 сутки, во второй группе на 15-30 сутки. Ранняя гемодилюция и ощелачивание плазмы при РМ любого происхождения является эффективным и безопасным методом нефропротекции, так как способствует укорочению длительности стадии олигоанурии, снижает потребность в диализном лечении и улучшает исход острого повреждения почек.

Ключевые слова: рабдомиолиз, острое повреждение почек, нефропротекция, интенсивная терапия.

Рабдомиолиз (РМ) – разрушение поперечно-полосатой мускулатуры различного происхождения – все чаще выявляется в отделениях интенсивной терапии. Летальность остается высокой, до 40%, особенно при присоединении острого повреждения почек (ОПП), требующего диализного лечения. Наиболее частыми причинами разрушения миоцитов, приводящими к развитию миоренального синдрома являются травматические и токсические [1]. К травматическим причинам относятся: синдром длительного сдавления (СДС), который подразделяется на синдром длительного раздавливания (СДР) и синдром позиционного сдавления (СПС); синдром включения (реперфузионное повреждение) после окклюзии или гипоперфузии мышечных сосудов, чрезмерные мышечные нагрузки (тяжелая физическая нагрузка, судорожный синдром и др.). Токсические причины рабдомиолиза (РМ): передозировка лекарственных препаратов (статины, анаболические стероиды, амфетамины, корень солодки, фибраты) и некоторые яды змей и насекомых. Нетравматический РМ имеет свои особенности: развивается сравнительно медленно, отмечается боль и выраженная слабость во всех мышцах тела, вплоть до парезов, что иногда расценивается как острая демиелинизирующая полинейропатия, нередко сочетается с печеночной недостаточностью. РМ усугубляется в условиях гипертермии. Часто наблюдается сочетание травматических, токсических причин и гипертермии тела или окружающей среды.

В формировании ОПП при РМ наряду с другими факторами существенное значение имеют такие как: плазмотерия в поврежденные участки тела, быстрое снижение ОЦК и быстрое поступление в кровоток продуктов мышечного распада (миоглобин, креатинкиназа, калий, лизосомальные ферменты) и нарушенного метаболизма клеток (молочная, пировиноградная кислота, полипептиды и др.). Проведение гемодилюции и ощелачивания плазмы и мочи предусматривает устранение ведущих факторов развития ОПП и предотвращение формирования при миоглобинурии в кислой среде мочи нерастворимого осадка, обтурирующего просвет

почечных канальцев. Однако, исследования, посвященные данному вопросу носят достаточно противоречивый характер. Авторы высказываются как в пользу [1, 2, 5], так и против ощелачивания плазмы крови [3, 4].

Цель исследования: оценить возможности нефропротекции при остром повреждении почек, вызванном рабдомиолизом различного происхождения.

Материал и методы. За последние 5 лет в реанимационном центре ДОКТМО наблюдали 47 пациентов (все мужчины) в возрасте $36,8 \pm 3,1$ лет с РМ различного происхождения. Из них – 5 с СДР, 33 – с СПС, 2 – с синдромом включения после ранения бедренной артерии и нижней полой вены (табл.1), 7 пациентов с рабдомиолизом, вследствие сочетания приема лекарственных препаратов, тяжелой физической нагрузки и гипертермии. 6 из них были спортсмены или шахтеры. 3 пациента принимали статины в связи с гиперлипидемией в дозировке, превышающей терапевтическую, 3 – анаболические стероиды, 1 – амфетамины. Таким образом, можно выделить пациентов с травматическим (40) и нетравматическим (7) РМ. Деление условно, так как нередко имело место сочетание факторов.

Таблица 1.

Локализация повреждения при травматическом рабдомиолизе

Локализация повреждения при СДС	Количество пациентов
1 нижняя конечность (бедро и голень) и ягодица	14
2 нижние конечности и ягодицы	7
1 верхняя конечность и грудь	10
Верхняя и нижняя конечности (половина тела)	7
2 нижние конечности, ягодицы и грудь до лопаток	2

Всем больным выполнялись общеклинические, биохимические исследования, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства части из них – ЭхоКГ и компьютерная томография. Дополнительно всем пациентам было проведено доплеровское сканирование сосудов почек в динамике с целью сравнительной оценки нарушений почечного кровотока. С учетом анамнеза, клинико-лабораторных данных, состояния гемодинамики почек назначали ренопротективную терапию [2]. Гемодиализное лечение проводилось на аппаратах АК-90, АК-200 (Gambro), Tina (Baxter), Innova (Gambro). Диализаторы - Alwal GFE, GFS, Poluflux (Gambro), F-5 (Fresenius). При необходимости гемодиализ сочетали с плазмаферезом, экстракорпоральной антибиотикотерапией, ультрафиолетовым облучением крови. Сосудистый доступ обеспечивали формированием артерио-венозного шунта на предплечье или установкой двухходового катетера в центральный сосуд. Антикоагуляцию проводили нефракционированным или низкомолекулярным гепарином.

Все больные, независимо от причины РМ были разделены на 2 группы. 1 группа – 20 больных, которым проводилась ранняя гемодилюция, ощелачивание плазмы и стимуляция диуреза (первые часы, сутки от развития РМ). 2 группа – 27 больных, которым в раннем периоде, по разным причинам (позднее поступление, неустановленный диагноз и др.) такая терапия не проводилась. В этой группе троим пациентам выполнены лампасные разрезы, двум – фасциотомия. В остальном терапия была идентична.

Объем гемодилюции зависел от величины зоны повреждения, степени сгущения крови и составлял 35-40 мл/кг массы тела в сутки и более с учетом скорости и объема диуреза. Гемодилюцию выполняли кристаллоидными растворами: внутривенно быстро вводили 0,9% раствор хлорида натрия, раствор Фокса, Рингера. С целью ощелачивания плазмы и мочи применяли: 4,2% раствор Сода-буфер 100-200 мл дважды в сутки.; 4%

раствор натрия гидрокарбоната в объеме 150-400 мл/сут (а не 1,5-2 л, как указывается в ряде источников); а также трисоль 400-600 мл/сут. После проведенной инфузионной терапии внутривенно струйно вводили салуретики (фуросемид, торасемид) – 20-40 мг/сут. В состав инфузионной терапии включали также: 10% раствор глюкозы 200-400 мл/сут; реосорбилакт 200 мл/сут. Каждому больному было выполнено от 2 до 6 инфузий раствора гидрокарбоната натрия на протяжении трех суток. В случае стойкой олигурии (0,3 мл/кг/час и менее) в течение 24 часов, введение прекращали.

Для оценки эффективности проводимой терапии в группах сравнивали: длительность стадии олигоанурии, необходимость проведения заместительной почечной терапии, количество гемодиализов, присоединение полиорганных нарушений, исход.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты хорошо переносили инфузии растворов гидрокарбоната натрия, при этом на третьи сутки коррекция дефицита оснований сопровождалась нормализацией pH крови и мочи. Темно коричневая при поступлении окраска мочи менялась на светло-соломенный цвет. В то же время, инфузия раствора гидрокарбоната натрия в течение 3 дней не приводила к гипернатриемии и предотвращала прогрессирование гиперкалиемии.

Уровень креатинкиназы на 3-5 сутки заболевания был высоким и сопоставим в обеих группах ($2907,7 \pm 364,9$ и $2865,4$, $p > 0,05$). Уровень калия плазмы ($5,28 \pm 0,15$ и $6,07 \pm 0,11$ ммоль/л), мочевины ($22,11 \pm 0,97$ и $31,22 \pm 1,10$ ммоль/л) и креатинина ($372,94 \pm 15,65$ и $730,06 \pm 28,54$ мкмоль/л) был выше во второй группе ($p < 0,05$). Функциональное состояние почек оценивалось также по показателям артериального почечного кровотока. На 3-5 сутки у всех пациентов выявлены гемодинамически значимые нарушения кровотока в почках, которые проявлялись снижением линейных скоростей и повышением индекса резистентности в основном стволе почечных артерий. Максимальная систолическая скорость кровотока (V_{ps}) в 1 и 2 группах достоверно не отличалась. Если в контрольной группе этот показатель составил $73 \pm 4,2$ см/сек, то в 1 и 2 группах он был соответственно $49,95 \pm 0,67$ и $51,33 \pm 0,86$ см/сек, $p > 0,05$. В то же время, индекс резистентности (RI) был выше во второй группе ($0,79 \pm 0,01$ и $0,82 \pm 0,01$ соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствовало о более тяжелом течении ОПП. В контрольной группе RI составил $0,62 \pm 0,05$.

На 5-7 сутки от начала заболевания 8 пациентам из 1 группы и 15 из 2 группы в связи с олигурией, гиперкалиемией, гиперазотемией, энцефалопатией, гастроэнтеропатией было начато лечение гемодиализом. Количество сеансов гемодиализа на одного больного в 1 группе составило $3,8 \pm 0,3$, во второй $8,8 \pm 0,4$, $p < 0,05$.

В группе пациентов, получавших раннюю гемодилюцию и ощелачивание плазмы наблюдали следующие осложнения: дыхательная недостаточность у 3-х пациентов; желудочно-кишечное кровотечение - 2; тяжелый гипертензионный синдром - 2. Во 2 группе: у 8 пациентов присоединение гнойно-септических осложнений; дыхательная недостаточность - 5, кровотечения различной локализации - 6, в том числе из лампасных разрезов (фото. 1, 2); повторные, требующие проведения ургентного гемодиализа, эпизоды жизнеопасной гиперкалиемии (более 7,5 ммоль/л) с соответствующими изменениями на ЭКГ у двух больных.

Восстановление диуреза в 1 группе наблюдалось на 7-15 сутки, во второй группе на 15-30 сутки, в среднем $9,4 \pm 0,7$ и $21,7 \pm 1,2$ соответственно, $p < 0,05$. Показатели артериального кровотока восстановились быстрее в 1 группе. V_{ps} повысилась до $59,6 \pm 0,2$ и $57,9 \pm 0,15$ см/сек соответственно. RI снизился до $0,65 \pm 0,02$ в 1 группе и до $0,69 \pm 0,03$ во второй. В 1 группе умер 1 пациент, во второй – 4 (двум из них выполнены лампасные разрезы).



Фото. 1.



Фото. 2.

Вышеизложенное доказывает, что эффективность лечения оказалась выше в 1 группе, где выполнялось раннее ощелачивание плазмы. Таким образом, одним из основных принципов первичной нефропротекции при РМ любого происхождения является, по возможности ранняя гемодилюция, ощелачивание плазмы и стимуляция диуреза малыми дозами салуретиков. Однако, нефропротективные мероприятия при РМ не ограничиваются только этим. Учитывая патогенез РМ, первичная медикаментозная нефропротекция при травматическом рабдомиолизе предусматривает адекватное обезболивание, улучшение реологических свойств крови, коррекцию гемодинамических нарушений, дыхательных расстройств, стимуляцию деятельности желудочно-кишечного тракта. А при нетравматическом РМ – включение в комплекс лечения гепатопротекторов. Немедикаментозная нефропротекция при травматическом РМ заключается в иммобилизации поврежденных участков туловища, в удалении, по возможности, источника интоксикации. Выполнение лампасных разрезов не предупреждает развитие тяжелой формы ОПП, усугубляет плазмопотерю, анемию, боль, способствует присоединению инфекционных осложнений и таким образом, не является нефропротективным мероприятием. Немедикаментозная нефропротекция в группе нетравматического рабдомиолиза – ограничение физической нагрузки. Вторичная нефропротекция предусматривает проведение лечебных мероприятий на 3-5 и более суток олигоанурии, когда повреждение почечных канальцев уже произошло. И включает в себя коррекцию нарушений, усугубляющих и поддерживающих дистрофию и некроз эпителия проксимального отдела канальцев: лечение инфекционных осложнений (антибиотикотерапия и др.), коррекцию гипертензионного синдрома, анемии и геморрагических осложнений; проведение гемодиализа и ультрафильтрации; при необходимости выполнение плазмафереза, экстракорпоральной антибиотикотерапии, УФОК.

Выводы.

1. Ранняя гемодилюция и ощелачивание плазмы при РМ любого происхождения является эффективным и безопасным методом нефропротекции, так как способствует укорочению длительности стадии олигоанурии, снижает потребность в диализном лечении и улучшает исход острого повреждения почек.
2. Нефропротекция при РМ должна включать адекватное обезболивание, улучшение реологических свойств крови, коррекцию гемодинамических нарушений, дыхательных расстройств, стимуляцию деятельности желудочно-кишечного тракта, проведение эфферентных методов.

3. Выполнение лампасных разрезов на поврежденных участках тела не является нефропротективным мероприятием.

Литература

1. Миронов Л.Л. Рабдомиолиз // Медицина неотложных состояний. - №6(7), 2006. - С.7-14.
2. Шраменко Е.К., Кузнецова И.В., Шкарбун Л.И., Логвиненко Л.В., Прокопенко Б.Б. Патогенетическое обоснование тактики ренопротекции у больных с острой почечной недостаточностью // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - №2(д), 2010. - С.287-289.
3. Acute Kidney Injury is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke / M. Khatri [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 25-30.
4. Basso, F. International survey on the management of acute kidney injury in critically ill patients / F. Basso, Z. Ricci, D. Cruz // Blood Purif. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 214-220.
5. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients / C. V. Thakar [et al.] // Int. J. Nephrol. - 2013. – Vol. 213. – P. 1-7. – ID 827459.

***Shramenko K.K., Gorodnik G.A., Kuznetsova I.V., Potapov V.V., Tyumentseva S.G.
NEPHROPROTECTION IN ACUTE KIDNEY INJURY DUE TO RHABDOMYOLYSIS
State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National
Medical University named after M. Gorky»***

Summary. The results of the analysis of the treatment of 47 patients with traumatic and non-traumatic rhabdomyolysis are presented in order to assess the possibilities of nephroprotection in acute kidney injury caused by rhabdomyolysis. All patients were divided into 2 groups: group 1, where patients received hemodilution and early plasma alkalization; in group 2, patients did not undergo plasma alkalization.

Recovery of diuresis in group 1 was observed on the 7-15th day, in the second group on the 15-30th day. Early hemodilution and plasma alkalization in RM of any origin is an effective and safe method of nephroprotection, as it helps to shorten the duration of the oligoanuria stage, reduces the need for dialysis treatment, and improves the outcome of acute kidney injury.

Key words: rhabdomyolysis, acute kidney injury, nephroprotection, intensive care.

Сведения об авторах

Шраменко Екатерина Константиновна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Городник Георгий Анатольевич – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Кузнецова Ирина Вадимовна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Потапов Владимир Владимирович - к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, 0713549622, x3x3x23@rambler.ru

Тюменцева Светлана Григорьевна - к.мед.н., доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

УДК 616.61-008-036.11:612.13

**Шраменко Е.К., Городник Г.А., Кузнецова И.В., Шано В.П., Потапов В.В.
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ ОСТРОМ
ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК**

*Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени
М. Горького», г. Донецк*

Аннотация. С целью исследования было выявить особенности нарушения почечного кровотока в зависимости от варианта, стадии и тяжести острого почечного повреждения (ОПП) проведено проспективное нерандомизированное исследование. Обследовано 250 больных ОИТ с преренальным (130), ренальным (81) и субренальным (39) модулем ОПП. Представлены сравнительные данные доплерографического исследования почек. В процессе лечения, при восстановлении диуреза показатели почечного кровотока улучшались. Скорость и полнота восстановления гемодинамики определялись как модулем, так и тяжестью повреждения почек. Выявлено, что особенности нарушения почечной гемодинамики являются важным критерием для дифференциальной диагностики модуля ОПП: данные доплерометрии почек достоверно ($p < 0,05$) отличаются при преренальном, ренальном и субренальном ОПП. Выявленные особенности изменения внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с различными модулями ОПП указывают на необходимость индивидуального подхода к интенсивной терапии пациентов с ОПП.

Ключевые слова: острое повреждение почек, нарушение внутривисцеральной гемодинамики, доплерография, интенсивная терапия.

Введение. Лечение ОПП – важная социальная проблема. В последние годы увеличилась частота ОПП, составляя более 35% пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [1,2].

Летальность при этой патологии остается высокой и превышает 50% [3,4]. Нередко сложность проведения адекватной интенсивной терапии связана с отсутствием своевременной диагностики и поздним установлением непосредственной причины ОПП [5,6]. Изучение нарушений внутривисцеральной гемодинамики может дать возможность уточнить диагноз в раннем периоде ОПП и незамедлительно провести этиологически обоснованную интенсивную терапию [7,8].

Развитие вазоконстрикции артериол почки и снижение почечного кровотока – основной механизм формирования ОПП. Спазм артериол коркового слоя почки вызывает рост периферического сосудистого сопротивления и снижает кровоснабжение паренхимы. Выраженная гипоперфузия ведет к повреждению, в первую очередь, клеток проксимального отдела канальцев. Канальцевый некроз способствует истечению ультрафильтрата в интерстиций почек. Интерстициальный отек, в свою очередь, сдавливает сосуды, ухудшает кровообращение и усугубляет нарушение основных процессов, обеспечивающих многочисленные функции почек [9].

Способы оценки состояния внутривисцеральной гемодинамики достаточно ограничены. Активное применение традиционных радиоизотопных, рентгенологических и рентгеноконтрастных методов оценки состояния почек в условиях сниженной почечной функции может послужить дополнительным фактором риска

усугубления ОПП и не всегда достаточно информативно [9,10,11]. Безусловный интерес для клинициста представляет возможность быстрой и неинвазивной оценки состояния почечной гемодинамики методом доплерографии. Выполнение комплексного УЗИ в режиме импульсно-волновой доплерографии позволяет визуализировать сосуды почек [10,11], провести качественный и количественный анализ артериального и венозного кровотока в почках и аорте [12,13]. Большинство работ ограничивается проведением анализа показателей гемодинамики у больных с нетяжелыми формами ОПП, в случаях когда стойкая олигурия и тяжелые нарушения почечных функций еще не развились [14,15]. Оценивается возможность доплерографического исследования почечного кровотока лишь на ранних этапах (1 и 2 стадия ОПП) по классификации AKIN, KDIGO. Некоторые авторы оказывают предпочтение ранней оценке индекса резистентности (RI) в сравнении с гуморальными факторами, в частности, с пропагандируемым как ранний маркер ОПП цистатином С [16]. Большинство публикаций посвящено возможности дифференцировать прerenальную и ренальную форму ОПП с тубулярным некрозом. Анализ ограничивается проведением корреляций между RI и возможностью формирования 3 стадии ОПП. При этом основное внимание уделяется индексу резистентности (RI), без оценки скоростей артериального кровотока, на основании которых RI рассчитывается [17].

Цель выявить особенности нарушения почечного кровотока в зависимости от варианта, стадии и тяжести ОПП.

Материал и методы. 250 больных составили основную группу (лечились с 2009 по 2014 год в ДОКТМО), из них 162 – мужчины (64,7%), 88 – женщины (35,3%). Возраст больных составил от 18 до 85 лет, в среднем $53 \pm 8,2$. При поступлении в ОИТ изолированное ОПП составило всего 5%. Все пациенты после уточнения диагноза были разделены на модули: 1) больные с прerenальным модулем ОПП (130); 2) больные с ренальным модулем ОПП (81); 3) больные с субренальным модулем ОПП (39). Модуль представлял собой взаимосвязь этиологии, патогенетических механизмов, факторов риска, непосредственных причин ОПП.

Диализное лечение было проведено 182 (72,8%) больным, всего 965 сеансов, 5,3 сеанса на одного больного на аппаратах AK-200, Innova (Hospal), Tina (Baxter), с использованием диализаторов – Alwal GFE, GFS, Polyflux (Gambro), F-5 (Fresenius) и обеспечивало интермиттирующий гемодиализ, гемодиализацию, гемофильтрацию в зависимости от режима проведения и мембраны диализатора. Группу сравнения составили 107 пациентов с прerenальным (60), ренальным (32) и субренальным (15) вариантом ОПП, лечившихся в ДОКТМО до 2009 года, в возрасте от 18 до 77 лет, в среднем $48 \pm 7,9$. Из них 74 – мужчины (69,2%) и 33 женщины (30,8%). При поступлении в ОИТ изолированное ОПП составило до 25%. Диализное лечение было проведено 79 пациентам (73,8%).

Группы были сопоставимы по полу и возрасту, хотя в основной группе средний возраст был выше. Возраст 5 пациентов составил 85 лет, а в группе сравнения не было пациентов старше 77 лет. Кроме того, в группе сравнения при поступлении был выше процент изолированного ОПП, без полиорганных осложнений. В ретроспективной группе лечение проводилось без учета особенностей почечного кровотока и индивидуального подхода, а сроки начала заместительной почечной терапии определялись цифрами мочевины, креатинина или urgentными показаниями к проведению гемодиализа.

Всем пациентам выполнялись общеклинические, биохимические исследования, УЗИ почек, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки; части из них, по показаниям – ЭхоКГ, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансная томография (МРТ).

Дополнительно к стандартному УЗИ всем больным было проведено доплеровское сканирование сосудов обеих почек (цветовое доплеровское картирование и импульсно-волновая доплерография) на аппарате экспертного класса HDI-5000 (Philips, Голландия) в динамике. Проводилась также доплерография брюшного отдела аорты (БОА). Допплерографическое исследование проводили с использованием режимов импульсно-волновой доплерографии, цветового и энергетического картирования. Скорость кровотока измерялась в см/с. В автоматическом режиме в сосудах определяли максимальную систолическую (V_{ps}), конечную диастолическую (V_{ed}) скорость кровотока на уровне основной почечной артерии и ее сегментов (сегментарных, междолевых и дуговых артериол). Рассчитывали индекс резистентности, который определяется как отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости. $RI = [(V_{пульс} - V_{диаст.}) / V_{пульс}]$.

Определяли систоло-диастолическое отношение – отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости. Каждому больному было проведено минимум 2 комплексных ультразвуковых исследования в стадии олигоанурии и восстановления диуреза (в фазе полиурии).

Статистическая обработка данных. Анализ результатов проводился в статистических пакетах MedStat v.4.1 (Лях Ю.Е., Гурьянов В. Г., 2004–2013), MedCalc v. 13.2.2 (MedCalc Software bvba, 1993–2014).

При анализе динамики изменения признаков в процессе лечения пользовались методами сравнения связанных выборок. Во всех случаях достоверной считали разницу при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В норме микрососудистое русло почек является низкорезистентным. Нами был проведен сравнительный анализ изменений кровообращения в почках при различных модулях ОПП в стадии олигоанурии, а также в стадии восстановления диуреза.

При визуальной оценке почечного кровотока по данным цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии (дуплексное сканирование) в стадии олигоанурии выявлены: 1) признаки его обеднения в корковом слое паренхимы почек на уровне дуговых и междолевых артерий, слабые сигналы; 2) снижение диастолического потока, вплоть до полного его отсутствия; 3) увеличение скорости венозного кровотока, связанное с шунтированием крови в венозную систему пирамидок и переполнением венозного русла; 4) у 8 пациентов наличие реверсивного кровотока в диастолу; 5) у 11 больных – с тромбозом основного ствола почечной артерии - полное отсутствие кровотока.

В стадии олигоанурии у пациентов всех трех модулей были выявлены нарушения показателей почечной гемодинамики, которые достоверно ($p < 0,001$) отличались от данных в контрольной группе. Скорость кровотока в основном стволе почечной артерии в стадии олигоанурии была значительно ниже соответствующих показателей в группе контроля.

Это касалось как пиковой (максимальной) систолической (V_{ps}), так и конечной диастолической (V_{ed}) скоростей кровотока на уровне основной почечной артерии и ее

сегментов (дуговых, междолевых и сегментарных сосудов). Соотношение же максимальной систолической и конечной диастолической скорости (S/D), было выше данных в контрольной группе, что можно объяснить отеком, лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани почек при ОПП. Индекс резистентности (RI) во всех случаях был повышен и достоверно ($p < 0,001$) отличался от данных в контрольной группе.

В клинической практике тяжесть ОПП (F) определяется ретроспективно по длительности стадии олигоанурии. Был проведен корреляционный анализ между RI и длительностью стадии олигоанурии, выявлена сильная ($r = 0,724$) прямая корреляционная связь.

Чем выше был индекс резистентности при поступлении, тем длительнее оказывалась стадия олигоанурии (исключая умерших и пациентов с ХПН). Получены следующие данные: при RI в стволе основной почечной артерии $> 0,79$ длительность стадии олигоанурии составила более 18 суток; при показателе RI в стволе основной почечной артерии от 0,71 до 0,79 длительность стадии олигоанурии составила от 8 до 18 суток; при RI в стволе основной почечной артерии $< 0,71$ длительность олигоанурии была менее 8 суток. Таким образом, уже при поступлении больных можно было говорить о тяжести ОПП(F). При показателе индекса резистентности $> 0,79$ ОПН оценивали как тяжелую, при значениях индекса резистентности от 0,71 до 0,79 диагностировали среднюю степень тяжести ОПН, а при индексе резистентности $< 0,71$ ОПН легкой степени (рис. 1).



Рисунок 1. Корреляционная связь индекса резистентности с длительностью стадии олигоанурии (в сутках).

Снижение скоростей почечного кровотока и повышение индекса резистентности было характерным для всех пациентов с ОПП в стадии олигоанурии. Однако, изучаемые показатели достоверно ($p < 0,001$) отличались при различных вариантах ОПП. Так, наиболее выраженное снижение скорости кровотока в почках наблюдалось при ренальном ОПП. В основном стволе почечной артерии V_{ps} , при этом составило $42,4 \pm 0,15$ см/сек; V_{ed} – $6,04 \pm 0,03$ см/сек; S/D – $8,96 \pm 0,27$; RI был повышен до $0,85 \pm 0,01$ и оказался самым высоким в сравнении с RI при других вариантах ОПП. Цифры систоло-диастолического соотношения (S/D) при ренальном варианте ОПП были наиболее высокими. Это свидетельствует о том, что при этом варианте ОПП

существенное значение играет не только снижение общего кровотока за счет нарушения центральной гемодинамики со снижением сердечного и ударного индексов, но и отек паренхимы почки, значительное шунтирование крови в венозную сеть с обеднением корковых структур. Наиболее выраженный отек паренхимы почек был выявлен именно при ренальном варианте ОПП.

При ОПП преренального генеза в стадии олигоанурии выявлены следующие изменения по данным доплерографии: пиковая систолическая скорость была снижена до $59,5 \pm 0,2$ см/сек, конечная диастолическая скорость составила $15,2 \pm 0,2$ см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило $4,0 \pm 0,2$, индекс резистентности был повышен до $0,75 \pm 0,02$.

При субренальном ОПП пиковая систолическая скорость была снижена до $64,01 \pm 0,25$ см/сек, конечная диастолическая скорость составила $20,3 \pm 0,3$ см/сек, S/D соотношение было выше данных в контрольной группе и составило $3,12 \pm 0,08$, индекс резистентности был повышен до $0,69 \pm 0,02$ (рис. 2, 3).

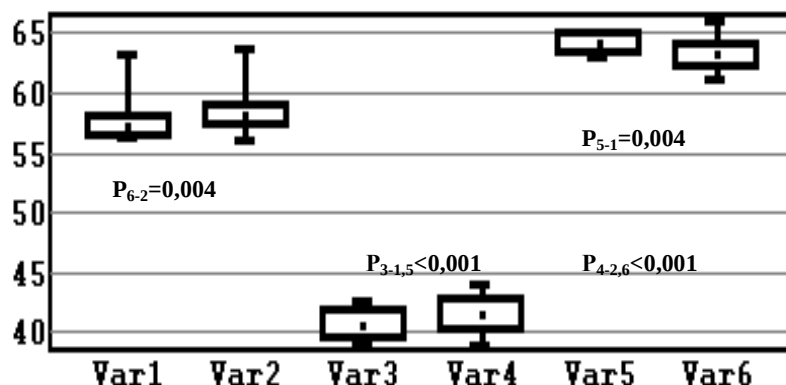


Рисунок 2. Сравнительная характеристика Vps в основном стволе почечной артерии при преренальной (1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии олигоанурии. Var 1,3,5 - правая почка; Var 2,4,6 - левая почка.

Различие Vps в правой и левой почке $P_{1-2, 3-4, 5-6} \geq 0,05$

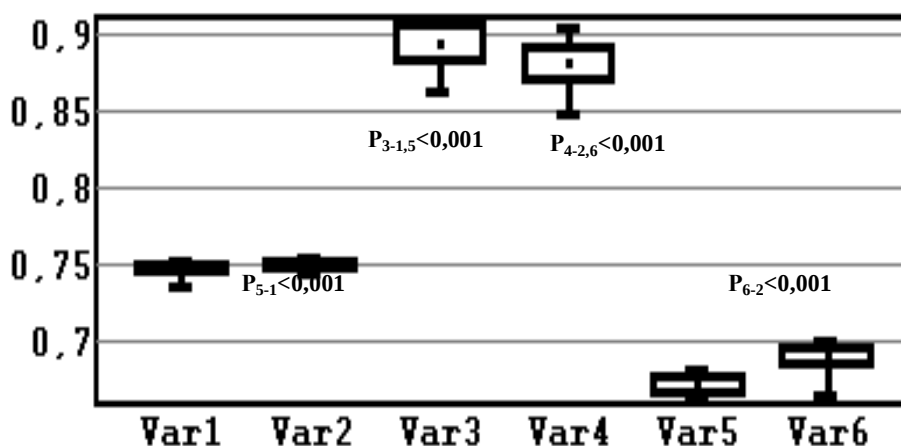


Рисунок 3. Сравнительная характеристика RI в основном стволе почечной артерии при преренальной (1,2), ренальной (3,4) и субренальной (5,6) ОПП в стадии олигоанурии. Var 1,3,5- правая почка; Var 2,4,6- левая почка.

Различие Vps в правой и левой почке $P_{1-2, 3-4, 5-6} \geq 0,05$

При дальнейшем анализе данных доплерометрии в стадии олигоанурии выявлено, что группы больных с преренальным и ренальным ОПП были неоднородны. И данные гемодинамики колебались в них существенно.

У части пациентов (27) с преренальным ОПП линейные скорости кровотока и индекс резистентности достоверно ($p < 0,05$) отличались от большей части пациентов (53) группы преренального ОПП. Нарушения почечной гемодинамики в этой подгруппе были выражены значительно меньше. Так, пульсовая скорость кровотока составила $67,4 \pm 5,0$ см/сек, диастолическая – $18,9 \pm 1,2$ см/сек, а индекс резистентности – $0,715 \pm 0,01$. В то время как у большинства пациентов зафиксированы низкие скорости кровотока, в среднем $54,8 \pm 6$ см/сек - пульсовая скорость, конечная диастолическая - $13,38 \pm 4,2$ см/сек, а индексы резистентности составили $0,75 \pm 0,05$ (рис. 4, 5).

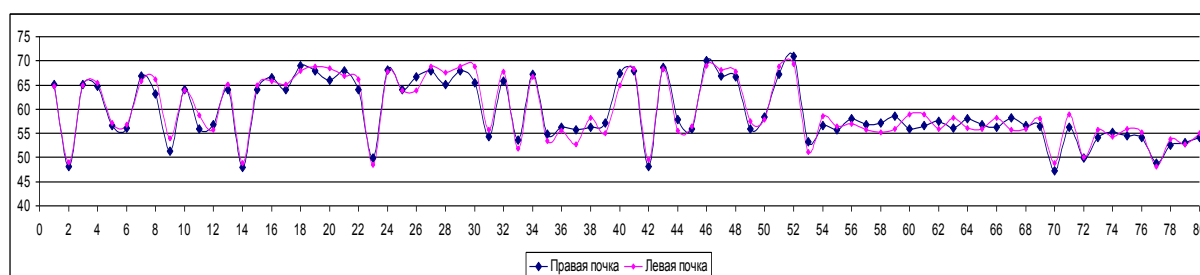


Рисунок 4. Колебания показателей Vps в группе преренального ОПП

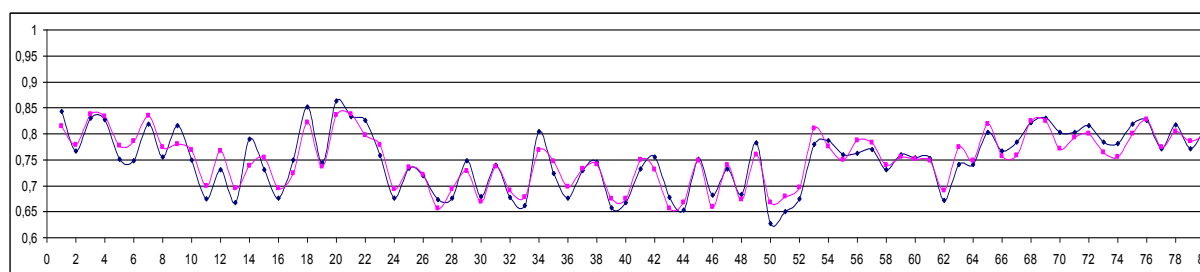


Рисунок 5. Разброс показателей RI в группе преренального ОПП

Впоследствии оказалось, что 27 пациентов преренальной группы с менее выраженными нарушениями ренального кровотока хорошо откликнулись на нефропротективные мероприятия и диурез восстановился без лечения гемодиализом или было проведено 1-2 сеанса. Условно эта группа может быть выделена как истинно преренальное ОПП, не сопровождающееся распространенным тубулярным некрозом. В остальных случаях ОПП было расценено как преренальное по причинному фактору.

В группе больных с ренальным ОПП также выявлены разнородные по показателям гемодинамики пациенты. Так, min значение пульсовой скорости в группе ренального ОПП составило 31,15 см/сек, а max – 66,8 см/сек. Соответственно min индекс резистентности был - 0,69, а max - 0,94 (рис. 6, 7).

У 17 пациентов этой группы выявлены очень низкие систолические скорости кровотока $34,4 \pm 0,5$ см/сек, диастолическая скорость составила – $8,7 \pm 0,3$ см/сек и была менее низкой в сравнении с данными остальных пациентов этой группы, что можно объяснить отсутствием выраженного отека паренхимы и явлениями нефросклероза. Индекс резистентности в этой подгруппе был относительно менее высоким в сравнении с остальными пациентами этой группы ($p < 0,05$) и составил $0,74 \pm 0,02$. Впоследствии

часть (эти 17 больных) так и не восстановили функцию окончательно и были выделены как группа ОПП на фоне ХПН или с исходом в ХПН. Более 70% этих пациентов были переведены из ОИТ для продолжения лечения программным гемодиализом. Части из них впоследствии выполнена трансплантация почки.

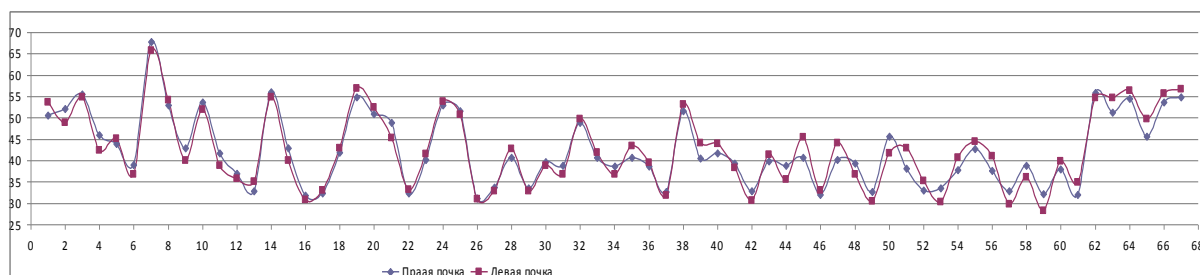


Рисунок 6. Колебания показателей Vps в группе ренального ОПП

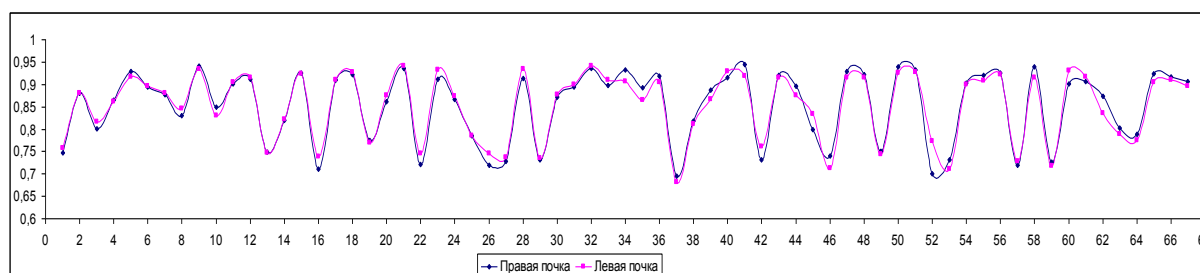


Рисунок 7. Колебания показателей RI в группе ренального ОПП

В стадии восстановления диуреза (фазе полиурии) по данным комплексного УЗИ с импульсно-волновой доплерографией во всех группах наблюдали восстановление артериального кровотока, начиная с дуговых и междолевых артерий; нормализацию формы доплерографической кривой; уменьшение эхогенности и толщины паренхимы, восстановление размеров почек и кортико-медуллярной дифференциации. Улучшение клинического состояния, восстановление водовыделительной функции почек четко коррелировало с улучшением показателей почечной гемодинамики и биометрических параметров.

Отсутствие достоверного улучшения показателей почечного кровотока по данным доплерографии, даже при восстановлении диуреза, свидетельствовало об утере функции и формировании ХПН.

Нарушения гемодинамики при ОПП по данным доплерографии почек наиболее выражены при поступлении пациентов в ОИТ (в стадии олигоанурии). Во всех группах ОПП изменения артериального почечного кровотока однотипны и проявляются снижением максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, а также повышением индекса резистентности почечных артерий на всех уровнях и достоверным увеличением систоло-диастолического соотношения. В то же время показатели почечного кровообращения достоверно отличаются в зависимости от модуля ОПП, что наглядно представлено при сравнении в группах преренального, ренального и субренального ОПП.

Индекс резистентности является показателем, который на ранних этапах (в первые сутки олигурии) отражает тяжесть ОПП и достоверно коррелирует с

длительностью стадии олигоанурии, основным ретроспективным маркером тяжести тубулоинтерстициального поражения почек.

Выводы. Проведение комплексного УЗИ с доплерографией сосудов почек в дополнение к общепринятым методам обследования больных с ОПП позволило:

- 1) уточнить причину ОПП;
- 2) выделить пациентов с истинно преренальным ОПП и ОПП преренальным по причинному фактору.
- 3) в группе ренального ОПП выделить пациентов с ОПП на фоне ХПН или трансформацией ОПП в ХПН.
- 4) оценить тяжесть повреждения почек при поступлении и назначить индивидуальную программу интенсивной терапии.

Дальнейшая работа может быть направлена на совершенствование интенсивной терапии с индивидуальным подходом в зависимости от выявленных нарушений внутривисцеральной гемодинамики.

Литература.

1. Waikar S. S. Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury / S. S. Waikar, K. D. Liu, G. M. Chertow // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 844-861.
2. Case J. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit / J. Case [et al.] // Crit. Care Res. Pract. – 2013. – Vol. 2013. – № 479730.
3. Bagshaw S. M. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / S. M. Bagshaw, C. George, R. Bellomo // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, N 5. – P. 1569-1574.
4. Piccinni P. NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT) / P. Piccinni [et al.] // Minerva Anestesiol. – 2011. – Vol. 77. – P. 1072-1083.
5. Lameire N. The prevention of acute kidney injury in depth narrative review: Part 2. / N. Lameire [et al.] // NDT Plus. – 2009. – N 1. – P. 1-10.
6. Томилина Н. А. Острая почечная недостаточность / Н. А. Томилина, О. Л. Подкорытова // Интенсивная терапия / под ред.: Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Т. I. – С. 856-879.
7. Шраменко Е.К. Возможности доплерографии в выборе тактики нефропротекции при остром повреждении почек различной этиологии / Е.К. Шраменко, Л.И. Шкарбун // Медицина неотложных состояний.-2011.-№7-8.-С.144-146.
8. Шраменко Е.К. Сравнительная оценка изменений почечного кровотока при различных вариантах острого повреждения почек / Е.К. Шраменко, Л.И.Шкарбун // Медицина неотложных состояний.-2014.-№4.-С.78-82.
9. Интенсивная терапия при острых расстройствах функции почек // Гл.7 в кн. Интенсивная терапия: национальное руководство /под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2011.- Т.1.- С.856-907.
10. Бакстер Г.М., Сидху П.С. Ультразвуковые исследования мочевыделительной системы / Пер. с англ. под ред. Зубарева А.В., Гумина Л.М., Васильевой М.А.-М.: Медпресс-информ, 2008.- 243с.

11. Дуган И.В., Медведев В.Е. Цветная доплерография в диагностике заболеваний почек. Принципы и практические рекомендации по применению. - Киев, 2008.-138 с.
12. Зубарев А. В. Допплеровские ультразвуковые методы исследования в уронефрологии / А. В. Зубарев, В. Е. Гаженова // Методика цветового дуплексного сканирования (картирования) при исследовании почек и верхних мочевых путей. – Москва: Медицина, 2004. – С. 325-352.
13. Dewitte A. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury / A. Dewitte // Crit Care. – 2012. – Vol. 16: R 165.
14. Gheisari A. Diagnostic value of Doppler ultrasound in differentiating prerenal azotemia from acute tubular necrosis / A. Gheisari, M. Haghihi // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2006. – Vol. 17, N 2. – P. 68-70.
15. Schnell D. Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal / D. Schnell, M. Darmon // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38, N 11. – P. 1751-1760.
16. Lerolle N. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler – based renal arterial resistive index / N. Lerolle [et al.] // Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 32, N 10. – P. 1553-1559.
17. Schnell D. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C / D. Schnell , S. Deruddre , A. Harrois , J. Pottecher [et al.] //Shock. 2012 Dec; 38(6):592-597.

Shramenko K.K., Gorodnik G.A., Kuznetsova I.V., Shano V.P., Potapov V.V.
FEATURES OF IMPAIRED RENAL BLOOD FLOW IN ACUTE KIDNEY INJURY
State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National
Medical University named after M. Gorky»

Summary. The purpose of the study was to identify the features of renal blood flow disorders depending on the variant, stage and severity of acute kidney injury (AKI). prospective non-randomized study. 250 ICU patients with prerenal (130), renal (81) and subrenal (39) AKI module were examined. Comparative data of dopplerographic examination of the kidneys are presented. In the course of treatment, with the restoration of diuresis, the indicators of renal blood flow improved. The speed and completeness of hemodynamic recovery were determined by both the modulus and the severity of kidney damage. It was revealed that the features of renal hemodynamic disorders are an important criterion for the differential diagnosis of the AKI module: Doppler data of the kidneys significantly ($p<0.05$) differ in prerenal, renal and subrenal AKI. The identified features of changes in intrarenal hemodynamics in patients with various AKI modules indicate the need for an individual approach to intensive care of patients with AKI.

Key words: acute kidney injury, renal blood flow disorders, dopplerography, intensive care.

1. Сведения об авторах

2. Шраменко Екатерина Константиновна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

3. Городник Георгий Анатольевич – д.мед.н., професор, заведующий кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО
4. Кузнецова Ирина Вадимовна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО
5. Шано Валентина Петровна - д.мед.н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО

Потапов Владимир Владимирович - к.мед.н., ассистент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, 0713549622, x3x3x23@rambler.ru

УДК: 616.12-005.4-036.12-085

**Налётов С.В.², Налётова О.С.², Коровка И.А.³,
Налётова Е.Н.^{1,2}, Алесинский М.М.², Твердохлеб Т.А.^{2,3}**

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ КВЕРЦЕТИН / ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН,
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР¹,

г.Донецк

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»²,

г.Донецк

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение³,

г.Донецк

Аннотация. В статье представлена фармакоэкономическая оценка «затрат на лечение» больных гипертонической болезнью при использовании стандартной антигипертензивной фармакотерапии, а также фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин. Методом «затраты–эффективность» проведено сравнение стоимости фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, на протяжении периода наблюдения – 12 недель (84 дня); в качестве предметов сравнения использовали показатель «гипертонический временной индекс» для систолического и диастолического артериального давления по результатам суточного мониторингирования артериального давления.

Показано, что стандартная антигипертензивная терапия + дигидрокверцетин (3-я группа), обеспечивая улучшение показателя «гипертонического временного индекса» для систолического и диастолического артериального давления, при этом в большинстве комбинаций затраты на лечение меньше, чем при включении в стандартную антигипертензивную терапию кверцетина.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, антигипертензивные средства, фармакоэкономический анализ, кверцетин, дигидрокверцетин.

Артериальная гипертензия (АГ) во многом определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Осложнения АГ (инфаркт миокарда, мозговые инсульты) могут быть фатальными. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 30 до 40%; в группе лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50-65%. В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или гипертоническая болезнь (ГБ) [2, 7].

Патогенетическая лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных ГБ. Врачи отдают предпочтение антигипертензивным лекарственным средствам (АГЛС), моделирующим активность симпатoadреналовой и ренин-

ангиотензиновой систем, системы транспорта Ca^{2+} и т.д. При этом далеко не все используемые АГЛС способны оказывать благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, дисфункция которого играет одну из ключевых ролей в формировании и прогрессировании АГ [9, 10].

В последнее время появился интерес к изучению флавоноидов кверцетина и дигидрокверцетина, в частности, их влияния на функцию эндотелия сосудов. Появились работы о позитивном влиянии этих флавоноидов на эндотелий больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [6, 8]. Кверцетин и дигидрокверцетин являются мощными антиоксидантами. Дигидрокверцетин – это аналог кверцетина схожий по строению, но имеющий в наличии восстановленные атомы углерода во 2 и 3 положении оксифенильного кольца. Другими словами, кверцетин – это окисленная форма биофлавоноида, а дигидрокверцетин – восстановленная. Можно сказать, что кверцетин содержит в составе окисленный бензопиранол, а дегидрокверцетин – восстановленный, поэтому дигидрокверцетин выступает восстановителем, т.е. донором электронов в реакциях свободно-радикального окисления [11].

В тоже время нет полной информации об эффективности кверцетина и дигидрокверцетина в составе антигипертензивной фармакотерапии. Нет четких рекомендаций о режиме дозирования этих препаратов при ГБ, а также фармакоэкономической оценки лечения, включающего кверцетин / дигидрокверцетин [1, 4, 5].

Цель: произвести фармакоэкономическую оценку стоимости лечения больных ГБ II стадии при использовании стандартной антигипертензивной фармакотерапии, а также терапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин.

Материалы и методы исследования. Материалом для проведения фармакоэкономического анализа послужила оценка результатов антигипертензивной фармакотерапии больных проживающих в г. Донецк. До начала лечения нами был оценен клинический статус больных, проанализирована антигипертензивная фармакотерапия, назначенная больным ранее, и внесены необходимые изменения в режим приема препаратов (в случае необходимости). Лечение проводилось на протяжении 12-ти недель (84 дня). В исследование было включено 123 больных ГБ II стадии, которые были распределены в три группы:

- 1-я группа (41 человек) – стандартная антигипертензивная фармакотерапия;
- 2-я группа (40 человек) – стандартная антигипертензивная фармакотерапия + кверцетин (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки);
- 3-я группа (42 человека) – стандартная антигипертензивная фармакотерапия + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки).

У части больных, принявших участие в исследовании (всего 90 больных, по 30 из каждой группы), на визитах неделя 0 и неделя 12 наблюдения было проведено

суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Таким образом, для осуществления СМАД были сформированы группы 1.1, 2.1 и 3.1.

СМАД осуществлялось с помощью суточного монитора артериального давления (АД) АВРМ-04, Meditech (Венгрия). Установку аппарата проводили между 8:00 и 9:00 утра на среднюю треть плеча недоминантной руки. Продолжительность мониторирования составляла $25,3 \pm 0,7$ часа. Интервал между измерениями в дневное время (с 6:00 до 22:00) – 15 минут, в ночное (с 22:00 до 6:00) – 20 минут. При ошибке измерения автоматически проводился одноразовый повтор через 2 минуты. Общее количество автоматических измерений – не менее 90. Результаты мониторинга учитывались при наличии не менее 80% успешных измерений.

По результатам СМАД проводили фармакоэкономический анализ методом «затраты–эффективность». В качестве критерия эффективности был принят показатель гипертонического временного индекса (ГВИ) систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Используемый интегральный показатель перегрузки организма давлением ГВИ (%) показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы. В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный – $< 15\%$; пограничный – $\geq 15\%$, повышенный – $\geq 30\%$.

Для проведения фармакоэкономического анализа использовались методы «затраты на лечение» и «затраты–эффективность». Анализ «затраты–эффективность» позволяет рассчитать прямые затраты, т.е. оценить количество денежных средств, затраченных на достижение определенного эффекта в соответствующий период лечения.

Расчет показателя «затраты–эффективность» осуществлялся по формуле:

$$K = (DC + IC) / Ef, \text{ где:}$$

K – соотношение «затраты–эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например на 1 вылеченного пациента);

DC – прямые затраты;

IC – не прямые затраты (см. расчет затрат);

Ef – эффективность лечения (например, разница между начальными и конечными показателями в процессе лечения).

Количественные данные представлены в формате M (SD), где M – среднее арифметическое и SD – стандартное отклонение, а также в формате абсолютных чисел. Все результаты исследования обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ MedicalStatistics [3].

Результаты и обсуждение.

Данные, представленные в таблице 1, демонстрируют, что стоимость антигипертензивных препаратов колеблется в достаточно широких пределах: от 15,96 рублей (эналаприл, 20 мг; №20) до 870,41 рублей (амлодипин, 10 мг; №30). Стоимость включения кверцетина в стандартную антигипертензивную фармакотерапию составляет 19,00 рублей, а дигидрокверцетина – 5,76 рублей.

Таблица 1.

Характеристика препаратов, используемых больными ГБ II стадии в ходе исследования

Действующее вещество, доза	Торговое название препарата	Производитель, количество таблеток в упаковке	Цена (рублей)
Эналаприл, 20 мг	Эналаприл	Озон-Россия, №20	15,96
	Энап	КРКА-Словения, №20	124,04
Лизиноприл, 20 мг	Лизиноприл	Пранафарм ООО-Россия, №30	49,58
	Диротон	"ГедеонРихтер", Венгрия, №56	736,63
Индапамид, 2,5 мг	Индапамид	Озон-Россия, №30	26,14
	Арифон	Лабор.Сервье-Франция, №30	338,3
Торасемид, 5 мг	Торасемид Канон	КанонфармаПродакшн ЗАО-Россия, №20	113,56
	Бритомар	ФеррерИнтернациональ, Испания, №30	337,43
Бисопролол, 10 мг	Бисопролол	Озон-Россия, №50	63,25
	Конкор	Мерк КГаА-Германия, №50	462,95
Небиволол, 5 мг	Небилет	Берлин Хеми, Германия, №28	864,96
Амлодипин, 10 мг	Амлодипин	Озон-Россия, №30	21,15
	Норваск	Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия, №30	870,41
Валсартан, 80 мг	Валсартан	Озон-Россия, №30	98,27
Лозартан, 50 мг	Лозартан	Озон-Россия, №30	46,36
	Лозап	Saneca Pharmaceutical, №30, Словакия	273,03
Кверцетин, гранулы 2 г	Кверцетин	Борщаговский ХФЗ-Украина, в стиках	38,00
Дигидрокверцетин, 25 мг	Дигидрокверцетин	Квадрат-С-Россия, №50	144,00

Как видно из таблицы 2, все больные ГБ II стадии получали комбинированную (два препарата) стандартную антигипертензивную фармакотерапию, что соответствует современным рекомендациям лечения ГБ. Оценивая «затраты на лечение» за период 12 недель (84 дня) в трёх группах пациентов можно отметить, что менее затратной для больных ГБ II стадии является стандартная фармакотерапия, а включение кверцетина или дигидрокверцетина, накладывает дополнительные расходы (табл. 2). В тоже время самой дорогостоящей комбинацией стандартных антигипертензивных препаратов была комбинация небилет + норваск (5031,60 рублей). При этом наиболее доступной комбинацией стандартной фармакотерапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, была комбинация бисопролол + амлодипин, стоимость которых за 12 недель (84 дня) составила 1769,88 и 677,88 рублей соответственно (табл. 2).

Таблица 2.

Фармакоэкономическая оценка «затраты на лечение» (рублей) при использовании стандартной антигипертензивной терапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии (за период 12 недель, 84 дня)

Стоимость лечения Комбинации препаратов	1 группа (стандартная антигипертензивная фармакотерапия)	2 группа (стандартная антигипертензивная фармакотерапия + кверцетин)	3 группа (стандартная антигипертензивная фармакотерапия + дигидрокверцетин)
Эналаприл + Торасемид Канон	535,92	2131,92	1039,92
Лизиноприл + Индапамид	249,48	1845,48	753,48
Бисопролол + Амлодипин	173,88	1769,88	677,88
Валсартан + Индапамид	404,88	2000,88	908,88
Лозартан + Торасемид Канон	666,12	2262,12	1170,12
Энап + Арифон	1501,92	3097,92	2005,92
Диротон + Бритомар	2104,20	3700,20	2608,20
Конкор + Норваск	3298,68	4894,68	3802,68
Небилет + Норваск	5031,60	6627,6	5535,60
Лозап + Бритомар	1955,52	3551,52	2459,52

Таблица 3.

Показатели ГВИ САД и ГВИ ДАД у больных ГБ II стадии в ходе исследования, М (SD)

ГВИ САД (%)			
исходно	71,5 (3,3)	69,5 (2,7)	70,2 (3,1)
12 неделя	59,0 (3,4)	50,5 (2,2)	29,7 (1,2)
ГВИ ДАД (%)			
исходно	62,9 (2,7)	61,5 (1,8)	63,5 (2,2)
12 неделя	55,4 (2,2)	38,8 (2,0)	28,4 (2,3)

Анализ показателей ГВИ (%) свидетельствует о том (табл.3), что у больных всех групп до начала лечения наблюдается достаточно высокая доля измерений дневного АД, превышающих норму, что свидетельствует о перегрузке организма давлением. «Критическими» величинами дневного АД считали 140/90 мм рт.ст., ночного – 120/80 мм рт.ст. У больных всех групп этот показатель был «повышенным», т.е. процент измерений дневного АД, когда регистрировалось АД выше нормы был $\geq 30\%$. Показатель ГВИ (%) для САД колебался в пределах от 69,5 (2,7) до 71,5 (3,3); для ДАД от 61,5 (1,8) до 63,5 (2,7).

В процессе лечения наблюдалось снижение ($p < 0,05$) показателей ГВИ у всех больных (табл. 3). Наиболее весомым это снижение ($p < 0,05$) оказалось в 3-й группе, а именно для САД на 42,3%; для ДАД на 44,7% соответственно и достигло значений 29,7 (1,2) % для САД и 28,4 (2,3) % для ДАД. В то же время надо отметить, что больные ни одной из групп не достигли «пограничного» уровня ГВИ – 10-25%. В соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества (American Society of Hypertension, 2020), нормальным является значение ГВИ менее 15%, при этом превышение ГВИ более 30% свидетельствует о несомненно повышенном АД [12]. У больных 1-й и 2-й групп этот показатель так и остался «повышенным» ($> 30\%$), несмотря на значительное его снижение.

Наименьшее снижение ГВИ, а именно на 16,9 (0,8) % для САД и на 11,1 (0,7) % для ДАД к концу 12-й недели отмечено в 1.1 группе пациентов, которая получала только стандартную антигипертензивную фармакотерапию. Это свидетельствует о том, что добавление к базовой антигипертензивной фармакотерапии кверцетина или дигидрокверцетина способствует более значимому повышению эффективности антигипертензивной фармакотерапии, а также, возможно, что для достижения желаемого результата необходимо более длительное использование изучаемых флавоноидов.

При сравнении коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ САД (рис. 1) видно, что в 3-ей группе больных отмечаются самые низкие его значения практически для всех комбинаций антигипертензивных препаратов, за исключением лизиноприл + индапамид + дигидрокверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрокверцетин. Это говорит и том, что проводимая стандартная фармакотерапия, включающая дигидрокверцетин, способствует не только более эффективному улучшению показателя ГВИ САД, чем при проведении лечения в 1-й и 2-й группах, но также выгодна с фармакоэкономической точки зрения, т.е. стоит дешевле.

При сравнении коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ ДАД (рис. 2) ситуация аналогичная. Только две комбинации менее выгодны с фармакоэкономической точки зрения: лизиноприл + индапамид и бисопролол + амлодипин. Во всех остальных случаях антигипертензивная фармакотерапия + дигидроверцетин (3-я группа) имеет наименьший показатель коэффициента «затраты–эффективность».

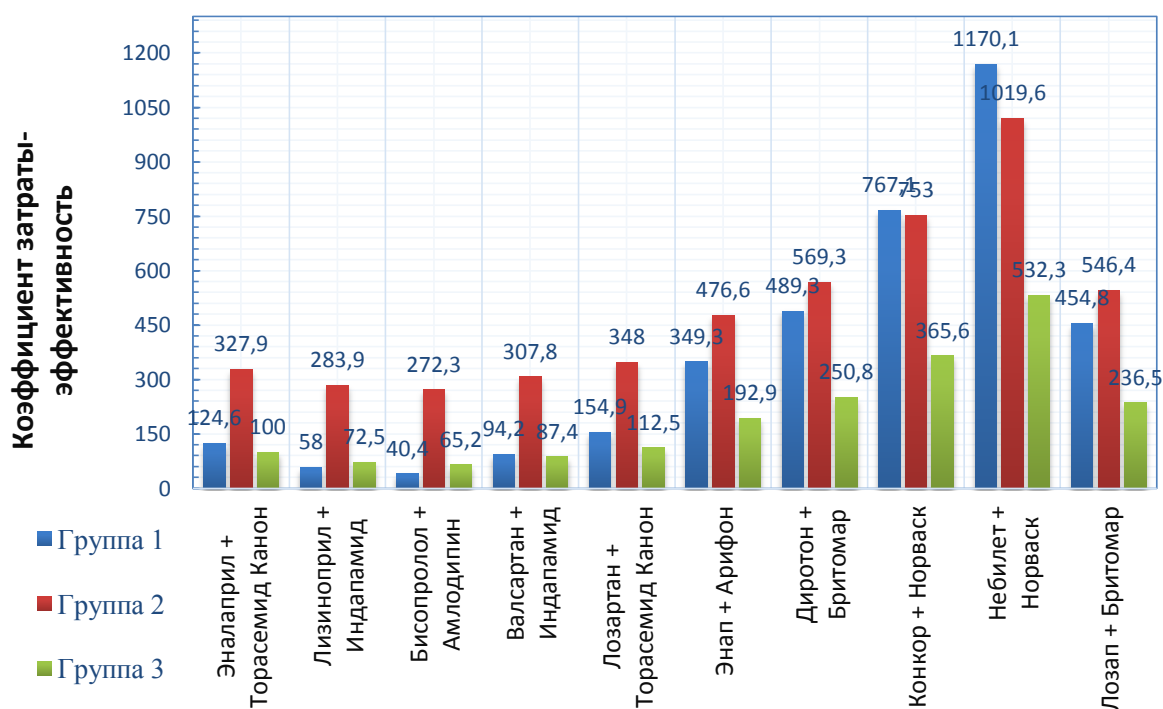


Рисунок 1. Значения коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ САД при использовании стандартной антигипертензивной терапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии

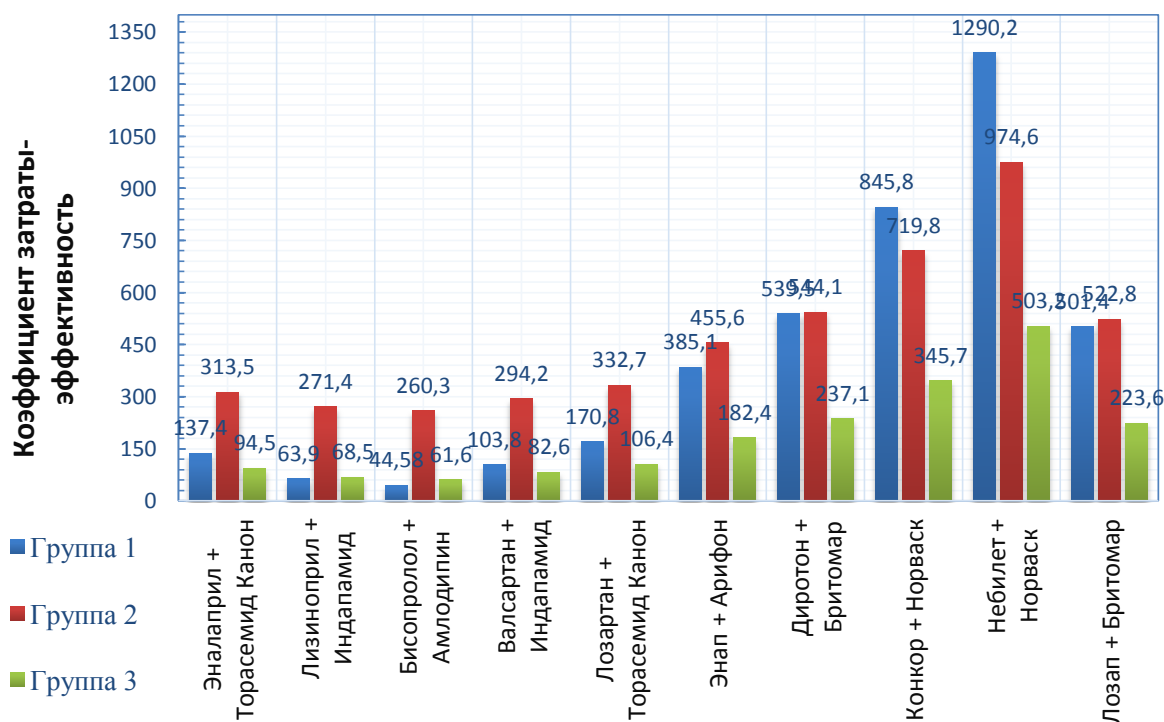


Рисунок 2. Значения коэффициентов «затраты–эффективность» ГВИ ДАД при использовании стандартной антигипертензивной терапии, включающей кверцетин / дигидрокверцетин, у больных ГБ II стадии

Таким образом, можно сделать вывод, что стандартная антигипертензивная фармакотерапия + дигидрохверцетин (3-я группа), обеспечивает улучшение показателя ГВИ САД и ДАД, и при этом в большинстве комбинаций (кроме лизиноприл + индапамид + дигидрохверцетин и бисопролол + амлодипин + дигидрохверцетин) затраты на лечение меньше, чем при включении в стандартную антигипертензивную терапию хверцетина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Д.Ю., Куликов А.Ю., Колбин А.С., Карпов О.И., Быков А.В., Толкушин А.Г. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010; 2(3): 19-21.
2. Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Коршак Т.А., Жуковский Д.С., Салмин Р.М., and Ващенко В.В. Данные анализа амбулаторной фармакотерапии некоторыми гипотензивными средствами с помощью фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических методов. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2008; 2 (22): 27-31.
3. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006: 205-214.
4. Мальчикова С.В., Тарловская Е.И. Сравнительный анализ «Затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 5(5): 34-39.
5. Налётов С.В., Налётова О.С., Твердохлеб Т.А., Галаева Я.Ю. Фармакоэкономический анализ как важное направление деятельности клинического фармаколога Университетская клиника. 2021; 2(39): 134–138.
6. Налётова Е.Н., Налётов С.В., Алесинский М.М., Галаева Я.Ю., Налётова О.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ антигипертензивной лекарственной терапии, проводимой пациентам пенсионного возраста, проживающим на Донбассе. Университетская клиника 2020; 1(34): 5–12.
7. Налётова О.С., Налётова Е.Н., Налётов С.В., Галаева Я.Ю. Многофакторный анализ прогнозирования эффективности различных вариантов лечения больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации Архив клинической и экспериментальной медицины. 2021; 1(30): 9–13.
8. Налётова О.С., Фисталь Э.Я., Налётова Е.Н., Налётов С.В., Алесинский М.М., Галаева Я.Ю., Белевцова Э.Л. Математическое прогнозирование эффективности лечения больных гипертонической болезнью, сочетанной с расстройством адаптации. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2020; 4(5): 86-92
9. Соболева М.С., Лоскутова Е.Е. Анализ приобретения и месячной стоимости антигипертензивной терапии современными фиксированными комбинациями в регионах дальневосточного федерального округа. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 1(14): 41-49.
10. Тарловская Е.И., Баландина Ю.А., Максимчук-Колобова Н.С. Фармакоэкономический анализ использования комбинаций антигипертензивных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 4(10): 384-390.

11. Шакула А.В., Некрасов В.И., Щегольков А.М. и др. Применение дигидрокверцетина в комплексном лечении гипертонической болезни. Врач. 2008; 4: 42-46.

*Nalotov S.V.², Nalotova O.S.², Korovka I.A.³, Nalotova E.N.^{1,2}, Alesinsky M.M.²,
Tverdochleb T.A.^{2,3}*

**PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ANTIHYPERTENSIVE
PHARMACOTHERAPY INCLUDING QUERCETIN/DIHYDROQUERCETIN IN
PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak¹
SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University»²,
Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk³*

Summary. The article presents a pharmacoeconomic assessment of the "treatment costs" of hypertensive patients using standard antihypertensive pharmacotherapy, as well as pharmacotherapy, including quercetin / dihydroquercetin. The cost-effectiveness method compared the cost of pharmacotherapy, including quercetin / dihydroquercetin, during the observation period - 12 weeks (84 days); as objects of comparison, the "hypertensive time index" for systolic and diastolic blood pressure was used according to the results of daily monitoring of blood pressure.

It has been shown that standard antihypertensive therapy + dihydroquercetin (group 3) provides an improvement in the "hypertensive time index" for systolic and diastolic blood pressure, while in most combinations the cost of treatment is less than when quercetin is included in standard antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive drugs, pharmacoeconomic analysis, quercetin, dihydroquercetin

Сведения об авторах:

Налётов Сергей Васильевич – заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», д.мед.н., профессор

Налётова Ольга Сергеевна – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», д.мед.н.

Коровка Ирина Александровна – зав. терапевтическим отделением по обслуживанию лиц пострадавших на ЧАЭС и лиц пострадавших во время боевых действий Донецкого клинического территориального медицинского объединения.

Налётова Елена Николаевна – старший научный сотрудник отдела кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им.В.К. Гусака МЗ ДНР, д.мед.н., доцент

Алесинский Михаил Мигранович – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», к.мед.н.

Твердохлеб Татьяна Александровна – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», к.мед.н.

Требования к оформлению статьи в журнал «Вестник неотложной и восстановительной хирургии»

1. УДК
2. ФИО авторов
3. Учреждение, из которого исходит работа
4. Аннотация (6-8 предложений)
5. Ключевые слова (6-8)
6. Текст работы со стандартными рубриками: введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы
7. Литература
8. ФИО авторов, название работы, учреждение, аннотация и ключевые слова на английском языке
9. Авторская справка с указанием ФИО авторов, места работы и должности, электронного адреса для переписки

Статья подается в редакторе Word, шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал 1,5.

Подписи к иллюстрациям: Рис.1, Рис.2.... и т.д. При заимствовании иллюстраций - указывается ссылка на оригинал.

Все работы проверяются программой «Антиплагиат», рецензируются, редактируются.

Статьи, оформленные с нарушением правил, с выявленным плагиаризмом, содержащие недостоверную информацию, к публикации не принимаются.

ЭТИКА ПУБЛИКАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

1. Общие положения

1.1. Этика публикационной деятельности – это совокупность общеизвестных и общепризнанных принципов, норм и правил, которыми должны руководствоваться участники процесса научных публикаций (автор или авторы, рецензенты, редакторы, издатели), и которые регулируют их взаимоотношения.

1.2. Этика публикационной деятельности научного журнала «Вестник неотложной и восстановительной хирургии» (далее – публикационная этика) основывается на Международных стандартах, выработанных Комитетом по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics, COPE).

1.3. Области применения норм и правил публикационной этики:

- подготовка и представление научных статей автором (авторами);
- взаимодействие автора (авторов) и рецензентов;
- взаимодействие авторов между собой;
- взаимодействие автора (авторов) и Редакционной коллегии;
- права автора (авторов);
- взаимоотношения издателей и читателей;
- конфликтные ситуации между участниками публикационной деятельности.

1.4. Соблюдение публикационной этики обеспечивают Редакционный совет, Редакционная коллегия, Главный редактор, РИО.

1.5. Высшим органом, контролирующим соблюдение публикационной этики на всех этапах подготовки и опубликования научных статей, является Редакционный совет во главе с его Председателем

1.6. Решения Редакционного совета и его Председателя по соблюдению или нарушению этики публикационной деятельности являются окончательными.

2. Публикационная этика для автора (авторов)

2.1. Статья может быть выполнена и представлена к опубликованию одним или несколькими авторами (соавторами).

2.2. Автор (авторы) направляет выполненную в соответствии с «Правилами оформления текста статей к опубликованию в научном журнале “Вестник неотложной и восстановительной хирургии”» статью и сопроводительные документы в Редакционную коллегия через сайт «Вестник неотложной и восстановительной хирургии».

2.3. Статья должна содержать полную аффилиацию автора (авторов): указание ученой степени, должности, полного названия организации, почтового адреса организации, названия страны, e-mail.

2.4. Представленная автором (авторами) к опубликованию статья должна содержать: - новые, оригинальные научные результаты, полученные ее автором (авторами);

- истинные, достоверные, теоретически и эмпирически обоснованные, логически непротиворечивые, четко изложенные сведения;

- библиографические ссылки (на автора и источник) при цитировании или использовании идей иных исследователей;

- указание выходных данных ранее опубликованных научных работ автора (авторов) в случае их дословного копирования, которые могут быть использованы только как основа для исследования и новых выводов; - указание на источники любой финансовой поддержки.

2.5. Представленная автором (авторами) к опубликованию статья не должна содержать:

- ложную и/или сфальсифицированную информацию;
- плагиат.

2.6. Представленная автором (авторами) к опубликованию статья не должна быть:

- ранее опубликована в печатных и электронных СМИ;
- направлена для опубликования в другие печатные и электронные СМИ.

2.7. Авторы должны гарантировать, что имена всех соавторов и участников проекта, внесших значительный вклад в исследование, указаны.

2.8. Передавая статью на рассмотрение Редакционной коллегии, автор (авторы) принимает обязательство участвовать в процессе ее изменения (в ее правке, в устранении недостатков) в установленные Редколлегией сроки.

2.9. Все соавторы статьи должны быть ознакомлены с окончательным вариантом научной работы и дать свое согласие на её публикацию.

3. Публикационная этика для Редакционной коллегии

3.1. Редакционная коллегия должна в установленные сроки:

- письменно сообщить автору (авторам) о получении статьи и сопроводительных документов, их регистрации и принятии к рассмотрению;
- направить статью на научное рецензирование (при необходимости – на дополнительное) членам Редакционной коллегии или ведущим специалистам по профилю данной работы – доктору или кандидату наук (по согласованию с Главным редактором журнала);
- уведомить рецензента о том, что направленная ему рукопись является собственностью автора (авторов) и ее содержание не подлежит разглашению;
- сообщить письменно автору (авторам) о результатах научного рецензирования;
- вынести решение на основании рецензий и проверки соблюдения авторами установленных правил представления и оформления статьи о ее принятии к опубликованию или отклонении;
- сообщить письменно автору (авторам) о решении Редакционной коллегии о допуске статьи к опубликованию или ее отклонении (с указанием оснований);
- ознакомить автора (и соавторов) по его просьбе и просьбам соавторов с полученной рецензией (рецензиями);
- направить автору (авторам) статью для ее доработки в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов);
- оригинал рецензии хранить в течение трех лет;
- направить статью после ее коррекции на редактирование;
- направить статью после редактирования автору (авторам) для устранения указанных редактором недостатков;
- направить статью после ее доработки на перевод;
- публиковать статьи в журнале в порядке очередности их поступления;
- сообщить письменно автору о выходе в свет его статьи (с выходными данными тома «Вестника неотложной и восстановительной хирургии»).

3.2. Редакционная коллегия обеспечивает:

- сохранение авторского права;
- формирование базы рецензентов – специалистов научных направлений, представленных в журнале»;
- квалифицированное и объективное рецензирование;
- соблюдение установленных сроков прохождения всех этапов подготовки и опубликования статьи;
- взаимодействие всех участников подготовки статьи (автора/авторов, рецензента/рецензентов, редактора, переводчика);

3.3. Редакционная коллегия несет ответственность за окончательное решение о публикации статьи или ее отклонении.

3.4. Редакционная коллегия:

- рассматривает каждое сообщение о фактах несоблюдения публикационной этики, независимо от времени его поступления;
- в случае подтверждения фактов несоблюдения публикационной этики обязательно публикует либо опровержения, либо извинения, а также – информацию о проведенной доработке статьи;
- отчитывается перед Редакционным советом и Главным редактором о соблюдении и/или обо всех нарушениях публикационной этики на всех этапах публикационной деятельности;

3.5. Редакционная коллегия принимает меры для предотвращения и/или устранения конфликтов между участниками публикационной деятельности на всех этапах ее осуществления.

4. Публикационная этика для рецензентов (экспертов)

4.1. Все статьи, поступающие в Редакционную коллегию научного журнала, проходят научное рецензирование (научную экспертизу).

4.2. Эксперт выбирается из числа членов Редакционной коллегии, либо из базы рецензентов - ведущих специалистов по профилю данной работы (по согласованию с Главным редактором журнала).

4.3. Экспертиза статьи проводится по схеме простого слепого рецензирования (эксперт знает автора, автор статьи не информирован об эксперте).

4.4. Эксперт может дать согласие на указание его имени автору статьи.

4.5. Рукопись, подаваемая на экспертизу, является конфиденциальным документом, и ее экспертиза проводится конфиденциально.

4.6. Рукопись, подаваемая на экспертизу, не может быть скопирована и передана другим экспертам для рецензирования или обсуждаться с ними без согласования с Главным редактором.

4.7. Рецензентами статьи не могут быть соавторы или сам автор статьи.

4.8. Рецензент формулирует аргументированные критические замечания об актуальности исследования, его соответствии профилю журнала, новизне и достоверности результатов, уровне и ясности изложения материала и представляет свое мнение в форме, утвержденной Редакционной коллегией.

4.9. Рекомендации рецензентов являются основанием для редколлегии для принятия окончательного решения о публикации статьи.

4.10. Рецензирование должно быть объективным, независимым.

4.11. Критика рецензентом личности автора исключена. Статьи оцениваются исключительно по их научному содержанию, безотносительно к социально-политическим взглядам авторов.

4.12. Рецензент не должен рецензировать статьи, в которых он заинтересован и не должен использовать ее содержание для личной выгоды.

4.13. Рецензенты обязаны сообщать Редакционной коллегии о конфликте интересов в процессе рецензирования статьи в случае его возникновения.