



Общероссийская общественная
организация «Федерация
анестезиологов и реаниматологов»

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

Главный редактор:
Полушин Ю.С.

Научный редактор:
Мизиков В.М.

Редакционная коллегия:
Авдеев С.Н. (Москва)
Александрович Ю.С.
(Санкт-Петербург)
Белобородов В.Б. (Москва)
Вартанова И.В.
(Санкт-Петербург)
Гаврилин С.В.
(Санкт-Петербург)
Гельфанд Б.Р. (Москва)
Грицан А.И. (Красноярск)
Евдокимов Е.А. (Москва)
Заболотских И.Б. (Краснодар)
Зильбер А.П. (Петрозаводск)
Киров М.Ю. (Архангельск)
Лебединский К.М.
(Санкт-Петербург)
Лекманов А.У. (Москва)
Неймарк М.И. (Барнаул)
Николаенко Э.М. (Москва)
Пырегов А.В. (Москва)
Руднов В.А. (Екатеринбург)
Садчиков Д.В. (Саратов)
Свиридов С.В. (Москва)
Субботин В.В. (Москва)
Федоровский Н.М. (Москва)
Ярустовский М.Б. (Москва)

Зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи и массовых
коммуникаций
ПИ № ФС77-35789 от 26 марта 2009 г.
ООО «НЬЮ ТЕРРА»

оригинал-макет, 2009
Адрес редакции: 129515,
г. Москва, а/я 98

Подписной индекс в каталоге
«Роспечати» — 20804

Содержание

Интенсивная терапия при травме и кровопотере

**И. М. Самохвалов, В. В. Бояринцев,
С. В. Гаврилин, Н. С. Немченко,
Д. П. Мешаков, В. В. Суворов,
В. В. Денисенко, А. Р. Гребнев**

Травматическая болезнь: состояние про-
блемы, варианты течения 2

**А. И. Грицан, А. П. Колесниченко,
И. П. Назаров, Г. В. Грицан**

Проблемы проведения инфузионно-
трансфузионной терапии у больных с
острой кровопотерей при хирургиче-
ской патологии 9

**Ю. С. Полушин, О. Н. Резник,
С. К. Сергиенко**

Диагностика смерти мозга в практике
анестезиолога-реаниматолога 16

Мультицентровые исследования

**И. Б. Заболотских, Т. С. Мусаева,
С. В. Григорьев**

Saps 3 в прогнозе летальности больных
в критическом состоянии — развитие
прогностической модели 25

Анестезия в стационаре и в амбу- латорных условиях

М. И. Неймарк

Тиреотоксикоз у беременных и анесте-
зия 33

**А. В. Пырегов, А. В. Лидин,
Ю. Р. Мухамеджанова, В. Н. Серов**

Интенсивная терапия при тяжёлой
преэклампсии 37

**Г. В. Черкасов, А. С. Шершевер,
С. А. Лаврова, В. А. Руднов**

Обоснование выбора анестезии при сте-
реотаксических операциях у больных с
фармакорезистентными формами эпи-
лепсии 43

**В. В. Субботин, А. В. Ситников,
Н. Н. Терехова, С. Ю. Погодин,
С. Ю. Субботина, Е. В. Невзорова**

Регистрация и анализ критических
инцидентов как способ оценки вариан-
тов общей анестезии в амбулаторной
хирургической практике 51

Организация научных исследова- ний

К. П. Воробьев

Методологические проблемы представ-
ления результатов клинических иссле-
дований 58

Подготовка кадров. Обмен мнениями

Э. В. Недашковский, М. Ю. Киров

Кафедра как центр системной подготов-
ки анестезиологов-реаниматологов 66

ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

(СООБЩЕНИЕ ПЕРВОЕ)

**И. М. Самохвалов, В. В. Бояринцев, С. В. Гаврилин, Н. С. Немченко, Д. П. Мешаков,
В. В. Суворов, В. В. Денисенко, А. Р. Гребнев**

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

В течение травматической болезни целесообразно выделять три варианта её динамики: с развитием нежизнеугрожающих осложнений и манифестированным вторым периодом (вариант I), с развитием жизнеугрожающих осложнений и манифестированным вторым периодом (вариант II), с развитием жизнеугрожающих осложнений и клиническим отсутствием второго периода (вариант III – политравма). При этом вариант I характерен для пострадавших с тяжестью повреждения не более 3,5 балла по шкале ВПХ-П и тяжестью состояния при поступлении не более 24 баллов по шкале ВПХ-СП. Аналогичные параметры для варианта II – не более 14,5 по шкале ВПХ-П и не более 31 балла по шкале ВПХ-СП, для варианта III – более 14,5 балла по шкале ВПХ-П, 32 балла и более по шкале ВПХ-СП.

Выделение данных вариантов течения травматической болезни имеет значение для индивидуализации лечебной тактики.

Ключевые слова: варианты течения, травма, травматическая болезнь.

Актуальность проблемы лечения пострадавших с тяжёлыми травмами определяется тем, что в настоящее время тяжёлые механические повреждения заняли первое место среди причин смерти населения, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [3]. В течение последних десяти лет тяжесть полученных повреждений (балльная объективная оценка) увеличилась на 15,2%, а тяжесть состояния пострадавших при их поступлении в специализированный стационар – на 22,4%. При этом если в 1997-2004 гг. благодаря инновациям в хирургии повреждений, анестезиологии и реаниматологии отмечали снижение общей летальности среди пострадавших с тяжёлыми сочетанными травмами с 21,3 до 13,0%, то в последние пять лет подобная тенденция не прослеживается [6]. Вышеизложенное обуславливает целесообразность и клиническую значимость дальнейшей разработки теории травматической болезни – основы формирования стратегии и тактики лечения пострадавших с тяжёлыми сочетанными травмами.

Цель исследования: выявление вариантов течения второго и третьего периодов травматической болезни – периода относительной стабилизации жизненно важных функций и периода максимальной вероятности развития осложнений.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 205 пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой, находившихся на лечении в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в 2007-2009 гг.

Все расчёты производили с помощью прикладных программ Excel и Statistica for Windows 6.0. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. При проведении статистического анализа полученные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), показатели с неправильным распределением – в виде медианы с 25% и 75% процентилями. Статистически значимыми различиями считали результаты, при которых значения критерия соответствовали условию $p < 0,05$.

Средняя тяжесть полученных повреждений по шкале ВПХ-П (военно-полевая хирургия – тяжесть повреждений) у них составила 9,38 (3,9-14,5) балла, а тяжесть состояния при поступлении по шкале ВПХ-СП (военно-полевая хирургия – тяжесть состояния при поступлении в стационар) – 25 (21-33) баллов. Возраст пациентов 36 (27-47) лет.

Методы исследования включали балльную объективную оценку тяжести повреждения (шкала ВПХ-П), тяжести состояния при поступлении (шкала ВПХ-СП) и в динамике (шкала ВПХ-СС, военно-полевая хирургия – тяжесть состояния, специализированная), мониторинг основных жизнеобеспечивающих функций, биохимические исследования.

В целях выявления вариантов течения травматической болезни выполняли:

- анализ динамики тяжести состояния с использованием шкалы ВПХ-СС;
- оценку дополнительных показателей, характеризующих периодизацию травматической болезни

ни, для чего в динамике оценивали кислотно-основное состояние, исследовали коагулограмму, определяли температуру тела, абсолютное количество и функциональную активность лимфоцитов, ответственных за провоспалительный ответ;

– анализ особенностей развившихся осложнений и структуры летальности у обследованных пострадавших.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время под травматической болезнью понимается патологический процесс, вызванный тяжёлой (чаще сочетанной) механической травмой, в котором последовательная смена ведущих (ключевых) факторов патогенеза обуславливает закономерную последовательность периодов клинического течения [2].

В течение травматической болезни выделяют 4 периода [1].

1. **Острый период** – период нарушения жизненно важных функций. Его продолжительность составляет от 4 до 12 ч. Период проявляется травматическим шоком, острой дыхательной недостаточностью, острой сердечной недостаточностью, травматической комой.

2. **Период относительной стабилизации жизненно важных функций**, продолжающийся от 12 до 48 ч. Характеризуется относительно невысоким риском развития жизнеугрожающих осложнений.

3. **Период максимальной вероятности развития осложнений** продолжительностью от 3 до 10 сут. Наиболее частые осложнения – синдром острого повреждения лёгких, острый респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, отёк головного мозга, пневмония, генерализованные инфекционные осложнения, синдром полиорганной недостаточности.

4. **Период полной стабилизации жизненно важных функций**, длящийся до выздоровления пострадавших.

Единую цепь патофизиологических механизмов травматической болезни, объясняющих влияние всех экстремальных факторов, действующих в момент травмы, с развитием последующих осложнений позволяют связать между собой теория адаптации Г. Селье и теория функциональных систем П. К. Анохина. Согласно этим теориям, при тяжёлой травме тотчас включаются программированные механизмы срочной адаптации, направленные на устранение гипоксии основных жизнеобеспечивающих систем. Примерами таких механизмов являются централизация и гипердинамика кровообращения, аутогемодилюция, стимуляция гликолиза и липолиза. Особенности этих реакций, обеспечивающих острый период травматической болезни и период относительной стабилизации жизненно важных функций, – их высокая энер-

гоемкость и, как следствие этого, быстрая истощаемость. При отсутствии адекватного лечения к исходу 2-3-х суток механизмы срочной компенсации становятся неэффективными. «Перерасход» свободного биоэнергетического потенциала организма на реакции срочной адаптации замедляет развёртывание механизмов совершенной долговременной адаптации, основанной на синтезе белков-адаптогенов (альбумины, глобулины, белки с ионами металлов переменной валентности, гликопротеины, церулоплазмин и др.).

Таким образом, период максимальной вероятности развития осложнений по своей патогенетической сути – период неустойчивой адаптации: срочная адаптация уже несостоятельна, а механизмы долговременной ещё не успевают полноценно включиться.

Наиболее клинически манифестированным проявлением третьего периода травматической болезни – периода максимального развития осложнений – является синдром полиорганной недостаточности. Причинами его служат длительная гипотензия, массивные гемотрансфузии, гипопроteinемия, тяжёлая травма груди, нарушение специфической и неспецифической иммунной защиты, эндотоксикоз, патологическая боль, избыточная активация перекисного окисления липидов. Особенностью синдрома полиорганной недостаточности у раненых и пострадавших служит то, что он всегда протекает через стадию острой дыхательной недостаточности. Чаще встречается так называемая «двухфазная модель», когда травматическая болезнь осложняется сначала синдромом острого повреждения лёгких, а затем сепсисом.

Концепция травматической болезни позволяет патогенетически обосновать эффективные методы опережающего лечения раненых и пострадавших на основе прогнозирования риска развития осложнений, сконцентрировать усилия на основных направлениях в борьбе с отрицательными последствиями травмы. Знание особенностей и роли адаптационных механизмов в течение травматической болезни позволяет сформулировать стратегическую задачу интенсивной терапии у раненых и пострадавших – поддержание механизмов срочной компенсации и обеспечение условий для нормального развёртывания долговременных адаптационных процессов. Кроме того, чёткая периодизация травматической болезни позволяет определить оптимальные сроки выполнения оперативных вмешательств, обосновать целесообразность принципа ранней исчерпывающей специализированной хирургической помощи, согласно которому хирургические операции наиболее эффективны при их выполнении на фоне достаточности компенсаторных механизмов [4].

Вместе с тем практика оказания специализированной хирургической и реаниматологической

помощи пострадавшим с тяжёлыми сочетанными травмами показала, что оставаясь, безусловно, патогенетически верной, вышеуказанная периодизация травматической болезни не всегда сопровождается чёткой клинической манифестацией в указанные сроки (12 – 48 ч) её второго периода – периода, наиболее благоприятного для выполнения отсроченных оперативных вмешательств.

Так, например, в зарубежной литературе преобладают представления о «временном окне» на 5-10-е сут после травмы как наиболее целесообразных сроках выполнения отсроченных операций у части пострадавших с тяжёлыми травмами [8].

Клиническим «инструментом», позволяющим определить период травматической болезни, в котором находится конкретный пострадавший, служит методика объективной селективной поликритериальной оценки тяжести состояния в динамике – шкала ВПХ-СС [7]. Преимуществом данной методики по сравнению с широко распространёнными системами APACHE и SAPS является большая доля объяснённой дисперсии (критерий валидность) показателя «тяжесть состояния». Дополнительным критерием, позволяющим установить факт выхода пациента из первого (острого) периода травматической болезни, может служить ликвидация так называемого «кровоавого порочного круга», составляющими частями которого являются гипотермия, коагулопатия и ацидоз [9]. Наряду с оценкой динамики тяжести состояния по методике ВПХ-СС и клиническими проявлениями генерализованных инфекционных осложнений, о начале третьего

периода травматической болезни могут свидетельствовать данные иммуномониторинга, в частности снижение абсолютного количества и функциональной активности лимфоцитов, обеспечивающих провоспалительный ответ (соотношение CD4/CD8) [5].

В ходе анализа динамики тяжести состояния пострадавших выявили наличие трёх вариантов изменения индекса ВПХ-СС. С этой целью первоначально выделили группу пострадавших, динамика интегрального индекса тяжести состояния у которых свидетельствовала о чёткой объективно подтверждённой манифестации второго периода травматической болезни – снижении индекса ВПХ-СС через 24 ч после получения травмы. Дальнейший анализ показал, что среди этих пациентов, в свою очередь, целесообразно выделить две подгруппы: а) пострадавших, у которых в течение второго периода травматической болезни составляющие индекса ВПХ-СС свидетельствовали о состоянии субкомпенсации всех основных жизнеобеспечивающих систем, б) пациентов, у которых сохранялась декомпенсация в какой-либо жизненно важной системе.

У части пострадавших динамика тяжести состояния вообще не укладывалась в вышеописанную периодизацию травматической болезни и традиционную динамику снижения индекса ВПХ-СС, соответствующую периоду временной стабилизации жизненно важных функций. В интегрированном виде выявленные варианты изменения индекса ВПХ-СС (варианты периодизации травматической болезни) отражены на рисунке.

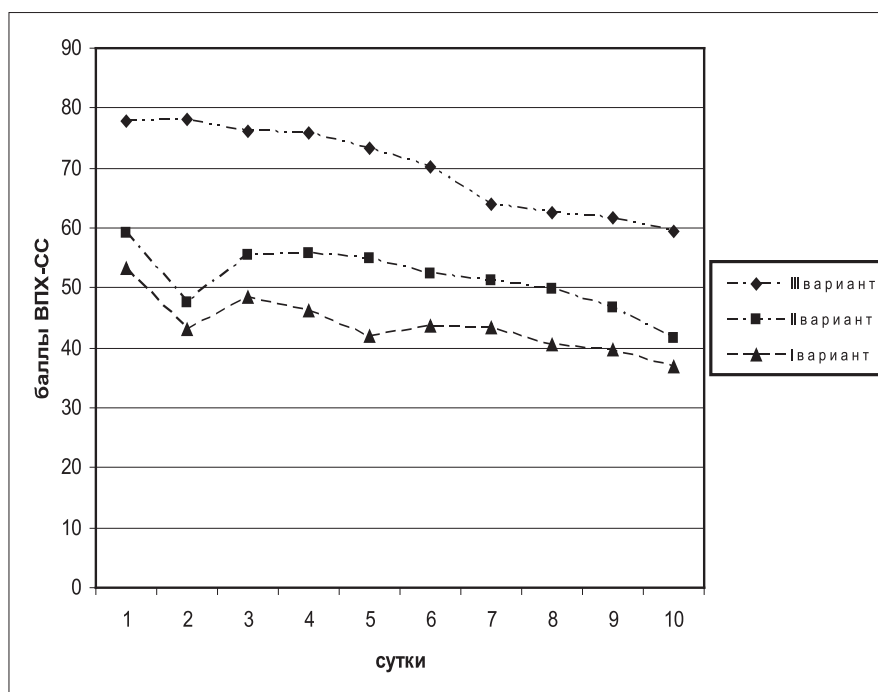


Рис. Варианты изменения по суткам тяжести состояния пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой

Тяжесть травмы, структура развившихся осложнений и летальность при трёх вариантах изменения индекса тяжести состояния в течение травматической болезни приведены в таблице.

Таблица

Характеристика вариантов течения травматической болезни

Показатели	Вариант I	Вариант II	Вариант III
Количество пострадавших, абс./ % от общего числа	50 / 24,4	54 / 26,3	101 / 49,3
Тяжесть повреждения, баллы ВПХ-П, (М ± σ)	2,9 ± 0,3*	10,3 ± 1,1*	18,5 ± 1,4*
Тяжесть состояния при поступлении, баллы ВПХ-СП (М ± σ)	19,3 ± 1,0*	25,6 ± 1,0*	43,4 ± 3,1*
Частота сепсиса, абс./ % от подгруппы	6 / 12,0	14 / 25,9	27 / 26,8
Частота тяжелого сепсиса, абс./ % от подгруппы	—	10 / 18,5	21 / 20,8
Частота септического шока, абс./ % от подгруппы	—	2 / 3,0	4 / 4,0
Частота СОПЛ, абс./ % от подгруппы	7 / 14,0	8 / 14,8	16 / 15,8
Частота ОРДС, абс./ % от подгруппы	—	5 / 9,2	14 / 13,9
Частота других жизнеугрожающих осложнений (ТЭЛА, синдром жировой эмболии, генерализованный фибринолиз), абс./ % от подгруппы	—	6 / 11,1	7 / 6,9
Летальность, абс./ % от подгруппы	—	5 / 9,3	14 / 13,9

Примечание: * – статистически значимые различия между вариантами течения травматической болезни, $p < 0,05$.

Как видно из данных, представленных на рисунке и в таблице (вариант I), у 50 пострадавших после выполнения им неотложных и срочных оперативных вмешательств выявляли быстрое уменьшение индекса тяжести состояния, рассчитанного по методике ВПХ-СС. Уже через 12 ч после поступления в стационар значения последнего не превышали 49 баллов (состояние средней тяжести), составляя в среднем $45,8 \pm 0,3$ балла. В эти же сроки балльные показатели тяжести состояния отдельных жизнеобеспечивающих систем, учитываемые при расчете индекса ВПХ-СС, свидетельствовали о субкомпенсации в системах газообмена, гемодинамики, системе крови, центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте, печени и почках. Следует отметить, что у 19 пострадавших анализируемой подгруппы (38,0%) индекс ВПХ-СС был ниже 49 баллов уже через 6 ч после госпитализации. Начиная с 3-х суток отмечали некоторое ухудшение (увеличение тяжести) состояния в среднем до $48,3 \pm 0,4$ балла шкалы ВПХ-СС, однако показатели состояния вышеперечисленных систем свидетельствовали о сохранении субкомпенсации, а суммарный индекс ВПХ-СС не превышал 49 баллов. В описываемой подгруппе пациентов в третьем периоде травматической болезни развивались только относительно нежизнеугрожающие осложнения: пневмония у 4 пациентов (8%), эндобронхит у 18 пострадавших (36%), сепсис у 6 пострадавших (12%), дисбактериоз, не являющийся псевдомембранозным колитом, у 2 пострадавших (4%), синдром острого повреждения лёгких у 7 пациентов (14%). В среднем к 5-м суткам индекс ВПХ-СС у этих пациентов не превышал 46 баллов, а

основные жизнеобеспечивающие системы находились в состоянии компенсации.

Летальных исходов в описываемой подгруппе пострадавших не было. Тяжесть повреждения у них варьировала от 2,1 до 3,5 балла по шкале ВПХ-П (в среднем $3,0 \pm 0,2$ балла по той же шкале), тяжесть состояния при поступлении в клинику изменялась в пределах от 16 до 23 баллов по шкале ВПХ-СП (в среднем $19,3 \pm 1,4$ балла).

Таким образом, у 24,4% пострадавших, имевших тяжесть повреждения не более 3,5 балла шкалы ВПХ-П и тяжесть состояния при поступлении не более 24 баллов шкалы ВПХ-СП, наблюдали осложнённое течение травматической болезни с развитием нежизнеугрожающих осложнений. Особенностью третьего периода травматической болезни при этом явилось сохранение достигнутого во втором периоде состояния субкомпенсации основных жизнеобеспечивающих систем.

У 54 пострадавших течение травматической болезни (вариант II на рисунке) несколько отличалось от вышеописанного варианта I. Второй период травматической болезни также отчётливо манифестировался у них на 2-е сутки после травмы, что сопровождалось минимальным в течение 10 сут значением индекса ВПХ-СС – $47,5 \pm 0,3$ балла. Однако, в отличие от пациентов с вариантом I течения травматической болезни, при варианте II не отмечали достижения всеми основными жизнеобеспечивающими системами состояния субкомпенсации даже в периоде относительной стабилизации жизненно важных функций. У пострадавших описываемой подгруппы в этом периоде травми-

ческой болезни, чаще всего в различных сочетаниях, оставались декомпенсированными системы газообмена, гемодинамики и системы крови у 47 пациентов (87,0%). У 7 пострадавших (13,0%) в эти же сроки сохранялась декомпенсация функции печени, желудочно-кишечного тракта или имел место выраженный эндотоксикоз.

Последующий третий период травматической болезни у пациентов данной подгруппы характеризовался не только стойким и длительным увеличением тяжести состояния, но и развитием жизнеугрожающих осложнений (см. табл.). Так, тяжёлый сепсис имел место у 10 пострадавших (18,5%), септический шок – у 2 пациентов (3,0%), острый респираторный дистресс-синдром лёгких – у 5 пострадавших (9,2%), генерализованный фибринолиз – у 3 пострадавших (5,5%), синдром жировой эмболии отмечали у одного пациента (1,8%), тромбоэмболию легочной артерии – у двух пострадавших (3,7%).

У 5 пострадавших описываемой подгруппы на 4-5-е сут после травмы зафиксировали летальный исход. Причиной летального исхода чаще всего (3 пострадавших) служил тяжёлый сепсис в сочетании с тяжёлой черепно-мозговой травмой, реже летальный исход наступал по другим причинам – вследствие тромбоэмболии лёгочной артерии (1 пострадавший) или острого респираторного дистресс-синдрома (1 пострадавший).

Тяжесть повреждения у пациентов описываемой подгруппы варьировала от 3,6 до 14,2 балла по шкале ВПХ-П (в среднем $10,3 \pm 0,3$ балла), тяжесть состояния при поступлении – от 24 до 31 балла по шкале ВПХ-СП (в среднем $27,6 \pm 0,4$ балла) (см. табл.).

Таким образом, у 26,3% пострадавших с тяжёлыми сочетанными травмами, имевшими тяжесть повреждения не более 14,5 балла по шкале ВПХ-П и тяжесть состояния при поступлении не более 31,0 балла по шкале ВПХ-СП, имело место осложнённое течение травматической болезни с развитием жизнеугрожающих осложнений и отчётливо манифестированным вторым периодом травматической болезни – периодом относительной стабилизации жизненно важных функций. Особенность этого периода в данной подгруппе пациентов – наличие субкомпенсации не во всех основных жизнеобеспечивающих системах, несмотря на общую отчётливую положительную динамику индекса ВПХ-СС на 2-е сутки травматической болезни.

У 101 пострадавшего (вариант III на рисунке) течение травматической болезни было наиболее тяжёлым. В соответствии с современными представлениями, повреждения, полученные всеми этими пациентами, укладывались в понятие «политравма», т.е. были наиболее тяжёлыми и сложными видами травм с нарушением жизненных функций. Тяжесть полученных повреждений у пострадавших данной подгруппы варьировала от 15,0 до 45,5 балла по

шкале ВПХ-П (в среднем $18,5 \pm 1,6$ балла), минимальная тяжесть состояния при поступлении – 32 балла по шкале ВПХ-СП, максимальная – 75 баллов (в среднем $43,4 \pm 2,9$ балла) (см. табл.).

Основная особенность первого периода травматической болезни в данной подгруппе пострадавших – высокая летальность. В этом периоде травматической болезни летальный исход имел место у 14 пациентов (13,9%), причем у 11 пострадавших неблагоприятный исход был зафиксирован уже в течение первых 8 ч после поступления. Ведущими причинами летального исхода в первом периоде травматической болезни служили острая массивная кровопотеря крайне тяжёлой степени (более 60% ОЦК) – 9 пострадавших и тяжёлая черепно-мозговая травма – 6 пострадавших.

Второй период травматической болезни в подгруппе пациентов с политравмой имел следующие особенности:

- во-первых, он был крайне неотчётливо выражен, что подтверждалось незначительным улучшением тяжести состояния (через 12 ч индекс ВПХ-СС – $72,6 \pm 4,3$ балла, через 24 ч – $67,7 \pm 5,1$ балла, $p > 0,05$), основные жизнеобеспечивающие системы оставались декомпенсированы;

- во-вторых, длительность данного периода была меньше, чем у пострадавших других подгрупп (варианты I и II на рисунке), а уже через 48 ч тяжесть состояния увеличивалась в среднем до $78,1 \pm 4,9$ балла.

Биохимические и иммунологические исследования во втором периоде травматической болезни при варианте III её течения показали следующее:

- к моменту временного статистически недостоверного улучшения тяжести состояния вышеупомянутый «крово́вый порочный круг» (факт его ликвидации – выход пациента из первого периода травматической болезни) был купирован не полностью; из его триады удалось компенсировать только метаболический ацидоз; коагулопатия, выраженная в той ли иной степени, сохранялась у всех пострадавших данной подгруппы; гипотермию отмечали у 67 пострадавших (66,3%);

- уже на 2-е сутки, т.е. во время второго периода травматической болезни, у 78,2% пострадавших подгруппы соотношение CD4/CD8 было ниже нормы (в среднем $1,65 \pm 0,1$ при норме 2,0), т.е. имело место снижение абсолютного количества и функциональной активности лимфоцитов, обеспечивающих противовоспалительный ответ, что, в свою очередь, характерно для третьего периода травматической болезни.

Наконец, следует отметить, что в формальные в данном случае сроки второго периода у 5 пострадавших (5%) наступил летальный исход из-за сочетания таких причин, как последствия острой

массивной кровопотери и тяжёлой черепно-мозговой травмы.

Третий период в данной подгруппе характеризовался развитием таких же жизнеугрожающих осложнений, как и у пострадавших с вариантом II течения травматической болезни (см. табл.). Несколько чаще (21 пострадавший; 20,8%) имел место тяжёлый сепсис. Также чаще отмечали и развитие острого респираторного дистресс-синдрома (14 пациентов; 13,9%). Продолжительность третьего периода травматической болезни у пострадавших с политравмой была больше, чем в ранее описанном варианте течения травматической болезни, что подтверждается, в частности, наступлением летального исхода у 3 пациентов после 15 сут непрерывного лечения в отделении интенсивной терапии.

В целом, в данной подгруппе в третьем периоде травматической болезни летальный исход наступил у 8 пострадавших, причиной которого служил тяжёлый сепсис (5 пациентов), острый респираторный дистресс-синдром (2 пациента), тромбоэмболия лёгочной артерии (1 пострадавший).

Исходя из полученных данных, специфика течения травматической болезни при её I варианте заключается в том, что долговременные адаптационные механизмы своевременно и достаточно адекватно «подхватывают» срочные компенсаторные процессы, что сопровождается лишь незначительным увеличением тяжести состояния к началу третьего периода (3-4-е сутки после травмы). При этом основные жизнеобеспечивающие системы остаются на уровне достигнутой субкомпенсации (менее 50 баллов по шкале ВПХ-СС). По сути, третий период травматической болезни при рассматриваемом варианте её течения можно назвать «периодом максимальной вероятности развития нежизнеугрожающих осложнений».

Второй период травматической болезни у пациентов с вариантом II её течения вследствие меньшей мощности срочных компенсаторных механизмов является периодом не только относительной, но и неполной стабилизации жизненно важных функций. При этом часть основных жизнеобеспечивающих систем не достигает уровня субкомпенсации при её балльной объективной оценке. В этой же группе пострадавших из-за медленного развёртыва-

ния совершенной долговременной адаптации первые 3/4 третьего периода (2-8-е сут после травмы) по своей сути являются «периодом максимальной вероятности развития жизнеугрожающих осложнений» (тяжесть состояния остается больше 50 баллов по шкале ВПХ-СС).

При варианте III течения травматической болезни тяжесть полученных повреждений, а, вероятно, и невысокий предсуществующий резерв компенсаторных возможностей конкретного пациента, второй период травматической болезни (относительной стабилизации жизненно важных функций) с практической точки зрения отсутствует. Острый период с более высокой летальностью по сравнению с пострадавшими других проанализированных подгрупп без отчётливой клиники улучшения тяжести состояния непосредственно переходит в третий период травматической болезни, более продолжительный, чем у пострадавших с меньшей тяжестью тяжёлой сочетанной травмы.

Анализ особенностей хирургической и реаниматологической тактики у пострадавших с различными вариантами течения травматической болезни будет посвящено продолжение данной статьи (сообщение второе).

Выводы

1. В течение травматической болезни целесообразно выделять три прогностических варианта её динамики: течение с развитием нежизнеугрожающих осложнений и манифестированным вторым периодом (вариант I), течение с развитием жизнеугрожающих осложнений и также манифестированным вторым периодом (вариант II), течение с развитием жизнеугрожающих осложнений и клиническим отсутствием второго периода (вариант III – политравма).

2. Вариант I течения травматической болезни характерен для пострадавших с тяжестью повреждения не более 3,5 балла по шкале ВПХ-П и тяжестью состояния при поступлении не более 24 баллов по шкале ВПХ-СП. Аналогичные параметры для варианта II – не более 14,5 по шкале ВПХ-П и не более 31 балла по шкале ВПХ-СП, для варианта III – более 14,5 балла по шкале ВПХ-П, 32 балла и более по шкале ВПХ-СП соответственно.

Литература

1. Гуманенко Е.К. Актуальные проблемы сочетанных травм (клинические и патогенетические аспекты) // Клиническая медицина и патофизиология. - 1995. - № 1. - С. 9-21.
2. Ерюхин И.А., Гуманенко Е.К. Терминология и определение основных понятий в хирургии повреждений // Вестн. хирургии. - 1991. - № 1. - С. 55-59.
3. Мишиев В.Г., Акопян А.С., Харченко В.И. Смертность и инвалидизация в современной России // Российский медицинский журнал. - 1998. - № 4. - С. 10. - 14.
4. Полушин Ю.С., Гаврилин С.В. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь / Военно-полевая хирургия Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. - С. 151-173.
5. Рудь А.А. Прогнозирование, диагностика и профилактика развития инфекционных осложнений при политравмах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2008. - 24 с.
6. Самохвалов И.М., Гаврилин С.В. Актуальные проблемы

- реаниматологической помощи пострадавшим с поли-
травмой / Сб. матер. XI съезда Федерации анестезиоло-
гов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С. 92-96.
- 7.Суворов В.В. Клинико-патогенетическое обоснование
методики оценки тяжести состояния у пострадавших с
тяжелой травмой в динамике травматической болезни:
Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 24 с.
- 8.Asensio J.A., Petrone P. O. Shanaton G. Managing exsan-
guination: what we know about damage control / bailout is
enough // BUMS Proceeding. – 2003. – N 16. –
P. 294-296.
- 9.Moore F.A., McKinley B.A., Moore E.E. The next generation
in shock resuscitation // The Lancet. – 2004. – Vol. 363,
N 6. – P. 1988-1994.

ПРОБЛЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

А. И. Грицан, А. П. Колесниченко, И. П. Назаров, Г. В. Грицан

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Акцентируется внимание на дискуссионных положениях проведения инфузионно-трансфузионной терапии у больных с острой кровопотерей в хирургической практике. С этой целью представлен анализ литературных данных по спорным и нерешённым вопросам восполнения объёма циркулирующей крови и гемодинамической поддержки, в том числе касающихся своевременного определения качественного состава и объёма инфузионно-трансфузионной терапии. Указаны основные достоинства и недостатки растворов, показания для использования альбумина, крови. Обоснована необходимость выявления и коррекции изменений в системе гемокоагуляции, показана возможность возникновения на фоне массивной инфузионной терапии «коагулопатии разведения». Представлены на обсуждение предложения по стратегии и тактике инфузионно-трансфузионной терапии у больных с острой кровопотерей в предоперационном, операционном и послеоперационном периодах.

Ключевые слова: острая кровопотеря, инфузионно-трансфузионная терапия, система гемостаза.

Среди осложнений, возникающих в хирургической практике, кровотечения продолжают занимать одно из основных мест. Острая кровопотеря вызывает изменения гомеостаза с нарушением всех механизмов транспорта кислорода, развитием гипоксии смешанного типа, активации симпатической и эндокринной систем, централизации кровообращения, ацидоза, нарушений водно-электролитного баланса, свёртываемости крови, дисфункции органов и систем и является одной из наиболее частых причин развития критических состояний [6, 8, 12, 24, 30, 43].

По результатам многочисленных исследований установлено, что в хирургической практике острая кровопотеря может возникать при следующих патологических состояниях и заболеваниях: 1) кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе из варикозно-расширенных вен пищевода; 2) злокачественные и доброкачественные опухоли; 3) расслаивающиеся аневризмы аорты и магистральных сосудов; 4) наследственные заболевания крови; 5) острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови; 6) сепсис; 7) травмы и ранения, в том числе травматические повреждения паренхиматозных органов [30, 36, 43].

Выбор тактики и стратегии интенсивной терапии может быть неадекватным вследствие неточной оценки объёма кровопотери, несвоевременного начала инфузионно-трансфузионной

терапии и её мониторинга, а также отсутствия контроля за изменениями в системе гемостаза. На наш взгляд, следует согласиться с положением, что в повседневной клинической практике величину кровопотери должны оценивать вместе с её темпом с учётом преморбидного фона, вида хирургической патологии, так как у каждого больного имеется индивидуальная устойчивость к кровопотере [2, 8, 40]. Следует учитывать и тот факт, что резерв адаптации снижен при сепсисе и сопутствующих хронических заболеваниях [1, 25, 29, 38].

Необходимо отметить, что в первые часы кровопотери уровень гемоглобина и гематокрит могут даже возрасти. Это происходит потому, что в ответ на кровотечение из депо в сосудистое русло выбрасывается густая с высоким гематокритом кровь. Этот компенсаторный механизм также необходимо учитывать при определении объёма кровопотери.

Следует констатировать, что острая массивная кровопотеря приводит к возникновению травматического и/или геморрагического шока. В целом, симптомокомплекс клинических признаков геморрагического шока включает следующие неспецифические признаки и симптомы: 1) слабость, 2) головокружение и потемнение в глазах, 3) тошнота, 4) тахикардия, 5) бледные и холодные кожные покровы, 6) одышка. Снижение кровотока в печени ведёт к повышению АЛТ и АСТ, а длительный спазм почечных артерий может привести

к некрозу канальцев и развитию почечной недостаточности [33]. На фоне острой кровопотери, сопровождающейся длительным кризисом микроциркуляции (образование сладжей в микрососудах), а также после восстановления кровотока и реперфузии тканей (выброс в венозную систему микрочастиц) возникают расстройства микроциркуляции с последующим развитием синдрома острого повреждения лёгких, коррекция которого требует респираторной поддержки [31].

Существует достаточно большое количество классификаций геморрагического и травматического шока, которые достаточно широко используют в повседневной клинической практике. Тем не менее разделение шока на стадии в зависимости от доли потери объёма циркулирующей крови в некоторой степени условно, так как у каждого больного имеются индивидуальные компенсаторные возможности.

Таким образом, своевременное определение качественного состава и объёма инфузионно-трансфузионной терапии, а также выявление и коррекция изменений в системе гемокоагуляции заслуживают пристального внимания.

Цель: акцентировать внимание на дискуссионных положениях проведения инфузионно-трансфузионной терапии у больных с острой кровопотерей в хирургической практике.

Принципы восполнения объёма циркулирующей крови (ОЦК) и гемодинамическая поддержка. Принципы восполнения ОЦК остаются предметом постоянных дискуссий. Важное значение имеет своевременно начатая гемодинамическая поддержка с помощью инфузионно-трансфузионной терапии и вазоактивных препаратов [18, 34]. По мнению ряда исследователей, «массивная» инфузия кристаллоидов в сочетании с коллоидами является «оптимальной» схемой первичной гемодинамической поддержки при тяжёлом кровотечении, сопровождающемся геморрагическим шоком, для компенсации резко сниженной преднагрузки [13, 34, 46]. Однако перераспределение больших объёмов инфузионных сред зависит от составляющих уравнения Франка – Старлинга, а с учётом наличия критического состояния и нарушений гемодинамики выбор тактики инфузионно-трансфузионной терапии представляет определённые сложности.

Литературные данные свидетельствуют о том, что нет существенных преимуществ между кристаллоидными и коллоидными растворами [26, 46]. Тем не менее некоторые авторы к достоинствам кристаллоидов относят низкую стоимость, профилактику почечных нарушений и быстрое перераспределение из сосудистого русла при избыточном введении [26]. Противники их использования констатируют необходимость при-

менения достаточно больших объёмов данных сред, потенциальный риск отёка мягких тканей и лёгких на фоне дилуции белков плазмы [45]. Некоторые авторы указывают, что применение больших объёмов кристаллоидных растворов способствует интерстициальному накоплению жидкости в кишечнике, а наводнение интерстициального пространства приводит к гидравлической компрессии капилляров и нарушению микроциркуляции, что создаёт условия для развития дыхательной и сердечной недостаточности [16].

Положительным свойством коллоидов является высокая эффективность использования этих сред для увеличения объёма циркулирующей плазмы [19, 34]. Однако они могут снижать скорость клубочковой фильтрации, вызывать гипокоагуляцию. В случае избыточного введения коллоидов развивается отёк лёгких, коррекция которого является достаточно сложной задачей [31].

Сложным и дискуссионным является вопрос о применении препаратов альбумина [4]. Существуют исследования, свидетельствующие о том, что введение альбумина у больных с повышенной капиллярной утечкой сопровождается увеличением интерстициальных отеков, что ведёт к нарушению оксигенации и пролонгированию полиорганной недостаточности [32, 42]. В то же время некоторые авторы доказывают, что снижение концентрации альбумина в плазме приводит к развитию осложнений, увеличению летальности, а также длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии [21, 32].

Однако имеются и единичные работы, в которых показано, что применение 25% альбумина с последующим введением фуросемида способствует оптимизации вентиляционно-перфузионных отношений путём уменьшения объёма внесосудистой воды в лёгких, стабилизации гемодинамики и модуляции оксидантного стресса [21, 42].

Тем не менее при острой кровопотере целесообразно сочетать введение кристаллоидов и коллоидов в соотношении 2:1, а при уровне альбумина плазмы менее 27 г/л оправдано переливание альбумина.

Открытым остаётся вопрос и об объёме инфузионной терапии. В некоторых работах указано, что её целесообразно проводить с учетом динамической оценки показателей гемодинамики (АД, ЧСС, ЦВД) и почасового диуреза [37, 41].

В случае невозможности с помощью инфузионной терапии достичь среднего артериального давления выше 60 мм рт. ст. необходимо титрование вазопрессорных и инотропных препаратов [35]. В качестве стартовых препаратов предлагается использовать норадреналин или допамин [22, 42], а при их неэффективности – адреналин или фенилэфрин [48]. При этом в некоторых работах

показано, что у части пациентов более эффективным оказался адреналин. Добутамин может применяться как препарат выбора для увеличения сердечного выброса, доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки [27].

Некоторые авторы указывают, что в ходе массивного кровотечения инфузионно-трансфузионная терапия должна проводиться с обязательным включением свежзамороженной плазмы (СЗП) в дозе до 20 мл/кг массы и с темпом ее введения 20 мл/мин [9]. При этом общий объем инфузионно-трансфузионной терапии вместе с компонентами крови не должен превышать 300% от объема кровопотери [3, 9, 17].

Другие авторы предлагают при потере 25% ОЦК применять суточный объем инфузии в пределах 200-250% кровопотери на основе коллоидных растворов (ГЭК, гелофузин) и кристаллоидов в соотношении 2:1; а при потере 25-40% ОЦК – не менее 250% дефицита ОЦК. При этом препаратами красной крови возмещается до 50% кровопотери [3].

Существуют мнения и о том, что при кровопотере более 50% ОЦК объем инфузионно-трансфузионной терапии должен превышать объем кровопотери в 1,7-2,1 раза [11].

В тех случаях, когда в течение длительного времени не удаётся осуществить хирургический гемостаз, целесообразно использовать следующее правило: темп инфузии должен опережать темп кровопотери на 700-1000 мл, что позволяет избежать гипотонии и поддерживать достаточный органный кровоток [14].

На наш взгляд, заслуживают внимания рекомендации по использованию следующих критериев адекватности гемодинамической поддержки, включающей инфузионную терапию: АД_{ср} ≥ 65 мм рт. ст., ЦВД = 7-8 мм рт. ст., диурез более 0,5 мл/(кг·ч), SaO₂ = 95-98% [7, 8, 15].

Определение показаний к восполнению глобулярного объема крови остается дискуссионным в связи с наличием отрицательных свойств донорских эритроцитов, при этом некоторые исследователи предлагают осуществлять переливание эритроцитарной массы при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, величины гематокрита менее 25% [18].

В то же время важными критериями для начала трансфузии эритроцитарной массы служат PaO₂ ниже 70 мм рт. ст. и тенденция к развитию метаболического ацидоза [14].

Следует констатировать, что поддержание гемоглобина на уровне 70-90 г/л и гематокрита выше 30% должно входить в «стандарт» возмещения острой кровопотери. Тем не менее более высокий уровень гемоглобина (90-100 г/л) может требоваться перед повторными хирургическими вме-

шательствами [27].

Считается, что показанием для назначения тромбоцитарной массы является снижение уровня тромбоцитов менее 30x10⁹/л или менее 50x10⁹/л перед оперативным вмешательством, а криопреципитат используют при уровне фибриногена менее 1 г/л [28].

Варианты нарушений в системе гемокоагуляции и их коррекция. Известно, что взаимосвязь между кровопотерей и возникающими нарушениями в системе гемостаза опосредована проводимой инфузионно-трансфузионной терапией [28]. По сути, при осуществлении массивной инфузионной терапии возникает «коагулопатия разведения», поэтому необходимо постоянно проводить оценку состояния системы гемокоагуляции и своевременно выявлять снижение числа тромбоцитов, концентрации белков плазмы, удлинения хронометрических тестов, а также активности фибринолитической системы и наличия ингибиторов фибринолиза [2, 28].

Известно, что, помимо самой абсолютной кровопотери, сохраняющийся в течение нескольких часов генерализованный периферический спазм и клинически значимая гипотония приводят к стазу крови в микроциркуляторном русле. Сосуды, блокированные стазом крови, выключаются из кровотока, что ведёт к патологическому депонированию крови и ухудшению микроциркуляции. Развивается эндотелиоз, гиперкоагуляционный синдром характеризуется гиперкоагуляцией по хронометрическим тестам, повышением фактора Виллебранда, нарастанием тромбинемии, снижением (в зависимости от объема кровопотери) протромбинового индекса, уровня фибриногена и тромбоцитов на фоне их гиперагрегации [20, 22, 39, 44, 45].

Различные инфузионно-трансфузионные среды по-разному влияют на систему гемокоагуляции. Так, при длительном применении альбумина отмечают снижение концентрации факторов свертывания, синтезируемых в печени (протромбина, фибриногена, VIII фактора), а декстранов – образование комплекса молекулы декстрана с фибриногеном и плазмином, что препятствует ингибированию плазмина [34].

Вместе с этим ГЭК и модифицированные растворы желатина отличаются от предыдущего поколения коллоидов значительным уменьшением гипокоагуляционных свойств. Наименьшее влияние на гемостаз из препаратов ГЭК оказывают препараты 130/0,4 и близкие к ним производные модифицированного желатина [2, 34], поэтому их преимущественное использование в программе инфузионно-трансфузионной терапии является оправданным.

Основная цель применения СЗП у больных с острой кровопотерей состоит в восстановлении

гемостатического потенциала крови путём уравнивания состояния протеаз и антипротеаз, факторов свертывания крови и антикоагулянтов, компонентов калликреин-кининовой и фибринолитической систем и их ингибиторов [5, 7, 10, 11, 14, 17, 19, 23, 43, 47]. При этом имеется сообщение о применении СЗП на фоне инфузии реополиглокина (не менее 15 мл/кг) как дезагреганта при использовании больших доз плазмы (более 1,5-2 л) [18].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что одним из современных гемостатических препаратов для лечения массивных кровотечений различной этиологии является рекомбинантный фактор коагуляции VII [6, 9]. Появились убедительные данные о применении его с заместительной целью при кровотечениях в акушерстве, связанных с нарушением гемостаза, в дозе от 60-120 мкг/кг [20]. Однако у больных с хирургической патологией целесообразность использования этого препарата до конца не ясна.

В целом, анализ литературных данных позволил нам сделать следующие предложения по стратегии и тактике инфузионно-трансфузионной терапии у больных с острой кровопотерей, которые мы представляем на обсуждение.

Предложения по тактике в предоперационном периоде. Основная цель лечения на данном этапе заключается в осуществлении наиболее эффективных мер по возмещению кровопотери, улучшению центрального и периферического кровообращения, газообмена в лёгких и нормализации кислотно-основного состояния. При поступлении больного с клиническими симптомами травматического, геморрагического шока и/или острой кровопотери необходимо провести следующие мероприятия.

1. При наличии сознания у пациента осуществить сбор анамнеза в максимально короткие сроки. Если пациент без сознания, то, по мере возможности, анамнез собирают путём опроса сопровождающих либо врача скорой медицинской помощи.

2. Оценить уровень сознания, определить АД, ЧСС, SaO_2 (по возможности), цвет кожных покровов (повторять измерения каждые 5 мин). Провести оценку тяжести состояния больного по шкале SAPS-2 с определением ведущих клинических синдромов.

3. Обеспечить подачу увлажненного кислорода через носовые канюли со скоростью 3-4 л/мин, а при нарушении сознания необходимо в приёмном покое экстренно провести интубацию трахеи и перевод на ИВЛ.

4. Обеспечить надёжный венозный доступ (при необходимости два и более) и определить уровень ЦВД.

5. Провести следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, мочи, гемо-

стаза, биохимический анализ крови, определить группу крови и резус-фактор.

6. Установить катетер в мочевого пузыря для контроля почасового диуреза.

7. Начать инфузионную терапию. В предоперационном периоде её объём, безусловно, зависит от выраженности шока. При шоке 1-й степени перед доставкой в операционную проводят внутривенное струйное введение изотонических кристаллоидов, а затем больного транспортируют в операционную на фоне продолжающейся струйной инфузии этих же препаратов. При клинических проявлениях геморрагического шока 2-й степени и более перед эвакуацией в операционную целесообразно провести струйную инфузию кристаллоидов в объёме не менее 10 мл/кг и только потом осуществить перевод в операционную (безусловно, на фоне продолжающейся инфузионной терапии).

Тактика действий во время операции. В операционной анестезиологическая бригада при необходимости обеспечивает дополнительный доступ (доступы) к 2-3 венам, одна из которых должна быть центральной. Налаживается непрерывный мониторинг жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЦВД, ЭКГ, ЧДД, SaO_2 , плетизмография, капнометрия). Продолжается инфузионная терапия под контролем АД, ЧСС, ЦВД. При продолжающемся кровотечении, по мере возможности, необходимо добиться повышения уровня систолического АД до 90 мм рт. ст. и ЦВД до положительной величины (последнее удаётся не всегда в связи с необходимостью проведения оперативного вмешательства в экстренном порядке).

До обеспечения хирургического гемостаза оправдано проводить коррекцию гиповолемии изотоническими кристаллоидами в связи с тем, что коллоиды и гидроксизетилкрахмалы (ГЭК) способствуют улучшению микроциркуляции, в том числе в зоне кровотечения, что может привести к увеличению темпа и объёма кровопотери. Однако в тех ситуациях, когда с помощью только кристаллоидов не удастся добиться повышения систолического АД ≥ 90 мм рт. ст., необходимо подключать ГЭК в дозе 5-10 мл/кг и до обеспечения хирургического гемостаза.

В целом, при кровопотере более 30% ОЦК объём переливания кристаллоидов может достигать 15 мл/кг, ГЭК – 10 мл/кг, СЗП – 10 мл/кг и эритроцитарной массы – 7-10 мл/кг. При объёме кровопотери, составляющей 50% ОЦК, целесообразно использовать кристаллоиды в дозе до 20 мл/кг, препараты ГЭК в дозе до 20 мл/кг, СЗП в дозе до 15-20 мл/кг и эритроцитарной массы в дозе до 10 мл/кг. Если объём кровопотери составляет 100% ОЦК, то необходимо применять кристаллоиды в дозе до 25-30 мл/кг, препараты ГЭК в

дозе до 20 мл/кг, СЗП в дозе до 15-20 мл/кг и эритроцитарной массы в дозе до 10 мл/кг.

Перед применением СЗП рекомендуется оценить в операционной активированное время свёртывания крови и вид сгустка крови. Если сгусток крови рыхлый и при встряхивании пробирки быстро разрушается, тогда требуется переливание СЗП.

Целесообразно пользоваться следующим правилом: темп инфузии должен опережать темп кровопотери на 700-1000 мл, что позволяет избежать гипотонии и поддерживать достаточный орган-ный кровоток.

Критериями адекватности гемодинамической поддержки, включающей инфузионную терапию, являются: $AD_{cp} \geq 65$ мм рт.ст., ЦВД = 7-8 мм рт.ст., диурез более 0,5 мл/(кг•ч), $SO_2 = 95-98\%$.

Тактика в послеоперационном периоде должна предусматривать не только продолжение инфузионно-трансфузионной терапии, но и респираторной поддержки. Следует оценить эффект терапии, проведённой до операции, в процессе оперативного вмешательства и анестезии (уровень АД, ЧСС, ЦВД, цвет кожи, SO_2 , почасовой диурез). Осуществить оценку тяжести состояния больного по SAPS-2; повторно определить уровень гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов, активированного времени свёртывания крови, развёрнутый гемостаз (протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), ортофенотролиновый тест (ОФТ), фибриноген, Д-димеры, тромбоциты и их агрегация). Для продолжения инфузионно-трансфузионной терапии целесообразно использовать изотонические кристаллоиды, ГЭК, СЗП и эритроцитарную массу. Соотношение кристаллоидов и коллоидов в послеоперационном периоде обычно 2:1 или 3:1 без учета СЗП и эритроцитарной массы. Общий объём инфузионно-трансфузионной терапии за сутки варьирует в пределах 35-40-45 мл/кг.

При уровне гемоглобина 65-70 г/л необходима гемотрансфузия. При возмещении кровопотери (в центральные вены под постоянным контролем ЦВД) следует помнить об отрицательных свойствах цитратной крови (интоксикация цитратом, гиперкалиемия, ацидоз, междонорская несовместимость и др.), поэтому целесообразно вводить отмытые эритроциты.

Известно, что показанием для переливания СЗП является дефицит факторов свёртывания крови, поэтому в послеоперационном периоде необходим ежедневный контроль следующих показателей системы гемокоагуляции: ПТИ, АЧТВ, ОФТ, фибриноген, тромбоциты. Если диагностировано коагулопатическое кровотечение или недостаточно СЗП, показано применение криопреципитата. В криопреципитате содержатся фибриноген, фибронектин, VIII, XIII факторы свертывания. После его применения кровотечение, как правило, уменьшается.

Показанием для переливания альбумина служит снижение общего белка менее 45 г/л и уменьшение уровня альбуминов менее 25 г/л.

При сохранении на фоне инфузионно-трансфузионной терапии артериальной гипотонии ($AD_{cp} < 65$ мм рт.ст.) для обеспечения адекватной гемодинамической поддержки необходимо продолжить (или начать) внутривенное титрование вазоактивных препаратов (дофамин в дозе 5-10 мкг/(кг•мин) в сочетании с адреналином в дозе 0,05-0,1 мкг/(кг•мин)). Необходимо поддерживать следующие показатели гемодинамики: $AD_{cp} = 70-100$ мм рт.ст., ЦВД = 7-12 мм рт.ст., диурез – более 0,5 мл/(кг•ч).

Через 6-8 ч после операции при наличии надежного хирургического гемостаза, отсутствии выраженных расстройств в системе гемокоагуляции, для снижения тромбинемии и профилактики тромбоэмболических осложнений необходимо назначить низкомолекулярные гепарины в стандартной дозировке.

При восполненном ОЦК, адекватном хирургическом гемостазе и появлении почечной недостаточности показано внутривенное введение лазикса в дозе 1-2 мг/кг. В условиях отсутствия эффекта от болюсного внутривенного введения фуросемида и выраженной азотемии (креатинин не более 200 ммоль/л, мочевины до 20 ммоль/л) и уровне калия до 5,5-6,0 ммоль/л целесообразно начать титрование лазикса через линеомат в дозе 0,5-1,0 мг/(кг•ч).

Заключение. Надеемся, что наша точка зрения на ведение больных с кровопотерей может пригодиться практическим врачам. Авторский коллектив понимает, что не все предложения являются бесспорными и с благодарностью примет конструктивные замечания читателей.

Литература

1. Буланов А.Ю. Фармако-экономическая характеристика объемо-замещающей терапии у больных с патологией гемостаза // Вестн. интенсивной терапии. – 2007. – № 4. – С. 39-41.
2. Буланов А.Ю., Шулутко Е.М., Синауридзе Е.И. Инфузионная терапия и гемостаз: современные аспекты проблемы // Тезисы докладов девятого съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Иркутск, 2004. – С. 48.
3. Вартанов В.Я., Хуторская Н.Н., Бишарова Р.К. и соавт. Современные технологии в интенсивной терапии острой кровопотери в акушерстве // Тез. XI Российского конгресса анестезиологов и реаниматологов: сб. матер. – СПб, 2008. – С. 232.

- 4.Гельфанд Б.Р., Еременко А.А., Проценко Д.Н. и соавт. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке // Вестник интенсивной терапии. – 2006, № 3. – С. 1-6.
- 5.Заболотских И.Б., Синьков С.В., Мануйлов А.М. Протокол диагностики и лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Вестн. интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 201-204.
- 6.Клигуненко Е.Н., Кравец О.В., Фроленко О.В. и соавт. Гемодинамическая регуляция у больных с кровопотерей при различных вариантах восполнения объема циркулирующей крови // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: X Всерос. конф. – СПб, 2003. – С. 103-105.
- 7.Колесниченко, А.П., Грицан Г.В., Грицан А.И. Острый ДВС-синдром при критических состояниях в акушерско-гинекологической клинике: руководство для врачей – СПб.: СпецЛит, 2008. – 110 с.
- 8.Кузнецов Н.А. Современные технологии лечения острой кровопотери // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 347-357.
- 9.Куликов А.В. Интенсивная терапия массивной кровопотери и геморрагического шока в акушерстве // Тез. XI Российского конгресса анестезиологов и реаниматологов: сб. матер. – СПб, 2008. – С. 246.
- 10.Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О. и соавт. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике – М.: Триада-Х, 2002. – 496 с.
- 11.Марочков А. В., Косьяникова Ю.А., Протасевич П.В. Интенсивная терапия при острой массивной кровопотери // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: X Всерос. конф. – СПб., 2003. – С. 111-112.
- 12.Мороз В. В., Григорьев Е.Г., Чурляев Ю.А. Абдоминальный сепсис. – М , 2006. – 192 с.
- 13.Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков В.А. и соавт. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему // Анестезиол. и реаниматол. – 2002. – № 6. – С. 4-9.
- 14.Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С. и соавт. Опыт лечения массивной интраоперационной кровопотери // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: матер. X Всерос. конф. – СПб., 2003. – С. 114-115.
- 15.Протасевич П. В. Применение вазопрессорных препаратов и ИВЛ в интенсивной терапии острой массивной кровопотери в абдоминальной хирургии // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии: X Всерос. конф. – СПб., 2003. – С. 115-116.
- 16.Решетников С.Г., Бабаянц А.В., Проценко Д.Н. и соавт. Инфузионная терапия в периоперационном периоде (обзор литературы) // Интенсивная терапия. Спец. Вып. – 2008. – С. 12-26.
- 17.Синьков С. В., Заболотских И.Б., Шапошников С.А. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины // Общая реаниматол. – 2007. – Т. III, № 5-6. – С. 192-199.
- 18.Трифопова Н. С., Ищенко А.А. Современные методы терапии акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 7-9.
- 19.Abdel-Wahab O. I., Fraser O. I., Healy B. et al. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities // Transfusion. – 2006. – Vol. 46, № 8. – P. 1279-1285.
- 20.Ahonen J., Jokela R. Recombinant factor VII for life-threatening post-partum haemorrhage // Br. J. Anaest. – 2005. – Vol. 94, № 5. – P. 592-595.
- 21.Allison S. P., Lobo D.N. Debate: Albumin administration should not be avoided // Crit. Care. – 2000. – Vol. 4, № 3. – P. 147-150.
- 22.Backer D. De., J. Creteur J., Silva E. et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31, № 6. – P. 1659-1667.
- 23.Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A. et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin // Br. J. Haematol. – 2006. – Vol. 133, № 1. – P. 19-34.
- 24.Bick R. L. Disseminated Intravascular Coagulation: A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management: Guidelines for Care // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2002. – Vol. 8. – P. 1-31.
- 25.Bick R. L. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 999-1044.
- 26.Choi P.T., Yip G., Quinonez L.G. et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27, № 1. – P. 200-210.
- 27.Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 858-873.
- 28.Dice R. D. Intraoperative disseminated intravascular coagulopathy // Crit. Care Nurs. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 12, № 2. – P. 175-179.
- 29.Fernandes Jr C.J., Akamine N., De Marco F.V. et al. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients // Crit. Care. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 362-367.
- 30.Franchini M., Lippi G., Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation // Thromb. J. – 2006. – Vol. 4. – P. 4.
- 31.Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A. et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 568-573.
- 32.Goldwasser P., Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk // J. Clin. Epidemiol. – 1997. – Vol. 50, № 6. – P. 693-703.
- 33.Hardaway R. M., Williams C.H., Vasequez Y. Disseminated intravascular coagulation in sepsis // Semin. Tromb. Hemost. – 2001. – Vol. 27, № 6. – P. 577-583.
- 34.Hoffmann J.N., Vollmar B., Laschke M.W. et al. Hydroxyethyl

- starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 97, № 2. – P. 460-470.
35. Hollenberg S.M., Ahrens T.S., Annane D. et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 9. – P. 1928-1948.
36. Koranantakul O., Lekhakula A. Overt disseminated intravascular coagulation in obstetric patient // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2007. – Vol. 90, № 5. – P. 857-864.
37. Kumar A., Roberts D. Wood et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 1589-1596.
38. Letsky E. A. Disseminated intravascular coagulation // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 623-644.
39. Lima A., Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31, № 10. – P. 1316-1326.
40. Mackenzie S.J., Kapadia F., Nimmo G.R., et al. Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport // *Intensive Care Med.* – 1991. – Vol. 17, № 1. – P. 36-39.
41. Marik P. E., Sibbald W.J. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis // *JAMA.* – 1993. – Vol. 269. – P. 3024-3029.
42. Martin C., Viviani X., Leone M. et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 8. – P. 2758-2765.
43. Matsumoto T, Wada H., Nishioka Y. et al. Frequency of Abnormal Biphasic aPTT Clot Waveforms in Patients with Underlying Disorders Associated with Disseminated Intravascular Coagulation // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 185-194.
44. Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49. – P. 3640-3645.
45. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Maggs P.B. et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 126, № 1. – P. 11-28.
46. Schierhout G., Roberts G. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – P. 961-964.
47. Taylor Jr. F.B., Toh C.H., Hoots W.K. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 1327-1330.
48. Zhou S.X., Qiu H.B., Huang Y.Z. et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2002. – Vol. 23, № 7. – P. 654-658.

ДИАГНОСТИКА СМЕРТИ МОЗГА В ПРАКТИКЕ АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА

Ю. С. Полушин¹, О. Н. Резник², С. К. Сергиенко³

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова¹,
Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе²,
ГУЗ Городская больница № 16³

Смерть мозга – состояние, при котором функции головного мозга необратимо утрачены, но сердечная деятельность сохранена и проводится ИВЛ – нередко встречается в практике анестезиолога-реаниматолога. В статье изложена история возникновения понятия смерти мозга, освещены причины, патофизиология смерти мозга, основные клинические проявления и патоморфологические изменения. Дано подробное описание порядка диагностики этого состояния. Обсуждаются трудности постановки диагноза смерти мозга и правовые аспекты. Статья в какой-то мере восполняет острую нехватку отечественной литературы по данному вопросу.

Ключевые слова: органное донорство, разъединительный тест, смерть мозга.

Прогресс различных направлений в медицине привёл к уменьшению летальности в остром периоде после манифестации заболевания (травмы) среди пациентов с крайне тяжелой патологией. В результате увеличилось число лиц с грубыми неврологическими расстройствами, обусловленными как первичным (травматическое повреждение, инсульты), так и вторичным (гипоксия, ишемия при гемодинамической нестабильности или острой дыхательной недостаточности и пр.) воздействием на центральную нервную систему. Среди них нередко стали выявлять пациентов с необратимым обширным повреждением мозга, но с эффективно работающими при адекватно подобранной интенсивной терапии сердцем, лёгкими и другими органами. Постепенно в клиническую практику ввели понятие «смерти мозга», а медицинская и юридическая общественность согласилась, что при констатации смерти мозга у человека, даже если сердце бьётся, его можно считать умершим. Тем самым данному диагнозу была придана очень большая значимость, в том числе юридическая. Использование его обусловило возможность на вполне законных основаниях прекращать бессмысленную и затратную терапию у пациентов, не имеющих шансов на выздоровление. Кроме того, таких пациентов стали рассматривать в качестве потенциальных доноров органов, что придало новый импульс развитию трансплантологии.

Вместе с тем нередко к использованию понятия «смерть мозга» наши врачи относятся довольно легко. Многолетний опыт участия в разборе разных конфликтных ситуаций свидетельствует, что неправильной постановкой такого диагноза грешат не только те, кто лечит, но и те, кто потом рецензирует их работу. В результате делаются необоснованные заключения об интенсивности повреждающего воздействия на мозг, неправомерно меняется тактика лечения больных, появляются сомнения в компетентности лечащих врачей, создаются условия для их административного и даже уголовного преследования. Именно эти обстоятельства и подтолкнули нас рассмотреть проблему постановки диагноза «смерть мозга», так как юридические последствия неграмотности в данном вопросе могут быть весьма плачевными.

История вопроса. Возникновение понятия «смерть мозга» тесно связано с развитием сначала реаниматологии, а затем и трансплантологии. Известно, что высокая летальность среди больных (до 90%) во время эпидемии полиомиелита в Европе в начале 50-х годов дала толчок формированию специальных отделений для больных, находящихся в критическом состоянии*. Мультидисциплинарный подход, внедрение системы респираторной терапии совершили прорыв в лечении заболевания и снизили летальность до 26% [18]. Опыт Дании стал быстро распространяться по Европе. Вскоре благодаря

* Первое такое отделение было открыто в августе 1952 г. в Копенгагене в клинике Blegdam по инициативе эпидемиолога Lassen и анестезиолога Bjørn Ibsen [12].

успехам интенсивной терапии медики столкнулись с новой проблемой. В 1959 г. P. Mollaret и M. Goulon описали 23 больных в состоянии комы, у которых отсутствовали стволовые рефлексы, спонтанное дыхание, отмечали полиурию, артериальную гипотонию, изолинию при снятии электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Они назвали это состояние «Coma depasse» – «запредельная кома». Больные зависели от респиратора, введения вазопрессоров и погибали в течение нескольких дней. Французский нейрохирург P. Wertheimer в том же году, но чуть ранее, категорично заявил, что респиратор должен быть отключен, если после реанимационных мероприятий на протяжении 18-24 ч смерть нервной системы у коматозного пациента подтверждена клиническим и нейрофизиологическим (ЭЭГ) обследованием [16].

В этот же период времени бурно развивается трансплантология. Наш соотечественник В. П. Демихов, непризнанный на родине, в 1960 г. издает монографию «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте», в которой обобщает результаты новаторской работы. В 1954 г. американец J. Murrey впервые выполняет удачную пересадку почки от живого донора-близнеца, в 1963 г. следуют первые пересадки печени (T. E. Starzl) и лёгких (J. D. Hardy). В 1967 г. С. Barnard (ученик В. П. Демихова!) выполняет пересадку сердца. Появилась острая потребность в донорских органах. И вот в 1963 г. бельгиец G. P. J. Alexandre, руководствуясь своими представлениями о критериях необратимого поражения головного мозга, совместно с хирургом J. Morelle впервые пересаживает почку от донора, у которого ещё не наступила остановка сердца [10]. Эти действия не нашли поддержки даже среди трансплантологов. Однако необходимость разработки чётких клинических критериев гибели мозга и правовых актов стала очевидной.

В 1968 г. в Harvard Medical School по инициативе анестезиолога H. Beecher был создан Специальный комитет, куда вошли медики, теологи, юристы, биохимики, физиологи. Наибольший вклад внесли сам H. Beecher, неврологи R. Schwab и R. Adams, а также трансплантолог J. Murrey. Комитет обобщил накопившиеся к этому времени знания и опыт и предложил критерии смерти мозга, которые стали основой для всех последующих протоколов по её констатации во всем мире [22].

Гарвардские критерии смерти мозга: 1) необратимое повреждение мозга; 2) «неразбудимость», отсутствие спонтанных движений; 3) отсутствие гипотермии ($t > 32,2^{\circ}\text{C}$); 4) отсутствие лекарственных воздействий; 5) мидриаз без фотореакций; 6) отсутствие реакции на боль и другие раздраже-

ния; 7) отсутствие глубоких сухожильных и стволовых рефлексов; 8) апноэ при отсоединении от респиратора на 3 мин; 9) изоэлектрическая ЭЭГ; 10) подтверждение данных при повторном обследовании через 24 ч.

В последующие годы понятие смерти мозга уточняли и дополняли. В 1971 г. A. Mohandas и S. N. Chou опубликовали статью [12], в которой впервые отмечена ведущая роль повреждения стволовых отделов в гибели мозга, подчеркнуты обязательность исключения метаболических нарушений при установлении смерти мозга и возможность сокращения времени наблюдения до 12 ч. В 1977 г. в США было проведено многоцентровое исследование (Collaborative Study of Cerebral Death), в результате которого появились первые официальные рекомендации, оформленные US President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research в 1981 г. В рекомендациях описывается апноэтический тест, оговариваются время наблюдения (6-24 ч) и показания для подтверждающих тестов. Наконец в 1995 г. Американская академия неврологии (American Academy of Neurology) на основе принципов доказательной медицины опубликовала обзорную статью и рекомендации по диагностике смерти мозга [19], включённые в современные международные протоколы.

Становление концепции смерти мозга в нашей стране шло не столь быстро, как на Западе. В какой-то степени эти вопросы были освещены в монографиях В. А. Неговского (совместно с А. М. Гурвичем) и Л. М. Поповой [3, 4, 7]. Однако в целом публикации по данной проблеме у нас в стране очень малочисленны [1, 2, 6, 8]. Юридически понятие «смерть мозга» было оформлено лишь в 1987 г. (приказом № 236 от 17.02.1987 г. была утверждена «Инструкция по констатации смерти мозга», принятая ранее президиумом Академии медицинских наук 25.09.1986 г.). В последующем данную инструкцию уточняли и дополняли (в новых редакциях её выпускали в 1993 и 2001 г.).

Официальное признание диагноза «смерть мозга» явилось мощным стимулом для отечественных исследователей, занимавшихся данной проблемой. В 1995 г. на базе Московского координационного центра органного донорства была создана мобильная нейророботическая бригада для выявления больных с необратимым поражением головного мозга в стационарах города. За годы её работы накоплен уникальный опыт клинической и инструментальной диагностики смерти мозга у 1 239 пациентов [2]. Кампания нападков на реаниматологов и трансплантологов, входивших в состав этой группы, которая была

развернута в средствах массовой информации в 2003-2004 гг., скорее отражала неосведомлённость и необразованность общества, а также самих медицинских работников в вопросах констатации смерти мозга, понимания сути этого патологического процесса и юридического статуса пациента в состоянии смерти мозга.

Безусловно, разработка концепции «смерти мозга» во многом обусловила прогресс трансплантологии. Однако стоит акцентировать внимание на том, что потребность в пересадке донорских органов не является единственным побудительным мотивом к постановке такого диагноза. Появление пациентов со смертью мозга является результатом, как это ни странно, прогресса медицины, внедрения в практику современных технологий, с помощью которых удаётся отсрочить наступление летального исхода за счёт поддержания некоторых жизненно важных функций организма. При этом научиться замещать функции погибшего головного мозга человечество пока не в состоянии, вот почему при констатации у пациента смерти мозга он, согласно действующим нормативным документам, признаётся умершим. Безусловно, при определённых условиях этот умерший с бьющимся сердцем может стать потенциальным донором, вместе с тем, совершенно не обязательно такой диагноз ставить исключительно в интересах трансплантологии. Уместно привести слова признанного специалиста в данной области Т. Russell: «...необходимо отчетливо понимать, что предмет органного донорства и трансплантации, хотя и важный сам по себе, должен быть полностью отделен от вопроса смерти мозга и не должен влиять на дискуссию о том, что означает переход из состояния жизни в состояние смерти» [14].

Этиология и патогенез. Причины необратимого повреждения мозга условно можно разделить на первичные, т.е. непосредственно воздействующие на ткань мозга (черепно-мозговая травма, внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт), и вторичные, приводящие к аноксии мозга (асфиксии различного генеза, остановка сердечной деятельности). По данным E. F. Wijdicks (2008) [25], среди 228 пациентов со смертью мозга у 32% она была вызвана черепно-мозговой травмой, у 39% – гипертоническим или аневризматическим кровоизлиянием, у 11% – аноксией мозга, у 8% – ишемическим инсультом, у 10% – другими причинами (опухоль мозга, инфекция ЦНС, острая гидроцефалия, печеночная недостаточность и пр.).

Процесс умирания мозга при церебральной катастрофе любого генеза – это цепь довольно однотипных событий [9, 13, 20, 26]. Повышение внутричерепного давления или снижение

системного артериального давления приводит к ухудшению церебральной перфузии (ЦПД = $Ad_{ср} - ВЧД$), что сопровождается нарастанием ишемии и отёка головного мозга. Патологический каскад замыкается, кульминацией неконтролируемой внутричерепной гипертензии становится вклинение ствола головного мозга. Это сопровождается прогрессирующей цереброспинальной ишемией в ростральном-каудальном направлении (большой мозг → варолиев мост → продолговатый мозг → спинной мозг). Распространение ишемии на различные анатомические структуры имеет характерные клинические признаки. Ишемия *на уровне моста (pons)* сопровождается симпатической стимуляцией и вагальной активацией, что проявляется хорошо известной реакцией Кушинга с артериальной гипертензией, брадикардией и неритмичным дыханием. Физиологическая целесообразность реакции состоит в поддержании церебрального перфузионного давления. На стадии ишемии *продолговатого мозга (medulla oblongata)* разыгрывается так называемый «катехоламиновый шторм» (или «автономный»). Концентрация циркулирующих катехоламинов при этом возрастает в сотни раз, отмечают тахикардию (вагальный тонус деактивируется), артериальную гипертензию, вазоконстрикцию. Высокая концентрация циркулирующих катехоламинов оказывает колоссальное повреждающее воздействие на внутренние органы и, прежде всего, на миокард (транзиторная глобальная ишемия миокарда, некроз миоцитов, типичные изменения ЭКГ). «Автономный шторм», как правило, является первым признаком необратимого поражения головного мозга. Выраженность его зависит от скорости нарастания внутричерепной гипертензии. Чем острее ситуация (например, разрыв церебральной аневризмы), тем ярче клиника. Вследствие вазоконстрикции, несмотря на артериальную гипертензию, локальный кровоток существенно снижается. На пике вазоконстрикции давление в левых камерах сердца может превысить давление в системе лёгочной артерии, что может привести к временной остановке лёгочного кровотока, развитию интерстициального отёка, альвеолярным кровоизлияниям, что обычно обозначают нейрогенным отёком лёгких. Тахикардии, вентрикулярный эктопический ритм могут быть фатальными. Далее ишемия распространяется *в направлении спинного мозга (spinal cord)*, что приводит к деактивации адренергического отдела нервной системы, падению уровня катехоламинов, утрате сердечной стимуляции и автономного сосудистого тонуса, вазодилатации. Развивается стойкая артериальная гипотензия. Восстанавлива-

ется синусовый ритм. Развиваются реперфузионные расстройства.

В ряде случаев могут отмечать спинальные рефлексy и автоматизмы. В литературе описано много таких феноменов (от сухожильных рефлексов до сгибаний-разгибаний конечностей, туловища и более сложных движений в виде «присаживания» с приведенными конечностями – «симптом Лазаря»). Рефлекторные дуги этих феноменов замыкаются на уровне сегментов спинного мозга. Частота их, по данным литературы, составляет 30-75%, отмечаются они, как правило, в первые 24 ч [15, 17]. Они могут отсрочить констатацию смерти мозга и оказывают эмоциональное воздействие на персонал.

Клиника смерти мозга. Кроме неврологической картины, о которой пойдёт речь ниже, при смерти мозга наблюдают целый ряд типичных патофизиологических синдромов [9, 13, 20, 26]. По данным E. Wijdicks (2008), у 228 пациентов со смертью мозга, наблюдавшихся в Mayo Clinic с 1996 по 2007 г., у 100% отмечали артериальную гипотонию, у 61% – несахарное мочеизнурение, у 20% – гипернатриемию, у 22% – лёгочные повреждения [25].

Артериальная гипотония обусловлена, прежде всего, гиповолемией, нарушением функции сердца и вазодилатацией. Причинами гиповолемии могут служить кровотечения, дефекты и побочные эффекты лечебных мероприятий, а также целый ряд периферических проявлений гибели ствола головного мозга. Насосная функция сердца может страдать в результате фонового заболевания, непосредственного поражения сердца, повреждения катехоламинами и вследствие метаболических расстройств. На фоне спинального шока, истощения функции надпочечников и утраты вазомоторного контроля развивается вазодилатация.

Ишемия гипоталамуса и гипофиза сопровождается нарушением терморегуляции и эндокринопатией. Дисфункция задней доли гипофиза, проявляющаяся несахарным мочеизнурением, – хорошо установленный факт. Если полиурия не корригируется, развиваются выраженная гиповолемия и гипернатриемия. Следует подчеркнуть, что появление у пациента в глубокой коме артериальной гипотонии и полиурии почти всегда свидетельствует о вступлении в необратимую фазу смерти мозга.

По поводу эндокринопатии, связанной с передней долей гипофиза, единого мнения нет. Одинаково убедительны данные, свидетельствующие как о снижении концентрации тиреоидных гормонов и кортизола при смерти мозга,

так и об отсутствии клинических признаков эндокринопатии. С одной стороны, благодаря особенностям кровоснабжения передней доли гипофиза (нижняя гипофизарная артерия начинается от экстрадуральной части внутренней сонной артерии) передняя доля гипофиза может перфузироваться, резидуальная функция ее при этом сохраняется, с другой – у значительной части пациентов (60%) могут отмечать гипергликемию, обусловленную снижением тканевой чувствительности к инсулину на фоне введения катехоламинов. Утрата гипоталамической терморегуляции делает пациентов со смертью мозга пойкилотермными, у них часто развивается гипотермия, которая может быть причиной аритмий, депрессии миокарда, холодовой полиурии и гипокоагуляции.

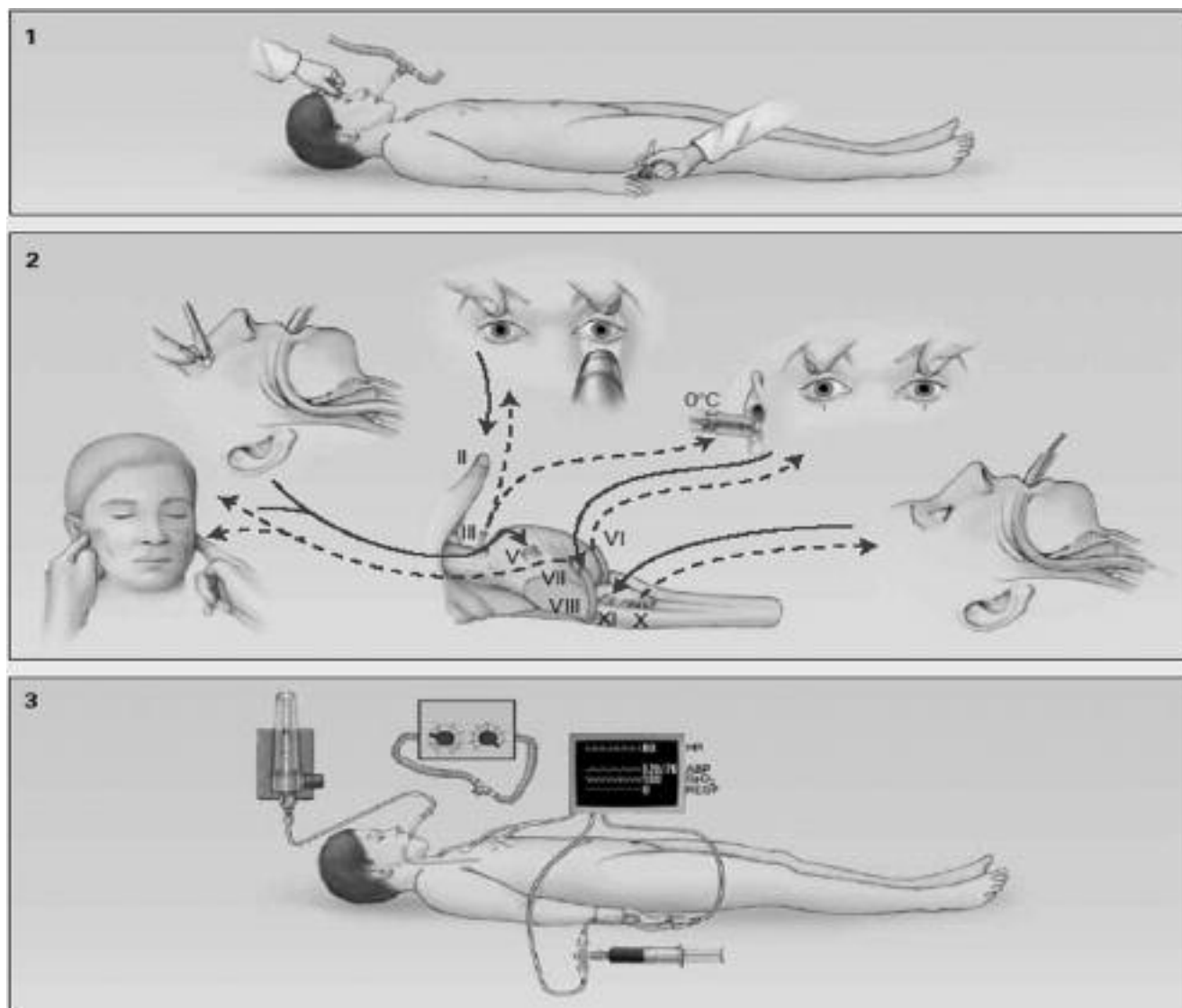
Во всем мире клиническое неврологическое обследование по сей день остаётся стандартом в определении смерти мозга [2, 5, 21]. Из инструментального оснащения необходимы лишь газовый анализатор для выполнения разъединительного теста и следящий монитор со стандартным набором опций.

Кардинальные признаки смерти мозга – отсутствие сознания (кома), стволовых рефлексов и спонтанного (апноэ) дыхания. Во всех современных национальных руководствах эти признаки являются главными, отличаются лишь технические детали их выявления.

Для установления смерти мозга должны соблюдаться следующие условия [5]. Диагноз и причина необратимого повреждения мозга должны быть известны. Исключаются лекарственные воздействия, затрудняющие диагностику (средства, угнетающие ЦНС и нервно-мышечную передачу), интоксикации и метаболические расстройства (электролитные, кислотно-основные, эндокринные). Должны быть исключены гипотермия (ректальная температура не менее 32°C), артериальная гипотония ($AD_{\text{сист.}}$ не менее 90 мм рт. ст.).

Диагностика и критерии. *Кома:* у пациента имеется полное и устойчивое отсутствие сознания – кома III ст., что соответствует 3 баллам по шкале комы Глазго. Имеется *атония* всех мышц (этот признак не учитывает вероятность спинальных автоматизмов. В руководствах многих стран мышечная атония не является обязательной, но исключаются патологические флексорные и экстензорные реакции). Проверяют *реакцию на болевые стимулы*, наносимые в зонах иннервации выше шейного отдела спинного мозга (супраорбитальные точки, у козелка). Она должна отсутствовать (рис. 1.1).

Рис. 1. Клиническая диагностика смерти мозга [22]



Оценивают *стволовые рефлексы* (рис. 1.2): реакция на яркий свет отсутствует, глазные яблоки неподвижны. Зрачки широкие (по отечественной инструкции – более 5 мм). По американским рекомендациям, зрачки могут быть умеренно расширенными (4 мм) или широкими (9 мм). При этом проверяют функцию II и III черепных нервов. Корнеальные рефлексы отсутствуют (V и VII нервы). Наносимые раздражения не должны травмировать роговицу. Окулоцефалические рефлексы (III, VI и VIII нервы) не вызываются (их проверяют при отсутствии подозрения на перелом шейного отдела позвоночника: врач удерживает открытыми веки, голова поворачивается на 90° в одну сторону на 3-4 с, затем в другую. Если при поворотах нет отведения глазных яблок в противоположную сторону – рефлекс отсутствует). Должны отсутствовать окуловестибулярные рефлексы (III, VI и VIII нервы). (Необходимо убе-

диться в проходимости наружных слуховых проходов и отсутствии перфорации барабанной перепонки; голова поднимается на 30° выше горизонтального уровня, через катетер медленно орошается наружный слуховой проход холодной водой (20%) 100 мл за 10 с. В норме через 20 с происходит отведение глазных яблок в сторону холодного раздражения, если нет – рефлекс отсутствует). В некоторых протоколах рекомендуются объём 50 мл, ледяная вода, 1 мин на появление реакции и подчеркивается необходимость интервала в 5 мин между пробами.

Отсутствуют глоточные (фарингеальные) и кашлевые (трахеальные) рефлексы (IX, X и XII нервы). Проверяют шпателем или смещением эндотрахеальной трубки и санацией трахеи катетером.

Если по результатам обследования вероятна смерть мозга, то проводят *разъединительный тест* (как заключительный этап, рис. 1.3). Сам по себе

тест опасен – нарастающий ацидоз и гипоксемия могут нередко сопровождаться аритмиями и артериальной гипотензией. Методика: устанавливают артериальный катетер (a. radialis или a. femoralis) для контроля газов крови. После предварительной оксигенации 100% кислородом в течение 10-15 мин в режиме нормовентиляции (PaO_2 не менее 200 мм рт. ст., PaCO_2 35-45 мм рт. ст.) эндотрахеальную трубку отсоединяют от дыхательного контура, при этом в неё подают через катетер (в американском протоколе рекомендуется установить его на уровне карины) увлажненный 100% O_2 с потоком 6 л/мин. Контролируют газы крови перед началом теста, сразу после разъединения и через 10 мин. При достижении напряжения CO_2 в артериальной крови 60 мм рт. ст. и отсутствии спонтанного дыхания тест считается положительным (т.е. он свидетельствует об отсутствии функции дыхательного центра и подтверждает диагноз смерти мозга). Если при проведении теста появляются дыхательные движения (спинальные автоматизмы могут их напоминать!), пробу прекращают и возобновляют ИВЛ. Контроль газов крови и немедленное возобновление ИВЛ проводят также при развитии осложнений (десатурация, аритмия, снижение АД меньше 90 мм рт. ст.).

После обследования пациент наблюдается: при первичном поражении головного мозга 6 ч, при вторичном – 24 ч и при подозрении на интоксикацию – 72 ч. Каждые 2 ч проводят неврологический осмотр. Разъединительный тест повторно не осуществляют.

Все другие методы диагностики являются дополнительными, вспомогательными [2, 21, 27]. К ним прибегают в сомнительных случаях. Из них в российской инструкции рекомендуются лишь два – церебральная панангиография и ЭЭГ. Другие методы (ТКДГ, вызванные потенциалы, сцинтиграфия) не упоминаются.

Подтверждающий тест (ЭЭГ) обязательно проводят лишь при невозможности выполнения окулоцефалической и окуловестибулярной проб (см. выше). Церебральная ангиография позволяет сократить время наблюдения.

ЭЭГ выполняют в строгом соответствии с техническими требованиями инструкции по констатации смерти мозга. Электрическое молчание коры мозга должно сохраняться в течение не менее 30 мин непрерывной записи. В течение 10 мин оценивают реактивность ЭЭГ при различной стимуляции. ЭЭГ – первый инструментальный метод, подтверждающий смерть мозга (обязательный пункт Гарвардских критериев), используется по-прежнему достаточно широко, но из-за чувствительности к артефактам, наводкам в последнее время многими критикуется.

Церебральная ангиография позволяет визуа-

лизировать отсутствие мозгового кровотока. Проводят двукратно с интервалом 30 мин, при этом исследуют все сосудистые бассейны (каротидные и вертебральные с обеих сторон). При смерти мозга контраст в полость черепа не поступает (феномен «стоп-контраста»). Метод не является идеальным из-за необходимости транспортировки пациента в ангиографическую операционную, инвазивности, токсического воздействия осмотически активного контраста на почки (потенциальный донорский орган).

Сцинтиграфия с Tc99m – высокоточный, безопасный прикроватный метод, показывающий прекращение мозгового кровотока в головном мозге. Метод включен в рекомендации во многих странах, но в России не используется из-за отсутствия оборудования. После внутривенного введения изотопа при смерти мозга отмечают так называемый феномен «пустого черепа» (отсутствие кровотока) и иногда «горячего носа» (сброс крови в систему наружной сонной артерии с гиперемией лицевой части).

Метод вызванных потенциалов, который рекомендован как дополнительный за рубежом, для диагностики смерти мозга в России также практически не используют. При регистрации мультимодальных вызванных потенциалов (соматосенсорные, акустические стволовые, зрительные) при смерти мозга не регистрируются волны, которые генерируются стволом и вышележащими отделами головного мозга.

Транскраниальная доплерография сосудов головного мозга хотя и не упоминается в отечественной инструкции, но используется для подтверждения смерти мозга достаточно широко [2, 21]. Чувствительность метода составляет 91-99%, а специфичность – 100%. При смерти мозга инсоляция обеих средних мозговых и вертебральных артерий выявляет систолические пики без диастолического компонента и ревербирующий кровоток. Портативность аппаратуры, безопасность, высокая точность метода делают его почти идеальным, но очевидны и ограничения метода (опыт специалиста, трудоёмкость исследования, невозможность использования у пациентов после краниотомии, вентрикулярного дренирования).

В литературе упоминаются и другие методы, используемые для подтверждения смерти мозга, – МРТ-ангиография, КТ-ангиография, но их преимущества спорны [27]. Ограниченное значение имеет и атропиновый тест. Для смерти мозга характерна низкая вариабельность пульса, и при введении атропина не происходит учащения ЧСС (< 3%), что свидетельствует о гибели моторных ядер вагуса в продолговатом мозге.

Патоморфологические изменения при смерти мозга. В 70-х годах для описания посмертных

изменений при смерти мозга международное признание получил термин «респираторный мозг» («respirator brain») [2, 24]. У пациентов со смертью мозга, которые находились на ИВЛ не менее 12 ч, при аутопсии выявляли некротические изменения различной степени во всех отделах мозга, в первом и втором шейных сегментах с наличием зоны демаркации в спинном мозге, гипофизе, признаками отёка мозга и остановки кровотока в церебральных сосудах. Чем длительнее была ИВЛ (т.е. смерть мозга), тем выраженнее были изменения – распад некоторых участков мозга (ствол мозга, мозжечок) с полной утратой структурной целостности, фрагментацией и истечением при извлечении мозга из полости черепа.

Интересные данные были получены Е. F. Wijdicks и соавт. [24] в недавнем исследовании, основанном на аутопсии 41 пациента со смертью мозга. В современную эру трансплантации время от констатации смерти мозга до забора органов сократилось – у трети доноров этот период длился менее 12 ч. Ни в одном случае вскрытия не был выявлен характерный «респираторный мозг», но нейрональные потери являлись распространенными. Так, умеренные и выраженные ишемические изменения в долях полушарий головного мозга и базальных ганглиях отмечали в 53-68% случаев, в таламусе – в 34%, в среднем мозге – в 37%, в мосте – в 41%, продолговатом мозге – в 40%, в мозжечке – в 52% и в гипофизе – в 45%. Авторы подчеркнули, что специфических патоморфологических изменений при смерти мозга нет, поэтому диагноз должен основываться на клинических данных.

Трудности в диагностике смерти мозга. Как отмечалось выше, спинальные рефлексы и автоматизмы могут затруднить диагностику, имитируя двигательную реакцию на болевые раздражения. По мнению ведущего эксперта в этой области Е. F. Wijdicks, они встречаются гораздо реже, чем сообщается в литературе, наблюдаются в начальной фазе смерти мозга, редко персистируют [23].

Ряд неврологических заболеваний и синдромов по клиническим проявлениям могут быть схожими со смертью мозга [9, 21].

«Синдром запертого человека» («locked-in syndrome»), обусловленный изолированным поражением вентральных отделов моста в результате сосудистой катастрофы, опухоли, инфекции. Повреждение кортикоспинальных, кортикобульбарных трактов приводит к выраженному моторному дефициту, но сознание, вертикальные движения глаз, век и ЭЭГ при этом сохранены. Возможны варианты синдрома.

«Синдром человека с продолговатым мозгом» («medulla man») описан Е. F. M. Wijdicks (2001) у пациента с травматической комой, у которого стволые рефлексы, за исключением кашлевого,

отсутствовали и апноэтический тест был отрицательным. Поражение продолговатого мозга является финалом аксиальной дислокации, но, вероятно, в ряде менее тяжелых случаев оно сопровождается частичной дисфункцией этих отделов ствола головного мозга.

Синдром Гийена – Барре. При молниеносном развитии заболевания возможны кома и утрата стволых рефлексов, но офтальмоплегия развивается редко и ЭЭГ, хотя и изменена, но сохраняется. Важен анамнез заболевания. Потенциально обратимое состояние.

Демиелинизирующие заболевания. R. A. Ringel (1988) описал случай обратимой комы с утратой стволых рефлексов у больного с рассеянным склерозом после эпизода гипоксии. Демиелинизирующий процесс, вероятно, делал стволые структуры ЦНС более чувствительными к гипоксии. Через две недели пациент вернулся к исходному состоянию.

Стволовой энцефалит с поражением черепных нервов, комой и нарушениями дыхания – редкое, но также обратимое заболевание.

Гипотермия. Как известно, фотореакции исчезают при центральной температуре 32-28°C. При более низкой температуре выпадают и другие стволые рефлексы, однако эти выпадения обратимы [21].

Метаболические нарушения. Гипо- и гипернатриемия, гипо- и гипергликемия, кетоацидоз, острый гипотиреоз, пангипопитуитаризм, острая надпочечниковая недостаточность могут быть причиной глубокой комы и должны быть исключены.

Инттоксикации также должны быть исключены токсикологическим исследованием или 72-часовым наблюдением. Более сложная проблема – остаточное воздействие фармакологических препаратов, которые использовали для лечения пациента (барбитураты, бензодиазепины, наркотические анальгетики), и врач должен учитывать это. В российской инструкции не оговариваются варианты действия при обнаружении следовых концентраций препарата в крови, что подразумевает повторные исследования [2]. В западных протоколах рекомендуется ожидать в течение четырёхкратного периода полувыведения препарата, определение которого технически невозможно.

Важно помнить, что для исключения диагностических сложностей необходимо тщательно соблюдать протокол (отечественный!), а при необходимости и сомнениях – выполнять подтверждающие тесты.

Критика концепции смерти мозга. Концепцию «смерти мозга», несмотря на всеобщее признание, по-прежнему горячо обсуждают [11, 28]. Критикуют положение о «смерти **всего** мозга», и некоторые аргументы выглядят достаточно убедитель-

но. Иногда при смерти мозга интракраниальные функции частично сохраняются, например функция переднего гипофиза, водно-электролитный и температурный контроль. Может сохраняться и некоторый уровень биологической интеграции, достаточный для продолжительного существования всего организма. Высказывают сомнения в спинальном происхождении движений при смерти мозга. Критики указывают на невозможность проверить функцию больших полушарий головного мозга при поражении проводящих путей на уровне ствола головного мозга и доказать отсутствие сознания, говорят об отсутствии абсолютно достоверных подтверждающих тестов и т.д. Предлагается пересмотр концепции с учетом накопившихся данных [11] или возврат к старому обозначению состояния как «необратимая апноэтическая кома» [28]. Большинство критиков, тем не менее, признают, что при настоящем уровне развития медицины утрата функций головного мозга, наблюдаемая при состоянии, соответствующем «смерти мозга», необратима, и гибель пациента при этом неизбежна.

Правовые аспекты диагностики смерти мозга.

Смерть мозга – полное и необратимое прекращение всех его функций (включая ствольные), регистрируемое при работающем сердце и искусственной вентиляции лёгких. Смерть мозга эквивалентна смерти человека. Установление диагноза «смерть мозга» является самостоятельной диагностической процедурой.

Порядок установления диагноза смерти мозга подробно изложен в «Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга», введенной в действие Приказом Минздрава России № 460 от 20.12.01 [5]. Как гласит п. 6.1 данной инструкции, за установление диагноза смерти мозга предусмотрена коллегиальная ответственность. Назначение состава комиссии по установлению смерти мозга проводит заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, где находится больной, а во время его отсутствия – ответ-

ственный дежурный врач отделения. В комиссию должны входить анестезиолог-реаниматолог с опытом работы в отделении реанимации и интенсивной терапии (анестезиологии-реанимации) не менее 5 лет и невролог со стажем работы по специальности не менее 5 лет. При необходимости в неё включают и специалистов по дополнительным методам исследований с опытом работы по специальности не менее 5 лет, в том числе и приглашённых из других учреждений на консультативной основе.

Основным документом является «Протокол установления смерти мозга». Утверждает его заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии (анестезиологии-реанимации), где находится больной, а во время его отсутствия – ответственный дежурный врач отделения. В протоколе должны быть указаны данные всех исследований, фамилии, имена и отчества врачей – членов комиссии, их подписи, дата, час регистрации смерти мозга и, следовательно, смерти человека. Данные клинического наблюдения, лабораторных и дополнительных инструментальных исследований, вносимые в протокол, также тщательно документируются в истории болезни. После установления смерти мозга и оформления протокола, согласно требованиям Приказа Минздрава России № 460 от 20.12.01, проведение интенсивной терапии, включая ИВЛ, может быть прекращено.

Заключение. Диагноз «смерти мозга» ставят на основании довольно чётких критериев после выполнения соответствующих диагностических исследований в установленном законом порядке. Его можно рутинно ставить во всех стационарах, где есть пациенты с заболеваниями и травмами центральной нервной системы, при условии наличия опытных специалистов и соответствующей материально-технической базы. В то же время важно помнить об ответственности при постановке данного диагноза и недопустимости его формулирования при коматозных состояниях без стопроцентной уверенности в необратимости и обширности поражения мозга.

Литература

1. Анестезия и интенсивная терапия травмы центральной нервной системы. Под ред. Корячкина В.А. – СПб, 2002.
2. Диагностика смерти мозга. Учебное пособие. Под ред. И.Д. Стулина. – М., 2009.
3. Неговский В.А. Основы реаниматологии. – Ташкент: Медицина, 1975.
4. Неговский В.А. Очерки по реаниматологии // АМН СССР. М.: Медицина, 1986.
5. Об утверждении инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга. Приказ № 460 от 20.12.2001 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации.
6. Органное донорство. Методические рекомендации. – СПб, 2004.
7. Попова Л.М. Нейрореаниматология. – М.: Медицина, 1983.
8. Уолкер А.Э. Смерть мозга / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1988.
9. Elliot J.M. Brain death // Trauma. – 2003. – Vol. 5. – P. 23-42.
10. History of Transplantation: Thirty-Five Recollections. Ed. Terasaki P.I. – USA. – 1991. – P. 337-348.
11. Karakatsanis K.G. "Brain death": should it be reconsidered? // Spinal Cord. – 2008. – Vol. 46. – P. 396-401.
12. Mohandas A., Chou S.N. Brain death – a clinical and pathological study // J. Neurosurg. – 1971. – Vol. 35. – P. 211-218.

13. Pratschke J., Neuhaus P., Tullius S.G. What can be learned from brain-death models? // *Transplant International*. – 2005. – Vol. 18. – P. 15-21.
14. Russell T. Brain death // *Intensive Care Med*. – 2004. – Vol. 30. – P. 1697-1698.
15. Saposnik G., Bueri J.A. et al. Spontaneous and reflex movements in brain death // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. – P. 221-223.
16. Settergren G. Brain death: an important paradigm shift in the 20th century. *Acta Anesthesiol Scand*. – 2003. – Vol. 47. – P. 1053-1058.
17. Spittler J.F., Wortmann D. et al. Phenomenological diversity of spinal reflexes in brain death // *Eur. J. Neurol*. – 2000. – Vol. 7. – P. 315-321.
18. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement) // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 1012-1014.
19. Trubuhovich R.V. In the beginning. The 1952-1953 Danish epidemic of poliomyelitis and Bjørn Ibsen // *Critical Care and Resuscitation*. – 2003. – Vol. 5. – P. 227-230.
20. Ullah S., Zabala L. et al. Cardiac organ donor management // *Perfusion*. – 2006. – Vol. 21. – P. 93-98.
21. Wijdicks E.F. 10 questions about the clinical determination of brain death. *The Neurologist*. – 2007. – Vol. 13. – P. 380-381.
22. Wijdicks E.F. The diagnosis of the brain death // *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol. 344. – P. 1215-1221.
23. Wijdicks E.F. The neurologist and Harvard criteria for brain death // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – P. 970-976.
24. Wijdicks E.F., Pfeifer E.A. et al. Neuropathology of brain death in the modern transplant era // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70. – P. 1234-1237.
25. Wijdicks E.F., Rabinstein A.A. et al. Pronouncing brain death // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71. – P. 1240-1244.
26. Wood K.E., Becker B.N. et al. Care of the potential organ donor // *N. Engl. J. Med*. – 2004. – Vol. 351. – P. 2730-2739.
27. Young G.B., Shemie S.D. et al. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death // *Can. J. Anesth*. – 2006. – Vol. 53. – P. 620-627.
28. Zamperetti N., Bellomo R. et al. Irreversible apnoeic coma 35 years later // *Intensive Care Med*. – 2004. – Vol. 30. – P. 1715-1722.

SAPS 3 В ПРОГНОЗЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ – РАЗВИТИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

И. Б. Заболотских, Т. С. Мусаева, С. В. Григорьев

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС КГМУ, Краснодар

Представлены результаты проспективного мультицентрового мультинационального когортного исследования, проведённого с целью оценки риска и исходов у пациентов в критическом состоянии для создания новой улучшенной модели (SAPS-3).

Место проведения: 309 отделений реанимации и интенсивной терапии различных стран Америки, Европы и Азии, в которые поступил 22 791 пациент в период с 14 октября по 15 декабря 2002 г.

Методы исследования: сбор данных при поступлении в ОРИТ, 1, 2, 3-й и последний день пребывания в ОРИТ. Данные включали социально-демографические, хронические заболевания, диагностическую информацию, физиологические показатели при поступлении в ОРИТ, тяжесть органной дисфункции, длительность пребывания в ОРИТ и больнице, состояние витальных функций при выписке из ОРИТ и больницы.

Основные результаты. Выделено 20 переменных для использования в окончательной модели, которые показали хорошую разрешающую способность (aROC 0,848) при удовлетворительной калибровке ($p = 0,16$ по критерию хи-квадрат, статистика Хосмера – Лемешова), создана система оценки состояния пациента с кодовым наименованием «SAPS-3», показана эффективность международной интеграции анестезиологов-реаниматологов, которая позволила собрать большой объём информации о больных в критическом состоянии.

Ключевые слова: SAPS-3, оценка риска, ОРИТ, тяжесть заболевания.

За последние десятилетия были разработаны и внедрены в клинику разные системы оценки тяжести состояния пациента – APACHE-III [12], SAPS-2 [14], MPM-II [17]. Основным недостатком балльных систем является то, что они учитывают летальность при поступлении больных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), т.е. показывают приемлемую точность у больных с кратковременным пребыванием в отделении, но не прогнозируют летальность, связанную с присоединением

внутрибольничной инфекции и других осложнений при длительном пребывании в ОРИТ [25].

Несмотря на использование сложных статистических техник, в большинстве исследований относительно прогностических шкал (APACHE-II; APACHE-III и SAPS-II) наблюдали недостаток калибровки (табл. 1), т.е. недооценку летального исхода у пациентов с низким риском, и наоборот, переоценку у пациентов с высоким риском [4, 6, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 28, 30].

Таблица 1

Калибровка и разрешающая способность прогностических шкал на обширной шотландской базе данных (22 ОРИТ и 13 291 пациент) [18]

Шкала	Число пациентов	Разрешающая способность (aROC)	Калибровка (GOF – H-L stat) ¹
APACHE-III	10 326	0,845	365,66
APACHE-II	9 848	0,805	67,41
SAPS-II	10 334	0,843	142,03
MPM	10 393	0,785	451,85

*Примечание:*¹ – $p < 0,001$ по критерию хи-квадрат.

Калибровкой и разрешающей способностью определяется точность модели. С помощью калибровки [критерий согласия – goodness of fit, GOF; С-и Н-статистика по Хосмеру – Лемешову (H-L stat)] проверяют возможность модели прогнозировать летальный исход выше существующих реально значений [10, 16]. Чаще всего используют критерий хи-квадрат Пирсона, который предназначен для

проверки гипотезы о независимости двух групп по признаку или признакам, поэтому достоверность ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат будет свидетельствовать о том, что группы различны между собой. Наоборот, недостоверный хи-квадрат ($p > 0,05$) показывает, что две группы (прогнозируемая и наблюдаемая летальность) сопоставимы между собой. Следовательно, если наблюдаемые и ожи-

даемые результаты очень близки на каждом уровне диапазона модели, сумма хи-квадратов будет низкой, указывая на хорошую калибровку, и, соответственно, значение p будет максимальным для теста. Чем выше значение калибровки (показывает вероятность того, что данные модели и тестируемые данные не различаются), тем лучше модель соответствует реальным данным (в идеале равняется 1). Таким образом, как следует из табл. 1, все шкалы имели плохую калибровку, так как достоверность ($p < 0,001$) по критерию хи-квадрат свидетельствовала о том, что группы различны между собой независимо от суммы хи-квадратов (наименьшие значения – для АРАСНЕ-II).

Разрешающую способность часто тестируют с использованием площади под рабочей характеристикой кривой (AUROC (aROC) – Area Under Receiver Operator Curve), которая показывает, насколько хорошо модель дифференцирует выживших и умерших пациентов [9]. Следует отметить, что для моделей, прогнозирующих летальный исход, большинство статистов сходятся во мнении, что для надежной разрешающей способности aROC должна быть выше 0,9. При значениях aROC в пределах от 0,8 до 0,9 модель можно рассматривать только как дополнительную клиническую информацию. Любая же модель с aROC меньше 0,8 имеет малую разрешающую способность и не может быть использована в оценке прогноза летального исхода у каждого конкретного больного.

Калибровка и разрешающая способность взаимодополняемы, так что модель с aROC 0,9 и достоверностью ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат не может быть признана хорошей.

Группой исследователей была предпринята попытка улучшить прогностический результат балльных систем путем рекалибровки. На первом уровне потребовалось вычисление нового уравнения для прогноза больничной летальности (без изменения вклада слагаемых переменных), на втором уровне – переоценка вклада каждой переменной в модель. Однако рекалибровка смогла повысить прогностическую значимость только в некоторых случаях [19, 23], но в целом она не решила большинства проблем, свойственных данным моделям.

Эти проблемы могут быть связаны с пользователем, пациентом или моделью. Зависимые от пользователя проблемы включают различия в определении и применении критериев [8, 27]. Зависимые от пациента проблемы обычно включают отклонения первоначальных характеристик популяции спустя какое-то время [29]: распределение возраста и заболевания, разработка новых технологий лечения, что влияет на прогноз. Проблемы, связанные с моделью, имеют много разнообразных причин, таких как отсутствие важных прогностических переменных (диагностическая информация) [11] или наличие,

локализация и этиология инфекции [3, 5, 7].

Так как рекалибровка не дала существенных результатов, единственной альтернативой стала разработка новой модели, которая бы взяла в расчёт результаты прошлых исследований (это означает введение пропущенных переменных, которые будут влиять на исход) и минимизировала проблемы с применением модели, с уменьшением возможности дополнительных помех.

Изложенное выше в конечном итоге привело к тому, что в 2000 г. группой европейских ученых было инициировано обширное международное некоммерческое мультицентровое исследование. Его необходимо было провести по нескольким причинам. Во-первых, базы данных предшествующих исследований ограничивались набором пациентов в начале 90-ых годов прошлого века. Во-вторых, база данных включала пациентов только из Европы и Северной Америки, что снижало ее воспроизводимость у пациентов за пределами их регионов. Еще один немаловажный факт – это развитие компьютерных технологий, что позволило бы создать принципиально новую прогностическую модель с минимальными отклонениями в определении и применении критериев.

Цель исследования – оценить риски и исходы на гетерогенной выборке пациентов в критическом состоянии для создания новой улучшенной модели с целью повышения прогностической значимости.

Материалы и методы. В первой фазе исследования (конец 2002 г.) проспективно собирали данные о факторах риска (более 100 показателей) и исходах у пациентов в критическом состоянии. Сбор информации осуществляли при поступлении, на 1, 2, 3-й и последний день пребывания в ОРИТ. Данные регистрировали на следующих этапах (помимо пола и возраста):

1) *при поступлении* (за час до или после поступления в ОРИТ):

- о состоянии пациента перед поступлением в ОРИТ (хронические заболевания и диагноз);
- о состоянии пациента при поступлении в ОРИТ (причина поступления, наличие инфекции, хирургический статус);
- о физиологических отклонениях при поступлении в ОРИТ.

2) *в последующие дни пребывания в ОРИТ:*

- тяжесть состояния, измеренная по SAPS-2;
- тяжесть органной дисфункции, измеренная по SOFA;
- продолжительность пребывания в ОРИТ и в больнице;

3) *при выписке:*

- о состоянии витальных функций при выписке из ОРИТ и из больницы.

Установленный срок ограничения пребывания в больнице с момента поступления в ОРИТ – 90 дней. Если пациент продолжал лечение по его истечении,

то данный факт дополнительно отмечался как «продолжает лечение».

Для описания диагноза использовали трёх-уровневую систему:

– для пациентов нехирургического профиля (острое или обострение хронического заболевания, ставшее причиной поступления в ОРИТ; либо инфекция, которая также указывалась);

– для пациентов хирургического профиля (хирургический статус, анатомическая область хирургического вмешательства) (заполнялось для

всех пациентов, кому выполняли хирургическое вмешательство перед поступлением в ОРИТ);

– выбор конкретной причины поступления в ОРИТ (допускалась регистрация нескольких причин).

Набор более ста различных показателей состояния пациента во время его нахождения в ОРИТ, а также требования к точности оценки каждого показателя были строго оговорены, что обусловило достаточно большую выборку собранных данных на этапе анализа (рис. 1).

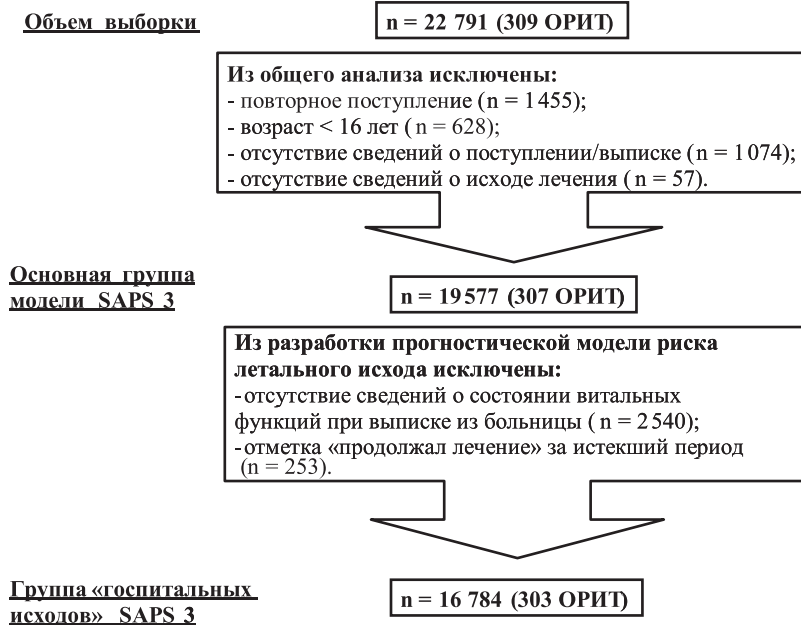


Рис. 1. Этапы обработки материала

Во второй фазе исследования проводили анализ полученной базы данных, упрощение модели и выбор переменных для включения в модель.

В третьей фазе планировали формирование математической модели шкалы оценки тяжести состояния пациентов и прогноза летальных исходов.

Статистический анализ. Отношение «наблюдаемой к ожидаемой» (О/Е) летальности вычисляли делением наблюдаемой летальности в группах к ожидаемой летальности в группах (по SAPS-2). Для оценки калибровки использовали статистический анализ по Хосмеру – Лемешову [16], а для разрешающей способности – площадь под рабочей характеристикой кривой (aROC). Для упрощения модели применяли методы логистической регрессии. Окончательная оценка коэффициентов регрессии была определена многоуровневой логистической регрессией. Значения представлены в виде медианы.

Характеристика ОРИТ

Обследовали 22 791 пациента, проходившего лечение в 309 ОРИТ из различных географических регионов: Азия, Центральная, Южная и Северная Америка, Центральная, Западная и Восточная Европа, северо-европейские, южно-европейские

страны. Это явилось одной из отличительных особенностей разработки SAPS-3. Другие модели (APACHE-II, SAPS-2, MPM-II, APACHE-III) создавали на основе базы данных только больших ОРИТ в Европе и Северной Америке, чтобы минимизировать гетерогенность образцов. Первоначально исследователи SAPS-3 также хотели ограничиться европейскими странами, так как это обеспечило бы более гомогенную группу пациентов, но, к их удивлению, 39% ОРИТ, зарегистрировавшихся в исследовании, располагались вне пределов Европы. Организаторы SAPS-3 посчитали, что такой интерес не должен игнорироваться.

Из Российской Федерации в проекте участвовал только отдел реанимации и интенсивной терапии Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии (клиническая база кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС КГМУ). Координатором выполнения проекта от Российской Федерации стал заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС КГМУ профессор И. Б. Заболотских.

70% из участвующих ОРИТ характеризовали

себя как смешанные, приблизительно половина (46%) как университетские клиники.

Характеристика пациентов

Основная группа включала 19 577 пациентов, поступивших в ОРИТ за исследуемый период. *Каналами поступления* в ОРИТ являлись преимущественно: операционная (38,5%), отделение оказания неотложной помощи (27,7%), палаты (17,4%). 2/3 поступлений были классифицированы как внеплановые.

Средний возраст пациентов составил $60,0 \pm 17,7$ года, из них 39,2% составляли женщины.

Сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 65% пациентов, в основном в виде артериальной гипертензии (36,5%), хронической обструктивной болезни лёгких (12%), хронической сердечной недостаточности (9%).

Наиболее частыми причинами поступления в ОРИТ служили: сердечно-сосудистая патология (32,1%), базовое наблюдение и интенсивная терапия (32,0%), патология дыхания (22,5%), дисфункция центральной нервной системы (12,8%).

Общемедицинский профиль пациентов включал широкий спектр диагнозов с превалированием инфаркта миокарда (6,33%), ОНМК (6,29%), хронических обструктивных заболеваний лёгких (4,7%).

У пациентов хирургического профиля самыми распространёнными оперативными вмешательствами до поступления в ОРИТ были операции в абдоминальной хирургии, преимущественно на нижнем этаже брюшной полости (13%), на сердце (8,5%), на сосудах (5,2%).

По усредненным данным, летальность в ОРИТ в основной группе SAPS 3 составила 15,2%, внутрибольничная летальность – в среднем 28,0%

(17,0-42,0%) в группе «госпитальных исходов».

Результаты

Прогностическая значимость SAPS-2. Прогностическая значимость модели SAPS-II (используя данные первых 24 ч) была протестирована на группе «госпитальных исходов» SAPS-3 ($n = 16\,784$). Разрешающая способность SAPS-2 была хорошей с $aROC\ 0,83\ (0,824-0,838)$. Однако SAPS-2, как было показано ранее, недооценивает больничную летальность: отношение «наблюдаемой к ожидаемой» (О/Е) летальности составило $1,08\ (1,06-1,10)$. Причём отношение О/Е значительно отличалось между регионами: от $0,86\ (0,81-0,91)$ для Центральной и Западной Европы до $1,32\ (1,25-1,38)$ для Центральной и Южной Америки. Четыре из семи выделенных регионов продемонстрировали сильное отклонение от 1.

Калибровка SAPS-2, оцененная статистическим анализом по Хосмеру – Лемешову, была плохой для всей группы пациентов (GOF Н-тест – 227,21; GOF С-тест – 184,70; для обоих $p < 0,0001$). Этот недостаток калибровки представлен для всех тестируемых подгрупп, кроме Северной Америки. Данные результаты соответствуют заключениям ранних исследований: приемлемая разрешающая способность и недостаток калибровки, возможные причины которого были указаны выше.

Формирование математической модели шкалы оценки тяжести состояния пациентов. На основании вышеизложенных методов для SAPS-3, продемонстрировавшей хорошую разрешающую способность ($aROC\ 0,848$), при поступлении было определено 20 переменных, выделенных в 3 раздела (табл. 2, 3, 4).

Таблица 2

Калькулятор оценки SAPS-3 (раздел 1)

Показатель	Диапазон значений показателя	Количество баллов
Возраст (в годах)	< 40	0
	$\geq 40 < 60$	5
	$\geq 60 < 70$	9
	$\geq 70 < 75$	13
	$\geq 75 < 80$	15
	≥ 80	18
Сопутствующие заболевания	Лечение злокачественных новообразований*	3
	ХСН (NYHA IV)	6
	Рак крови #	6
	Цирроз	8
	СПИД #	8
	Рак с метастазированием	11
Длительность пребывания в больнице перед поступлением в ОРИТ	< 14	0
	$\geq 14 < 28$	6
	≥ 28	7
Канал поступления в ОРИТ	Палата оказания неотложной помощи	5
	Другие ОРИТ	7
	Другое &	8
Терапевтические вмешательства перед поступлением в ОРИТ	Вазоактивные препараты	3

Примечания: * – лечение злокачественных новообразований: химиотерапия, иммуносупрессивная терапия, лучевая терапия, гормональное лечение; # – если у пациента имеются оба заболевания, то баллы удваиваются; & – «другое» подразумевает поступление из палаты и другим каналам, кроме палаты оказания неотложной помощи и других ОРИТ.

Таблица 3

Калькулятор оценки SAPS-3 (раздел 2)

Показатель	Диапазон значений показателя	Количество баллов
Поступление в ОРИТ (плановое или внеплановое)	Внеплановое	3
Причины поступления в ОРИТ	См. подробности в табл. 4	
Хирургический статус при поступлении в ОРИТ	Плановая операция	0
	Неоперированные	5
	Экстренная операция	6
Анатомическая область операции	См. подробности в табл. 4	
Острые инфекции при поступлении в ОРИТ	Нозокомиальные (внутрибольничные)	4
	Респираторные (инфекции нижних дыхательных путей – пневмония, абсцесс лёгкого)	5

Таблица 4

Калькулятор оценки SAPS-3 (раздел 3)

Показатель	Диапазон значений показателя	Количество баллов
Оценка наименьшего значения по ШКГ	3-4	15
	5	10
	6	7
	7-12	2
	≥ 13	0
Общий билирубин (наивысшее значение), мг/дл	< 2	0
	≥ 2 < 6	4
	≥ 6	5
Общий билирубин (наивысшее значение), мкмоль/л	< 34,2	0
	≥ 34,2	4
	≥ 102,6	5
Температура тела (наивысшая), °C	< 35	7
	≥ 35	0
Креатинин (наивысший), мг/дл	< 1,2	0
	≥ 1,2 < 2	2
	≥ 2 < 3,5	7
	≥ 3,5	8
Креатинин (наивысший), мкмоль/л	< 106,1	0
	≥ 106,1 < 176,8	2
	≥ 176,8 < 309,4	7
	≥ 309,4	8
ЧСС (наивысшее значение), уд/мин	< 120	0
	≥ 120 < 160	5
	≥ 160	7
Лейкоциты (наивысшее значение), г/л	< 15	0
	≥ 15	2
pH (наименьший)	≤ 7,25	3
	> 7,25	0
Тромбоциты (наименьшее значение), 10 ⁹ /л	< 20	13
	≥ 20 < 50	8
	≥ 50 < 100	5
	≥ 100	0
Систолическое АД (наименьшее), мм рт. ст.	< 40	11
	≥ 40 < 70	8
	≥ 70 < 120	3
	≥ 120	0
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ < 100 и ИВЛ	11
	PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 100 и ИВЛ	7
	PaO ₂ /FiO ₂ < 60 без ИВЛ	5
	PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 60 без ИВЛ	0

В разделе 1 – пять переменных: возраст, сопутствующие заболевания, использование вазоактивных препаратов перед поступлением в ОРИТ, канал поступления в ОРИТ, длительность пребывания в больнице перед поступлением в ОРИТ. В разделе 2 также пять переменных: причины поступления в ОРИТ, плановое/внеплановое поступление в ОРИТ, хирургический статус при поступлении в ОРИТ, анатомическая область хирургического вмешательства, наличие инфекции при поступлении в ОРИТ и место возникновения. В разделе 3 было десять переменных для оценки: наименьшее значение по шкале ком Глазго, наивысшие значения ЧСС, наименьшее значение систолического АД, наивысшие значения билирубина, наивысшая зарегистрированная температура тела, наивысшие значения креатинина, наивысший уровень лейкоцитов, наименьшее количество тромбоцитов, наименьший показатель pH, респираторная поддержка и оксигенация.

Для сравнения шкала оценки прогноза и риска летального исхода SAPS-2 (Simplified Acute Physiology Score) [14] включает 12 физиологических параметров, возраст, тип поступления и 3 параметра, оценивающие хронические заболевания (наличие СПИД, метастатического рака и онкогематологии). Отличием SAPS-3 от предыдущей шкалы SAPS-2 является включение в оценку длительности пребывания в больнице перед поступлением в ОРИТ, применения вазоактивных препаратов, хирургического статуса при поступлении в ОРИТ, анатомической

области хирургического вмешательства, наличия инфекции при поступлении в ОРИТ и места возникновения. Вследствие меньшей значимости для прогноза исхода были исключены такие показатели, как суточный диурез, мочевины сыворотки, калий сыворотки, натрий и бикарбонат сыворотки крови, но добавлены уровень креатинина, показатель pH и количество тромбоцитов.

Шкала SAPS-3 при поступлении теоретически может варьировать от 0 до 217 баллов. В данном исследовании зарегистрировано минимальное значение – 5 баллов, а максимальное значение – 124 балла, с медианой $49,9 \pm 16,6$.

На сайте проекта www.saps3.org доступны калькуляторы тяжести состояния пациента и прогноза летальности: шкала SAPS-3 при поступлении, прогноз SAPS-3 28-дневной летальности (дополнительно учитывается индекс массы тела), прогноз летальности при инфекционных процессах PIRO (расширен блок оценки инфекционного процесса, его возбудитель и реакция организма на воспалительный процесс в виде недостаточности органов и систем).

Взаимоотношения между баллами SAPS-3 при поступлении и относительной вероятностью летального исхода отражены на рис. 2. Как видно, линейную зависимость эти отношения принимают на участке от 35 до 90 баллов (у большинства пациентов в исследовании SAPS-3 медиана составляла $49,9 \pm 16,6$), что препятствовало недооценке либо переоценке рисков летального исхода.

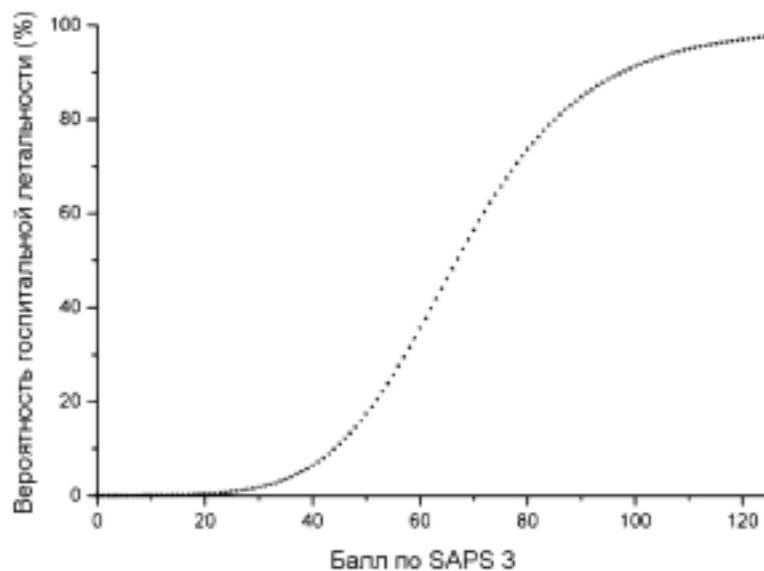


Рис. 2. Отношение значений SAPS 3 при поступлении и относительной вероятности летального исхода

Несоответствий между наблюдаемыми и ожидаемыми результатами не обнаружено (рис. 3).

Следует также отметить, что калибровка и разрешающая способность различались между различными географическими регионами: наилуч-

ший результат в прогнозе летального исхода был получен у пациентов североευропейских стран (отношение О/Е составило 0,96 (0,83-1,09), а наихудший результат (недооценка летальности) – у пациентов Центральной и Южной Америки (отношение О/Е 1,3 (1,23-1,37).

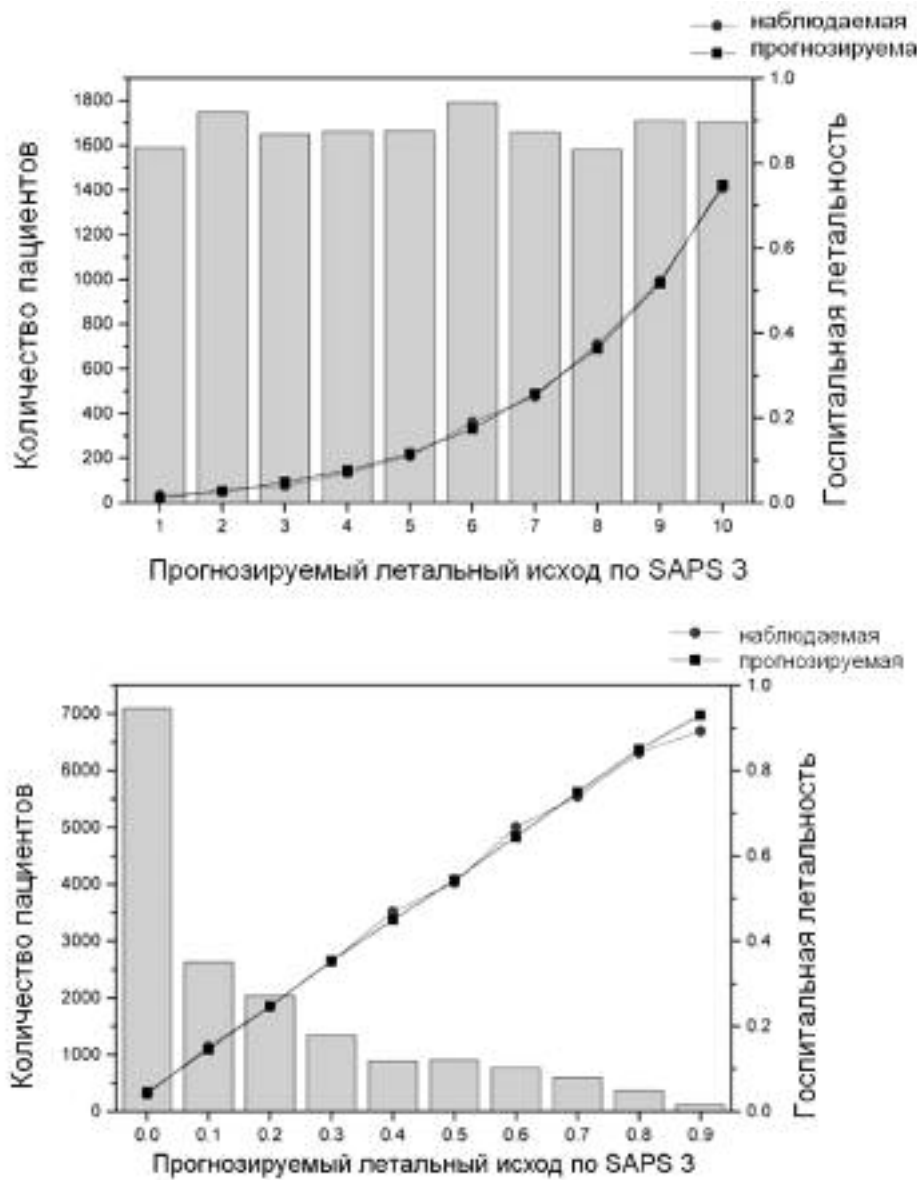


Рис. 3. Отношение наблюдаемых и ожидаемых исходов, оцененное статистическим анализом по Хосмеру-Лемешову (GOF C-тест (верхний рисунок) – 14,29; $p = 0,16$ и GOF H-тест (нижний рисунок) – 10,56, $p = 0,39$)

Заключение

В настоящее время подходит к завершению статистическая обработка материала по оценке эффективности работы отделений интенсивной терапии в целом. Но уже сейчас международная интеграция анестезиологов-реаниматологов всего мира позволила собрать большой объем информа-

ции о больных в критическом состоянии и создать систему оценки состояния пациента, применимую в любом уголке земного шара. SAPS-3 – модель для индивидуального прогноза у пациентов в ОРИТ, показавшая хорошую разрешающую способность ($aROC = 0,848$) и калибровку (GOF C-тест – 14,29; $p = 0,16$; и GOF H-тест – 10,56 $p = 0,39$).

Литература

1. Мороз В.В., Закс И.О., Мещеряков Г.Н. Шкалы оценки тяжести и прогноза в клинике интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 4. – С. 3-6.
2. Руднов В.А., Винницкий Д.А. Сепсис на пороге XXI века // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 3. – С. 64-69.
3. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 108-121.
4. Apolone G., D'Amico R., Bertolini G. The performance of SAPS II in a cohort of patients admitted in 99 Italian ICUs: results from the GiViTI // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 1368-1378.
5. Azoulay E., Alberti C., Legendre I. et al. Post-ICU mortality in critically ill infected patients: an international study // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 56-63.
6. Bastos P.G., Sun X., Wagner D.P. et al. The Brazil APACHE III Study Group. Application of the APACHE III prognostic system in Brazilian intensive care units: a prospective multicenter study. // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 564-570.
7. Fagon J.Y., Chastre J., Novara A. et al. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model // Intensive Care Med. – 1993. – Vol. 19. – P. 137-44.
8. Fery-Lemmonier E., Landais P., Kleinknecht D. et al. Evaluation of severity scoring systems in the ICUs: translation, conversion and definitions ambiguities as a source of inter-observer variability in APACHE II, SAPS, and OSF // Intensive Care Med. – 1995. – Vol. 21. – P. 356-360.
9. Hanley J.A., McNeil B.J. The Meaning and Use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve // Radiology. – 1981. – Vol. 143. – P. 29-36.
10. Hosmer D.W., Lemeshow S. Confidence interval estimates of an index of quality performance based on logistic regression models. // Statistics in Medicine. – 1995. – Vol. 14. – P. 2161-2172.
11. Knaus W.A., Sun X., Nystrom P.O. et al. Evaluation of definitions for sepsis // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 656-662.
12. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults // Chest. – 1991. – Vol. 100. – P. 1619-1636.
13. Kularatne S.A., Gawarammana I.B., de Silva P.H. Severe multiorgan dysfunction following multiple wasp (*Vespa affinis*) stings // Ceylon Med J. – 2003. – Vol. 48, № 4. – P. 146-147.
14. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European // North American multicenter study // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 2957-2963.
15. Lee H., Doig C.J., Ghali W.A., Donaldson C. et al. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – № 4. – P. 981-985.
16. Lemeshow S., Hosmer D.W. A review of Goodness-of-fit Statistics for Use in the development of logistic regression models // American J. Epidemiology. – 1982. – Vol. 115. – P. 92-106.
17. Lemeshow S., Teres D., Klar J. et al. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 2478-2486.
18. Livingston B.M., MacKirdy F.N., Howie J.C. et al. Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 1820-1827.
19. Metnitz P., Moreno R.P., Almeida E. et al. SAPS 3 – From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 1336-1344.
20. Metnitz P.G., Valentin A., Vesely H. et al. Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study // Intensive Care Med. – 1999. – Vol. 25. – P. 192-197.
21. Moreno R., Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study // Intensive Care Med. – 1997. – Vol. 23. – P. 177-186.
22. Moreno R., Reis Miranda D., Fidler V. et al. Evaluation of two outcome predictors on an independent database // Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 50-61.
23. Moreno R.P., Metnitz P., Almeida E., et al. SAPS 3 – From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 1345-1355.
24. Popovich M.J. If most intensive care units are graduating with honors, is it genuine quality or grade inflation? // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 2145-2146.
25. Rello J., Rue M., Jubert P. et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25, № 11. – P. 1862-1867.
26. Rivera-Fernandez R., Vazquez-Mata G., Bravo M. The Apache III prognostic system: customized mortality predictions for Spanish ICU patients // Intensive Care Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 574-581.
27. Rowan K. The reliability of case mix measurements in intensive care // Curr. Opin. Crit. Care. – 1996. – Vol. 2. – P. 209-213.
28. Rowan K.M., Kerr J.H., Major E. et al. Intensive Care Society's APACHE II study in Britain and Ireland-II: Outcome comparisons of intensive care units after adjustment for case mix by the American APACHE II method // Br. Med. J. – 1993. – Vol. 307. – P. 977-981.
29. Zhu B.P., Lemeshow S., Hosmer D.W. et al. Factors affecting the performance of the models in the mortality probability model and strategies of customization: a simulation study // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24. – P. 57-63.
30. Zimmerman J.E., Wagner D.P., Draper E.A. et al. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database // Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 26. – P. 1317-1326.

ТИРЕОТОКСИКОЗ У БЕРЕМЕННЫХ И АНЕСТЕЗИЯ

М. И. Неймарк

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

В лекции с современных позиций рассмотрен патогенез тиреотоксикоза у беременных. Дан критический анализ методов консервативного лечения и предоперационной подготовки, направленных на достижение эутиреоидного состояния. Проведено обсуждение выбора методов анестезии и мер профилактики тиреотоксического криза. Особое внимание уделено интенсивной терапии при неонатальном тиреотоксикозе.

Ключевые слова: анестезия, беременные, тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз нередко развивается во время беременности. Частота диффузного токсического зоба (ДТЗ) у беременных, по данным отечественной и зарубежной статистики, составляет 1:500-1:1500 беременностей. Трудность диагностики ДТЗ у беременных объясняется, с одной стороны, свойственной им физиологической гиперплазией щитовидной железы, а с другой – адаптивными физиологическими изменениями, напоминающими проявления тиреотоксикоза (усиление основного обмена, возрастание сердечного выброса, гиперфагия, быстрая утомляемость, гипертироксинемия). Следует помнить также о том, что похудание у беременных, страдающих ДТЗ, отмечают не всегда.

Установлено, что при беременности метаболический клиренс йода увеличивается настолько, что возрастает пул транспортных йодистых протеинов. При дефиците йода абсолютное накопление его щитовидной железой и синтез тироксина снижаются, вследствие чего возникают гиперстимуляция щитовидной железы тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза и зоб. Синтез транспортных протеинов (синтезируемого в печени тиреоидсвязывающего глобулина) является эстрогенозависимым: для ДТЗ характерна гиперэстрогенизация. Свободная фракция тироксина $F T_4$ и уровень ТТГ соответствуют нормальным показателям, в то же время увеличивается тотальная продукция тиреоидных гормонов, связанных с транспортными протеинами (прежде всего T_4). Из этого следует, что физиологические изменения щитовидной железы при беременности напоминают таковые при дефиците йода.

ДТЗ у беременных не предусматривает обязательного прерывания беременности, но требует незамедлительного и эффективного лечения.

При диффузном токсическом зобе в 30-50% случаев развиваются осложнения в первом триместре беременности (угроза прерывания, маточные кровотечения, гестозы первой половины беременности), а во время родов выявляются слабость родовых сил, гипотонические кровотечения, внутриутробная гипоксия плода [5].

Отмечают высокую нео- и перинатальную смертность. Кроме того, при ДТЗ у беременных усиливается вероятность декомпенсации сердечной деятельности (вплоть до развития недостаточности кровообращения IIА, IIБ стадии) и возникновения тиреотоксического криза как во время родов, так и после родоразрешения.

Взаимозависимость щитовидной железы матери и плода отсутствует, так как плацентарный барьер непроницаем для тиреоидных гормонов и ТТГ. Однако в связи с тем, что он пропускает тиреостатические препараты, возникает опасность развития гипотиреоза плода. Тиреоидстимулирующие иммуноглобулины (TsAb) при наличии их у матери способствуют развитию гипертиреоза новорождённого.

Из-за свободного трансплацентарного пассажа йода и технеция и способности щитовидной железы плода уже на 12-й неделе беременности накапливать радиофармпрепараты использование радионуклидов для диагностики у беременных противопоказано. Для точного определения размеров щитовидной железы беременных, страдающих ДТЗ, достаточно провести УЗИ [3].

В настоящее время основным препаратом для лечения тиреотоксикоза у беременных является мерказолил (тиамазол, метимазол). Препаратами выбора служат также другие медикаментозные средства из группы тионамидов, в том числе сравнительно редко применяемый в России пропилтиурацил. В связи с тем, что пропилтиурацил

хуже растворяется в жирах, чем мерказолил и его аналоги, а также из-за более выраженной способности к белковому связыванию его плацентарная проницаемость оказывается ниже, в некоторых европейских странах и США ему отдают предпочтение при лечении ДТЗ у беременных. Однако при ретроспективной оценке опыта применения данного препарата (с позиций, прежде всего, его супрессорного влияния на функцию щитовидной железы плода) существенных различий клинической эффективности этого препарата и мерказолила не обнаружено [1]. Указанные препараты следует назначать в минимальных дозах.

При выраженных клинических симптомах тиреотоксикоза рекомендуется прием 15 мг мерказолила в сутки с быстрым (в течение нескольких недель) снижением дозы препарата до поддерживающей (5-2,5 мг в день). Максимальная доза пропилтиурацила, по мнению большинства клиницистов, составляет 150-200 мг в день с постепенным переходом на поддерживающую (50-25 мг в сутки).

Такой алгоритм лечения ДТЗ у беременных позволяет поддерживать у матери показатели свободного тироксина в допустимых пределах, а свободного трийодтиронина – на верхней границе допустимых пределов у здоровых людей. При этом можно рассчитывать на эутиреоз плода (уровень T_4 матери, как известно, коррелирует со значениями T_4 плода).

Клиническое улучшение при использовании малых доз тионамидов может наступить уже на первой неделе, а эутиреоз – между 4-й и 6-й неделями.

Повышение эффективности проводимой терапии может быть достигнуто за счёт использования различных вариантов дискретного или селективного плазмафереза, тем более что в современной акушерской практике методы эфферентной терапии получают все большее распространение при лечении поздних гестозов, острого жирового гепатоза и HELLP-синдрома у беременных.

Лечение радиоактивным йодом во время беременности противопоказано. Необоснованное введение T_{311} до наступления 10-й недели беременности, согласно имеющимся оценкам, способствует развитию гипотиреоза плода. Следует избегать назначения йодидов из-за опасности возникновения эффекта Вольфа – Чайкова [2].

Применение β -блокаторов (анаприлин, обзидан) нежелательно в связи с окситоциноподобным эффектом, неблагоприятным воздействием на формирование плаценты (маленькая плацента) и замедлением внутриутробного развития плода. Они могут способствовать также нарушению ответа на аноксический стресс, развитию постнатальной брадикардии, гипогликемии и гипокалиемии новорождённого.

Использование блокирующего режима заме-

стительной терапии L-тироксинам противопоказано, так как его применение, способствуя поддержанию эутиреоза матери, создаёт предпосылки к развитию гипотиреоза плода, что объяснимо с точки зрения различий плацентарной проницаемости.

Применение даже физиологических доз глюкокортикоидных гормонов (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон), используемых для лечения ДТЗ, в связи с их блокирующим эффектом в отношении конверсии T_3 и T_4 в периферических тканях не следует считать оправданным. Использование физиологических доз глюкокортикоидов в первом триместре беременности может вызвать незаращение губы и верхнего нёба плода. При этом длительная терапия указанными препаратами в высоких дозах способствует атрофии коры надпочечников и торможению роста плода. Следует также избегать приёма глюкокортикоидов в период лактации, так как они способны проникать в материнское молоко.

После родоразрешения оперированной на щитовидной железе матери потребуются назначение общепринятых доз L-тироксина (50-100 мкг/сут).

Абсолютный отказ от анти тиреоидных препаратов в период кормления грудью в настоящее время не считают оправданным. Однако их применение матерью допустимо при обеспечении мониторинга за функцией щитовидной железы ребенка в постнатальном периоде.

Мать, страдающая ДТЗ и получающая в период лактации анти тиреоидные препараты, «передает» их ребенку в постнатальном периоде (при этом в большей степени мерказолил и его аналоги, чем пропилтиурацил). Во время кормления грудью рекомендуют малые дозы тионамидов (15 мг мерказолила или 150 мг пропилтиурацила), исходя из того, что именно малые дозы не способны оказать отрицательное влияние на функциональное состояние щитовидной железы новорождённого. β -блокаторы практически безопасны для новорождённого, так как, проникая в молоко матери, они не вызывают упомянутых осложнений.

Тиреотоксикоз новорождённого является следствием трансплацентарного пассажа тиреоид-стимулирующих антител матери (TsAB), обладающих ТТГ-подобным эффектом и являющихся материнским иммуноглобулином класса G, синтезируемым в рамках аутоиммунного феномена при ДТЗ. Эти антитела проникают трансплацентарно и оказывают стимулирующий эффект на тиреоциты плода. Считается оправданной необходимость оценивать у беременных титр TsAB при указании на ДТЗ матери, рождении детей с врожденными аномалиями, персистирующей тахикардией плода.

Тиреотоксикоз плода следует подозревать, если ЧСС превышает 160 в 1 мин (140 уд/мин рассматривается как нормокардия). Во втором триместре беременности ЧСС плода, как правило,

соответствует норме. Вот почему именно этому триместру отдают предпочтение при определении сроков оперативного вмешательства у беременных, страдающих ДТЗ.

Дети с врождённым тиреотоксикозом часто рождаются недоношенными, а у доношенных новорождённых нередко отмечают внутриутробную задержку развития и малую массу тела при рождении (2-2,5 кг). Почти у половины новорождённых с тиреотоксикозом пальпируется зоб, который может сдавить верхние дыхательные пути, часто имеется экзофтальм, описаны случаи гепатоспленомегалии и желтухи, микроцефалии и расширения желудочков мозга.

Тиреотоксикоз создает предпосылки для развития краниосиностоза плода, проявляющегося усилением созревания костной ткани. Это подтверждается данными о том, что в возрасте 15 недель степень зрелости костной ткани перинатала соответствует степени ее зрелости у 3-месячного ребёнка.

У новорождённых регистрируют повышение возбудимости и двигательной активности. Для них характерна тахикардия, но могут возникнуть аритмия и сердечная недостаточность. Указанные симптомы нередко выявляют не сразу после рождения, а через 8-12 сут, когда заканчивается действие антигипертиреоидных препаратов, поступивших в организм новорождённого от матери.

Неонатальный тиреотоксикоз сопровождается высокой смертностью, достигающей, по различным данным, 20-50% [8].

Смерть может наступить как непосредственно при рождении, так и через несколько часов или дней. Если ребёнок, у которого развился неонатальный ДТЗ, оказывается жизнеспособным, к его лечению необходимо приступить вскоре после первого прикладывания к груди. Суточная доза мерказолила не должна превышать 3 мг/кг массы тела, пропилтиурацила – 15 мг/кг. Препараты йода назначают в виде раствора Люголя по 1 капле каждые 8 ч. Пропранолол в дозе 2 мг/(кг·сут) эффективно снижает тонус симпатической нервной системы. При тяжёлом тиреотоксикозе допустимо назначение глюкокортикоидов. При сердечной недостаточности показана дигитализация. При обструкции дыхательных путей, вызванной большим зобом, голову ребёнка запрокидывают, под шею подкладывают подушку, в более тяжелых случаях может потребоваться интубация трахеи. Длительность лечения ребёнка в постнатальном периоде 3 мес.

Для предотвращения развития постнатального тиреотоксикоза необходимо осуществлять мониторинг за титром TsAB. Быстрое снижение титра у новорожденного – хороший прогностический признак.

Группы риска по развитию послеродового ДТЗ

среди беременных могут быть выявлены уже в первом триместре беременности. Скрининг послеродового ДТЗ основывается на оценке титра TsAB матери (метод РИА). Оправданной является оценка титра TsAB у всех женщин в ранние сроки беременности. Такие исследования практикуются в Японии. При этом установлено, что у индивидуумов TsAB с положительным результатом определения обычно обнаруживают различные проявления тиреоидной дисфункции, подтверждаемой определением уровня гормонов щитовидной железы – T_3 и T_4 , титра антител к тиреоглобулину, к микросомальной фракции щитовидной железы, данными УЗИ. Если при тщательном обследовании в послеродовом периоде подтверждается ДТЗ, у большинства пациенток обычно с помощью антигипертиреоидной терапии в течение года удается добиться стойкой компенсации тиреотоксикоза [7].

Лечение ДТЗ у женщин фертильного периода, планирующих беременность, проблема разрешимая, так как тиреотоксикоз достаточно эффективно контролируется приемом оптимальных доз тиреостатиков (мерказолил, пропилтиурацил), а поддержание эутиреоза возможно при использовании минимальных доз указанных лекарственных препаратов. Однако оно предусматривает согласованное сотрудничество врача и пациентки. Альтернативная терапия радиоактивным йодом допускается, так как не удалось проследить очевидную связь между этим видом лечения и развитием врождённых аномалий плода через год после окончания курса радиойодтерапии (при условии нормализации функции щитовидной железы).

При дефиците йода у беременной может развиться нетоксический диффузный или узловый зоб, а предшествующий – увеличиться. При этом возникает опасность развития гипотиреоза во время беременности. В этих случаях рекомендуется назначение L-тироксина (суточная доза в среднем на 30% выше, чем у небеременных). Дополнительно можно использовать йодированную соль. Потребность в йоде во время беременности – около 200 мкг/сут.

Тиреотоксический криз у беременных представляет большую угрозу для жизни матери и плода. Развитие тиреотоксического криза возможно как при вагинальном родоразрешении, так и при родах с помощью оперативного вмешательства (кесарево сечение). Он возникает преимущественно у длительно нелеченных страдающих ДТЗ беременных, может развиваться также в послеродовом периоде. Развитию тиреотоксического криза способствует сердечная недостаточность, возникающая вследствие гипердинамических нарушений сердечной деятельности в условиях гиперпродукции тиреоидных гормонов при декомпенсированном тиреотоксикозе. Вероятность криза может

усиливаться при наличии различных осложнений беременности (тяжелая преэклампсия, инфекция, анемия или их сочетание) [6].

Хирургическое лечение во время беременности предпочтительно во втором её триместре, однако практически субтотальная резекция щитовидной железы может быть произведена в любом триместре.

Хирургическому лечению следует отдавать предпочтение при следующих обстоятельствах: а) при больших размерах зоба (III-IV степень увеличения щитовидной железы); б) если больная ультимативно настаивает на этом виде лечения; в) при тяжёлом течении тиреотоксикоза, когда достижение эутиреоза было бы возможным только при использовании высоких доз тионамидов (30-40 мг мерказолила), что недопустимо при беременности.

Предоперационную подготовку беременных осуществляют по тем же принципам, что и консервативное лечение у них тиреотоксического зоба.

При выборе метода анестезии необходимо руководствоваться интересами не только беременной женщины, но и стремиться к минимальному токсическому воздействию на плод. Препараты, применяемые при анестезии этих больных, должны быть нетоксичными для их организма, не должны проникать через плаценту, влиять на тонус матки и активировать функцию щитовидной железы. В полной мере этому требованию не отвечает ни один из существующих анестетиков, поэтому вариантом выбора являются препараты с минимальным тератогенным эффектом.

В современной анестезиологической практике вопросам тератогенности применяемых препаратов уделяют пристальное внимание. Причиной

этого явилась трагедия, связанная с применением талидамида у беременных. Даже у больных, не страдающих эндокринной патологией, проведение анестезии во время беременности сопровождается увеличением частоты осложнений (выкидыши, преждевременные роды). Перинатальная смертность составляет от 5 до 35%.

У беременных необходимо использовать методику анестезии с применением наименее токсичных препаратов в минимальных дозах на протяжении возможно более короткого времени. К таким препаратам относятся местные анестетики. В связи с этим привлекает внимание методика, предложенная В.А. Рощенко [4]. Двусторонняя блокада шейного сплетения в сочетании с претрахеальной блокадой обеспечивает выключение вегетативного, чувствительного и двигательного отделов сплетения и позволяет выполнять резекцию щитовидной железы. Если беременная нуждается в общей анестезии, показана комбинация барбитуратов, наркотических анальгетиков и мышечных релаксантов. ИВЛ в процессе анестезии должны проводить в режиме гипервентиляции в целях обеспечения адекватного газообмена и оксигенации в условиях повышенного обмена и физиологической гипоксии, свойственной беременным.

Таким образом, знание характера эндокринно-метаболических расстройств, свойственных беременным, страдающим тиреотоксикозом, применение мониторингового контроля витальных функций и эндокринного гомеостаза, использование современных методов интенсивной терапии и анестезиологических технологий позволяет успешно решать проблему ведения беременности, осложнённой тиреотоксикозом.

Литература

1. Валдина Е.М. Заболевания щитовидной железы (руководство). – СПб.: Питер, 2006. – 386 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Эндокринология: Национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2008. – 1064 с.
3. Камынина Т.С., Калинин А.П., Древал А.В. Диффузный токсический зоб и беременность // Информационное письмо. – М., 1996. – 13 с.
4. Рощенко В.А. Комбинированная проводниковая анестезия при операциях на щитовидной железе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2000. – 22 с.
5. Шаповалова Н.Н. Хирургическое лечение больных с патологией щитовидной железы при беременности: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Саратов, 1996. – 19 с.
6. Becker K.L., Bilezikian J.P. Principles & Practice Endocrinology & Metabolism. – Lippincott: Williams & Wilkins, 2001. – 2477 p.
7. Greenspan T.S., Gardentr D. Basic and Clinical Endocrinology. – McGraw-Hill, 2004. – 976 p.
8. Henderson K. The Washington Manual Endocrinology. – Lippincott: Williams & Wilkins, 2004. – 256 p.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

А. В. Пырегов, А. В. Лидин, Ю. Р. Мухамеджанова, В. Н. Серов

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Москва

Рассмотрены подходы к интенсивной терапии тяжелой преэклампсии. Особое внимание отводится этиологии, патогенезу и мерам профилактики её развития. Отмечено, что преэклампсия представляет собой осложнение беременности, характеризующееся глубоким расстройством функций жизненно важных органов и систем, которые возникают после 20 недель беременности и до 48 ч после родов. Представлены схемы лечения, учитывающие следующие принципы: а) родоразрешение всегда является лучшим лечением для матери, но не всегда для плода; б) патофизиологические изменения связаны со сниженной перфузией; в) патогенетические изменения присутствуют задолго до манифестирования клинических диагностических критериев. Лечение проводят одновременно акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог, лучше в специализированном отделении реанимации и интенсивной терапии. Симптоматическое и отчасти патогенетическое лечение включает профилактику судорог, антигипертензивную, инфузионно-трансфузионную терапию.

Ключевые слова: интенсивная терапия, плазмаферез, синдром системной воспалительной реакции, тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром.

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой осложнение физиологически протекающей беременности, характеризующееся глубоким расстройством функций жизненно важных органов и систем, возникающее после 20 недель беременности и до 48 ч после родов. Клинически проявляется артериальной гипертензией, протеинурией, симптомами полиорганной недостаточности. Отёчность не включена в предложенное определение, так как отёки умеренной степени могут наблюдаться у 80% беременных женщин с нормальным АД, причём большинство из них являются практически здоровыми. Патологические формы отёка проявляются у 85% женщин с ПЭ на фоне протеинурии. Отёчность развивается относительно неожиданно и связана с ускоренной прибавкой в весе. При трофобластической болезни ПЭ может развиваться до 20 недель беременности [2, 3, 8, 9, 10, 14-16, 18, 19, 24].

В РФ ПЭ встречается в 12-21% случаях беременности, тяжелая форма – в 8-10%. Тяжелую преэклампсию (ТПЭ) как причину материнской смертности отмечают в 21% наблюдений. По данным нашего учреждения, ПЭ в 35-40% служила основной причиной смерти при кровотечениях и сепсисе. Кроме того, если материнская смертность от кровотечений и сепсиса снижается, то от ПЭ она остаётся стабильной. Перинатальная смер-

тность при ПЭ превышает средние показатели в 5-7 раз и составляет 18-30% [8, 9].

Классификация, критерии тяжести. Классификация гипертонических расстройств при беременности является поводом для разночтений. Нам представляется целесообразным использовать классификацию, предложенную в МКБ 10-го пересмотра (табл. 1).

Критериями развития тяжёлой преэклампсии служат [9, 10, 14, 21, 24]:

- систолическое артериальное давление более 160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление более 110 мм рт. ст. при двух измерениях в течение 6 ч;
- протеинурия более 5 г в сутки;
- олигурия;
- интерстициальный отёк лёгких или альвеолярный отёк лёгких (чаще ятрогенного происхождения);
- гепатоцеллюлярная дисфункция (повышение аланин- и аспартат-аминотрансфераз);
- тромбоцитопения, гемолиз, ДВС-синдром;
- внутриутробная задержка роста плода;
- церебральные нарушения: головная боль, гиперрефлексия, клонус, нарушения зрения;
- боль в эпигастрии или правом подреберье, тошнота, рвота (HELLP-синдром).

Таблица 1

Классификация гипертонических расстройств при беременности (по МКБ-10)

Код	Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде:
010.	существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
010.0.	существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
010.1.	существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
010.2.	существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
010.3.	существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
010.4.	существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период
010.5.	существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная
011.	существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией
012.	вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии
012.0.	вызванные беременностью отеки
012.1.	вызванная беременностью протеинурия
012.2.	вызванные беременностью отеки и протеинурия
013.	вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии
014.	вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией (гестоз)
014.0.	преэклампсия (нефропатия) средней тяжести
014.1.	тяжелая преэклампсия
014.3.	преэклампсия (нефропатия) неуточненная
015.	эклампсия
015.0.	эклампсия во время беременности
015.1.	эклампсия в родах
015.2.	эклампсия в послеродовом периоде
015.3.	эклампсия неуточненная по срокам
016.	гипертензия у матери неуточненная

Основаниями для констатации развития HELLP-синдрома являются: боль в эпигастрии или правом подреберье; иктеричность склер и кожных покровов; гемолиз (гемолизированная кровь, гипербилирубинемия, ЛДГ > 600); повышение печеночных ферментов (АСТ > 70); тромбоцито-

пения: (количество тромбоцитов < 100·10⁹ /л).

Этиология и патогенез преэклампсии. Этиология ПЭ не установлена. Доказана связь с плодом и плацентой. У животных не удалось смоделировать ПЭ. Факторы риска развития ПЭ представлены в табл. 2 [9, 10, 14, 16, 19, 23].

Таблица 2

Факторы риска развития преэклампсии

Фактор	Степень риска
Хронические заболевания почек	20:1
Ангиотензиноген ген T235	
– гомозиготный	20:1
– гетерозиготный	4:1
Хроническая гипертензия	10:1
Антифосфолипидный синдром	10:1
Наследственный анамнез ПЭ	5:1
Первородящая	3:1
Многоплодие	4:1
Нарушение жирового обмена	3:1
Возраст > 35	3:1
Диабет	2:1
Афро-американская раса	1,5:1

Низкий социально-экономический уровень и юный возраст не все признают факторами риска развития преэклампсии.

Наибольшее значение в патогенезе имеют материнская эндотелиальная дисфункция, системная воспалительная реакция и обусловленные

этими синдромами гиповолемия, периферический сосудистый спазм, нарушения гемостаза и функционирования всех органов и систем организма. По-видимому, этиологически ПЭ определяется иммунологическими и аутоиммунными изменениями [3, 4, 8-11, 15, 21, 24].

ПЭ представляет собой синдром, который оказывает негативное воздействие на все органы и системы организма матери. Наиболее распространённые патологические процессы, происходящие в плаценте, почках и головном мозге, сводятся к сосудистым эндотелиальным нарушениям и дисфункции, причём патологические изменения в основном локализуются в области плацентарной площадки. ПЭ характеризуется отсутствием или неполным проникновением трофобласта в спиральные артерии, что приводит к снижению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии. Изменённая плацента может провоцировать образование одного или нескольких факторов,

разрушающих сосудистые клетки, вызывая дисфункцию многих систем организма [3, 9, 11, 18, 20].

Таким образом, ПЭ может быть определена как синдром полиорганной недостаточности. В последние годы показано, что при ПЭ, наряду с полиорганной недостаточностью, развивается синдром системного воспалительного ответа с характерным изменением иммунного состояния, цитокиновым каскадом, нарушениями гемостаза и возможной бактериальной транслокацией [3, 4, 9, 11, 13]. Маркёром эндотоксикоза у больных ПЭ может служить содержание эндотоксина, антиэндотоксиновых антител и молекул средней массы (МСМ) (табл. 3).

Таблица 3

Содержание эндотоксина, антиэндотоксиновых антител и МСМ у больных преэклампсией [9]

Преэклампсия	Эндотоксин ЦИ/мл	Антиэндотоксиновые антитела		МСМ длина волны	
		гликолипидные	эшерихиозные	254 (нм)	280 (нм)
Умеренная	1,19 ± 0,5	4,7 ± 0,5	5,5 ± 0,5	0,354 ± 0,007	0,416 ± 0,021
Тяжёлая	3,12 ± 0,31	3,2 ± 0,3	2,8 ± 0,4	0,405 ± 0,008	0,521 ± 0,027
Контроль (норма)	0,084 ± 0,03	8,5 ± 0,7	11,6 ± 0,8	0,215 ± 0,007	0,183 ± 0,006

Таким образом, в зависимости от тяжести ПЭ уровень эндотоксина повышается параллельно с ростом МСМ и снижением антиэндотоксиновых антител. Повышенная выработка эндотоксина индуцирует выброс туморнекротизирующего фактора и активацию цитокинового каскада [9].

В последние годы получены новые данные о наиболее тяжёлых формах ПЭ. Выявлено, что на фоне антифосфолипидного синдрома или антифосфолипидных антител ПЭ протекает особенно тяжело. При аутоиммунной патологии развиваются особенно тяжёлые формы ПЭ – HELLP-синдром и острый жировой гепатоз. Создается впечатление, что аутоиммунная патология является фактором, предопределяющим развитие наиболее тяжёлых осложнений при ПЭ [9, 11].

Прогнозирование и профилактика. На современном этапе не существует идеального прогнозирующего теста ПЭ. Ультразвуковое исследование по методу Допплера глуболежащих дугообразных артерий на 16-18-й неделе гестации может оказаться полезным для диагностики нарушений, связанных с проникновением трофобласта в спиральные артерии [2, 3, 5, 8, 9, 16, 17, 23].

Ввиду отсутствия исчерпывающей информации об этиологии и патофизиологии ПЭ разработка эффективных профилактических мер затруднена. Профилактика заключается в выявлении беременных с высоким риском, с последующим тщательным клиническим и лабораторным мониторингом для распознавания ПЭ на ранней стадии [1, 7, 9, 23].

Лечение. В основе различных схем лечения лежат три следующих принципа [2, 5, 7, 9, 10, 14, 18-22, 24].

1. Родоразрешение всегда является лучшим лечением для матери, но не всегда для плода. Во-первых, любая терапия преэклампсии, отличная от родоразрешения, должна быть направлена в конечном счете на снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Во-вторых, краеугольный камень акушерской тактики при ПЭ заключается в сравнительной оценке риска осложнений для плода от его нахождения внутриутробно и при его нахождении в инкубаторе.

2. Патофизиологические изменения при тяжелой ПЭ связаны со сниженной перфузией – основным фактором, ведущим к нарушению функции органов у матери и повышению перинатальной заболеваемости и смертности. Попытки лечения ПЭ натрийуретиками или гипотензивными препаратами могут усугубить эти изменения.

3. Патогенетические изменения, характерные для ПЭ, присутствуют задолго до манифестирования клинических диагностических критериев.

Таким образом, этиологическое лечение – родоразрешение. Беременность пролонгируют до тех пор, пока сохраняется возможность поддержания роста и развития плода без опасности для здоровья матери. Лечение должны проводить одновременно акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог, лучше в специализированном отделении реанимации и интенсивной терапии. Симптоматическое и

отчасти патогенетическое лечение тяжелой ПЭ включает профилактику судорог, антигипертензивную, инфузионно-трансфузионную терапию [1, 2, 5, 7, 9, 10, 12, 14-16, 18-24].

Купирование и профилактика судорог. Магния сульфат – основной препарат для лечения тяжелой ПЭ и профилактики развития экламп-

сии (Э) [10, 14-16, 20, 22-24]. Первоначальную дозу (5 г) вводят в течение 10-15 мин, потом проводят продолжительное введение 1-2 г/ч через инфузомат. После этого в крови достигается и в течение 4 ч поддерживается терапевтический уровень магнезии, равный 4-6 мэкв/л (табл. 4).

Таблица 4

Эффекты магниальной терапии

Эффекты	Уровень Mg в плазме, мэкв/л
Нормальный уровень в плазме	1,5-2,0
Терапевтический диапазон	4,0-8,0
Электрокардиографические изменения (удлинение интервала P-Q, расширение комплекса QRS)	5,0-10,0
Потеря глубоких сухожильных рефлексов	10,0
Депрессия дыхания	12,0-15,0
Остановка дыхания, синоатриальный и атриовентрикулярный блок	15,0
Остановка сердца	20,0-25,0

Противосудорожную терапию осуществляют в течение минимум 24 ч после родов.

Антигипертензивная терапия (табл. 5) рекомендуется, если артериальное давление (АД) превышает 140/90 мм рт. ст. [7, 10, 14, 16, 24]. До настоящего времени не доказано преимуществ какого-либо

одного препарата [10]. Диастолическое АД не должно резко снижаться, поскольку это может вызвать уменьшение кровоснабжения плаценты. Для выбора препаратов и контроля адекватности терапии целесообразно определение параметров центральной гемодинамики [2, 5, 7].

Таблица 5

Антигипертензивная терапия

Препараты	Класс	Терапия ПЭ	Терапия тяжелой ПЭ	Побочные эффекты
Метилдопа (допегит)	Центральный адренергический блокатор		250 мг внутрь 3-4 раза	Седативный
Клонидин (клофелин)	α-адрено-стимулятор	100-300 мкг в/в	до 300 мкг/сутки в/м или энтерально	Седативный, синдром отмены
Гидралазин ¹	Периферический вазодилататор	5-10 мг в/в, возможен повтор через 15-30 мин	20-40 мг	Рефлекторная тахикардия
Нифедипин	Антагонист кальция	10 мг перорально каждые 15-20 мин до достижения эффекта, парентерально медленное введение 6-10 мкг/кг и далее инфузоматом 6-14,2 мкг/кг×мин	10-30 мг перорально	Головная боль, рефлекторная тахикардия
Лабеталол ¹	α-, β-адреноблокатор	5-10 мг в/в, возможен повтор удвоенной дозы через 15 мин до максимальной дозы 300 мг	100-400 мг внутрь через 8 ч	Брадикардия у плода и матери
Пропранолол (анаприлин)	Неселективный β-адреноблокатор	10-20 мг внутрь	10-20 мг внутрь	Брадикардия у плода и матери

*Примечание:*¹ – препараты не зарегистрированы в РФ.

Благодаря резкому расширению мозговых сосудов нитраты и натрия нитропруссид могут вызвать интенсивную головную боль и повышение внутричерепного давления. Их применение не рекомендовано, используются они крайне редко, только в виде микроструйного введения при альвеолярном отёке лёгких или при некупируемой

другими доступными средствами выраженной гипертензии. При длительном применении обладают токсическим действием на плод. Использование атенолола ассоциируется с внутриутробной задержкой развития плода, особенно при назначении с ранних сроков беременности. Учитывая все неблагоприятные эффекты на плод,

не рекомендованы к применению диазоксид, кетансерин. Не должны рассматриваться как гипотензивные препараты нимодипин и магния сульфат. Диуретики показаны только для лечения отека лёгких. Абсолютно противопоказаны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов к ангиотензину [2, 5, 7, 9, 10, 14, 16, 24]. Результаты нескольких недавно опубликованных рандомизированных исследований показывают, что антигипертензивная терапия у женщин с ПЭ не улучшает перинатальные исходы [10, 16].

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ). В настоящее время не доказано преимуществ ни одного из плазмозаменителей в интенсивной терапии тяжелой ПЭ для исхода беременности и родов. Ограничение вводимой жидкости положительно влияет на результат, и в первую очередь это касается прогрессирования респираторного дистресс-синдрома взрослых, так как вследствие вазоспазма у больных с ПЭ уменьшен сосудистый объем и они чувствительны к жидкостным перегрузкам. Объем ИТТ составляет около 1-1,2 л/сут. Многие исследователи предпочитают отдавать сбалансированным кристаллоидным растворам. Считается, что в условиях генерализованного повреждения эндотелия они представляют наименьшую опасность. Темп инфузии должен быть не более 40-45 мл [максимальный болюс – 80 мл/ч или 1 мл/(кг·ч)]. Трансфузия альбумина оправдана только при гипоальбуминемии < 25 г/л, лучше после родоразрешения. Контроль проводимой инфузионной терапией осуществляют за счёт оценки темпа диуреза [2, 7].

ИТТ необходима при эпидуральной блокаде, парентеральной антигипертензивной, магнезиальной терапии, при олигурии или признаках центральной дегитратации (при низком ЦВД), т.е., в принципе, при всех случаях тяжелой ПЭ и Э [10, 12, 19, 21, 24].

По нашим данным, применение препаратов гидроксиэтилкрахмала способствует пролонгированию беременности при ПЭ и снижает перинатальную смертность в 1,5-2 раза [9].

При недостаточной эффективности инфузионной терапии мы использовали плазмаферез [6], для снижения уровня эндогенной интоксикации (по эндотоксину, молекулам средней массы, антиэндотоксиновых антител) – энтеро- и гемосорбцию. Применяли сорбент энтеросгель по 3 раза в день в течение 2 недель в сочетании с гипотензивной и инфузионной терапией. Наблюдения проведены у 40 больных с умеренной ПЭ. Из 40 больных досрочное прерывание беремен-

ности потребовалось у 2, в то время как в контрольной группе досрочные роды пришлось вызывать у каждой третьей больной.

Тактика интенсивной терапии после родоразрешения [5, 7, 9, 10, 18, 21, 22]. При тяжелой ПЭ после родоразрешения больную транспортируют в отделение реанимации и интенсивной терапии, где продолжают магнезиальную терапию (1-2 г/ч в/в не менее 24 ч). Кроме этого, продолжают капельное введение окситоцина 10 ЕД, назначают антибактериальную терапию, раннюю нутритивную поддержку до 2000 ккал/сут (с первых часов после операции, через назогастральный зонд при эклампсии), антигипертензивную терапию при АД > 140/90 мм рт. ст. Проводят профилактику тромбоэмболических осложнений: введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина начинают через 12 ч после родоразрешения и продолжают до выписки. Осуществляют эластическую компрессию нижних конечностей.

В целях повышения эффективности интенсивной терапии родильниц с тяжелой ПЭ сотрудниками НЦ АГиП им. В. И. Кулакова разработана методика проведения комплексного лечения с применением прерывистого плазмафереза (ПА) [6].

Показаниями для проведения ПА у родильниц с тяжелой ПЭ являются: декомпенсированный метаболический ацидоз, выраженная артериальная гипертензия, признаки HELLP-синдрома. Противопоказания: сформировавшаяся острая почечная недостаточность, нестабильность гемодинамических показателей на фоне применения симпатомиметиков.

Объем плазмоексфузии должен составлять за один сеанс не менее 40% ОЦП. Плазмозамещение проводят растворами гидроксиэтилкрахмала, свежесамороженной плазмы, альбумина, кристаллоидов (соотношение удаленной плазмы и плазмозаменителей составляет 1:1,5). Необходимо начинать ПА в первые сутки послеродового периода с интервалом между сеансами не более суток. Тогда может быть достаточным проведение двух сеансов, что способствует быстрой нормализации системной и регионарной гемодинамики, КОС и газов крови, системы гемостаза, естественных детоксикационных систем организма. Предложенная интенсивная терапия с включением ПА способствует быстрому регрессу патологических процессов в послеродовом периоде и более полноценной реабилитации, уменьшая гнойно-септические осложнения в 3,7, пребывание в стационаре в 1,5 раза и улучшая отдаленные результаты лечения [6].

Литература

- 1.Абрамченко А.А. Фармакотерапия беременности, родов и послеродового периода (Антагонисты кальция в акушерстве) – СПб.: Сотис, 2003. – 384 с.
- 2.Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анесте-

- зиолога. – Петрозаводск. – 1997. – 396 с.
- 3.Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М. и соавт. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // ВИТ. – 1999. – № 2. – С. 23-29.
- 4.Пасман Н.М., Бачурина Т.В., Кустов С.М. Значение адаптационных реакций в фетоплацентарном комплексе при гестозе // <http://gyna.medi.ru/ag11078.htm>
- 5.Пономарев В.В., Мясникова В.В. Периоперационное ведение и анестезия в акушерстве и гинекологии. «Советская Кубань», Краснодар, 2007. – 464 с.
- 6.Пырегов А.В. Плазмаферез в реабилитации родильниц с тяжелыми формами гестоза // Вестник Рос. асс. акуш.-гинеков. 2000. № 4. С. 46-50.
- 7.Рациональная фармакоанестезиология: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. Бунатяна А.А., Мизикова В.М. – М.: Литера. – 2006. – 800 с.
- 8.Савельева Г.М. Проблема гестоза в современном акушерстве. Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – М. – 2006. – С. 194-196
- 9.Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве. – Москва. – 2003. – 702 с.
- 10.ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2002. – N. 1. – P. 67-75.
- 11.Banerjee M., Cruickshank J.K. Pregnancy as the prodrome to vascular dysfunction and cardiovascular risk // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2006. – Vol. 3, N. 11. – P. 596-603. Review.
- 12.Braveman F.R. Obstetric and gynecologic anesthesia // The Requisites in Anesthesiology. MOSBY. – 2006 – P. 164.
- 13.Dinarello C. Proinflammatory cytokines // Chest. 2000. Vol. 118. P. 503-508.
- 14.Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 19, N. 3. – P. 1449.
- 15.Gatt S.P., Elliot D. Preeclampsia and eclampsia // Anesthetic and obstetric management of high-risk pregnancy // editor S. Datta. – 3rd ed. – P. 279-289.
- 16.Hypertensive disorders of pregnancy: pre-eclampsia, eclampsia. Philadelphia (PA): Intracorp. – 2005. – Various p.
- 17.Karnad D. R., Guntupalli K. K. Neurologic disorders in pregnancy // Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 33, N. 10. – P. 362-371.
- 18.Milne F., Redman C., Walker J., et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community // BMJ. – 2005. – N 12. – P. 576-580.
- 19.Ramanathan J., Bennett K. Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management // Anesthesiology Clin. N. Am. – 2003. – P. 145-163.
- 20.Rozenberg P. Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2006. – Vol. 34, N. 1. – P. 54-59.
- 21.Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia//Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105, N. 2 – P. 402-410.
- 22.Simon J., Gray A., Duley L. Magpie Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. // BJOG. – 2006. – Vol. 113, N. 2. – P. 144-151.
- 23.Spinato J.A. New therapies in the prevention of preeclampsia. Curr. Opin Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 18, N. 6. – P. 601-604.
- 24.Tuffnell D.J., Shennan A.H., Waugh J.J., et al. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2006 Mar. 11 p. (Guideline; no. 10(A).

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА АНЕСТЕЗИИ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ

Г. В. Черкасов¹, А. С. Шершевер¹, С. А. Лаврова¹, В. А. Руднов²

ГУЗ СООД,

Уральский межрегиональный нейрохирургический центр им. проф. Д. Г. Шеффера¹,

Уральская государственная медицинская академия², Екатеринбург

Проанализированы варианты анестезиологической защиты у 40 больных с фармакорезистентными формами эпилепсии при стереотаксических операциях на проводящих путях эпилептической системы. Установлено, что наиболее оптимальным вариантом является тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола, мидазолама и фентанила на уровне третьей ЭЭГ-стадии по Courtin. Она обеспечивает адекватную защиту от операционного стресса без формирования новых очагов эпилептиформной активности (ЭА) и снижает риск интраоперационного развития киндлинга (метод раздражения определенных структур головного мозга, для создания эпилептических систем в мозге экспериментальных животных).

Выбранный метод анестезии создает условия для электрофизиологической идентификации очага пароксизмальной активности.

Ключевые слова: анестезия, эпилепсия, киндлинг.

Эпилепсия является одним из наиболее серьезных расстройств функции мозга с распространенностью в популяции 0,3-2%. По данным Международной противоэпилептической лиги, в Западной и Центральной Европе эпилепсией страдают около 6 млн человек. В течение ближайших 20 лет их число достигнет 15 млн. Около 7% пациентов из этого числа, страдающие фармакорезистентными формами эпилепсии, будут нуждаться в хирургическом лечении [5]. Хирургия эпилепсии предполагает, по существу, два основных пути её решения [13]: полное удаление эпилептических фокусов; операции на проводящих путях эпилептической системы (стереотаксические деструкции).

К анестезиологическому обеспечению при стереотаксическом лечении эпилепсии предъявляют ряд особых требований, обусловленных высоким риском интраоперационного развития киндлинга с переходом в эпилептический статус (ЭС) в связи с раздражением миндалевидного ядра и других низкороговых структур при электростимуляции и деструкции проводящих путей эпилептической системы (ППЭС) [8]. Другая особенность анестезиологического обеспечения – формирование у пациентов, длительно получавших антиэпилептические препараты, тахифилаксии, т.е. специфической реакции организма, которая заключается в быстром снижении лечебного эффекта при повторном применении лекарственных средств [1, 14, 17, 19].

Кроме того, используемый метод анестезии не должен препятствовать электрофизиологической идентификации очага патологической активности, определению границ анатомо-физиологической дозволенности его деструкции, а также подавлять ЭА и вызывать появление новых фокусов ЭА [9].

Цель исследования: обоснование выбора анестезиологического обеспечения при стереотаксических операциях у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии и определение оптимальной электроэнцефалографической стадии тотальной внутривенной анестезии на основе комбинации пропофола, мидазолама и фентанила при стереотаксических операциях по поводу эпилепсии.

Материал и методы

Группа собственных наблюдений состояла из 60 больных в возрасте от 17 до 35 лет. Из них 40 (66,6%) больных были с фармакорезистентными формами эпилепсии. Для сравнения показателей центральной гемодинамики и оценки адекватности выбранных схем анестезии у пациентов, оперируемых на ППЭС по поводу эпилепсии (n = 40), в наше исследование в качестве контрольной группы были включены пациенты (n = 20) с опухолями головного мозга и эпилептическими припадками (ЭП). В 1-й группе у больных эпилепсией (n = 20) анестезию проводили пропофолом в сочетании с мидазоламом и фентанилом. Во 2-й группе пациентов с эпилепсией (n = 20) схема анестезиологической защиты состояла из комбинации пропофола и фентанила. В контрольной группе при операциях по поводу новообразований головного мозга и ЭП (n = 20), так же как и в 1-й группе больных, выполняли анестезию пропофолом в сочетании с мидазоламом и фентанилом.

В контрольной группе при операциях по поводу новообразований головного мозга и ЭП (n = 20), так же как и в 1-й группе больных, выполняли анестезию пропофолом в сочетании с мидазоламом и фентанилом.

Клиническая тяжесть заболевания проявлялась в форме преимущественно генерализованных судоро-

рожных припадков, с серийным и статусным течением. Криптогенная парциальная височно-лобно-долевая эпилепсия (КПВЛД) выявлена у 16 (40%) больных, криптогенная парциальная височно-доле-

вая (КПВД) – у 7 (17,5%), идиопатическая височно-лобно-долевая эпилепсия (ИВЛД) – у 17 (42,5%) больных. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов по количеству, возрасту, длительности заболевания

Критерии		1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число пациентов в группе		20	20	20
Возраст	Диапазон (в годах)	17-35	17-35	17-35
	Средний возраст (в годах)	23,3	19,4	20,2
	Мужчины	10	10	10
	Женщины	10	10	10
Длительность заболевания (в годах)		3-18	2-25	1-3

Пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии в зависимости от вида эпилептических припадков (ЭП) проводили различные стереотаксические вмешательства на ППЭС. Наиболее часто выполняли двустороннюю каллозотомию в передней и средней трети в сочетании с двусторонней амигдалотомией или одностороннюю каллозотомию в передней и средней трети в сочетании с двусторонней амигдалотомией. Пациентам контрольной группы (20 больных) с опухолями головного мозга височно-лобной локализации и ЭП в анамнезе проводили костно-пластические трепан-

нции с удалением глиальных опухолей, метастазов головного мозга лобно-височной локализации.

У всех больных использовали комбинированную тотальную внутривенную анестезию (ТВА) на основе пропофола. В зависимости от формы эпилепсии, выбранной схемы анестезии и принципа подбора доз препаратов все пациентов разделили на 3 группы.

Характеристика оперативных вмешательств в зависимости от формы эпилепсии, эпилептических приступов и этиологических факторов развития заболевания представлена в табл. 2.

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств в зависимости от формы эпилепсии, эпилептических приступов и этиологических факторов

Форма эпилепсии	Операции ППЭС		Удаление опухоли
	I	II	III
КПВЛД	8	8	-
КПВД	3	4	-
ИВЛД	9	8	-
Опухоли ГМ с эпилептическими припадками	-	-	20
Всего больных	20	20	20

В процессе оперативного вмешательства искусственную вентиляцию лёгких проводили аппаратом Fabius в режиме нормовентиляции под контролем EtCO₂ с помощью капнографа Novamatrix CO₂SMO/SpO₂. Наряду с этим осуществляли мониторинг артериального давления, ЭКГ, SpO₂ и температуры тела.

Биоэлектрическую активность (БЭА) головного мозга исследовали методом ЭЭГ. Запись производили с поверхностных чашечковых электродов (Fp1; Fp2; F5; F6; F7; F8; C3; C4; P3; P4; O1; O2), установленных по стандартным, биполярным методам в международной системе «10x20», на мультифункциональном нейрофизиологическом комплексе Nicolet, программа

Bravo, за исключением точек F3, F4, Fz, Cz, Pz (наложение электродов этой локализации мешало бы хирургическим манипуляциям). Для стимуляции мишеней ППЭС использовали аппарат Nevro № 50 с частотами 4, 6, 8, 10, 15, 100 Гц для уточнения особенностей распространения ЭА. Стандартно устанавливали чувствительность 7 мВ/мм, при высокоамплитудных ЭЭГ иногда использовали чувствительность 10 и 15 мВ/мм. Фильтр нижних частот – 1 Гц, фильтр верхних частот – 35 Гц. Разметка экрана 10 сек/стр, при необходимости уточняли запускающую зону – 5 сек/стр [11].

Ударный объём сердца рассчитывали по модифицированной формуле Стара, другие гемодина-

мические показатели – по общепринятым расчётным формулам [7].

Для статистического анализа данных использовали программы «Primer of Biostatistics 4.03» и «NCSS and PASS 2004». Все количественные признаки тестировали на соответствие их распределению нормальному критерием Шапиро – Уилка. Параметрические данные описаны в виде среднего и стандартного отклонения, непараметрические – в виде медианы и границ межквартильного интервала. Для разницы средних параметрических данных в скобках указан 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Сравнительный анализ параметрических признаков проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим поиском межгрупповых различий критерием Стьюдента с поправкой Бонферрони. Анализ непараметрических количественных признаков осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни (при сравнении двух групп) или критерия Крускала – Уоллиса (при сравнении более двух групп) с последующим поиском межгрупповых различий с использованием критерия Ньюмена – Кейлса. Нулевую гипотезу об отсутствии различий между группами отвергали, если вероятность ошибки (α) отклонения эту нулевой гипотезы не превышала 0,05.

Для анализа воздействия анестетиков на биоэлектрическую активность мозга (БЭА) с точки

зрения нейрофизиологического исследования и снижения риска киндлинга нами введены следующие критерии:

– **критерий А** – количество эпизодов углубления анестезии посредством увеличения дозы пропофола, подсчитываемых в операционной записи ЭЭГ. Этот критерий введён для оценки стабильности анестезии. Чем стабильнее анестезия, тем ниже критерий А, стремящийся в идеале к нулю;

– **критерий В** – количество эпизодов угрозы киндлинга, подсчитываемых в операционной записи ЭЭГ. Этот критерий введён для оценки безопасности анестезии с точки зрения возможного нарастания ЭА и угрозы развития ЭП во время операции. Чем ниже критерий В, тем безопаснее анестезия.

Для анализа времени пробуждения в раннем послеоперационном периоде предложено использовать **критерий С** – среднее время полного пробуждения с переводом пациента на спонтанное дыхание.

Для подтверждения достоверности различий этих критериев использовался Z-критерий знаков.

Результаты исследования и обсуждение

Гипотеза исследования заключалась в том, что компромиссом, устраивающим анестезиолога, нейрофизиолога и нейрохирурга, могла бы быть III ЭЭГ-стадия по Courtin [15] (рис. 1).

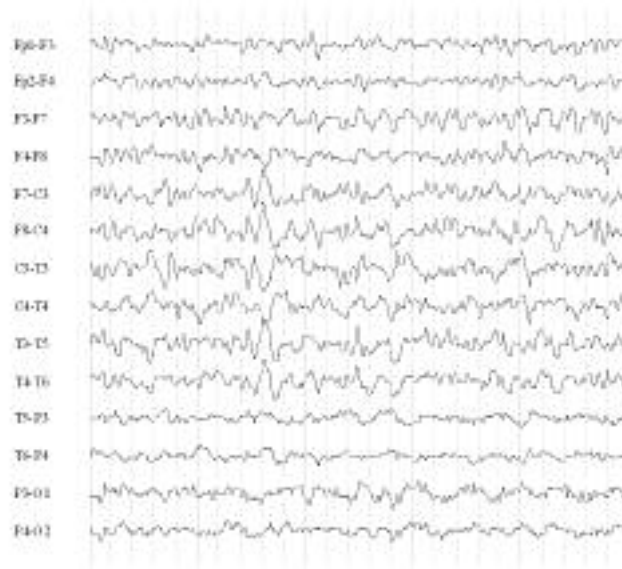


Рис. 1. III ЭЭГ-стадия анестезии

Предполагалось, что на данной ЭЭГ-стадии должен обеспечиваться адекватный уровень анестезии при сохранении лобной бета-активности и отсутствии искажений ЭА, где сохраняется возможность идентификации эпилептогенного очага (ЭО).

При проведении анестезии пациентам первых двух групп с эпилепсией ($n = 40$) дозы препаратов

подбирали, прежде всего, на основании данных ЭЭГ мониторинга, где уровень анестезии соответствовал III ЭЭГ-стадии по Courtin, а также клинических критериев адекватности анестезии.

В 3-й контрольной группе пациентов с опухолями головного мозга и ЭП ($n = 20$) поддержание и контроль глубины анестезии осуществляли классически (вводили расчётные дозы препаратов и мони-

торировали показатели гемодинамики). Результаты ЭЭГ-картины анестезиологом не учитывались. При расшифровке интраоперационных записей ЭЭГ, сделанных во время стереотаксических операций, ока-

залось, что у пациентов 3-й группы анестезия поддерживалась на более глубоких IV–VI ЭЭГ-стадиях. Это подтверждалось и использованием более высоких доз анестетиков (рис. 2).

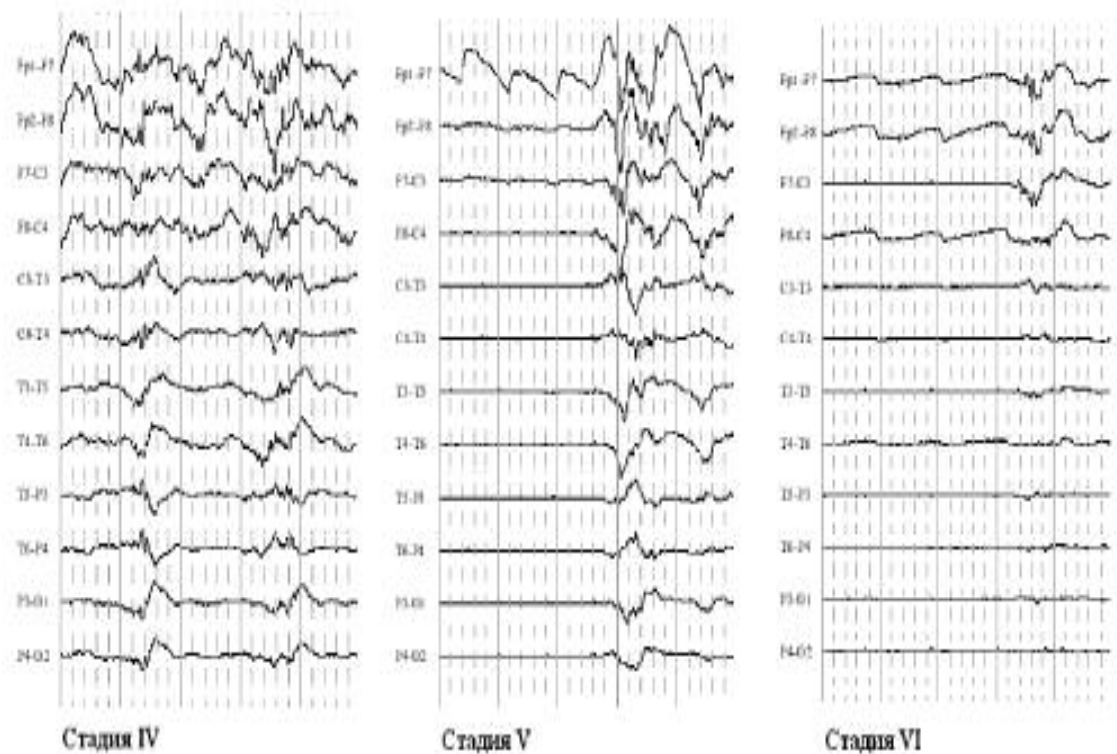


Рис. 2. IV–VI ЭЭГ-стадии анестезии

Для определения адекватности анестезии проводили сравнения гемодинамических показателей

пациентов 1-й и 2-й групп относительно 3-й (рис. 3, 4, 5, 6, 7).

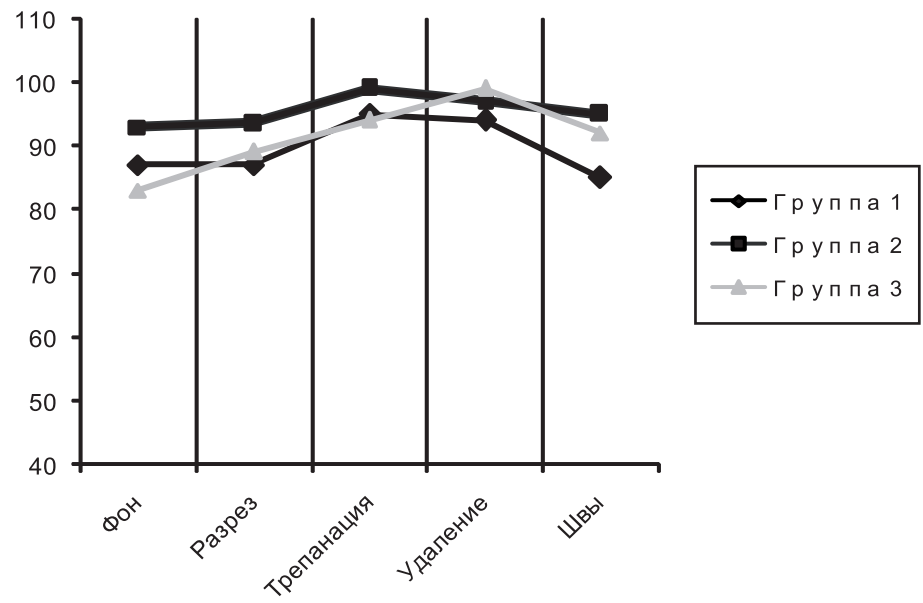


Рис. 3. Динамика среднего артериального давления (мм рт. ст.) в контрольной и исследуемых группах

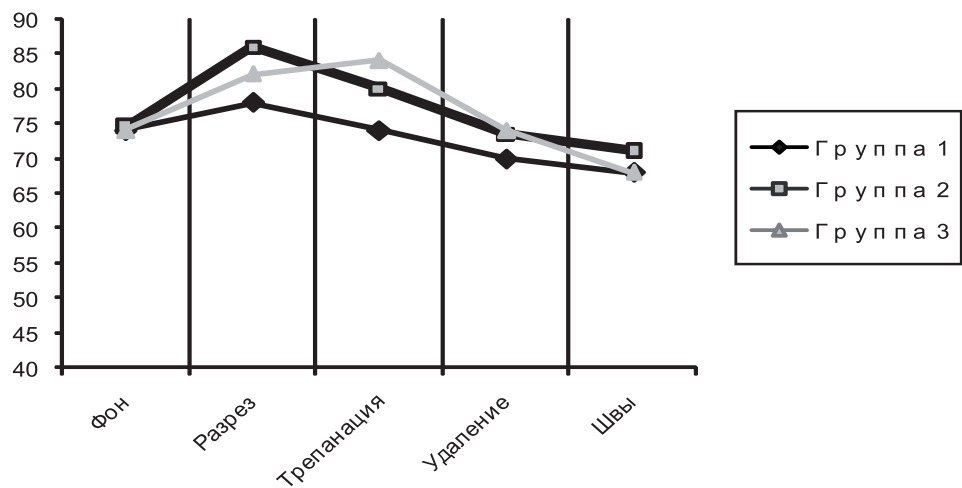


Рис. 4. Динамика частоты сердечных сокращений (ударов в минуту) в контрольной и исследуемых группах

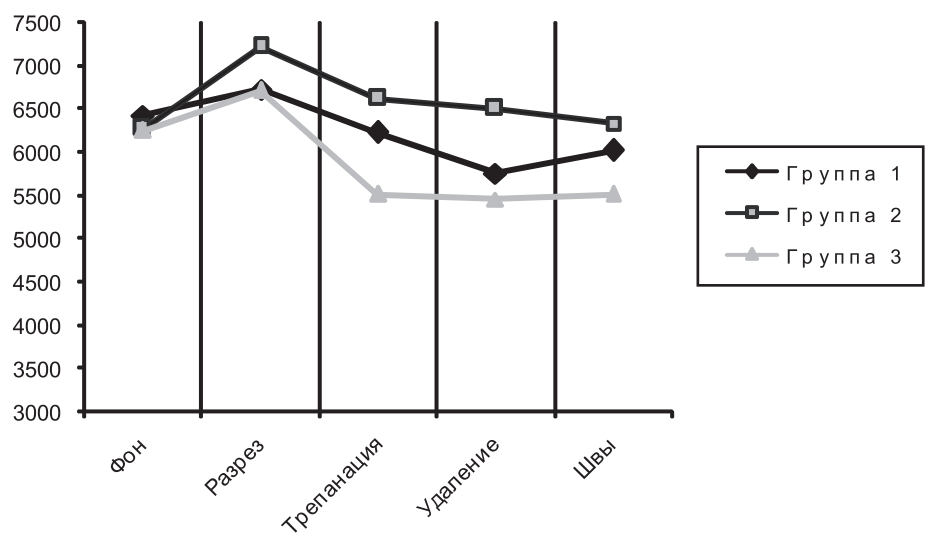


Рис. 5. Динамика общего периферического сопротивления (дин·см⁻⁵) сосудов в контрольной и исследуемых группах

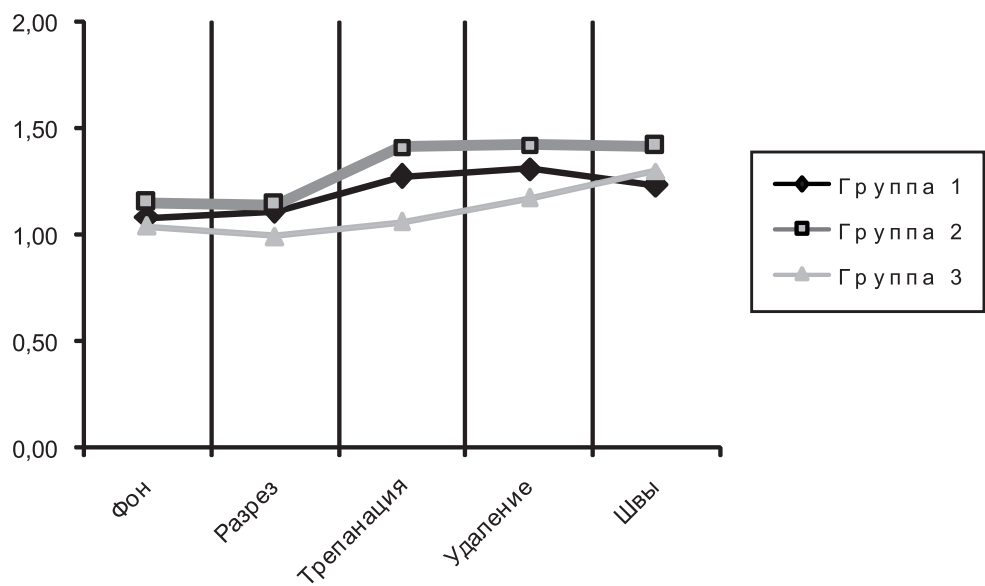


Рис. 6. Динамика сердечного индекса [л/(м²·мин)] в контрольной и исследуемых группах

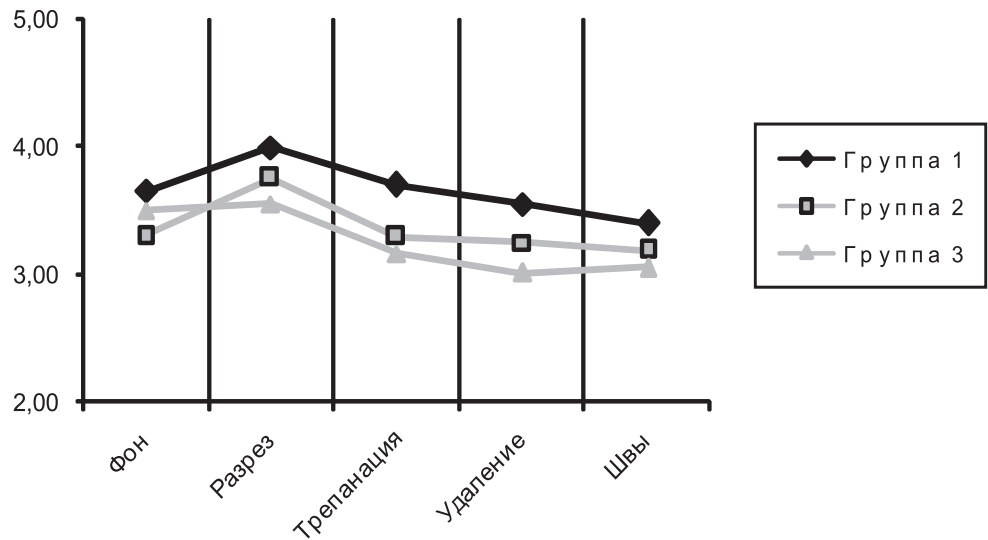


Рис. 7. Динамика минутного объема сердца (л/мин) в контрольной и исследуемых группах

Сравнение основных показателей гемодинамического профиля показало их достаточную стабильность во всех трёх группах без статистически значимого различия между ними, судя по межквартильным интервалам. В целом, принимая во внимание отсутствие существенных изменений параметров кровообращения, можно говорить об адекватности проводимой анестезии у всех больных, включённых в исследование.

Однако нами было отмечено, что анестезия на основе комбинации пропофола и фентанила на уровне III ЭЭГ-стадии по Courtin, обеспечивая адекватную защиту пациента от операционной травмы с позиций оценки системной гемодинамики, в некоторых случаях не давала должной защиты мозга от угрозы развития киндлинга. Как уже отмечалось ранее, изменениям БЭА по типу увеличения ЭА с возможным развитием киндлин-

га во время операции способствовали методы электростимуляции, применяемые для локализации ЭО, и высокочастотная коагуляция, используемая с целью разрушения ППЭС [11].

Угроза развития киндлинга возникала во время оперативных вмешательств у 7 из 20 пациентов 2-й группы, что потребовало углубления анестезии до уровня IV–VI ЭЭГ-стадии по Courtin.

Углубляя анестезию, угроза развития киндлинга с переходом в ЭС миновала, но приводила к изменению хирургической тактики из-за уменьшения возможности полноценной идентификации эпицентрального очага.

Добавление же в схему анестезии мидазолама пациентам 1-й группы снижало расход пропофола и позволяло стабилизировать уровень анестезии на III ЭЭГ-стадии без изменения ЭА и признаков угрозы развития киндлинга (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Сравнительная оценка течения анестезии и послеоперационного периода по критериям ABC

	Критерий А (количество эпизодов)	Критерий В (количество эпизодов)	Критерий С (часы)
1-я группа	1,75	8,2	2,79
2-я группа	14,7*	25,7*	2,91

Примечание: * – $p < 0,01$

Таблица 4

Расход препаратов для анестезии в исследуемых группах

Препарат	Группа 1 n = 20 с ЭЭГ	Группа 2 n = 20 с ЭЭГ	Группа 3 (контрольная) n = 20 б/з ЭЭГ
Пропофол, мг/(кг·ч)*	4,0 (0,5)	5,6 (1,1)	9,1 (2,8)
Мидазолам, мг/(кг·ч)#	0,15 (0,10; 0,20)	–	0,23 (0,15; 0,25)
Фентанил, мкг/ч **, #	150 (100; 188)	150 (150; 238)	200 (163; 250)

Примечание: * – $p < 0,05$ между всеми тремя группами, ** – $p < 0,05$ между первой и второй группой, # – $p < 0,05$ между первой и третьей группой.

Использованный нами количественный анализ БЭА с позиций оценки адекватности торможения ЭА позволял сделать заключение о статистически значимом снижении числа эпизодов углубления анестезии и угрозы развития kindlinga в 8,4 и 3,1 раза соответственно при использовании 3-компонентной анестезии.

Несмотря на то что внутривенные анестетики в целом более приемлемы для проведения анестезии у больных с эпилепсией, некоторые из них оказывают неоднородное влияние на судорожную активность головного мозга. Одни и те же препараты в зависимости от дозы, скорости введения оказывают различное воздействие на очаг судорожной активности. Парадоксален тот факт, что многие анестетики способны вызывать клинически наблюдаемые припадки, в то время как они обладают антиконвульсивными свойствами. Данный эффект является дозозависимым. В низких дозах проявляется проконвульсивное действие, а в более высоких дозах – антиконвульсивная активность.

Например, диазепам и другие бензодиазепины проявляют антиконвульсивную активность, что регистрируется на ЭЭГ, и широко применяются в лечении ЭП. При использовании малых и средних дозировок бензодиазепинов происходит увеличение β -активности преимущественно в лобных отделах головного мозга. При глубокой анестезии, во время использования высоких дозировок бензодиазепинов, велика вероятность подавления ЭА до появления изоэлектрической линии [2, 16].

Комбинация 3 препаратов с разной точкой приложения и коротким периодом полувыведения (пропофол, мидазолам и фентанил) позволяла при данных операциях находить лучший компромисс между адекватностью защиты от операционной травмы, степенью локального торможения ЭА и сохранением возможности определения границ ЭО.

Согласно литературным данным, из всех внутривенных анестетиков минимальное искажающее действие на БЭА мозга во время анестезии оказывает пропофол [12]. Пропофол обладает также и выраженным противосудорожным эффектом, позволяющим использовать его при развитии эпилептического статуса [18]. Взаимодействие мидазолама, фентанила и пропофола рассматривается как синергичное или дополняющее, что объясняют более высоким связыванием всех трёх субъединиц (α , β , γ) ГАМК_A – рецептора [3, 4].

Анализ данных расхода отдельных препаратов для анестезии представлен нами в табл. 4.

В 1-й группе доза пропофола в среднем

составила 4,0 мг/(кг·ч), средняя доза фентанила 150 мкг/ч, средняя доза мидазолама 0,15 мг/(кг·ч). Дозировки пропофола в 1-й группе на 1,6 мг/(кг·ч) (ДИ 1,1; 2,2) меньше, чем во 2-й, и на 5,1 мг/(кг·ч) (ДИ 3,8; 6,5) ниже, чем в 3-й. Во 2-й группе доза пропофола на 3,5 мг/(кг·ч) (ДИ 2,2; 4,9) меньше, чем в 3-й.

Анализ времени пробуждения в раннем послеоперационном периоде (критерий С) не выявил достоверных различий между 1-й и 2-й группами. Так, среднее время до момента полного пробуждения (с переводом на спонтанное дыхание) составило 2,79 ч у пациентов 1-й группы и 2,91 ч – 2-й группы.

Очевидно, что снижение общего количества пропофола у пациентов 1-й группы не привело к значимому сокращению времени пробуждения относительно времени пробуждения пациентов 2-й группы, видимо, за счёт введения в схему анестезии мидазолама, что усилило седативный эффект у пациентов 1-й группы и повлияло на время пробуждения этих пациентов в послеоперационном периоде. С другой стороны, анестезия на основе мидазолама и пропофола у пациентов 1-й группы не увеличила время полного пробуждения относительно времени пробуждения пациентов 2-й группы, что не препятствовало использованию простого диагностического неврологического контроля, не осуществимого по понятным причинам у спящих больных.

Выводы

1. Выполнение стереотаксических операций по поводу эпилепсии требует предварительного согласования позиций хирурга, анестезиолога и нейрофизиолога в отношении адекватности анестезии и проведения интраоперационного ЭЭГ-мониторинга.

2. При тотальной внутривенной анестезии на уровне IV–VI ЭЭГ-стадий анестезии происходит подавление эпилептогенной активности, но затрудняется возможность идентификации патологического очага.

3. Оптимальным вариантом анестезиологического обеспечения является использование тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола, мидазолама и фентанила на уровне III ЭЭГ-стадии по Courtin, которая обеспечивает адекватную защиту от операционного стресса и снижает риск интраоперационного развития kindlinga без формирования новых очагов ЭА. Выбранный метод анестезии создает условия для электрофизиологической идентификации очага пароксизмальной активности и определения границ анатомо-физиологической дозволенности его радикального удаления.

Литература

- 1.Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. Детская клиническая электроэнцефалография. – М., 1994.
- 2.Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство: Пер. с англ. М., 2006.
- 3.Витвам Дж. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. – Архангельск, 1997. – С. 68-69.
- 4.Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М., 2001.
- 5.Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии. – М., 2001.
- 6.Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии. – М., 2003.
- 7.Зислин Б.Г., Чистяков А.В. Мониторинг дыхания и гемодинамики при критических состояниях. – Екатеринбург, 2006.
- 8.Иваненко А.И., Гусаков И.В., Долганов А.Г. Новые подходы к изучению и лечению эпилепсии // Функциональная нейрохирургия. – Тбилиси, – 1990. – № 3. – С. 112-113.
- 9.Кондратьев А.Н., Хачатрян В.А., Кондратьева Е.А. Анестезиологическое обеспечение у детей, больных эпилепсией // Научно-практический журнал «Нейрохирургия и Неврология детского возраста». – 2004. – № 5. – С. 40.
- 10.Коротких М.Ю., Зенков Л.Р. Факторы фармакорезистентности эпилепсий у детей // Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9, № 6. – С. 1-8.
- 11.Лаврова С.А. Нейрофизиологические критерии прогноза стерео-таксической хирургии эпилепсии: Дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2006.
- 12.Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю. Применение пропофола в нейроанестезиологии // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. – № 1. – С. 21-22.
- 13.Шершевер А.С. Хирургическое лечение эпилепсии. – Екатеринбург, 2005.
- 14.Chapman M.G., Smith M., Hirsch N.P. Status epilepticus // Anesthesia. – 2001. – Vol. 56. – P. 648-659.
- 15.Courting R.F., Bickford R.G., Faulconer A. The classification and significancy: of EEG-patterns produced by nitrous oxid-ether anesthesia during surgical operations // Proc. Mayo Clin. – 1950. – Vol. 25. – P. 197.
- 16.Ferrer-Allado T., Berchnre V.L., Dymond A. et al. Ketamine-induced electroconvulsive phenomena in the human limbic and thalamic regions // J. Anesthesiol. – 1973. – Vol. 38. – P. 333-344.
- 17.Kafke W.A., Tempelhoff R., Dasheiff R.M. Anesthesia and neurosurgery. – St. Louis, 2001.
- 18.Mazzarino A, De Maria G, Candiani A. Effects of propofol inpatients in status epilepticus of various origins. Electroencephalographic analysis // Minerva Anesthesiol. – 1994. – Vol. 60, N.11. – P.681-685.
- 19.Smith M. The treatment of epilepsy. – Oxford., 1995.

РЕГИСТРАЦИЯ И АНАЛИЗ КРИТИЧЕСКИХ ИНЦИДЕНТОВ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ВАРИАНТОВ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В. В. Субботин¹, А. В. Ситников¹, Н. Н. Терехова¹, С. Ю. Погодин¹, С. Ю. Субботина², Е. В. Невзорова²

ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий»¹,

ФГУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ²

Проведено проспективное, рандомизированное, открытое исследование. В него было включено 165 пациентов (27 мужчин, 138 женщин), которым в дневном стационаре выполняли малые и кратковременные проктологические (n = 51) и гинекологические (n = 114) вмешательства. Все больные находились на спонтанном дыхании и в зависимости от вида общей анестезии были разделены на 2 группы. В первой проводили тотальную внутривенную анестезию пропофолом с фентанилом (n = 88), во второй – ингаляционную анестезию севофлураном с фентанилом (n = 77). Цель исследования – выявление оптимального вида общей анестезии при помощи внутреннего медицинского аудита, основанного на анализе критических инцидентов. Установлено, что внутренний медицинский аудит на основе анализа критических инцидентов является чувствительным методом оценки различных вариантов общей анестезии в амбулаторной практике. Два обсуждаемых вида общей анестезии могут быть одинаково успешно использованы в амбулаторной хирургии. Однако при гинекологических оперативных вмешательствах предпочтение стоит отдавать тотальной внутривенной анестезии пропофолом и фентанилом, а при проктологических – ингаляционной с использованием севофлурана и фентанила.

Ключевые слова: амбулаторная анестезиология, критический инцидент, пропофол, севофлуран.

В некоторых странах количество оперативных вмешательств, выполняемых в условиях «однодневной хирургии», достигает 75-87% от общего количества плановых операций [7, 8]. В России также постоянно растёт интерес к амбулаторной хирургии, что отмечается на ежегодных конференциях и съездах поликлинических хирургов, проходящих в Москве, Санкт-Петербурге и других городах.

К сожалению, несмотря на огромные успехи современной анестезиологии, до сих пор продолжают споры о преимуществах и недостатках того или иного вида анестезии для амбулаторных условий. Это связано, по нашему мнению, с отсутствием чётких признаков, позволяющих выявить лучшие среди огромного количества применяемых в настоящее время вариантов. Без сомнения, для этих целей можно воспользоваться критериями, предложенными Полом Уайтом (Paul White) и Алехандро Фрейре (Alejandro Freire): «Качество, безопасность, эффективность и стоимость лекарств и оборудования являются наиболее важными факторами в выборе техники анестезии для амбулаторной хирургии. Идеальный амбулаторный анестетик должен обладать быстрым и гладким началом действия, вызывать интраоперационную амнезию и анальгезию, обеспечивать хорошие условия для работы хирургов с коротким перио-

дом восстановления и не должен обладать побочными эффектами» [9]. Однако данное определение носит общий характер и не даёт ответов на следующие вопросы: как измерить качество, безопасность и эффективность анестезии и что это такое, что такое гладкое начало действия анестетика, какие такие хорошие условия для работы хирургов должен обеспечивать идеальный анестетик, какими побочными эффектами он не должен обладать? Поэтому так сложно определить, какой вид анестезии или какой анестетик лучше, а какой хуже для данного конкретного стационара «одного дня».

Мы считаем, что одним из методов, который может помочь в решении вышеназванной проблемы, может стать внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов (КИ). Основная идея концепции «критического инцидента» заключается в том, что чем меньше КИ, тем при прочих равных условиях безопаснее (надежнее, лучше) вид анестезии [4]. Следует отметить, что под КИ мы понимаем «событие при проведении анестезиологического пособия, которое при отсутствии вмешательства может привести к нежелательным последствиям» [5, 6]. В нашей стране данная методика была разработана и опробована в многопрофильной хирургической клинике ФГУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» [1, 2].

Учитывая вышеизложенное, мы провели сравнительный анализ двух вариантов общей анестезии при гинекологических и проктологических вмешательствах, выполняемых в стационаре «одного дня», используя методику регистрации и анализа КИ.

Материалы и методы

Проведено проспективное, рандомизированное, открытое исследование, включавшее 165 пациентов (27 мужчин и 138 женщин), которым в дневном стационаре ФГУ «Поликлиника № 3» УД Президента РФ были выполнены малые и кратковременные проктологические и гинекологические вмешательства. Все больные в зависимости от вида общей анестезии были разделены на две группы.

Группа тотальной внутривенной анестезии (ТВА, n = 88). Введение в анестезию проводили

болюсным введением пропофола и фентанила. Поддержание анестезии осуществляли постоянной инфузией пропофола шприцевым насосом Comрат и болюсным введением фентанила.

Группа ингаляционной анестезии (СЕВ, n = 77). Введение в анестезию и её поддержание проводили ингаляцией севофлурана через лицевую маску и болюсным введением фентанила.

Все больные в обеих группах находились на самостоятельном дыхании с ингаляцией кислородно-воздушной смеси ($FiO_2 = 0,7$) через лицевую маску.

Демографические данные, информация об индексе массы тела и физическом статусе пациентов представлены в табл. 1. Длительность операции и анестезии, а также данные о расходе препаратов для использованных в исследовании видов анестезий приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 1

Демографические данные пациентов, индекс массы тела и физический статус по ASA в зависимости от вида анестезии

Группы	Пол	Возраст	ИМТ	ASA			Всего
				I	II	III	
ТВА	М	43,2 ± 10,2	26,3 ± 5,2	2	10	2	14
	Ж	39,2 ± 10,2	23,5 (20,4-26,0)*	4	66	4	74
Всего				6	76	6	88
СЕВ	М	37,4 ± 11,1	27,0 ± 4,3	-	11	2	13
	Ж	39,7 ± 11,0	23,5 (21,3-28,1)*	4	49	11	64
Всего				4	60	13	77

Примечание: здесь и далее * – отмечены данные с неправильным распределением. Они представлены в виде медианы (25%-75% процентиля). Остальные данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Таблица 2

Длительность операции и анестезии

Группы	Время операции (час)	Время анестезии (час)
ТВА	0,25 (0,21-0,33)*	0,42 (0,33-0,50)*
СЕВ	0,25 (0,18-0,33)*	0,43 (0,33-0,50)*

Таблица 3

Расход препаратов в зависимости от вида анестезии

Группы	Введение в анестезию			Поддержание анестезии		
	фентанил (мкг/кг)	пропофол (мг/кг)	севофлуран (об. %)	фентанил (мкг/кг)	пропофол (мг/кг)	севофлуран (об. %)
ТВА	1,5* (1,3-1,8)	1,4* (1,2-1,8)	–	0,0* (0,0-2,1)	2,3* (1,2-3,5)	–
СЕВ	1,5* (1,3-1,7)	–	5* (4-5)	0,0* (0,0-2,0)	–	3* (2,5-3,5)

В табл. 4 представлен характер хирургических вмешательств и использованные для их обеспечения виды анестезиологической

защиты. Статистически значимых различий по показателям, представленным в табл. 1-4, не выявлено.

Таблица 4

Характер выполненных амбулаторных оперативных вмешательств в зависимости от методики анестезии

Группы	Проктологические операции	Гинекологические операции	Всего по группам
ТВА	26 (29,5%)*	62 (70,5%)*	88 (100%)*
СЕВ	25 (32,5%)*	52 (67,5%)*	77 (100%)*

Во время амбулаторных операций у всех пациентов проводили мониторинг витальных функций в следующем объеме: ЭКГ с подсчетом ЧСС, SpO₂, неинвазивное АД с интервалом 5 мин, ЧД, температура тела, FiO₂, при использовании ингаляционного анестетика оценивали его концентрацию на вдохе и выдохе. Мониторинг осуществляли при помощи аппарата Cardioscap-5.

Регистрацию КИ проводили в интра- и послеоперационном периодах, основываясь на перечне КИ и осложнений, разработанном и предложенном Е. А. Казаковой (2007 г.) и адаптированном к условиям дневного стационара (стационар «одного дня») [2]. С полным перечнем критических инцидентов можно ознакомиться на сайте <http://monitoring.v-teme.com> (http://monitoring.v-teme.com/kriticheskie_incidenty). Все выявленные инциденты протоколировали для последующей статистической обработки и дальнейшего анализа полученных результатов.

Для этого использовали следующие понятия:

- частота критических инцидентов (ЧКИ) – это отношение суммы зарегистрированных критических инцидентов к числу наблюдений в группе;
- индекс частоты КИ – это КИ инцидентов на один час анестезиологического пособия [2].

При проведении статистического анализа полученные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Показатели с неправильным распределением представлены в виде медианы с 25% и 75% процентилями. Нормальность оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка.

Для сравнения параметрических данных с нормальным распределением проводили дисперсионный анализ, при множественном сравнении небольших выборок применяли критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони (t-критерий), а при боль-

ших выборках использовали критерий Ньюмена – Кейлса.

Для сравнения непараметрических данных применяли тест Хи-квадрат с поправкой Йейтса для таблиц 2х2 (1-я степень свободы), тест Хи-квадрат – для данных, имеющих 2 степени свободы и более (таблицы 2х3, 3х2 и т.д.), двусторонний точный критерий Фишера – для таблиц 2х2, если значение одной из ячеек было меньше 5, критерий Манна – Уитни для сравнения двух групп. Для повторных сравнений в одной группе мы использовали критерий Фридмана.

Значимыми различиями считали результаты, при которых значения критерия соответствовали условию $p < 0,05$. Все расчеты осуществляли с помощью программ Statistica (data analysis software system), version 6. StatSoft, Inc. 2001; Биостатистика, версия 4.03 1998 McGraw Hill. (Перевод на русский язык, 1998, «Практика»).

Результаты и обсуждение

Количественный анализ критических инцидентов. В периоперационном периоде в группе ТВА зарегистрировали 32 (КИ) (0,36 КИ на одну операцию), из них во время анестезии было отмечено 29 (ЧКИ = 0,33), а в послеоперационном периоде – 3 (ЧКИ = 0,03).

В группе СЕВ зафиксировали 35 КИ (0,45 КИ на одну операцию), из них 26 зарегистрировано во время анестезии (ЧКИ = 0,34) и 9 – в послеоперационном периоде (ЧКИ = 0,12). Несмотря на отчетливую тенденцию к увеличению количества КИ в группе СЕВ в послеоперационном периоде, значимых различий между группами не выявлено.

Индекс частоты КИ для ТВА составил 2,00 (1,61–3,03), а для СЕВ – 2,17 (2,00–4,00). Распределение КИ по этапам анестезии приведено в табл. 5.

Таблица 5

Распределение критических инцидентов на этапах общей анестезии

Группы	Введение в анестезию	Поддержание анестезии	Пробуждение	Критерии
ТВА	12 (ЧКИ = 0,14)	13 (ЧКИ = 0,15)	4 (ЧКИ = 0,05)	$p = 0,08$ (Фр)
СЕВ	10 (ЧКИ = 0,13)	11 (ЧКИ = 0,14)	5 (ЧКИ = 0,07)	$p = 0,37$ (Фр)

Примечание: Фр – критерий Фридмана.

Представленные в табл. 5 данные свидетельствуют об однозначной тенденции к снижению количества КИ на этапе пробуждения пациентов по сравнению с этапами вводного наркоза и поддержания общей анестезии в обеих изучаемых группах. Эти же данные позволяют сделать заключение, что распределение КИ по этапам общей анестезии между исследуемыми группами значимо не различается. Таким образом, количественный анализ не выявил статистически значимых различий в частоте развития КИ при сравниваемых видах общей анестезии, что позволяет рекомендовать их для использования в амбула-

торной практике.

Качественный анализ критических инцидентов. Анализ качественного состава КИ в зависимости от вида анестезиологического пособия, представленный в табл. 6, показал, что значимых различий по каждому конкретному виду КИ нет, несмотря на отчетливую тенденцию к увеличению КИ, связанных с системой дыхания в группе ТВА по сравнению с группой СЕВ (25 против 14 соответственно, $p = 0,17$). Значимо большее количество КИ, связанных с нервной системой, зафиксировано в группе СЕВ (14 и 4 соответственно, $p = 0,006$).

Таблица 6

Качественный состав критических инцидентов (КИ) в зависимости от вида анестезии

Инцидент	ТВА (n = 88)	СЕВ (n = 77)	Статистическая значимость
КИ, связанные с системой дыхания			
Бронхоспазм	-	1	$p = 0,45$ (Ф)
Гиповентиляция $RR < 10$	6	2	$p = 0,23$ (Ф)
Кашель	1	2	$p = 0,60$ (Ф)
Критическая гипоксемия	3	1	$p = 0,62$ (Ф)
Остановка дыхания	11	6	$p = 0,46$ (Хи)
Умеренная гипоксемия	4	2	$p = 0,69$ (Ф)
Всего	25 (ЧКИ = 0,28)	14 (ЧКИ = 0,18)	$p = 0,17$ (Хи)
КИ, связанные с системой кровообращения			
Тахикардия	1	-	$p = 1,00$ (Ф)
Брадикардия	-	1	$p = 0,45$ (Ф)
Гипертензия	1	2	$p = 0,60$ (Ф)
Гипотензия	-	2	$p = 0,22$ (Ф)
Всего	2 (ЧКИ = 0,02)	5 (ЧКИ = 0,05)	$p = 0,25$ (Ф)
КИ, связанные с оборудованием			
Неоднократные попытки пункции и катетеризации периферической вены	-	1	$p = 0,45$ (Ф)
Неполадки в работе НДА	1	-	$p = 1,00$ (Ф)
Случайное удаление катетера	-	1	$p = 0,45$ (Ф)
Всего	1 (ЧКИ = 0,01)	2 (ЧКИ = 0,03)	$p = 0,60$ (Ф)
КИ, связанные с нервной системой			
Двигательное возбуждение	-	1	$p = 0,45$ (Ф)
Синдром озноба и мышечной дрожи	1	-	$p = 1,00$ (Ф)
Тошнота	3	8	$p = 0,12$ (Ф)
Тошнота, однократная рвота	-	3	$p = 0,10$ (Ф)
Чувство нехватки воздуха	-	2	$p = 0,22$ (Ф)
Всего	4 (ЧКИ = 0,05)	14 (ЧКИ = 0,18)	$p = 0,006$ (Ф)

Примечание: (Ф) — точный двусторонний критерий Фишера; (Хи) — критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Среди КИ, связанных с системой дыхания, у пациентов обеих групп преобладала остановка дыхания (СЕВ – 6 случаев, ТВА – 11), а в группе ТВА в 6 случаях мы фиксировали и гиповентиляцию. При этом в группе СЕВ дважды отмечали умеренную гипоксемию, а в одном – критическую, связанную с развитием бронхоспазма.

В группе ТВА у пациентов умеренную гипоксемию и критическую гипоксемию мы отметили в четырех и трех случаях соответственно. Все три эпизода критической гипоксемии имели место у пациентов с избыточной массой тела. Более того, в двух случаях критическая гипоксемия возникала без предварительной гиповентиляции и/или остановки дыхания. На основании полученных данных можно утверждать, что пропофол в сочетании с фентанилом в большей степени угнетает дыхательный центр, чем севофлуран с фентанилом, на что необходимо обращать повышенное внимание при проведении анестезии с сохраненным спонтанным

дыханием в амбулаторной хирургической практике.

Основные виды КИ, связанные с нервной системой, – тошноту и тошноту с однократной рвотой – отмечали в восьми и трёх случаях соответственно. В группе, где в качестве основного анестетика применяли пропофол, мы зарегистрировали всего три эпизода тошноты. Полученные нами данные не противоречат литературным и ещё раз подчёркивают, что пропофол в меньшей степени вызывает тошноту и рвоту в послеоперационном периоде, чем ингаляционный анестетик севофлуран [3]. Кроме того, у пациентов в группе СЕВ были зарегистрированы КИ, связанные с жалобами на чувство нехватки воздуха. В группе с ТВА такие КИ не отмечали.

Зависимость частоты критических инцидентов от характера оперативных вмешательств. В ходе исследования выявили связь между типом оперативного вмешательства, количеством и характером критических инцидентов, что представлено в табл. 7.

Таблица 7

Распределение критических инцидентов (КИ) в зависимости от типа оперативного вмешательства, метода и этапа анестезии

Этап анестезии	Метод анестезии	Тип оперативного вмешательства и количество КИ		Статистические критерии
		проктологические	гинекологические	
Введение в анестезию	ТВА	0 (n = 12)	10 (n = 62)	p = 0,42 (Хи)
	СЕВ	1 (n = 12)	6 (n = 52)	p = 1,00 (Ф)
		p = 0,32 (М-У)	p = 0,78 (М-У)	
Поддержание	ТВА	8 (n = 12)	1 (n = 62)	p = 0,000001 (Ф)
	СЕВ	3 (n = 12)	5 (n = 52)	p = 0,11 (Хи)
		p = 0,04 (М-У)	p = 0,11 (М-У)	
Пробуждение	ТВА	2 (n = 12)	2 (n = 62)	p = 0,12 (Ф)
	СЕВ	0 (n = 12)	3 (n = 52)	p = 1,00 (Ф)
		p = 0,12 (М-У)	p = 0,51 (М-У)	
Всего за время анестезии	ТВА	10 (n = 12)	13 (n = 62)	p = 0,002 (Хи)
	СЕВ	4 (n = 12)	14 (n = 52)	p = 0,79 (Хи)
		p = 0,06 (М-У)	p = 0,48 (М-У)	
Послеоперационный период	ТВА	0 (n = 12)	3 (n = 62)	p = 1,00 (Ф)
	СЕВ	1 (n = 12)	8 (n = 52)	p = 1,00 (Ф)
		p = 0,32 (М-У)	p = 0,06 (М-У)	
Всего	ТВА	10 (n = 12)	16 (n = 62)	p = 0,006 (Хи)
	СЕВ	5 (n = 12)	22 (n = 52)	p = 0,98 (Хи)
		p = 0,13 (М-У)	p = 0,11 (М-У)	

Примечание: 1) (Ф) – точный двусторонний критерий Фишера; (Хи) – критерий Хи – квадрат; (М-У) – критерий Манна – Уитни;
2) уменьшение количества наблюдений в группах при выполнении проктологических операций с 25 до 12 для СЕВ и с 26 до 12 для ТВА связано с необходимостью рандомизации групп по полу (из групп были исключены мужчины) для корректного сравнения данных, полученных при различных оперативных вмешательствах.

Данные таблицы свидетельствуют о том, что ЧКИ у пациентов в группе с ТВА была большей при проктологических вмешательствах, чем при гинекологических, и составила 0,83 и 0,25 соответственно. Наиболее значимое различие нами было отмечено для этапа поддержания общей анестезии. На этом же этапе количество КИ у больных в группе ТВА при проктологических операциях более чем в 2 раза превосходило таковое у пациентов группы СЕВ (8 и 3 соответственно, $p = 0,04$). При качественном анализе КИ мы установили, что 7 из 8 критических инцидентов, зарегистрированных в группе ТВА при проктологических оперативных вмешательствах, были связаны с системой дыхания.

Анализ возможных причин, приводящих к инцидентам такого рода, показал, что при проктологических операциях расход фентанила значительно превышает таковой при гинекологических оперативных вмешательствах, что в сочетании с пропофолом, без сомнения, и приводит к развитию вышепредставленных КИ (остановка дыхания и гиповентиляция). Такое же значимое различие в дозе фентанила характерно и для группы, где в качестве основного анестетика применяли севофлуран (табл. 8). Однако в этом случае между разными оперативными вмешательствами отсутствуют значимые различия в количестве КИ (табл. 7).

Таблица 8

Расход фентанила в зависимости от метода анестезии и типа оперативного вмешательства

Группа	Этап общей анестезии	Тип операции		Статистическая значимость
		проктологические	гинекологические	
ТВА	Введение, мкг/кг	1,65 (1,54 - 2,31)	1,54 (1,33 - 1,72)	$p = 0,03$
	Поддержание, мкг/(кг·ч)	1,69 (0,45 - 2,50)	0,00 (0,00 - 0,00)	$p = 0,003$
СЕВ	Введение, мкг/кг	1,68 (1,43 - 2,06)	1,54 (1,39 - 1,69)	$p = 0,09$
	поддержание мкг/(кг·ч)	2,02 (0,00 - 3,41)	0,00 (0,00 - 0,00)	$p = 0,0001$

Примечание: для сравнения использовали критерий Манна – Уитни.

В послеоперационном периоде после перенесенных гинекологических операций отмечена тенденция к увеличению числа КИ у пациентов в группе, где была применена ингаляционная анестезия, по сравнению с пациентами, которым проводили ТВА (8 против 3, $p = 0,06$). Все эпизоды связаны с тошнотой (5) и тошнотой с однократной рвотой (3).

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что внутренний медицинский аудит на основе анализа критических инцидентов является чувствительным методом оценки различных вариантов общей анестезии в амбулаторной практике. С одной стороны, при оценке частоты критических инцидентов без учета типа оперативного вмешательства значимых различий между группами не выявлено несмотря на отчетливую тенденцию к увеличению количества критических инцидентов в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях ингаляционной анестезии на

основе севофлурана. С другой стороны, при проктологических вмешательствах отмечено достоверно большее количество критических инцидентов на этапе поддержания анестезии в группе с применением в качестве основного анестетика пропофола, чем в группе с использованием севофлурана, а при гинекологических вмешательствах определена тенденция к увеличению эпизодов тошноты и рвоты в послеоперационном периоде при применении ингаляционного анестетика.

Вывод

Два обсуждаемых вида общей анестезии могут быть одинаково успешно применены в амбулаторной хирургии. Однако при гинекологических оперативных вмешательствах предпочтение стоит отдавать тотальной внутривенной анестезии пропофолом и фентанилом, а при проктологических – ингаляционной с использованием севофлурана и фентанила.

Литература

1. Виноградов В.Л. Протоколы проведения общей анестезии на основе внутривенных анестетиков у больных с термическими поражениями: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 187 с.
2. Казакова Е.А. Внутренний медицинский аудит на основе регистрации критических инцидентов в отделении анестезиологии многопрофильной клиники: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 106 с.
3. Мизиков В.М. Послеоперационная тошнота и рвота: эпидемиология, причины, следствия, профилактика // Альманах МНОАР. – 2000. – № 0 (сигнальный). – С. 53-59.

4. Cooper J.B., Newbower R.S., Kitz R.J. An analysis of major errors and equipment failures in anesthesia management: considerations for prevention and detection // *Anesthesiology*. 1984. Vol. 60. P. 34-42.
5. Runciman W.B., Edmonds M.J., Pradhan M. Setting priorities for patient safety // *Qual. Saf. Health. Care*. – 2002. Vol. 11. – P. 222-224.
6. Runciman W.B., Sellen A., Webb R.K. et al. The Australian incident monitoring study. Errors, incidents and accidents in anaesthetic practice // *Anaesth. Intensive Care* 1993. – Vol. 21. – P. 506-519.
7. Russon K., Thomas A. Anaesthesia for day surgery // *J. Perioper Pract.* – 2007. – Vol. 1, N. 7. – P. 302-307.
8. Toftgaard C. World Wide Day Surgery Activity. 2003.
9. White P.F., Freire A.R. Chapter 68 – Ambulatory (Outpatient) Anesthesia in *Miller's Anesthesia*, 6th Edition. Edited by Ronald D. Miller, M.D. Philadelphia, Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005. P. 3198.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

К.П. Воробьёв

Областная клиническая больница, г. Луганск, Украина

В статье обозначены основные методологические проблемы клинических исследований (КИ), которые обнаруживают на последнем этапе научной работы – на этапе публикации результатов КИ. В трёх группах ошибок (этика, дизайн и биостатистика) выделены типовые ошибки, которые чаще всего встречаются в отечественных журнальных публикациях и диссертациях по результатам КИ. К этическим проблемам отнесены: вопросы распределения авторского вклада в исследование, правильного обозначения конфликта интересов и этики организации клинического эксперимента. К основным проблемным вопросам дизайна КИ автор относит умение верно обозначить тип дизайна КИ, определение правил включения/исключения в/из исследование(я), верное определение конечных точек (клинических исходов), по которым оценивают достигнутый в исследовании результат, и выделение референтных методов определения болезни. Вопросы биостатистики включают такие наиболее частые ошибки, как неверный формат представления выборочных характеристик КИ, ошибки в использовании статистических методов при сопоставлении двух независимых и связанных групп, ошибки при множественных сравнениях, ошибки при оценке результатов диагностических исследований и при визуализации результатов статистического анализа. Весь этот комплекс методологических проблем клинической науки малоизвестен для отечественного исследователя и редко обсуждается на наших конференциях.

Ключевые слова: клинические исследования, клинические научные публикации, методология.

Во все времена информация и знания являлись наиболее ценными общественными продуктами. В современном постиндустриальном обществе «третьей волны» (по Э. Тоффлеру) знаковый интеллектуальный продукт становится определяющим фактором развития всех сфер жизни, включая медицину [6]. Лавинообразное увеличение потоков информации в медицинской отрасли, с одной стороны, и развитие теории клинических исследований (КИ), с другой, потребовали изменения и стандартизации формата современной публикации по результатам КИ. Международное научное сообщество уделяет приоритетное внимание методологическим вопросам представления результатов КИ. Недавно мы привели краткий обзор основных международных инициатив, рекомендаций и стандартов по представлению результатов КИ в журнальных публикациях [3]. К сожалению, большая часть этих рекомендаций неизвестна в странах СНГ. В результате наши научные клинические публикации оказались за пределами международного клинического информационного пространства, что приводит к стремительному снижению рейтинга отечественной клинической науки. Многочисленные отечественные биомедицинские журналы и сборники научных трудов наполняются низкокачественной инфор-

мацией, которую в лучшем случае можно отнести к категории «информационный шум», в худшем – эти низкокачественные публикации являются рекламным средством фармакокомпаний или утверждают доминирование ложных приоритетов в нашем научном сообществе.

Указанные проблемы всё больше осознают и в России. Российский электронный ресурс «Национальный информационный центр по науке и технологиям» (<http://www.strf.ru/>) ведёт огромную работу по анализу методологических проблем российской науки. В России создаются условия для обеспечения качественной научной конкуренции. Так, уже два года действует постановление правительства России (№ 277, 20.04.2006 г., http://www.biometrika.tomsk.ru/vak_4), которое обязало публиковать авторефераты докторских диссертаций на сайте ВАК России за 3 мес. до защиты диссертации. Планируется полностью публиковать и тексты диссертаций в Интернете до их защиты (<http://www.rosbalt.ru/2007/10/31/427080.html>). Кроме этого, в России проводятся различные интернет-конференции и круглые столы для открытого обсуждения существующих в науке проблем. Эти акции по обеспечению прозрачности и публичности процесса академической аттестации создают условия для оздоровления климата в российской науке

и для осознания критической массой учёных глубины проблемной ситуации в науке. Но для реальных перемен к лучшему также необходимы современные знания о новых методологических научных принципах.

В клинической медицине с целью реформирования клинической науки наиболее активную работу проводят Международный журнал медицинской практики (<http://www.mediasphera.ru/journals/practik/>; главный редактор – директор Российского отделения Кокрановского сотрудничества проф. В. В. Власов) и сайт «Биометрика» (<http://www.biometrika.tomsk.ru/>; главный редактор – канд. техн. наук, доцент Томского государственного университета В. П. Леонов). На страницах этих информационных ресурсов профессионалы обсуждают различные аспекты организации КИ и публикационной практики, проводят анализ уродливых явлений в клинической науке.

Цель исследования – анализ основных методологических проблем подготовки научной клинической публикации на основе специальных знаний из различных разделов эпидемиологии неинфекционных заболеваний, биостатистики и современных рекомендаций по публикационной практике. В рамках журнальной публикации мы ставим основной целью только обозначить наиболее важные типовые ошибки в современных отечественных научных клинических публикациях.

Материалы и методы. Рассмотрены текущие публикации в отечественных биомедицинских изданиях и некоторые конкретные исследования. К сожалению, до сих пор в научном сообществе не поощряют адресную критику конкретных низкокачественных публикаций, поэтому мы ограничимся лишь несколькими конкретными примерами. В качестве методологических источников в работе используются современные руководства по эпидемиологии неинфекционных заболеваний [1, 2, 7],

аналитические публикации по организации КИ и биостатистике [4, 5, 9], а также базисные международные рекомендации по организации научной публикационной практики [10].

Результаты и обсуждение

Основные ошибки представления КИ. Для более конкретного анализа проблем методологии КИ мы умышленно сузили поле нашего анализа к типовым ошибкам в научных публикациях. Под понятием «типовые ошибки» подразумеваются определённые классификационные типы ошибок, в рамках которых существуют типичные ошибки.

Чаще всего в критических публикациях по проблемам методологии КИ именно биостатистика занимает центральное место как наиболее очевидная проблема качества представления результатов КИ. Действительно, современная медицина всё больше использует количественный подход в изучении заболеваний и эффективности различных методов диагностики и лечения, поэтому правильность использования статистических инструментов в КИ всегда будет находиться в центре внимания. С точки зрения эпидемиологии неинфекционных заболеваний [7] КИ планируются таким образом, чтобы снизить систематические ошибки и минимизировать случайные. Биостатистика является средством минимизации случайных ошибок при планировании и оценке результатов КИ. В последние годы всё больше внимания уделяют систематическим ошибкам в КИ. Источниками систематических ошибок являются нарушения этических принципов организации КИ и представления результатов в научной публикации, а также выбор дизайна (плана) КИ, который неадекватен задачам и объекту КИ. Исходя из этих классификационных признаков, можно следующим образом представить источники типовых ошибок в научной клинической публикации (см. рис.).

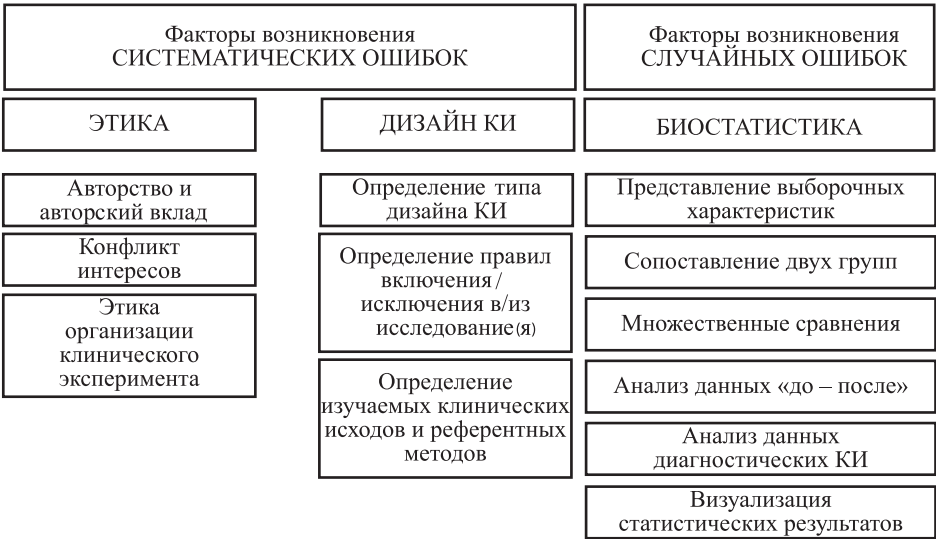


Рис. Основные источники типовых ошибок в научной клинической публикации

Этические проблемы представления результатов КИ. Эта группа проблем в последние десятилетия выходит на первый план при организации и представлении результатов КИ, так как нарушение этики КИ это не столько общественная проблема, сколько источник различных систематических ошибок и получения смещённого результата в ту сторону, которая выгодна заинтересованным лицам с целью манипуляции мнением научной общественности.

Авторство. Этическую проблему авторства всё чаще обсуждают в современном клиническом сообществе. В решение этой проблемы огромный вклад вносит Европейская ассоциация медицинских авторов (EMWA/European Medical Writers Association). Соавтор руководства Европейской ассоциации медицинских авторов Elizabeth Wager в публикации 2007 г., анализируя проблему формирования списков авторов в медицинских научных публикациях, в заключении предложила расширить известную классификацию типов лжи (Benjamin Disraeli). С её точки зрения, есть не три, а четыре типа лжи: ложь, наглая ложь, статистика и списки авторства научных публикаций [12]. Эта аналогия акцентирует внимание на проблемах авторства, которые многие годы были скрыты от научной общественности. В наших странах авторство научной публикации (как вопрос научной методологии) является необъявленной и неопознанной проблемой. Наш коллега, анестезиолог Kevin Strange, в публикации 2008 г. так обозначил актуальность обсуждаемой темы: «Большинство учёных не подозревают о том, что в научном сообществе в течение, по крайней мере, трёх десятилетий происходит обширная дискуссия по проблеме авторства с целью формализации критериев авторства» [11]. Напряжённость этих дискуссий нарастает, так как открытость авторского вклада и ответственность авторов за информацию в публикациях существенно снижает вероятность смещённых оценок результатов исследований.

В настоящее время приняты согласованные критерии определения авторства, а объявление авторского вклада в публикацию является обычной практикой в рейтинговых периодических клинических изданиях. Основные проблемы авторства состоят в таких формах недобросовестной научной практики, как теневое авторство, гостевое и почётное авторство [8]. Все эти три формы активно практикуются в нашем клиническом сообществе. В результате чего в наших странах сложились искажённые представления о сущности понятия «авторский вклад». Гостевые (почётные) авторы – это, как правило, руководители лабораторий, всякого рода начальники, оформители материалов публикаций, финансисты научных проектов или просто «хорошие люди», которым необходимо выполнять

план по валу публикаций. Иногда на кафедрах существует архаичная традиция ставить первым в списке авторов заведующего, даже если он не знаком с текстом публикации или осуществлял общее руководство КИ. Гостевое авторство основывается на ожидании, что включение определенного имени улучшит возможности того, что исследование будет издано или увеличит оценку статуса публикации. Теневое авторство чаще связано с написанием заказных фармакологических работ.

В целом, нарушение международных принципов авторства и авторского вклада создаёт условия для недобросовестной практики КИ и повышает вероятность целого ряда систематических ошибок. В результате такой публикационной практики уничтожаются сами условия научной конкуренции, что неизбежно ведёт к упадку науки. Это общеизвестная закономерность.

Конфликт интересов – наиболее существенный источник систематических ошибок в КИ. В соответствии с международными рекомендациями [10] конфликт интересов, или двойные обязательства в научной публикации, возникает в том случае, если автор, рецензент или редактор имеют обязательства, которые могли бы повлиять на его мнение. Соответственно выделяют: а) конфликт интересов, обусловленный личными обязательствами авторов; б) конфликт интересов, обусловленный финансированием проекта; в) конфликт интересов, обусловленный обязательствами редакторов, сотрудников журнала или рецензентов.

Первые два типа конфликта интересов являются причиной умышленной ошибочной интерпретации результатов КИ. Выполняя личные или финансовые обязательства, авторы могут не только опустить из результатов КИ факты, противоречащие ожидаемому результату КИ, но и прибегнуть к фабрикациям и фальсификации первичного материала КИ. Объявление конфликта интересов в начале или в конце публикации, так же как объявление авторского вклада в КИ, давно является обязательным компонентом публикации в рейтинговом научном клиническом журнале.

Этика организации клинического эксперимента. Соблюдение этических ограничений в соответствии с Хельсинкской декларацией при проведении экспериментов на людях актуально как в случаях корпоративных КИ, так и при проведении КИ по инициативе частного исследователя. Эти ограничения в совокупности с существующими правилами регистрации протоколов клинических испытаний в независимых международных организациях обеспечивают прозрачность КИ, ограничивают вероятность появления смещённых оценок в пользу гипотезы исследователя и создают равные конкурентные условия для разных учёных. Этические ограничения также существенно влияют на выбор дизайна

КИ и косвенно позволяют снизить целый ряд систематических ошибок в КИ.

Выбор дизайна КИ. Проблема выбора дизайна КИ является наиболее сложной и ответственной интеллектуальной задачей при планировании КИ. Это связано с тем, что для выбора адекватного дизайна КИ исследователь должен владеть специальными знаниями, которые относятся к разделу новой фундаментальной клинической науки – клинической эпидемиологии [7]. Основная проблема заключается в том, что эта наука малоизвестна в наших странах и до сих пор не преподаётся в университетах. С другой стороны, объявление дизайна КИ является обязательным в рейтинговых клинических журналах. Отсутствие знаний, необходимых для выбора дизайна КИ, адекватного объекту исследования, может привести к ряду систематических ошибок в научной клинической публикации.

Определение типа дизайна КИ. Существуют определённые дизайны КИ для решения типовых задач. Так, например, для оценки эффективности чаще всего используют рандомизированное клиническое испытание (РКИ), а для изучения диагностических методов – наблюдательный дизайн КИ. Но в рамках типовых дизайнов КИ возможны модификации, которые позволяют оптимизировать план исследования в соответствии с текущим уровнем знаний об объекте исследования, этическими ограничениями и конкретными возможностями проведения КИ. Выбор неадекватного объекту исследования дизайна КИ приводит к целому ряду ошибок. Так, например, если в РКИ определять эффективность лечебного воздействия, но при этом не иметь чёткого алгоритма выбора дозы воздействия, то возникает высокая вероятность получения неопределённого результата КИ. Типичным примером могут служить результаты многочисленных РКИ эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) при различных заболеваниях: в отличие от описаний отдельных наблюдений при формализованном испытании обнаруживается более низкая эффективность ГБО. Методологическая ошибка организации этих исследований заключается в том, что игнорируются давно известные факты о зависимости эффектов лечебной гипероксии от стадии и тяжести заболевания и от конституциональных характеристик пациентов. Также в ГБО пока отсутствует принцип выбора дозы лечебной гипероксии. В данном случае, с одной стороны, более целесообразно накапливать и обобщать результаты КИ с наблюдательным дизайном, а с другой – следует изучать эффективность разных доз ГБО в зависимости от клинических особенностей объекта исследования и разрабатывать объективные критерии оценки эффективности ГБО по данным мониторинга функциональных характеристик

организма в реальном времени во время сеансов ГБО, то есть при существующем уровне знаний о ГБО дизайн РКИ для изучения эффективности этого лечебного метода пока малоприемлем. Этот пример показывает важность комплексного понимания объекта исследования и выбор адекватного объекту исследования дизайна КИ. Ошибки при выборе дизайна КИ оказывают фатальное влияние на качество КИ.

Неверное определение правил включения/исключения в/из КИ является основным источником систематических ошибок. Любое КИ основано на материале определённой выборки из изучаемой популяции. Обычно для обеспечения высокой достоверности (внутренняя валидность) в КИ формируется высокоселективная по определённым характеристикам выборка из популяции. Но, с другой стороны, результаты такого КИ имеют низкую обобщаемость (внешняя валидность). Для классического КИ более актуальна внутренняя валидность, для чего в каждом исследовании, особенно при небольших объёмах выборки из популяции, формируются чёткие критерии включения в КИ и исключения из КИ по тем факторам, которые являются предметом изучения в КИ. Кроме этих изучаемых факторов, существуют так называемые «вмешивающиеся факторы», которые неочевидны, но которые могут стать источником систематических ошибок. В исследованиях эффективности для минимизации этих ошибок, наряду с критериями включения/исключения, используют метод случайного формирования изучаемых групп или рандомизация. Рандомизация – достаточно сложный для корректной реализации методический приём, который в наших публикациях часто неверно трактуется как простое деление на группы. Использование понятия «рандомизация» в научной клинической публикации, безусловно, требует таких элементов КИ, как информированное согласие, этический комитет, утверждённый протокол КИ, регистрация клинического испытания в международных регистрах и прочих строго необходимых элементов, свойственных для РКИ.

Определение изучаемых клинических исходов и референтных методов диагностики является ключевым вопросом планирования КИ. Клиническая наука, по определению эпидемиологов, занимается изучением «клинических исходов, под которыми подразумевают исходы, имеющие наибольшее значение для больных и для медицинского персонала (смерть, наличие заболевания, дискомфорт, инвалидизация, неудовлетворённость). Биологические явления не могут считаться эквивалентом клинических исходов, пока не получено прямых доказательств их взаимосвязи» [7]. Иногда в КИ это понятие называют «конечные точки» (end point), то есть те моменты в тече-

ние заболевания, наступление которых позволяет сделать заключение о достижении изучаемого результата. Понятие референтный метод (золотой стандарт) подразумевает некоторый наиболее точный способ определения болезни, то есть «тот, который заслуживает доверия» [7]. Клинические исходы и референтные методы имеют взаимоотношения как общее и частное. Если в КИ при оценке клинических исходов не используется референтный метод диагностики, то такой выбор должен быть чётко обоснован, иначе работа будет содержать грубую методическую ошибку.

Наиболее распространённой ошибкой планирования КИ служит замещение клинических исходов суррогатными, под которыми подразумевают лабораторный показатель или симптом, который заменяет клинически значимый исход, прямо характеризующий самочувствие больного, его функциональное состояние и выживание. Так, например, динамика различных цитокинов при системном воспалительном ответе не позволяет нам говорить об эффективности лечения до тех пор, пока не будет убедительно доказана статистическая линейная взаимосвязь концентрации цитокинов в плазме пациентов и определённых клинических исходов, причём эта связь должна быть выражена математически, не в виде коэффициента корреляции, а в критериях, используемых для современных диагностических методов (см. ниже). Еще более грубая методическая ошибка организации КИ – попытка показать диагностическую эффективность какого-либо метода оценки состояния пациента путём его сопоставления с другим суррогатным исходом. Подобные исследования изучают механизмы заболеваний и относятся к патофизиологии.

Биостатистика. Наиболее ёмким русскоязычным информационным ресурсом по вопросам биостатистики является сайт «Биометрика» (<http://www.biometrika.tomsk.ru>), на котором представлены не только различные обучающие материалы, но также в разделе «Кунсткамера» проводится анализ использования статистических методов в конкретных публикациях. С нашей точки зрения, в последние годы наиболее удачной публикацией, в которой анализируют основные статистические ошибки в клинических исследованиях, является статья Тома Ланга [4]. Но даже эта простая публикация требует определённой подготовки для восприятия изложенной информации. Ситуация с уровнем подготовки молодых и зрелых исследователей в области биостатистики в наших странах характеризуется крайне низким уровнем знаний. Интересный материал по данной теме опубликован в «Международном журнале медицинской практики» (№ 2, 2006). Это издание представляет анализ проблемной ситуации в

области биостатистики с точки зрения ведущих специалистов России. Затем в одном из следующих номеров журнала (№ 1, 2007) публично обсуждается открытое письмо одного из российских специалистов по биостатистике.

Обратимся к наиболее элементарным статистическим ошибкам, которыми изобилуют наши клинические публикации и диссертации.

Представление выборочных числовых характеристик. Любое КИ основано на анализе выборочных числовых характеристик объектов исследования, к которым чаще всего относятся меры положения и меры рассеяния. Каждую из характеристик этих двух групп применяют для определённых целей. Например, для общей оценки нормально распределённой выборки чаще всего используют среднее значение и стандартное отклонение, а для сравнительной оценки разных выборок – среднее значение и стандартную ошибку среднего (или значение 95%-ного доверительного интервала для среднего). Однако известно, что клинические характеристики редко подчиняются нормальному закону распределения и поэтому для таких случаев (а тем более при малых объёмах выборок) рекомендуется использовать медианные и квартильные (процентильные) оценки выборочных характеристик. В особых случаях в публикации целесообразно представить гистограмму распределения изучаемой характеристики. В текущих публикациях в качестве выборочных характеристик чаще всего встречаются среднее значение и его стандартная ошибка. При этом иногда авторы не указывают, что подразумевается под выражением типа $A \pm b$. Здесь следует заметить, что отсутствие в публикации перечня всех применённых методов статистического анализа и расшифровки используемых сокращений само по себе является грубой ошибкой.

Если автор выбирает стандартную ошибку в качестве характеристики точности оценки среднего, то рядом с их значениями необходимо указать объём выборки. Но в настоящее время редакции рейтинговых журналов и международные рекомендации строго рекомендуют в случае представления данных нормально распределённой выборки использовать средние и их 95%-ный доверительный интервал. Это так называемая «точечная» характеристика выборки.

Как же обстоит дело в реальности в наших публикациях? Продемонстрируем ситуацию на примере двух докторских диссертационных работ по анестезиологии, которые по ряду причин попали в наше поле внимания, а их анализ представлен на сайте «Кунсткамера клинической науки» (<http://www.kkn0.narod.ru>). Приведём только некоторые наиболее грубые статистические ошибки в этих работах. В одном из авторефератов диссертации

представлено 19 выборочных характеристик средних, в которых стандартное отклонение превышает среднее значение, а в девяти случаях стандартное отклонение фактически больше в два раза и более (http://www.kkn0.narod.ru/P2/H1_Main.html), то есть коэффициент вариации в этих выборках превышает 100%. Специалисты по эпидемиологии утверждают, что «Коэффициент вариации – безразмерная величина, меньше единицы» (или 100%, прим. К. В.) [2], а профессионалы-статистики считают, что «если коэффициент вариации превышает 100%, то обычно это означает, что данные неоднородны» [4], то есть теоретически коэффициент вариации может превысить измеренное среднее значение, но данные такой выборки непригодны для какого либо анализа и требуют обязательных разъяснений.

Во втором случае в автореферате докторской диссертации (http://www.kkn0.narod.ru/P4/H3_Main.html) вообще не указано, какие статистические методы использованы в диссертации и как понимать выражения типа $A \pm b$. Самое интересное, что в этом автореферате не приведено ни одного абсолютного значения изучаемых величин, а результаты исследования представлены в таком формате: «Концентрация... возростала на протяжении первых суток наблюдения на $50,8 \pm 4,5\%$, а в бронхиальном секрете – в $19,7 \pm 4,1$ раза...». В официальном отзыве на этот автореферат профессионал, известный специалист России в области биостатистики В. П. Леонов заявил: «Остаётся загадкой, каким образом автор находил ошибку среднего для отношения двух количественных величин. К примеру, если одна величина равна 170, а другая равна 100, то их отношение равно 1,7. Однако никакой ошибки среднего в данном случае вычислить невозможно!» (http://www.kkn0.narod.ru/P4/H3_Stat.html).

На основании таких ошибочных методических подходов в диссертациях выносятся определённые суждения, за что и присваивается искомая степень. Мы не можем утверждать, что эти два примера являются типичными, но, тем не менее, следует напомнить о том, что обе эти диссертации прошли многоэтапную оценку в учреждении исполнителя, в диссертационном совете и были согласованы с официальными оппонентами. Но ни на одном из этапов экспертизы не были замечены эти грубые статистические ошибки, что свидетельствует об общем снижении знаний элементарных основ статистики в нашем научном сообществе. В такой ситуации можно предположить, что в журнальных публикациях и материалах конференций будут часто встречаться ещё более грубые ошибки.

Сопоставление двух независимых групп. В этом случае могут использоваться самые разнообразные статистические критерии, но в нашей литературе типичной ошибкой является повсеместное использование t-критерия Стьюдента без провер-

ки условий его применимости (равность дисперсий и нормальность распределения). В случае проверки нулевой гипотезы о равенстве средних при помощи статистических методов современные рекомендации требуют указания точного значения уровня статистической значимости «р». Вместо этого очень часто продолжает использоваться устаревшая форма типа « $p < 0,05$ ». Иногда в отношении величины «р» авторы наших публикаций используют понятие «достоверность», что принципиально неверно. Ещё одной типичной ошибкой является утверждение исследователей о равенстве двух выборочных средних в случае, если значение $p > 0,05$. Все эти типичные ошибки при исследовании двух независимых выборок широко разъясняются в современной литературе.

Множественные сравнения. Следующей типичной ошибкой в биомедицинских публикациях является использование вышеуказанного t-критерия Стьюдента для множественных сравнений, то есть для сопоставления выборочных средних в более чем двух группах. Кроме нескольких альтернативных подходов, современным стандартом для проверки гипотезы о принадлежности нескольких выборок к одной генеральной совокупности является дисперсионный анализ или его частный случай – метод ANOVA.

Анализ связанных выборок (или анализ «до-после»). В КИ часто используют так называемый «анализ данных до-после» (например, при сопоставлении определённого параметра у одних и тех же больных в разные промежутки времени до и после воздействия изучаемого фактора). Такие группы называют связанными, а данные парными. Использование стандартного t-критерия Стьюдента для сопоставления связанных групп является грубой ошибкой. Для этих целей применяют специальные статистические методы, например критерий Стьюдента для парных сравнений, критерий знаковых рангов Вилкоксона. В случае сравнения трёх связанных выборок и более используют дисперсионный анализ повторных измерений.

Диагностические КИ. Для исследований, посвящённых изучению методов диагностики, существует определённый стандарт, который, судя по текущим публикациям и диссертациям, неизвестен отечественным исследователям. Сущность диагностического исследования заключается в использовании следующих подходов. Классический дизайн диагностических исследований предполагает сопоставление референтного метода диагностики (золотого стандарта диагностики) с изучаемым диагностическим параметром у одних и тех же пациентов. Затем специальным образом строится так называемая «характеристическая кривая», которая является операционной характеристикой диагностического теста. Определяется точка разделения, кото-

рая разделяет больных и здоровых. После этого составляется так называемая «четырёхпольная таблица», и на основе её данных вычисляются чувствительность, специфичность и другие числовые характеристики нового диагностического теста. Такой подход позволяет получить однозначные статистические характеристики и имеет безусловные преимущества. Иные методические подходы в диагностических исследованиях без соответствующего обоснования следует рассматривать как грубую методическую ошибку.

Визуализация результатов статистических исследований позволяет в простом образе представить многочисленные цифровые результаты КИ. Некачественная визуализация часто имеет задачи манипулирования мнением читателей. В особенности это справедливо по отношению к различным популярным рекламным медицинским изданиям, поэтому часто ошибки визуализации статистических данных следует рассматривать с точки зрения умышленной ошибки.

Для различных статистических методов анализа используют соответствующие приемы визуализации. При представлении выборочных характеристик современным стандартом служит так называемый график «ящик с усами», который при нормальном распределении исследуемой выборки может содержать информацию о среднем, стандартной ошибке и 95%-ных доверительных интервалах среднего. При распределении, отличающемся от нормального, такой график содержит информацию о значении медианы, квартилях (процентилях) и характеристиках выбросов или 95%-ных доверительных интервалах.

При графическом сопоставлении статистических характеристик двух групп и более также настоятельно рекомендуется использовать вышеуказанные графики на одном листе. Использование в таких графиках 95%-ных доверительных интервалов позволяет сделать читателю собственные выводы о существовании различий между изучаемыми выборками, что не исключает параллельного использования других статистических тестов.

При графическом сопоставлении двух связанных выборок рекомендуется использовать графики, на которых значения изучаемого показателя до и после соединяются прямой линией вдоль оси абсцисс. В случае использования столбчатой диаграммы средних значений до-после могут быть утеряны разнонаправленные тенденции динамики показателей в связанных группах.

Правильная визуализация результатов диагностического исследования позволяет по величине площади под характеристической кривой получить прямую оценку эффективности изучаемого диагностического теста.

Следует также сделать несколько замечаний о

средствах построения научных графиков и программах, которые для этого могут использоваться. В выступлениях на конференциях и в публикациях очень часто используют красочные, трёхмерные, конусообразные и прочие графики, которые при этом не несут содержательной информации о характеристиках разброса и объёмах выборок. Такие бессодержательные графики скрывают истинные результаты исследований и могут рассматриваться как средство манипуляции мнением аудитории и читателей. Каждый элемент украшения графика обязан нести, прежде всего, содержательную информацию. Также следует заметить, что популярная программа Excell имеет ограниченные возможности визуализации научной информации и в большинстве случаев не позволяет качественно отобразить результаты современных статистических методов исследований.

Заключение

Представленный анализ показывает, что наше научное сообщество отстаёт в знании современной методологии КИ и международных рекомендаций по научной публикационной практике. Отсутствие этих знаний повышает вероятность возникновения случайных и систематических ошибок в публикациях по результатам КИ, снижает качество соответствующих журнальных публикаций, рейтинг отечественной клинической науки и нарушает нормальную конкурентную атмосферу в науке, так как размываются сами критерии качества КИ. Все эти вопросы требуют систематического публичного обсуждения в научном сообществе и принятия коллективных решений по разработке соответствующих обучающих программ и национальных рекомендаций по совершенствованию национального института научной клинической публикационной практики.

Исходя из результатов анализа, можно предложить некоторые системные мероприятия для улучшения ситуации.

1. Научному сообществу следует признать следующие положения:

- отечественная публикационная практика характеризуется низким уровнем качества научных работ и, соответственно, низкой эффективностью научно-практических исследований;

- не следует ориентироваться на средний национальный уровень качества публикаций либо на случаи низкокачественных публикаций в рейтинговых международных журналах; необходимо последовательно реализовывать наивысшие стандарты публикационной практики;

- целесообразно ориентироваться на стандарты качественной публикационной практики, которые в последние годы разрабатываются, активно обсуждаются и внедряются в международном

клиническом сообществе и которые малоизвестны исследователям из стран СНГ;

- не существует материально-технических ограничений, которые могут препятствовать внедрению наивысших стандартов публикационной практики в нашем клиническом сообществе.

2. Выбрать эволюционный путь преобразований, который основывается на том, что начало движения к переменам должно происходить по инициативе и силами существующей научной элиты путем признания и осознания существовавшей проблемы. Для этого предлагается:

- проводить политику качественной публикационной практики со стороны ведущих специалистов;

- объявить «новые» правила (требования) для авторов в редакциях журналов и обеспечить тщательный контроль их выполнения с одновременной реализацией образовательных программ и других последовательных шагов в движении к наилучшим стандартам публикационной практики;

- обеспечить силами ведущих учёных независимое экспертное рецензирование научных работ с открытой публикацией рецензий, создать атмосферу нетерпимости к публикациям низкого качества;

- при формировании сборников тезисов и научных трудов использовать лучшие аналогичные стандарты формата представления результатов клинических исследований.

3. Для реализации этих мероприятий необходимы квалифицированные и авторитетные исполнители. Для этого предлагается сформировать независимую экспертную группу в рамках Федерации анестезиологов и реаниматологов. Этой группе экспертов поручить разработку и реализацию программы, предусматривающей:

- публикацию обучающих и проблемных работ в журналах и на сайте Федерации;

- разработку национальных стандартов формата клинических публикаций на основе международных рекомендаций и с учётом особенностей объектов исследований в анестезиологии и реаниматологии;

- проведение лекционной обучающей работы на каждом клиническом конгрессе силами этих экспертов и приглашённых специалистов;

- обеспечение независимой анонимной оценки качества публикаций в сборниках научных трудов и выборочной (по открытым правилам выбора) публичной оценки отдельных журнальных публикаций.

Реализация всех этих мероприятий не имеет каких-либо препятствий и зависит лишь от политической воли наших руководителей. Игнорируя общеизвестные рекомендации по организации и представлению результатов КИ, мы начинаем безнадежно отставать и теряем последние шансы интеграции в мировую клиническую науку и практику.

Литература

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера. – 2001. – 392 с.
2. Власов В.В. Эпидемиология. ГЭОТАР-МЕД. – 2004. – 464 с.
3. Воробьев К.П. Современные стандарты публикации результатов клинических исследований // Сб. материалов XI съезда анестезиологов и реаниматологов России, 23-26 сентября, СПб. – 2008. – С. 13-17.
4. Ланг Т. Двадцать ошибок статистического анализа, которые вы сами можете обнаружить в биомедицинских статьях // Международный журнал медицинской практики. – 2005. – № 1. – С. 21-31.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе // К.: Морион. – 2001. – 640 с.
6. Тоффлер Э. Третья волна (Пер. с англ.). АСТ, Москва. – 2004. – 782 с.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Медиа Сфера, Москва. – 1998. – 350 с.
8. Council of Science Editors CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications. Editorial Policy Committee, 2006/ (http://www.councilscienceeditors.org/editorial_policies/whitepaper/entire_whitepaper.pdf).
9. Fleming T.R., DeMets D.L. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? // Ann. Intern. Med. – 1996. – 125. Vol. 7 – P. 605-613.
10. International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (<http://www.icmje.org>).
11. Strange K. Authorship: why not just toss a coin? // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 567-575.
12. Wager E. Authors, ghosts, damned lies, and statisticians. PLoS Med, 2007, 4(1): e34 (<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040034>).

КАФЕДРА КАК ЦЕНТР СИСТЕМНОЙ ПОДГОТОВКИ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

Э. В. Недашковский, М. Ю. Киров

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

В статье обоснована концепция работы кафедры как центра системной подготовки анестезиологов-реаниматологов, проведено обсуждение её задач и путей решения проблем. Приведён алгоритм работы кафедры анестезиологии и реаниматологии по координации образовательного процесса, описана его организация на базе Северного государственного медицинского университета. Обсуждены инновационные меры по улучшению качества обучения анестезиологов-реаниматологов в соответствии с концепцией «Развитие системы непрерывного медицинского образования в Российской Федерации», в том числе с привлечением международного сотрудничества.

Профессия анестезиолога-реаниматолога требует прочного базисного уровня знаний, чтобы в процессе освоения клинической физиологии, биохимии, фармакологии, всего комплекса последипломной подготовки врач приобретал физиологический принцип клинического мышления, мануальные навыки и знание сложного лечебно-диагностического оборудования, которые необходимы для работы в анестезиологии и реаниматологии, в медицине критических состояний. Наряду со сложностью специальности, занявшей место на стыке всех клинических дисциплин, и особой тяжестью больных, профессия несёт высокий уровень страховых рисков и высокую психологическую нагрузку, что, в свою очередь, предъявляет повышенные требования к врачу.

В условиях бюджетной медицины и сохранившейся с давних времён профессиональной уравниловки в оплате труда сложные и связанные с высоким риском профессии, ведущие к быстрому профессиональному выгоранию, начинают терять привлекательность у выпускников вузов. В связи с этим необходима государственная поддержка анестезиологии и реаниматологии как высокотехнологичной (как это сделано для сердечно-сосудистой и ряда других разделов хирургии) и психотравмирующей специальности, чтобы поднять её престиж и обеспечить необходимый приток кадров.

Задачи кафедр анестезиологии и реаниматологии вузов заключаются в обеспечении в зоне их ответственности системной подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов. Для этого необходимо осуществлять целенаправленный отбор студентов на старших курсах лечебного и педиатрического факультетов, обеспечить конкурсный приём в клиническую ординатуру и подготовку по всем разделам специальности, создать условия для последующего непрерывного образования врачей на конференциях и съездах, тематических и сертификационных циклах повышения квалификации. Важно тесное сотрудничество с международными и отечественными образовательными организациями, в том

числе с городскими, областными, региональными ассоциациями, Федерацией анестезиологов и реаниматологов, повышение требовательности аттестационной комиссии, активное привлечение способных врачей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) к научно-исследовательской деятельности, в т.ч. на основе международного сотрудничества. Наконец, развитие нашей специальности, как и всех других, требует постоянного самообразования, для которого кафедры должны создавать доступное и соответствующее современным требованиям информационное поле на бумажных и электронных носителях, проводить конференции и симпозиумы с привлечением своих учёных и специалистов, а также из ведущих клиник России и зарубежных стран, презентации новых средств и методов анестезии и интенсивной терапии, в том числе с помощью фирм-изготовителей и другими путями.

В силу того, что на преддипломном этапе кафедрам анестезиологии и реаниматологии отведена вспомогательная роль в учебном процессе, трудно создать мотивацию у студентов отдать предпочтение нашей специальности. Мы стремимся преодолеть это препятствие путём привлечения студентов к активной совместной работе в студенческом научном кружке, на элективах (по 30-50 ч) в весеннем семестре на 4-6 курсах лечебного факультета, куда студенты добровольно записываются по интересам к будущей специальности. На каждом курсе мы набираем 15-20 участников элективов и, учитывая постоянство их состава, формируем соответствующую тематику с целью поэтапного введения будущего врача в специальность: 4-й курс – вопросы клинической физиологии, организация анестезиолого-реанимационной службы ЛПУ и основные принципы лечебной деятельности отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ); 5-й курс – основные вопросы общей анестезиологии и 6-й курс – основные вопросы общей реаниматологии (интенсивной терапии).

Мы поощряем практику добровольных де-

журств студентов в клинике с преподавателями и врачами, которых они выделяют за профессионализм и умение поделиться знаниями, привлекаем в качестве помощников, а затем и полноправных участников научных исследований с применением современной лечебной и диагностической техники. Участие в научной работе даёт навыки анализа и обобщений, использования статистики, первых публикаций и выступлений, помогает в подготовке выпускных дипломных работ в клинической интернатуре и ординатуре, создаёт приток в аспирантуру и увеличивает число соискателей учёной степени среди практикующих врачей.

Несомненно, творческий характер нашей специальности и её постоянная модернизация, идущая в ногу с развитием клинической биохимии, физиологии и фармакологии, медицинской техники и с новыми требованиями хирургии, авторитет преподавателей кафедры как специалистов и учёных в противовес имеющим место негативным тенденциям вкупе с постоянной внеучебной воспитательной работой позволяют сохранять интерес к анестезиологии и реаниматологии выпускников лечебного и педиатрического факультетов СГМУ и поступать по конкурсу в клиническую интернатуру и ординатуру.

Как в России в целом так и в нашем регионе в частности дефицит анестезиологов-реаниматологов достигает 35-40%. Начиная с 90-х годов, т.е. с началом перестройки, специалистов, закалившихся в горниле напряженной работы ОАРИТ многопрофильных больниц, стали активно приглашать на выгодных условиях в различные коммерческие структуры. Наиболее способные выпускники получают второе высшее образование и меняют специальность, уезжают на работу в другие страны. Увы, наша специальность перестала быть молодой, ветераны уходят на пенсию и по болезни. Принимая каждый год по 12-15 выпускников в клиническую ординатуру и интернатуру, мы не можем восполнить существующий дефицит врачебных кадров в зоне ответственности. Более того, он продолжает расти. Некоторые ЛПУ с острым дефицитом кадров и выпускники с помощью родителей или спонсоров вынуждены преодолевать бюджетный лимит Минздравсоцразвития за счёт обучения на хозрасчетной основе, но число таковых не превышает 3-5 человек в год. В условиях экономического кризиса рассчитывать на расширение платной основы подготовки специалистов не приходится.

Подготовка клинических ординаторов в течение двух лет проводится согласно Госстандарту по нашей специальности. Первый год изучают вопросы клинической физиологии, общей анестезиологии и реаниматологии, второй год – вопросы частной анестезиологии и реаниматологии. По традиции учебный год начинается с трех лекционных недель, в последующем лекции/семинары и обходы больных (показа-

тельные анестезии) проводятся раз в неделю, остальное время посвящается стажировке на рабочем месте на пяти клинических базах кафедры и в двух специализированных ЛПУ (городской роддом и детская областная клиническая больница), где ведущие специалисты работают на кафедре по совместительству. Согласно учебному плану, клинические ординаторы должны заниматься реферативной и/или переводческой работой, осуществлять как минимум 2-4 ежесменных дежурства в клинике, вести дневник учёта проделанной работы. По окончании тематического цикла стажировки каждый ординатор проходит собеседование с куратором группы и проверку полученных практических навыков. Каждые полгода проводят аттестацию клинических интернов и ординаторов на кафедральном собрании.

Кроме библиотеки университета, кафедра анестезиологии и реаниматологии имеет собственную библиотеку на 200 томов отечественной и зарубежной литературы, видеотеку на 60 фильмов, мультимедийный банк учебных лекций, комплекс тренажёров и муляжей, интернет-сайт в университетском портале – всё это доступно для клинических ординаторов и курсантов факультета повышения квалификации как для подготовки к занятиям, так и в порядке самообразования. Заключительный экзамен для интернов и клинических ординаторов состоит из трёх частей – сдача практических навыков по 6 разделам специальности, тесты и устный экзамен (билеты, ситуационные задачи и пр.) или вместо него представление дипломного проекта в виде подготовленной за годы учёбы научно-исследовательской работы. С 2002 г. клиническую ординатуру успешно закончили свыше 100 человек, в т.ч. три иностранца.

Наша кафедра проводит курсы повышения квалификации врачей, клинической фармакологии и клинической трансфузиологии, в штате три профессора, два доцента, ассистенты и аспиранты, два сотрудника имеют степень PhD. Создана и пополняется собственная материально-техническая база для научно-исследовательской работы в клинических условиях, выполняется четыре докторских диссертации и свыше 10 кандидатских. За последние 10 лет сотрудниками кафедры подготовлено 20 кандидатов медицинских наук по специальности 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология».

Накопленный интеллектуальный потенциал позволяет активно участвовать в процессе непрерывного медицинского образования (НМО) врачей анестезиологов-реаниматологов различными способами и средствами. Ежегодно 40-50 специалистов проходят на базе кафедры 288-часовые курсы повышения квалификации врачей, раз в месяц проводятся заседания областной ассоциации врачей анестезиологов и реаниматологов, раз в два года – двухдневная областная научно-практическая конференция с разработкой

тематики на основе предварительного широкого анкетирования врачей и привлечением учёных и специалистов из ведущих клиник страны.

В 1999 г. была создана Ассоциация анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада, из четырёх съездов один проведён в Архангельске. Региональные ассоциации, несомненно, приближают современные знания к более широкой массе врачей, число участников съездов достигает 400-600 человек, в т.ч. до 50-60 участников из нашей зоны ответственности. Научные интересы наших учёных и стремление углубить образовательные мероприятия в рамках НМО привели нас к идее проведения научных конференций с международным участием в форме «Беломорских симпозиумов». В июне 2009 г. мы готовимся провести третий Беломорский симпозиум под эгидой Федерации анестезиологов и реаниматологов России, межрегиональной Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада и других учредителей и спонсоров.

В последние годы помощь в процессе НМО врачей оказывают международные и отечественные организации по образованию – Комитет по Европейскому образованию в анестезиологии (СЕЕА), Aescular Akademie, Академия антибиотикотерапии, которые проводят для анестезиологов области одно-трехдневные семинары с участием ведущих специалистов и учёных страны. Кроме того, в НМО активно участвуют производители медицинской техники и препаратов, заинтересованные в продвижении своей продукции в лечебную практику. Так, в течение 2008 г. при поддержке фирм Zeneca, Bristol-Myers Squibb и Nycomed для врачей Архангельска и области проведена конференция по стандартам периперационного обезбоживания и анальгезии в родах, B.Braun – по искусственному питанию, Fresenius Kabi – по современным инфузионным средствам, Abbott – по применению ингаляционных анестетиков, Rean – по применению ЛМА в современном обезболивании и т.д. Практически на каждой из них выступали с докладами ведущие учё-

ные Москвы и Санкт-Петербурга, что значительно повысило рейтинг этих образовательных мероприятий. Дополнительные образовательные возможности для наших врачей на рабочих местах несёт развитая в области система телекоммуникаций, которая, кроме консультативных сеансов, позволяет учёным и ведущим специалистам из различных клиник России выступать с актуальными лекциями для большой аудитории врачей.

В настоящее время по инициативе факультета последипломного образования СГМУ, Департамента здравоохранения области и областной ассоциации врачей анестезиологов и реаниматологов в соответствии с концепцией «Развитие системы непрерывного медицинского образования в Российской Федерации» проводится реформирование системы последипломного образования в нашей специальности. Наряду с переходом на 144-часовые курсы повышения квалификации, на клинической базе кафедры ещё 72 ч отводится для дистанционного обучения курсантов. С целью стимуляции самообразования, как главного условия непрерывного медицинского образования, с 2010 г. вводится учёт участия врачей в различных образовательных мероприятиях по разработанной шкале кредитов, что дает им право прохождения дистанционного обучения по индивидуальной программе и иметь преимущества при очередной аттестации. Расчёт будут производить по принципу – один час работы в рамках НМО даёт право на один кредит (кредитный балл). Ниже (см. табл.) приведено несколько примеров ранжирования образовательных мероприятий согласно концепции «Развитие системы непрерывного медицинского образования в Российской Федерации», направленной в 2009 г. для утверждения Минздравсоцразвития России и разработанной Ассоциацией медицинских обществ по качеству в соответствии с «Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2020 года», которая утверждена 17 ноября 2008 г. распоряжением Правительства РФ № 1662-р.

Таблица

Ранжирование образовательных мероприятий

Образовательное мероприятие	Кредиты
Заочная аспирантура/соискатель ученой степени к.м.н.	25
Общее усовершенствование (144 часа)	144
Тематическое усовершенствование	72
Публикация статьи в центральной печати	10
Публикация тезисов на Всероссийской конференции, съезде	4
Руководство клинординаторами на клинической базе	15
Выступление на заседании региональной профессиональной ассоциации	5
Выступление на Всероссийском съезде, конференции, конгрессе, симпозиуме	10
Выступление на международном съезде, конференции, конгрессе, симпозиуме	15
Участие в работе региональной профессиональной ассоциации, общества	3
Участие в работе Всероссийской конференции, съезда, конгресса	5
Участие в работе международного конгресса, съезда, конференции	7
Участие в мастер-классе по специальности (6 учебных часов)	6

В настоящее время идёт процесс разработки нормативно-методической базы, определения материально-технических условий и законодательного утверждения системы НМО в соответствии с присоединением нашей страны к Болонскому соглашению. Задача кафедр вузов – не ждать решений сверху, а в зонах своей ответственности осознавать принципиальную важность и неотвратимость внедрения системы НМО для практических врачей. Психологический барьер и негативизм определённой части врачей нужно последовательно и настойчиво преодолевать уже сейчас, на подготовительном этапе, и, по мере возможности, с позитивных позиций. Например, при выдаче сертификатов участникам очередного образовательного цикла СЕЕА или Беломорского симпозиума в них указывается количество кредитных баллов в соответствии с количеством часов. Участники сателлитных симпозиумов, мастер-классов и круглых столов также будут получать удостоверения с определением их «цены» в кредитных баллах.

В 90-х годах информационное обеспечение нашей специальности находилось в глубоком кризисе, что серьёзно ограничивало для врачей возможности самообразования. Это побудило нас к издательской деятельности, которая с развитием рыночных отношений стала доступной и в условиях Архангельска. Начали с издания репринтного перевода двухтомной монографии английских авторов Т. М. Крафта и П. М. Аптона «Ключевые темы и вопросы в анестезиологии» по разрешению ассоциации анестезиологов Великобритании и лично сэра Джона Зораба. К настоящему времени издано 5 выпусков «Практического пособия по оперативной технике для анестезиологов и реаниматологов» с грифом УМО, 14 выпусков «Освежающего курса лекций» (перевод с английского языка соответствующих курсов по актуальным проблемам анестезиологии и интенсивной терапии для участников Всемирных и Европейских конгрессов по анестезиологии и интенсивной тера-

пии). По соглашению с издательским комитетом Всемирной федерации обществ анестезиологов издано 14 выпусков перевода с английского языка журнала для молодых анестезиологов «Update in anaesthesia» («Новое в анестезиологии»). Получило гриф УМО и пять раз издано для студентов, клинических ординаторов и врачей методическое пособие «Анестезиология и интенсивная терапия в схемах и таблицах», вышли в свет монографии «Острое повреждение лёгких при сепсисе», «Инвазивный мониторинг гемодинамики в анестезиологии и интенсивной терапии», «Острый панкреатит», переведены с норвежского языка практические пособия «Индекс оказания неотложной помощи» и «Интенсивная терапия после кардиоторакальных вмешательств». Подготовлено к изданию руководство «Оперативное управление анестезиолого-реанимационной службой крупной многопрофильной больницы (системный подход, моделирование, компьютеризация)».

В настоящее время информационный кризис для анестезиологии и реаниматологии преодолён, опубликовано много руководств и монографий ведущих ученых страны, в том числе Национальное руководство «Интенсивная терапия», стала широкодоступной электронная база данных в Интернете, условия для самообразования и дистанционного обучения быстро развиваются. В этом процессе коллектив нашей кафедры принимал и будет принимать активное участие.

Возвращаясь к проблеме дефицита кадров врачей анестезиологов-реаниматологов, который сохраняется даже в зоне активной деятельности региональных клинических центров, хочется еще раз обратиться к нашим главным специалистам и руководству Минздравсоцразвития за государственной поддержкой специальности. Её высокая значимость в структуре ЛПУ давно получила признание врачей-клиницистов, мы не имеем права уходить с достигнутых рубежей, нужно обязательно развиваться в соответствии с требованиями времени.

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ»

В журнале публикуются статьи, посвящённые проблемам анестезиологии и реаниматологии. Работы, которые уже были опубликованы в других журналах (сборниках трудов), принимаются к рассмотрению только при наличии письменного согласия главного редактора соответствующего издания. При направлении статьи в редакцию следует руководствоваться следующими правилами.

Статья предоставляется в распечатанном виде на бумаге формата А4 (в двух экземплярах) и в электронном виде, на носителе или вложением в электронное письмо на адрес редакции журнала. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи в обязательном порядке подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, учёной степени и звания, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего) и/или адреса электронной почты.

1. *Общие требования к оформлению.* Статья набирается в текстовом редакторе Microsoft Word и сохраняется с расширением .doc. Статья должна быть напечатана и/или отформатирована в виде файла с расширением DOC (Microsoft Word) через двойной интервал на бумаге формата А4 (210 x 297 мм), ориентация книжная. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Абзацный отступ – 1,25 мм. Шрифт: Times New Roman, чёрного цвета, выравнивание по ширине. Размер – 14 пунктов, межстрочный интервал – полуторный. Нумерация страниц – справа внизу страницы. Объём оригинальной и обзорной статьи не должен превышать 20 страниц; лекций – 15 страниц; заметок из практики, отчётов о конференциях – 5 страниц; рецензий, обсуждений и комментариев – 3 страниц.

На первой странице указывается через 1 интервал название статьи жирным шрифтом заглавными буквами. Точка в конце названия статьи не ставится. Далее – сведения об авторе (фамилия, инициалы, полное название учреждения, направившего статью. Если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотнести каждого автора с его организацией).

2. *Резюме* (объёмом не более 6 строк) должно обеспечивать понимание основных положений статьи. Ниже приводятся ключевые слова (от 3 до 8 слов или словосочетаний, несущих в тексте основную смысловую нагрузку). Все перечисленные элементы статьи отделяются друг от друга пустой строкой и печатаются без абзацного отступа через 1 интервал.

3. *План построения оригинальных статей* следующий: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» (допускается объединение двух последних разделов в один – «Результаты и обсуждение»), «Выводы» (по пунктам) и «Литература». В разделе «Материалы и методы» следует четко описать организацию данного исследования (дизайн). При необходимости указываются использованная аппаратура, а также международные наименования, дозы и способы введения применённых лекарственных средств. Описание процедуры статистического анализа включает полный перечень всех использованных статистических методов.

4. *Список литературы* должен быть напечатан через одинарный интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки по алфавиту под порядковым номером. Сначала перечисляются отечественные, затем зарубежные авторы. При составлении списка литературы необходимо руководствоваться требованиями ГОСТ 7.1-84 (Библиографическое описание документа: Общие требования и правила составления), а также дополнениями к основному стандарту ГОСТ 7.80-2000 «Библиографическая запись. Заголовок: Общие требования и правила составления». Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. В списке должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилия (-ии) автора (-ов) с инициалами, полное название книги, место издания, издательство, год издания, страницы (от и до или количество). В книгах иностранных авторов, изданных на русском языке, после заглавия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод. Выходные данные по статьям из журналов и сборников указывают в следующем порядке: фамилия (-ии) автора (-ов) с инициалами, название статьи, через две косые черты название журнала [год, том, номер, страницы (от и до)] или сборника [место издания, год, страницы (от и до)]. По авторефератам – фамилия, инициалы, полное название автореферата, после которого ставят двоеточие и с заглавной буквы указывают, на соискание какой степени защищена диссертация и в какой области науки, место издания, год, страницы. При подготовке материалов рекомендуется использовать последние данные (за 5-6 лет), в обзорах ограничивать библиографический список 50 источниками и минимально цитировать собственные работы.

5. *Таблицы* – каждая печатается на отдельной странице, нумеруется соответственно первому упоминанию её в тексте и снабжается заголовком. Таблицы должны быть предоставлены в текстовом редакторе Microsoft Word (формат .doc). В тексте следует указать место таблицы и её порядковый номер. Не следует повторять в тексте все данные из таблиц и иллюстраций.

6. *Иллюстрации* (рисунки, фотографии, схемы, диаграммы) нумеруются, снабжаются подписями и представляются в виде отдельных файлов (в формате tif, jpeg, gif и т. п.), а в тексте рукописи указывается место, где они должны быть размещены. Для оригиналов (бумажная версия) на обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх», «низ». Каждый рисунок (их не должно быть более 5-6) должен иметь название и объяснение всех кривых, цифр, букв и прочих условных обозначений, размещённых под ним. В тексте статьи должна быть ссылка на конкретный рисунок, например (рис. 1), а место, где в тексте должен помещаться рисунок, следует отметить квадратом на полях. Фотографии (черно-белые или цветные) должны быть контрастными, размером 9 x 12 см. Фотографии с рентгенограмм даются в позитивном изображении. Если иллюстрации ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

7. Все *числовые показатели* должны приводиться с размерностью. Размерность всех физических величин следует указывать в системе единиц СИ. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Исключается использование аббревиатуры в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому упоминанию этого сокращения в тексте. Основной материал статьи и цитат, приводимых в статье, должен быть тщательно выверен автором.

С правилами оформления работ можно ознакомиться на сайте журнала <http://www.clinanaesthesiology.ru>.

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи. Материалы, не соответствующие предъявленным требованиям, к рассмотрению не принимаются. Решение о публикации принимается редакционной коллегией журнала.

Статьи следует направлять по адресу: 129515 Москва, а/я 98, e-mail: editor@fiot.ru.

Глубокоуважаемые читатели!

Подписку на **второе полугодие** 2009 года можно оформить в любом почтовом отделении по каталогу **«Роспечать. Газеты. Журналы»**.

Обращаем ваше внимание:

журнал выходит под другим названием — «Вестник анестезиологии и реаниматологии», при оформлении подписки индекс «Роспечати» и название издания остались прежними — 20804, «Клиническая анестезиология и реаниматология».

Ф. СП-1

АБОНЕМЕНТ		на газету журнал	20804 (индекс издания)								
Клиническая анестезиология и реаниматология (наименование издания)											
			Количество комплектов								
на 2009 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)		(адрес)									
Кому											
(фамилия, инициалы)											

						ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА					
						на газету журнал	20804 (индекс издания)				
ПВ		место		ли-тер							
Клиническая анестезиология и реаниматология (наименование издания)											
Стои-мость	подписки		_____ руб. _____ коп.		Кол-во		компл-в				
	переадр.		_____ руб. _____ коп.								
на 2009 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)		(адрес)									
Кому											
(фамилия, инициалы)											

Научно-практический журнал
«Вестник анестезиологии
и реаниматологии»
2009. Том 6, № 3

Издательский дом
«НЬЮ ТЕРРА»
Тел.: (495) 617 36 76, 617 36 04
Факс: (495) 617 36 22
E-mail: Julia@fiot.ru
www.fiot.ru

Исполнительный директор
В.В. Якушев

Служба рекламы
А.М. Велданов
Е.В. Мельникова
E-mail: media@fiot.ru

Редактор
Е.Н. Курючина
Тел.: (495) 617 36 77
E-mail: editor@fiot.ru

Оригинал-макет,
компьютерная верстка
О.А. Веселкова
Тел.: (495) 617 36 04

Формат 60 x 84/8. Бумага офсетная.
Офсетная печать.

8 уч.-изд. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 450