

ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

Колесников Андрей Николаевич



**ВЫБОР КОМПОНЕНТОВ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

*Эксперт диссертации
прислал по содержанию
и в журнале экзemplары,
которые были
представлены в диссертационный совет*

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Городник Г.А.

*Мнение эксперта
диссертационного
совета*




Г. А. ГОРОДНИК

Донецк – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. Современное состояние проблемы обезболивания у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (обзор литературы)	17
1.1. Поражение ЦНС в виде синдрома внутричерепной гипертензии как сложная клиническая задача анестезиологии со многими составляющими	17
1.2. Особенности синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ) у взрослого и детского контингента пациентов	21
1.2.1. Опухоли центральной нервной системы	21
1.2.2. Гипертензионно-гидроцефальный синдром (гидроцефалия)	29
1.2.3. Черепно-мозговая травма	34
1.3. Стресс, стресс-система, иммунная система.....	37
1.3.1. Анатомическое и нейрофизиологическое определение стресс-системы и ее звеньев	37
1.3.2. Стресс и эндогенный нейротоксикоз при стрессе	43
1.3.3. Взаимодействие в нейроэндокринной и иммунной системах во время стресса и ее роль в развитии нейровоспаления и нейродегенерации	48
1.3.4. Стресс-реакция и препараты для анестезии	54
1.4. Оценка влияния препаратов анестезиологического обеспечения	57
1.4.1. Влияние препаратов для анестезии на иммунную систему	57
1.4.2. Оценка влияния препаратов для анестезии у детей и перспективные комбинации	59
1.4.3. Компоненты анестезиологического обеспечения в нейрохирургической анестезиологии	63
1.4.4. Нейродегенерация и нейропластичность под воздействием анестетиков у детей и взрослых	68
1.4.5. Нейродегенерация, нейропротекция под воздействием компонентов общей анестезии – проблема объективности экспериментальных данных и их экстраполяция на клинику	83

1.5. Осложнения во время операции и периоперационная нейропротекция	90
1.6. Оценка степени тяжести пациентов и маркеры поражения ЦНС	98
РАЗДЕЛ 2. Материалы и методы	102
2.1. Экспериментальная часть	103
2.2. Клиническая часть	108
РАЗДЕЛ 3. Экспериментальная модель ВЧГ у крыс.	
Оценка влияния препаратов для общей анестезии	124
РАЗДЕЛ 4. Оценка исходного статуса пациентов	
(предоперационный период)	131
4.1. Комплексная оценка нарушений в	
неврологическом и когнитивном статусе	131
4.2. Витальный статус	146
4.3. Иммунная система	158
4.3.1. Т-система	158
4.3.2. В-звено иммунной системы	174
4.3.3. Моноцитарно-макрофагальная система	183
4.3.4. Цитокины плазмы крови	189
4.4. Оценка воспалительной реакции	205
4.5. Стресс-система	209
4.5.1. Стресс-активирующее звено	209
4.5.2. Стресс-лимитирующее звено	217
РАЗДЕЛ 5. Оценка влияния стандартных и модифицированных методик	
анестезии и интенсивной терапии на основные витальные и	
нейро-гуморальные системы организма, в зависимости от типа	
патологии, возраста пациентов, операции	225
5.1. Оценка состояния стресс-системы и риска	
интраоперационных осложнений	240
5.1.1. Стресс-система	240
5.1.2. Оценка интраоперационных осложнений и снижение	
риска их развития	267

5.1.2.1. Осложнения, связанные с дисбалансом активности стресс-системы и воздействием препаратов для общей анестезии	267
5.1.2.2. Осложнения, связанные с нарушением церебральной гемодинамики и воздействием технологий инфузионно- трансфузионной терапии	281
5.2. Оценка риска послеоперационных осложнений и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии	303
5.2.1. Оценка риска послеоперационных нарушений мозговой гемодинамики, когнитивных расстройств, неврологического дефицита и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии	303
5.2.2. Оценка риска послеоперационных нарушений иммунного статуса и гнойно-септических осложнений, и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии	336
5.2.3. Оценка риска повторной госпитализации в ОАИТ, как осложнения, связанного со степенью полиорганности поражения, и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии	376
5.3. Оценка риска послеоперационной летальности у пациентов после стандартных и модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии	387
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	398
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	410
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	464
ПРИЛОЖЕНИЯ (отдельный том)	

ВВЕДЕНИЕ

Основные принципы анестезиологического обеспечения нейрохирургических вмешательств предполагают достижение надежной и легкоуправляемой анестезии без отрицательного воздействия на внутричерепное давление (ВЧД), мозговой кровоток (МК) и системную гемодинамику, а также создание антигипоксической защиты мозга от локальной или общей его ишемии. В своей работе анестезиолог должен исходить как из общепринятых подходов, используемых в современной анестезиологии, так и их специфических дополнений, продиктованных частными особенностями нейроанестезиологической практики [74]. Хирургическое вмешательство, по сути, является не чем иным, как стрессогенным воздействием, которое осуществляется на фоне имеющихся структурно-функциональных нарушений, разной степени устойчивости компенсаторных гемодинамических реакций и повышенного ВЧД. В качестве основных стратегических задач называют создание благоприятных условий для работы хирурга («мягкий» мозг), всестороннюю защиту структур ЦНС, стремление максимально сократить зону вторичного повреждения, уменьшить интенсивность эфферентного потока, предотвратить чрезмерную активацию функциональных систем, а также профилактику и лечение осложнений и побочных эффектов, связанных с действиями хирурга и анестезиолога [47-49]. Стабилизация внутричерепного гомеостаза напрямую связана с адекватностью антистрессовой защиты пациента во время общей анестезии. Физиологическим спутником стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая [201, 436]. Активация стресс-лимитирующих систем приводит к ограничению длительности и интенсивности возбуждения нервных центров, детерминирующих стресс-реакцию [178, 179]. Острый и хронический стресс имеют различные проявления, а дезадаптация к стрессу является фундаментальным фактором танатогенеза [232, 565].

В этой связи формулируются основные требования к «идеальному» анестетику при нейрохирургических вмешательствах [48-50, 82, 95, 96, 157, 291]. Такой анестетик должен: снижать ВЧД за счет уменьшения внутричерепного объема крови либо церебральной вазоконстрикции; уменьшать объёмный МК и кислородную

потребность мозга, поддерживая их соотношение на оптимальном уровне; минимально нарушать ауторегуляцию МК; сохранять цереброваскулярную реактивность для CO_2 [204, 363]; позволять легко управлять степенью артериальной гипотензии на любом этапе оперативного вмешательства; обеспечивать быстрое пробуждение и восстановление функции ЦНС в конце операции [343]. Ни один ингаляционный или внутривенный анестетик не обеспечивают подобного комплекса воздействий и необходимой антистрессорной защиты организма в условиях операционной травмы [156, 276, 333]. Это предопределяет разнообразие применяемых в нейрохирургической практике методов анестезиологического обеспечения, основанных на принципе многокомпонентности, а не «глубины» анестезии [67, 74, 86, 188, 318]. Необходимость сочетания препаратов для анестезии, в более широком понимании, чем просто анестетик (гипнотик) и анальгетик, обуславливает актуальность разработки концепции выбора компонентов общего обезболивания для нейрохирургии.

Идеологией работы, является профилактика развития нейрокогнитивных и полиорганных нарушений в интраоперационном и послеоперационном периодах, связанных с недостаточным уровнем антистрессовой защиты. Новым путем решения проблемы является разработка концепции модификации многокомпонентной модели анестезии, компенсирующей воздействие стрессорных факторов, при внутричерепной гипертензии с учетом этиологии, интраоперационных и послеоперационных осложнений, возрастных особенностей. Для пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии данная проблема является актуальной в связи с имеющимися данными о взаимосвязи степени поражения ЦНС, активностью иммунной системы и ответом стресс-системы.

Цель: снизить риск развития интраоперационных и послеоперационных осложнений у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии путем разработки концепции выбора компонентов общего обезболивания и модификации этапов интенсивной терапии.

Задачи:

1. Выявить влияние компонентов общего обезболивания на развитие неврологических осложнений и летальности в эксперименте на крысах, на двух моделях

внутричерепной гипертензии: острой – «черепно-мозговая травма» и хронической (окклюзионной).

2. Выявить особенности в исходном статусе пациентов разных возрастных групп (взрослые и дети) с синдромом внутричерепной гипертензии (ВЧГ) различного генеза (новообразования ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, черепно-мозговая травма).

3. Уточнить методы оценки стрессовой реакции с выделением основных типов (моделей) стрессового ответа организма у пациентов (взрослых и детей) с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии.

4. Выявить особенности стрессового и иммунного ответа у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии на операцию и компоненты общего обезболивания.

5. Выявить постоянные риски интраоперационных осложнений у пациентов разных возрастных групп (взрослые и дети) с синдромом внутричерепной гипертензии (ВЧГ) различного генеза и оценить динамику их развития на фоне различных методов анестезии и ИТ.

6. Разработать и применить концепцию выбора компонентов общего обезболивания (включая пред-, интра- и послеоперационную интенсивную терапию) исходя из активности стресс-системы, нозологии синдрома внутричерепной гипертензии, с учетом выявленных предоперационных нарушений и интраоперационных осложнений.

7. Повысить качество проводимого анестезиологического обеспечения у взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии, путем снижения риска интраоперационных осложнений и выявления постоянных рисков, независимых от возраста и выбранных методов анестезии.

8. Выявить шансы развития послеоперационных ишемических нарушений головного мозга и когнитивных нарушений у взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии при различных методах общего обезболивания и интенсивной терапии.

9. Снизить степень когнитивной дисфункции и неврологических дефицитов в по-

слеоперационном периоде у взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии.

10. Выявить шансы развития послеоперационных гнойно-септических осложнений у взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии при различных методах общего обезболивания и интенсивной терапии.

11. Выявить шансы развития послеоперационной летальности (ранней и отсроченной) у взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии при различных методах общего обезболивания и интенсивной терапии.

Научная новизна. По итогам проведенного клинико-экспериментального исследования разработаны новые направления решения проблемы усовершенствования методов анестезии в нейрохирургии, основанных на стабилизации стресс-лимитирующего и стресс-активирующего звеньев стресс-системы модификациями многокомпонентной общей анестезии, экспериментально и клинически исследованы механизмы действия комбинаций препаратов для общей анестезии в условиях острой и хронической ВЧГ, теоретически обоснованы и практически реализованы программы инфузионно-трансфузионной терапии в нейрохирургии.

В эксперименте подтверждена гипотеза о различии острой и хронической внутричерепной гипертензии, с точки зрения влияния препаратов для общей анестезии на летальность и развитие неврологических осложнений.

В проспективном исследовании подтверждена гипотеза о нарушении активности звеньев стресс-системы под влиянием синдрома внутричерепной гипертензии различной этиологии (новообразования центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефальный синдром, черепно-мозговая травма), с выделением 5 основных типов реакции стресс-системы, что является новым направлением для прогнозирования и предупреждения развития нейрокогнитивной и полиорганной недостаточности в интраоперационном и послеоперационном периодах.

В проспективном исследовании подтверждена гипотеза о влиянии синдрома внутричерепной гипертензии различной этиологии (новообразования центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефальный синдром, черепно-мозговая травма) на реакцию звеньев иммунной системы, с выделением возрастных особенностей. Выявлены особенности реакции звеньев иммунной системы на стандартные и моди-

фицированные многокомпонентные варианты анестезии, что открывает новое направление в решении проблемы послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Новым направлением в анестезиологии, направленным на снижение шансов развития интраоперационных осложнений является стабилизация стресс-лимитирующего и стресс-активирующего звеньев стресс-системы модификациями многокомпонентной общей анестезии;

Новым направлением для решения проблемы снижения шансов развития послеоперационных когнитивных и неврологических осложнений является достижение вегетативного баланса, путем интраоперационной активации стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы и разработка интенсивной терапии, основанной на выявленных рисках нарушения церебрального перфузионного давления.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что:

1. Исходная активность стресс-системы и оценка изменения ответа на стандартные схемы общего обезболивания позволяют разработать новое направление многокомпонентного обезболивания для взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии.

2. Синдром ВЧГ, в зависимости от этиологии, проявляется 4 типами стрессового ответа, которые не зависят от возраста пациентов, что является новым направлением для прогнозирования интраоперационных нарушений.

3. Стандартные виды обезболивания (тиопентал натрия, пропофол, фентанил) в группах пациентов с синдромом ВЧГ приводят к угнетению и дезорганизации стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы.

4. Реакция стресс-системы, при оперативном вмешательстве в условиях нормального внутричерепного давления (группа без ВЧГ) проявляется синхронной активацией стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев (вегетативный баланс), независимо от возраста пациентов и комбинации препаратов для анестезии.

5. Синдром внутричерепной гипертензии оказывает влияние на активность стресс-активирующего звена стресс-системы, вызывая его дискоординацию и угнетение.

6. Препараты для общей анестезии (внутривенные гипнотики, транквилизаторы, анестетики и их комбинации) влияют на активность стресс-лимитирующего звена стресс-системы и потенцируют изменения в стресс-активирующем звене после ликвидации ВЧГ.

7. Нарушение баланса стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы приводит к осложнениям интраоперационного периода, проявляющиеся вегетативной нестабильностью, и корректируются компонентами общей анестезии (стресс-лимитирующее звено) после хирургической ликвидации синдрома ВЧГ (стресс-активирующее звено).

8. Интраоперационная вегетативная стабилизация (баланс стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы) и интенсивная терапия, направленные на предупреждение гемодинамической нестабильности снижают послеоперационные когнитивные и неврологические нарушения после хирургической ликвидации синдрома ВЧГ. При этом детский контингент является более устойчивым к нейродегенеративным процессам (ни в одной группе не было выявлено достоверного снижения CNTF, по сравнению с предоперационными данными), в отличие от взрослых, у которых выявлено снижение нейрорегенеративного потенциала на фоне стандартных методик анестезии.

9. Угнетение Т- и В-клеточного иммунитета с развитием вторичного иммунодефицита является характерным воздействием операции и анестезии, не зависимо от выбранных схем анестезии.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. По результатам комплексного обследования пациентов разработаны методы оценки стрессовой реакции организма (Пат. 45909 Украина). Впервые выделены основные типы стрессового и иммунного ответа организма для пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии на операцию и общее обезболивание, путем исследования клинико-иммуно-биохимических показателей.

2. Клинико-биохимические маркеры вегетативной нестабильности анестезии (эпизоды колебания BIS, гипертермии / дрожания и кровоточивости, нарушение баланса стресс-активирующих и стресс-лимитирующих маркеров) для паци-

ентов с синдромом внутричерепной гипертензии (взрослые и дети), позволяют оценивать и прогнозировать интраоперационные осложнения.

3. Изменение протоколов предоперационной (Пат. 36539 Украина), интраоперационной (Пат. 46955 Украина, Пат. 47739 Украина) и послеоперационной интенсивной терапии, изменение компонентов общей анестезии (Пат. 12775 Украина), приводит к достоверному изменению активности звеньев стресс системы у взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии.

4. Модифицированные многокомпонентные варианты анестезии и интенсивной терапии стимулируют систему врожденного иммунитета (повышение показателей моноцитарно-макрофагальной системы и CD16), вызывают снижение уровня CD8 и снижение уровня ЦИК.

5. Разработаны многокомпонентные модификации общей анестезии (Пат. 12775 Украина), с учетом того, что для избирательной стимуляции СЛ-звена используют бензодиазепины, оксибутират натрия, для стимуляции СЛ-звена и угнетения СА-звена используют барбитураты, ингаляционные анестетики, для стимуляции СА-звена – используют кетамин, одновременной стимуляции СА- и СЛ-звена – используют клонидин (клофелин), дексмедетомедин и для одновременного угнетения СА- и СЛ-звеньев – фентанил.

6. Осложнения интраоперационного периода, связанные с риском повышенного ВЧД и послеоперационным нарушением мозговой гемодинамики зависят от хирургической коррекции синдрома ВЧГ. Технологии инфузионно-трансфузионной терапии и коррекция баланса звеньев стресс-системы (нормализация тонуса мозговых сосудов) позволяют поддерживать адекватный интраоперационный мозговой кровоток (Пат. 36539 Украина). При этом, для данной группы осложнений выявлены возрастные особенности: только в группе детей, на фоне модификаций проводимой терапии, получено снижение рисков интраоперационного повышения ВЧД.

7. Синдром ВЧГ сопровождается когнитивными расстройствами средней степени, которые достоверно регрессируют в послеоперационном периоде (то есть являются целью разработанных методов лечения) – получены достоверные данные

по снижению вероятности развития, рисков и шансов на фоне модифицированных методик как у взрослых, так и у детей. Когнитивные расстройства тяжелой степени, выявленные уже в предоперационном периоде, являются стабильным риском послеоперационного периода.

Дизайн исследования: экспериментальное проспективное многоцентровое открытое исследование.

Объект исследования: адаптационные системы организма при синдроме внутричерепной гипертензии и возможность влияния на них компонентами анестезиологического обеспечения

Предмет исследования: влияние компонентов общей анестезии и периоперационной интенсивной терапии на функциональное состояние нервной, иммунной и стресс-систем у детей и взрослых с внутричерепной гипертензией.

Методы исследования: аналитический, экспериментальный, клинический, биохимический, диагностический, инструментальный иммунологический, статистический.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Разработанная экспериментальная модель внутричерепной гипертензии (ВЧГ) у крыс, отличается от модели внутричерепной гипертензии, вследствие черепно-мозговой травмы, возможностью оценить и сравнить непосредственное влияние синдрома хронической внутричерепной гипертензии (локальная окклюзия IV желудочка), позволяет оценить влияние препаратов для тотальной внутривенной анестезии (тиопентал натрия, пропофол, кетамин, клонидин, натрия оксибутират, фентанил) на развитие неврологических осложнений и летальности у крыс с острой и окклюзионной гидроцефалией, с выбором наиболее удачных комбинаций препаратов для общей анестезии.

2. Интраоперационные осложнения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии связаны с нарушением баланса стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы, и проявляются симптомами вегетативного дисбаланса (дрожание, гипертермия, кровоточивость), эпизодами изменения глубины анестезии (колебания BIS-индекса), с развитием по-

слеоперационных когнитивных нарушений.

3. Реакция стресс-системы в виде активации стресс-лимитирующего звена со снижением Т- и В-клеточной активности иммунной системы, является типовой (защитной) для взрослых и детей - как нормальная физиологическая реакция на стресс, что позволяет по-новому оценивать адекватность анестезии и интенсивной терапии у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии.

4. Наличие синдрома ВЧГ и его этиология определяют нарушение адаптивных систем организма (с возрастными особенностями), выявление и коррекция которых позволяет решить проблему интраоперационной вегетативной стабилизации. Для пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом и субтенториальными новообразованиями необходима активизация стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы, для пациентов с супратенториальными новообразованиями необходима активизация стресс-лимитирующего звена, для пациентов с ЧМТ угнетение стресс-активирующего и активизация стресс-лимитирующего звена.

5. Применение модифицированных многокомпонентных схем анестезиологического обеспечения и методик периоперационной интенсивной терапии у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии различной этиологии, отличающихся от известных, концептуальным выбором компонентов общей анестезии, основанном на выявленной исходной стресс-активности, повышают качество проводимого анестезиологического обеспечения, путем достоверного снижения шансов развития интраоперационных осложнений, по сравнению со стандартной анестезией за счет достижения вегетативной стабилизации.

6. Характерным воздействием операции, не зависимо от вида анестезии, является ухудшение исходных нарушений всех звеньев иммунной системы у пациентов с субтенториальными новообразованиями ЦНС, В-иммунодепрессия у детей всех групп и Т-иммунодепрессия у взрослых всех групп. Как следствие, гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для пациентов с синдромом ВЧГ различной этиологии, с вероятностью развития этого осложнения от 20,8% до 30,7% у взрослых и от 6,9% до 72,7% у детей, что

подтверждается высоким послеоперационным уровнем С-реактивного белка у пациентов всех групп.

7. Восстановление баланса стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы позволяет решить проблему послеоперационных полиорганных осложнений, путем достоверного снижения шансов развития гнойно-септических осложнений за счет стимуляции системы врожденного иммунитета (повышение показателей моноцитарно-макрофагальной системы и CD16), снижения уровня CD8, снижению уровня ЦИК и повышению уровней IL2 и IL4.

8. Интраоперационная вегетативная стабилизация и периоперационная гемодинамическая стабильность позволяют снизить степень тяжести послеоперационных когнитивных и неврологических расстройств, по сравнению со стандартными методиками анестезии.

9. Внедрение разработанной концепции многокомпонентной анестезии и периоперационной интенсивной терапии позволяет решить проблему снижения послеоперационной летальности у пациентов с синдромом ВЧГ различной этиологии. Для взрослых группы СубТНО ОШ развития ранней послеоперационной летальности снижается в 4,6 раза, для взрослых труппы ТЧМТ в 1,4 раза. Для детей с ГГС ОШ снижается в 11,8 раза, с СубТНО в 6,6 раза, с ТЧМТ в 2,1 раза.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Личный вклад автора. Автором была составлена идеология исследования, самостоятельно проводилась обработка данных, обобщение и анализ материалов. Клинические этапы исследований проводились автором лично, в качестве анестезиолога. Клиническая часть исследования проводилась в клинике нейрохирургии (руководитель – д.мед.н., проф. Кардаш А.М.), отделении нейрореанимации (заведующий отделением – д.мед.н., проф. Городник Г.А.), отделении анестезиологии (заведующий отделением – к.мед.наук, доц. Смирнова Н.Н.) Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) (2003-2009 гг.), отделениях анестезиологии и интенсивной терапии (заведующий отделением – к.мед.н., доц. Колесников А.Н.), нейрохирургии (заведующий отделением – Жихарев Д.В.) «Клиническая Рудничная больница» г. Макеевка (2009-2015 гг.). Все иммунологические и им-

муно-биохимические исследования проводились с 2004 по 2014 гг. при консультации д.мед.н., профессора, заведующего кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ДонНМУ Прилуцкого А.С. в лабораториях ЦНИЛ ДонНМУ им. М.Горького, лаборатории кафедры клинической иммунологии и аллергологии ДонНМУ, каф. микробиологии ДонНМУ, иммуно-биохимической лаборатории ДДЦ ДОКТМО, клинической лаборатории ДОКТМО. Забор клинического материала для исследования проводился доц. Колесниковым А.Н. по согласованию с родственниками больных, самого пациента, лечащего врача и администрации лечебного учреждения. Статистическая обработка материалов проводилась при консультации к.мед.н. доц. Коктышева И.В. Работа является итогом двух НИР: «Принципы стресс-лимитирующей анестезии и интенсивной терапии у детей и взрослых с полиэтиологическим поражением центральной нервной системы», 2006-2009 гг. (№ госрегистрации 0105U008732) и «Диагностика патологии стрессового ответа и разработка методов нейро- и стресспротекции у пациентов с полиэтиологическим поражением центральной нервной системы», 2009-2012 гг. (№ госрегистрации 0108U 009886) руководитель – Черний В.И., ответственный исполнитель – Колесников А.Н. Сотрудники, которые участвовали в реализации клинической и экспериментальной части исследования, являются соавторами научных публикаций.

Выбор групп исследования, методы обследования, методы анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, литературный обзор, анализ материала, выводы и практические рекомендации проводилось автором лично, при консультации д.мед.н., профессора Городника Г.А.

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты работы внедрены в работу отделений нейрореанимации ДОКТМО г. Донецк, анестезиологии ДОКТМО г. Донецк, анестезиологии и ИТ КРБ г. Макеевка, нейрохирургии КРБ г. Макеевка, нейрохирургии РТЦ г. Донецк, анестезиологии РТЦ г. Донецк, анестезиологии ДОКТМО г. Донецк.

Результаты работы представлены на 44 научно-практических форумах Украины, России и международных конференциях, из них: Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматоло-

гии», Москва, МОНИКИ им М.Ф. Владимирского, 2006 г.; «IV з'їзд нейрохірургів України», Днепропетровск, 2008 г.; «V національний конгресс анестезіологів України», Киев, 2008 г.; Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы анестезиологии и ИТ», Днепропетровск, 2010 г.; «EANS Tumor Section, Annual International Neuro-Oncology Updates», Tel-Aviv, Israel, 2013; «34-th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine», Brussel, 2013; «European Congress of Clinical Microbiology and Infection Diseases», Barselona, Spain, 2014; «Euroanaesthesia 2014», Stocholm, 2014; VII съезд анестезиологов и реаниматологов северо-запада, посвященный памяти академика Н.П. Бехтеровой, г. Санкт-Петербург, 2013 г.; IX съезд анестезиологов и реаниматологов северо-запада РФ, г. Санкт-Петербург, 2015 г.; 6 Международная конференция «Проблемы безопасности в анестезиологии», г. Москва, 4-6 октября 2015 г.; XV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Москва, 17-20 сентября 2016 г.; II конгрессе военных анестезиологов-реаниматологов, г. Москва, 2-3 ноября 2016 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 57 научных работ, из них 4 монографии, 33 статьи (21 статья в рецензируемых изданиях, 8 – в Российской Федерации, без соавторов – 5), 14 тезисов (9 – в Российской Федерации, 5 – международные конференции), получено 6 патентов на полезную модель.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 468 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы», трех разделов собственных исследований, заключения в виде выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений. Приложения вынесены в отдельный том, занимают 231 страницу. Работа иллюстрирована 40 таблицами (из них 32 занимают всю страницу), 107 рисунками (из них 57 занимают всю страницу). Список использованной литературы изложен на 54 страницах и включает 574 источника, из которых 474 – латиницей, 100 – кириллицей, 430 источников – за 2005-2015 гг.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

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

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

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

мозга обусловлена развитием ишемии в очаге повреждения и на его периферии.

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

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

При нарастании ВЧД, особенно если оно обусловлено объёмным процессом, увеличивается градиент в давлении между различными пространствами черепа, разделёнными дубликатами твёрдой мозговой оболочки головного мозга. Результатом такого процесса, является ущемление смещаемого вещества мозга, сдавление им соседних структур, кровеносных сосудов с последующей ишемией соответствующих зон мозга, а также блокада ликворопроводящих путей. Финальная стадия компрессии головного мозга характеризуется синдромом Кушинга: стойкая брадикардия, повышение артериального давления, нарушение дыхания.

Противодействие, нарастающей ишемизации нейроткани при синдроме ВЧГ, определяется регуляцией объема интракраниальной крови. В результате этого величина мозгового кровотока носит постоянный характер и зависит от периферического сосудистого сопротивления и церебрального перфузионного давления крови (ЦПД). ЦПД – это движущая сила, которая позволяет крови проходить через ткани мозга. Величина ЦПД в норме равна 80-100 мм рт. ст. и определяется отношением: $\text{ЦПД} = \text{САД}$

– ВЧД. Таким образом, изолированное повышение ВЧД или снижение САД (среднего артериального давления) приведут к уменьшению ЦПД. Данное снижение вызовет ухудшение оксигенации мозга в результате ишемии, что приведет к повреждению нервных клеток с возможным смертельным исходом. Таким образом, контроль ЦПД, через контроль САД является актуальным для пациентов с синдромом ВЧГ. Однако необходимо учитывать возрастные особенности при коррекции САД. Так, у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, по данным В. А. Хачатряна [26], при повышении ВЧД может развиваться 3 типа гемодинамических реакций: 1) повышение САД, при этом ЦПД практически без изменений; 2) без существенных увеличений САД и, как следствие, снижение ЦПД в сравнении с исходным уровнем, 3) уменьшение САД со снижением ЦПД. В результате исследований авторы пришли к выводу, что увеличение ВЧД сопровождается повышением САД при сохраненных ауторегуляторных реакциях, в результате чего перфузионное давление мозга остается неизменным.

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

С учетом того, что действие всех общих анестетиков также основано на меха-

низмах натрий-калиевой проводимости, активности митохондрий, безусловно, следует ожидать, что ответ на препараты может быть не адекватным [301].

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

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

ние за изменением вегетативного тонуса в интраоперационном и послеоперационном периодах, что позволяет определить компенсаторные возможности организма и дальнейший прогноз.

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

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

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

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

1.2. Особенности синдрома ВЧГ у взрослого и детского контингента пациентов

1.2.1. Опухоли центральной нервной системы. Распространенность опухолей ЦНС достаточно велика. По результатам эпидемиологических исследований, прове-

денных в экономически развитых странах в течение последних 10-20 лет, наблюдается тенденция неуклонного роста заболеваемости первичными и метастатическими опухолями головного мозга, заболеваемость первичными доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга в настоящее время составляет 10,9-12,8 на 100 тысяч населения. Среди первичных опухолей головного мозга приблизительно 60% злокачественных, 40% – доброкачественных.

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

оперированных 4732 детей послеоперационная летальность отмечается у 1,8% стабильно. Также отмечено, что на фоне снижения общей рождаемости (на 42,2%) и естественного уменьшения абсолютной численности детского населения (с 11 млн. в 1985 году до 9 млн. в 2004), в период с 2000 по 2004 год количество опухолей у детей выросло в 1,5 раза, а в период с 2005 по 2009 гг. – в 1,9 раза. Отмечено увеличение встречаемости опухолей головного мозга у детей младшего возраста – в 3,9 раза (причем у младенцев до 18,1%). И самым неблагоприятным является увеличение частоты злокачественных опухолей (в 2005-2009 гг. до 46,7% наблюдений) [99].

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

В детской онкологии опухоли головного мозга занимают второе место по распространенности после гемобластозов. По данным разных авторов, частота их составляет от 14 до 28, 6% [545]. Пик выявления приходится между 2 и 8 годами и общая выживаемость после лечения составляет около 60%. Гистологическая классификация, разделяющая опухоли на «злокачественные» и «доброкачественные», условна, т. к. все они независимо от морфологического варианта в нелеченных случаях приводят к летальному исходу. По локализации наиболее часто встречаются опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ) (39,1%): из них опухоли мозжечка составляют 29,1%, ствола – 7,4%, 4-го желудочка – 3,1%. По данным разных авторов, опухоли данной локализации встречаются в 35-65%. На втором месте по частоте опухоли хиазмально-селлярной области (21,3%). Опухоли полушарий головного мозга составляют 18,2%, подкорковых образований – 8,9%, 3-го желудочка – 4,3%. Остальные новообразования (шишковидной железы, боковых желудочков, костей основания черепа,

мосто-мозжечкового угла) встречаются в единичных случаях. По гистологическому строению опухоли разделяются следующим образом: наибольшее число составляют опухоли астроцитарного ряда (46,5%). Из них фибриллярная астроцитома – 25,2%, протоплазматическая – 5,7%; анапластическая – 7%; пилоцитарная – 6,1%; глиобластома – 4%. Далее по частоте встречаются краниофарингиомы (17%). Медуллобластомы составляют 13%, менингиомы – 6,1%, нейрональные опухоли – 5,2%. спонгиобластомы – 3%, эпендимомы – 3%. Остальные опухоли (аденомы, каверномы, герминома, гамартома, пинеалома, невринома 8-й пары ЧМН, тератома, ангиоретикулема, саркомы костей черепа, лимфомы и др.) составляют до 6%.

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

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

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

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

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

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

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

Основными причинами послеоперационной летальности считаются такие: нарушение мозгового кровообращения – 25,7%, вызванное кровоизлиянием в оставшуюся

часть опухоли в 23,3%, а в 10%, обусловленное ишемическими изменениями (ишемические инфаркты мезэнцефальных, диэнцефальных и других структур ствола головного мозга). Гнойные осложнения являлись причиной смерти в 15% случаях, а в 12% непосредственной причиной смерти является продолженный рост опухоли с разрушением жизненно важных центров головного мозга и интоксикация от распада опухоли.

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

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

Б.Н. Бейн и соавт. [8] выявили особенности иммунограмм больных внутричерепными опухолями – глиомами и менингиомами. Так, среди показателей клеточного иммунитета отмечено повышение, в сравнении с нормой, уровня абсолютного числа лимфоцитов, образующих массив иммунокомпетентных клеток. Вместе с тем достоверно снижено содержание клонов CD4⁺ и CD8⁺, что может свидетельствовать о понижении у больных клеточного иммунного ответа на растущее новообразование.

Отмечена тенденция у нейроонкологических пациентов к понижению уровня В-лимфоцитов и особенно дифференцировка в CD20+. В то же время концентрация в сыворотке крови иммуноглобулинов была относительно компенсирована – близка к контрольным цифрам, а содержание IgM даже повышено. Полученные данные подтверждают преимущественное угнетение при церебральных опухолях клеточного звена иммунитета, в сравнении с гуморальной защитой.

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

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

Облигатно происходят изменения в регуляторном звене иммуногенеза, которые характеризовались понижением уровня противовоспалительного фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и, напротив, возрастанием содержания провоспалительных показателей (интерферон- γ , интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6)). Подобный сдвиг цитокинов свидетельствует о том, что клиническая манифестация мозговой опухоли сопровождается скрытым воспалительным процессом, усиливающим повреждение чужеродных клеток. Однако адекватного усиления иммунных механизмов в сыворотке крови при этом не происходит, как это следует из содержания у

больных клеточных, гуморальных и неспецифических факторов. Кроме того, отмеченное возрастание концентрации ИЛ-4 может подавлять синтез ИЛ-2 и ИЛ-12 как необходимых факторов клеточной защиты, активирующих киллерные механизмы разрушения опухоли. Перестройка иммунной системы у больных церебральной опухолью, по данным математического анализа, проявляется изменениями не только средних значений показателей иммунитета, но и их корреляционных взаимоотношений в матрице иммунограмм в каждой из групп.

Ю.В. Кислицын [44] в своей работе также выявил особенности иммунного статуса у больных с глиальными опухолями ЦНС. Предполагается, что иммунопатологические реакции в этих случаях являются вторичными и одной из главных причин их развития служит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Иммунные реакции усиливаются вследствие травмы при оперативном удалении опухоли: хирургическое вмешательство увеличивает проницаемость ГЭБ, происходит контакт между иммунокомпентными клетками крови и структурными элементами мозга, выход антигенов мозговой ткани в кровь и формирование аутоиммунной реакции. Было выявлено, что у больных с недифференцированными злокачественными глиомами в дооперационном периоде отмечалась тенденция к развитию иммунодефицитного состояния, о чем свидетельствовала лимфоцитопения, преимущественно за счет Т-лимфоцитов. По-видимому, массивность антигенной стимуляции во время операции на фоне исходной Т-клеточной недостаточности была причиной инертности иммунной системы, что проявилось в снижении уровня ЦИК в крови вплоть до 10-х суток после операции [44].

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

ных с опухолями головного мозга возникают изменения иммунного статуса, основными особенностями которых являются недостаточность Т-клеточного звена иммунитета и нейросенсибилизация [555].

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

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

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

По современным представлениям, врождённая гидроцефалия составляет 1-4

на 1000, из них изолированная – 0, 9-1,5 на 1000, в сочетании с пороками развития – 1,3-2,9 на 1000, в дальнейшем (в старших возрастных группах) 10 на 1000.

По данным российских коллег из Московского НИИ педиатрии и детской хирургии [38], до сих пор нет единого определения гидроцефалии и, соответственно, протокола лечения детей. Так, в 2001 году было предложено определение гидроцефалии, как состояния, возникающего в результате дисбаланса между продукцией и резорбцией, что приводит к повышению ВЧД, прогрессирующему нарастанию размеров желудочков и сдавлению субарахноидального пространства. Исходя из этого, была разработана классификация: 1. Этиология; 2. Стадия (де-, суб-, компенсированная и шунтозависимая); 2а. Шунтозависимая гидроцефалия; 3. Форма (окклюзионная, сообщающаяся, смешанная); 3а. Окклюзионная (моно-, ди-, три- и тетравентрикулярная, двухуровневая); 3б. Сообщающаяся (окклюзия на уровнях от затылочной цистерны до субарахноидальных пространств); 3с. Смешанная (одновременное наличие блока и в желудочковой системе и во внечерепных ликворных пространствах). Данная классификация исключает традиционное деление гидроцефалии на наружную, внутреннюю и смешанную, так же как и деление на гипо-, нормо и гипертензионную, так как клинически важна только гипертензионная, соответственно, внутренняя форма. Гидроцефалия, симптомы которой проявляются у взрослых, делится также на острую форму – промежуток между моментом развития заболевания и возникновения явлений, свойственных декомпенсации, составляет не более 3-х суток. Для подострой формы этот промежуток определен в месяц, для острой, соответственно, больше месяца.

Особенности окклюзионной гидроцефалии: окклюзия может наступить на любом уровне циркуляции ликвора по желудочковой системе [5]. Определение этого уровня имеет большое практическое значение, так как в значительной степени определяет выбор наиболее рационального метода операции. Наиболее часто уровень окклюзии локализуется в области отверстия Мажанди и нижнем отделе IV желудочка, сильвиевом водопроводе и заднем отделе III желудочка. Окклюзионные формы желудочковой гидроцефалии наблюдаются в любом возрасте, однако частота определенных этиологических факторов различна в детском и юношеском возрасте и у взрос-

лых. Развитие окклюзионных форм гидроцефалии у взрослых наиболее часто является следствием прямого или косвенного влияния внутримозговой опухоли, вызывающей затруднение, временное или постоянное прекращение оттока ликвора из желудочковой системы. Эти же явления могут быть следствием и других объемных внутримозговых образований (абсцесс, туберкулома, цистицерк и т. д.). На втором месте стоят воспалительные формы сужения или закрытия просвета в наиболее узких участках циркуляции желудочкового ликвора с развитием спаечного процесса. В позднем периоде ЧМТ в результате кровоизлияний в эпендиму могут возникать воспалительные слипчивые процессы, вызывающие закупорку Сильвиева водопровода [96].

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

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

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

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

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

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

Синдром гипердренирования шунтирующей системы проявляется следующими патологическими состояниями: внутричерепной гипотензией; «слипанием» желудочков мозга (slit ventricles); субдуральными гематомами; вторичным краниостенозом и микроцефалией. Считается, что одно из этих состояний неизбежно возникнет у 10-12% пациентов в течение 6,5 лет после установки ликворошунтирующей систе-

мы. Чаще это наблюдается при установке систем на низкое или среднее давление, и главным образом у детей младшего возраста.

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

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

Синдром гидроцефалии и иммунные нарушения. Проблема гидроцефалии многогранна и подразумевает решение ряда ключевых нейробиологических, нейроиммунологических, неврологических, нейрохирургических и социально-медицинских проблем [93]. Иммунологические нарушения являются одними из неисследованных аспектов гидроцефалии, хотя часто наблюдаются при патологии ЦНС, при которой значительно изменяются иммунорегуляторные функции головного мозга. В свою очередь, возникающий вторичный иммунодефицит нередко определяет дальнейшее течение и исход заболевания [84]. Имеющиеся сведения об изменениях иммунного статуса у больных при различной патологии головного мозга позволяют предполагать развитие иммунной дисфункции и при гидроцефалии. Нейро-эндокринно-иммунный дисбаланс является неотъемлемой составляющей ВЧГ любой этиологии и поддерживается за счет нарушений кровообращения непосредственно в ядрах подбугорья и гипофиза (интраселлярная гипертензия), затруднения ликвороциркуляции, а также в результате истощающего перенапряжения гормонпродуцирующей системы при болезни поврежденного мозга [84]. Однако в научной литературе имеются только единичные работы, посвященные изучению показателей иммунитета при водянке головного мозга; практически отсутствуют данные по оценке иммунного статуса у больных с гидроцефалией после вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ). С этой точки зрения интересна работа Файзулина Р.А. [86]. Было выявлено, что у

больных с гидроцефалией наблюдаются выраженные изменения клинко-инструментальных и иммунологических показателей, имеющих положительную динамику после вентрикулоперитонеального шунтирования и усугубляющихся при рецидиве гидроцефалии в результате окклюзии вентрикулоперитонеального шунта. Иммуный статус больных с гидроцефалией характеризуется выраженным дисбалансом иммунной системы, высокой напряженностью иммунологических процессов. Наиболее значимыми критериями риска развития иммунной дисфункции у больных с гидроцефалией являются Т-лимфопения в сочетании с эозинофилопенией, НК-, В-лимфопения, снижение сывороточного IgG, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Были сделаны выводы о том, что у больных с гидроцефалией до проведения лечения наблюдается комплекс изменений, характерных для гипертензионно-гидроцефального синдрома, и выраженный дисбаланс иммунной системы. Нарушения в системе иммунитета у больных с гидроцефалией характеризуются высокой предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей со склонностью к частым рецидивам, выявляемой у 60% больных. После ВПШ наблюдается стабилизация состояния больных, значительное улучшение значений клинко-инструментальных показателей, сохраняющиеся до двух месяцев после купирования гидроцефалии. Таким образом, в работе доказывается, что сам по себе синдром ВЧГ с гидроцефалией вызывает выраженные иммунодепрессивные нарушения. Главным невыясненным вопросом остается вопрос возрастной оценки изменений.

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

11,4% (1999-2008 гг.).

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

У детей ЧМТ характеризуется выраженным своеобразием, при этом чем меньше возраст ребенка, тем существеннее отличия от травмы у взрослых и особенно у пожилых людей. Выделяют некоторые особенности, свойственные только детским травмам. Так, симптомы и последствия ЧМТ у детей сильно отличаются от таких же травм у взрослых. В свое время считалось, что дети более устойчивы к травмам головного мозга, чем взрослые, потому что их растущий мозг восстанавливался быстрее с течением времени. Однако все больше исследований указывают на противоположное. На самом деле, дети более восприимчивы, чем взрослые к необратимым повреждениям мозга, даже когда сила удара одинакова.

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

минут свидетельствует об ушибе мозга, а не о сотрясении.

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

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

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

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

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

вания и качества лечения, что характеризовало как выбор групп пациентов для исследования, так и направленность исследования. Более того, в группе пациентов с новообразованиями ЦНС для выживаемости пациентов имеет значение не только «переживание» периода оперативного вмешательства, а собственно подготовка организма для основной терапии – лучевой или химиотерапии, что также было целью исследования.

1.3. Стресс, стресс-система, иммунная система

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

Центральное звено стресс-системы объединяет три основных группы нейронов: нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (КРГ-нейроны), которые вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), то есть гормон, стимулирующий секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе (центральной эндокринной железе) и тем самым активирующий гипоталамо-гипофизарно-адреналовую

систему, или «ось»; нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (АВ – нейроны), вырабатывающие гормон аргинин-вазопрессин – АВ (чаще его называют просто вазопрессин); группы нейронов (НА-нейроны), синтезирующих катехоламины, главным образом норадреналин (НА), в стволе мозга – гипоталамусе и других отделах; ключевую роль играет центр НА-нейронов – «синее пятно».

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

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

В целом стресс-система получает информацию от окружающей среды и организма через разнообразные сенсорные системы и кровотоки, от «бодрствующего» мозга – через амигдалу и гиппокамп и от «эмоционального» мозга – через мезокортико-лимбическую систему.

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

Стресс-лимитирующие системы организма. Физиологическим спутником стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая, основная задача ко-

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

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

ГАМК-ергическая центральная тормозная система организма. В регуляции протекторной способности организма при хирургической агрессии ведущую роль играет эндогенный тормозной ГАМК-ергический механизм. ГАМК-ергическая тормозная система представлена в центральной нервной системе ГАМК-ергическими

нейронами, а метаболизм ее медиаторов осуществляется почти во всех тканях и органах. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) оказывает влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, дыхание и окислительное фосфорилирование, утилизацию главных источников энергии, участвует в регуляции осмотических процессов, обладает антигипоксическим действием [174]. Выявлена прямая активация ГАМК-ергической системы катехоламинами, выделяющимися при стресс-реакции [421]. Такая активация ГАМК-ергической системы может, в свою очередь, по механизму обратной связи ограничивать активность стресс-реализующих систем и саму стресс-реакцию. Установлено, что введение экзогенной ГАМК или ее метаболита гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) ограничивает и предупреждает стрессорные повреждения [421]. Избыток катехоламинов и кортикостероидов, возникающий при стресс-реакции, вызывает угнетение активности ГАМК-трансаминазы – фермента, разрушающего ГАМК, что приводит к увеличению его содержания в головном мозге [326]. Однако при стрессе повышение содержания ГАМК наблюдается именно в тех зонах мозга, где отмечено снижение активности ГАМК-трансаминазы. Важно отметить, что стресс-реакция, вызванная различными факторами, закономерно сопряжена с активацией ГАМК-ергической системы. Болевой стресс приводит к увеличению содержания ГАМК в коре, в меньшей степени в гипоталамусе и других зонах мозга. При этом связь тормозного ГАМК-механизма с ноцицептивной системой проявляется в том, что избыток катехоламинов и кортикостероидов, неизбежный при операционном стрессе, вызывает угнетение активности ГАМК-трансаминазы – фермента разрушения ГАМК, что приводит к увеличению ее содержания в головном мозге [151]. Установлено, что ГАМК оказывает блокирующее действие на афферентные потоки болевых импульсов, которые могут вызывать и потенцировать стресс-реакцию. ГАМК способна усиливать обмен белков мозга, что свидетельствует о стимулировании внутриклеточной регенерации, стимулирует включение аминокислот в молекулы белков в рибосомальной системе мозга [267]. С медиаторной функцией ГАМК связано участие в регуляции моторной активности, поддержание судорожного порога, формирование эмоционального поведения в осуществлении высших инте-

гративных функций мозга, регуляция высвобождения гормонов передней доли гипофиза, взаимодействие с другими системами нейротрансмиттеров как в ЦНС, так и на периферии. ГАМК и ее метаболиты усиливают мозговой кровоток, повышают дыхательную активность тканей головного мозга, увеличивают поглощение кислорода и окислительное фосфорилирование в тканях мозга, улучшают утилизацию мозгом глюкозы, стимулируют энергетические процессы и синтез АТФ, воздействуют на мембранный транспорт в ЦНС, облегчают удаление из мозга токсических продуктов обмена. При длительных и сильных стрессорных воздействиях происходит постепенное замедление процессов инактивации ГАМК и увеличение ее содержания в структурах переднего мозга. Антиноцицептивная способность ГАМК осуществляется за счет двух основных механизмов. Во-первых, ГАМК может ограничить в гипоталамусе на постсинаптическом уровне секрецию рилизинг-фактора АКТГ и, тем самым, активацию гипофизарно-адреналового звена стресс-реакции, тонического ингибиторного влияния на популяцию нейронов в гипоталамусе [517]. ГАМК-нейроны оказывают тоническое тормозящее влияние на активность центров в заднем гипоталамусе, осуществляющих симпатический контроль за сердечно-сосудистой системой. Во-вторых, ГАМК способна на пресинаптическом уровне тормозить высвобождение катехоламинов на синаптических терминалях в органах и тканях, и таким образом ограничивать адренергические эффекты [358, 359]. Один из метаболитов ГАМК – ГОМК – обладает прямым тормозным действием, проникает через ГЭБ и в больших дозах вызывает наркотический сон. Установлено, что ГОМК обладает способностью переводить процесс окислительного фосфорилирования на иной метаболический уровень с более высокой скоростью транспорта электронов по дыхательной цепи, при высоком сопряжении окисления и фосфорилирования. Ограничивая, таким образом, возбуждение стресс-реализующих систем, введение ГОМК предотвращает или уменьшает стрессорную активацию процессов липопероксидации, лабилизацию лизосом, гиперферментемию, нарушение сократительной функции сердца и язвенные поражения слизистой желудка. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важной роли ГАМК-ергической системы в ограничении стресс-реакции.

Опиоидная стресс-лимитирующая система организма. Развитие стресс-реакции закономерно сопровождается активацией стресс-лимитирующей системы опиоидных пептидов. Опиоидная система является основной антиноцицептивной системой человека. В настоящее время доказана важная роль опиоидергической системы в регуляции клеточного метаболизма, формировании стресс-реализующих и стресс-лимитирующих процессов [198]. В настоящее время выделено и идентифицировано свыше 20 эндогенных лигандов опиоидных пептидов. Все опиоидные пептиды в зависимости от белка – предшественника можно разделить на три группы, основными представителями которых являются бета-эндорфины, мет- и лейэнкефалины и динорфины, имеющие большое значение в процессах ноцицепции, интеграции и модуляции боли. Указанные вещества синтезируются не только в передней и промежуточной долях гипофиза, гипоталамуса, других областях головного мозга, но и в некоторых периферических тканях, включая плаценту, желудочно-кишечный тракт и легкие [384]. Известно, что в механизме антиноцицептивного действия опиоидных пептидов важное место занимает их взаимодействие с ГАМК-ергической тормозной системой [167, 429]. Таким образом, болевой стимул приводит к реакции ГАМК-ергической системы, стимулируется опиоид-ергическая и опосредовано, повторно стимулируется ГАМК. В этом, по сути, состоит основное звено реакции стресс-лимитирующей части стресс-системы.

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

Принципиальным является учет исходного типа реакции стресс-системы. Так,

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

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

1.3.2. Стресс и эндогенный нейротоксикоз при стрессе. Стресс оказывает многообразное действие на организм человека и животных, вызывая изменения деятельности мозга и поведения. Если стрессогенные воздействия носят хронический характер, то организм субъекта, либо адаптируется к ним, либо происходит дезадаптация, обусловленная генотипическими и фенотипическими факторами. Дезадаптация к стрессу является фундаментальным фактором, который обостряет течение ряда заболеваний – от униполярной депрессии, маниакально-депрессивного психоза, шизофрении до посттравматического стресс-индуцируемого синдрома и др. [232, 565].

Когда организм подвергается воздействию стресса, что проявляется нарушени-

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

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

Стресс-индуцируемое повышение уровня кортикостероидов вызывает повреждение нейронов лимбических структур мозга и нарушение функций указанных структур. В исследованиях на грызунах установлено, что в отличие от кортикостерона, который вызывает повреждение нейронов области СА3, введение синтетического агониста глюкокортикоидных рецепторов дексаметазона вызывает повреждение зернистых нейронов зубчатой извилины. Подобный характер повреждения нейронов зубчатой извилины наблюдается при адреналэктомии, т.е. обусловлен снижением уровня кортикостероидов. Введение глюкокортикоидов вызывает ограниченный апоптоз средне шипиковых проекционных нейронов дорсомедиального отдела хвостатого ядра. Подобное повреждение проекционных нейронов дорсомедиального стриатума наблюдается при введении животным токсических доз неконкурентного

блокатора NMDA-рецепторов фенциклидина и указанный эффект устраняется конкурентным блокатором глюкокортикоидных рецепторов мифепристоном [434]. Системное введение крысам дексаметазона вызывает увеличение количества нейронов с морфологическими признаками апоптоза в дорсомедиальном стриатуме и во всех областях гиппокампа в 2 и 1,5 раз соответственно; параллельно с этим дексаметазон уменьшает количество иммунопозитивных к ассоциированному к микротрубочкам белку-2 нейронов дорсомедиального стриатума, т.е. в большей степени выражены сублетальные повреждения цитоскелета нейронов по сравнению с апоптозом [216]. Хронический неизбежный стресс, при котором наблюдается стойкое повышение уровня глюкокортикоидов, сопровождается уменьшением объема нейронов II/III слоев медиальной префронтальной коры, поясной извилины, пре-инфралимбической области, уменьшением ветвления их дендритов, без изменения количества нейронов [532]. Таким образом, стрессогенные воздействия, повышающие уровень эндогенных глюкокортикоидов, и введение экзогенных глюкокортикоидов оказывает повреждающее действие на нейроны лимбических структур мозга и стриатум [179, 497]. Помимо влияния на морфологию центральных нейронов, глюкокортикоиды нарушают процессы нейрогенеза в зрелом головном мозге [229, 387, 556].

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

Нарушение функции глиальных элементов при стрессе в лимбических структурах мозга создают предпосылки для развития гиперглутаматергического состояния в указанных структурах. В первую очередь это касается нарушения деятельности глиальных транслоказ глутамата, в частности GLT-1, в результате чего замедляется скорость удаления медиатора из глутаматергических синапсов и концентрация глу-

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

С этой точки зрения, перспективно воздействие на NMDA-рецепторы. В экспериментальных исследованиях эксайтотоксическое действие NMDA предотвращалось в условиях аппликации конкурентного (D-2-амино-5-фосфоновалериановая ки-

слота, 50 мкМ) и неконкурентного (кетамин, 100 мкМ) блокаторов NMDA-рецепторов [35].

При хроническом воспалении и активации иммунной системы, нарушается обмен триптофана, усиливается кинурениновый путь его метаболизма, приводящий к повышению во внеклеточных пространствах лимбической системы сильного агониста NMDA-рецепторов – хинолиновой кислоты, гиперкортизолемиа способствует усилению сигнальных путей NMDA-рецепторов, в первую очередь, за счет повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . На этом фоне особый интерес проявляется к паранеопластическим процессам в ЦНС. В середине нынешнего десятилетия группа исследователей выделила заболевание, названное энцефалитом с антителами к NMDA-рецепторам, развитие которого связано с выработкой антител к NR1/NR2-гетеромерам NMDA-рецепторов [130].

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

С учетом этого, особенно важным на современном этапе развития анестезио-

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

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

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

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

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

ФНО- α и ИЛ-1 и активации гипоталамо-гипофизарно-адреналиновой системы (ГГАС), принимает участие в стресс-индуцированном подавлении иммунных воспалительных реакций.

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

Иммунная система как система «быстрого реагирования» на чужеродные воздействия тесно связана со стресс-системой анатомически, это выражается в том, что структуры центрального аппарата регуляции иммунной системы локализованы в гипоталамусе, где находится ключевое звено аппарата нервной регуляции иммунной системы, гиппокампе, амигдале [2]. Они связаны с холинергическими нейронами базального ядра Мейнерта и перегородки, с НА-нейронами синего пятна, ДА-нейронами мезолимбической и нигростриатной системы, наконец, с ГАМК-нейронами хвостатого ядра, серотонинергическими нейронами ядер шва. Таким образом, структуры, входящие в состав центрального аппарата регуляции иммунной системы, топически совпадают с центральными структурами стресс-системы. Следует подчеркнуть, что существует сходство ответа гипоталамуса и других отделов стресс-системы на антиген с ответами на различные стрессоры. Таким образом, очевидно, что активность различных звеньев стресс-системы и нейрональных структур, непосредственно с ней связанных (амигдалы, гиппокампа, мезолимбической и др.) в значительной мере определяет функцию иммунной системы и величину иммунного ответа организма. В соответствии с этим стресс-реакция, возникающая в ответ на различные стрессоры, несомненно, включает в себя изменения иммунологической реактивности организма. Важную роль в регуляции иммунореактивности играет активность симпатического звена центрального компонента стресс-системы, представленного нейронами синего пятна. Важно подчеркнуть, что гиперфункция этого но-

радренергического звена стресс-системы может приводить к иммунологической недостаточности [2].

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

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

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

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

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

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

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

ной активацией стресс-системы, вызывает иммуносупрессию.

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

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

Интересны данные, представленные рядом авторов, о функции и роли моноци-

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

Таким образом, оценка функционального состояния стресс-системы не возможна без оценки состояния иммунной системы и, соответственно, при оценке патологии ЦНС необходимо учитывать роль воспаления в схеме нейродегенерации, что и является одной из актуальных целей проводимого исследования.

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

При этом было установлено, что применяемые много лет в клинике для профилактики и коррекции тревожной эмоциональной стресс-реакции транквилизаторы бензодиазепинового ряда феназепам и гидазепам в зависимости от типа стресс-реакции могут оказаться либо полезными, либо не только бесполезными, но и ухудшающими состояние пациента. Полезными бензодиазепины оказывались для пациентов «пассивного» типа стресс-реакции. В последнем случае они снимали нервозность, «делали» стресс-реакцию более адаптивной, адекватной. Людям «активного» типа стресс-реакции эти препараты, напротив, снижали ответ стресс-системы, вызывая иммунодефицит [2]. Бензодиазепины, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, сопряженными на нейронах с ГАМК-рецепторами, усиливают эффект

ГАМК и тем самым повышают активность ГАМК-системы. Поэтому причиной обнаруженного явления, по-видимому, можно считать в первом случае («пассивный» тип) восполнение с помощью бензодиазепинов исходного дефицита активности ГАМК-системы и предупреждение гиперактивации стресс-системы, а во втором случае («активный» тип) – избыточную активацию ГАМК-системы под влиянием этих препаратов, приводящую к неоправданному увеличению тормозного действия ГАМК на стресс-систему и ослабление адаптивной стресс-реакции. В этих исследованиях, как и в экспериментах на животных, вскрылась роль центральной стресс-лимитирующей ГАМК-ергической системы в механизме устойчивости к стрессу. Одним из перспективных путей решения проблем, назревших в анестезиологии вообще и, нейроанестезиологии в частности, может быть изучение участия нейрорегуляторных стресс-лимитирующих систем головного мозга в реализации компенсаторных и саногенетических процессов при его повреждении различной этиологии. А также в формировании оптимального для мозга и организма больного уровня нейровегетативной стабилизации в ходе оперативного вмешательства [48, 49].

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

Существующие современные методы общей анестезии в разной степени приближаются к названию идеальные. Это сохраняет актуальность и перспективность дальнейших поисков и решений проблемы создания модели анестезии, предупреж-

дающей или уменьшающей негативные последствия стрессорных факторов, сопутствующих оперативному вмешательству при опухолях головного мозга [29]. Однако чтобы реально обеспечить эту защиту необходимо снизить до безопасного (не-стрессового) уровня интенсивность ноцицептивного потока из операционной раны на все пути его следования (от периферических рецепторов до центральных структур мозга); устранить стрессовые гемодинамические, эндокринные и метаболические реакции; предотвратить психологическое восприятия боли и сопутствующие ей эмоциональные реакции. Одним из перспективных путей, обеспечивающих адекватную анестезию, является использование антиноцицептивных и антистрессовых средств, периферического, сегментарного и центральных уровней. Наиболее перспективными препаратами, позволяющими предотвратить активацию болевых рецепторов и ограничить развитие операционного стресса, являются нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики, ингибиторы кининогеноза. Известно, что одним из перспективных путей предупреждения альтерерирующих действий операционного стресса является направленная активация ГАМК-ергической, опиоидной и антиоксидантной стресс-лимитирующих систем [48].

Невзирая на наличие протоколов анестезии, практически для всех отраслей анестезиологии, в зарубежных публикациях проблема адекватной анестезии освещается все чаще и чаще. Выводы, которые делаются в последних публикациях, не утешительны: основная нерешенная цель анестезии управление операцией без стресса и скорейшее восстановления после операции[342]. Хирургический стресс тесно связан с синтезом и секрецией катехоламинов в мозговом веществе надпочечников и увеличением секреции катехоламинов, и ингибирует клеточный иммунитет, вызывая послеоперационные иммунодефициты и септические осложнения. Кроме того, было выявлено, что ингибирование реакции на стресс позволяет предотвратить стресс-индуцированное периоперационное снижение иммунной функции. Хирургический стресс повышает уровень гормонов стресса (адренкортикотропный гормон, кортизол, антидиуретический гормон и дофамина) и воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6) в организме[214], что способствует резистентности к инсулину, глюконеогенезу и гликолизу, ухудшает секрецию инсулина, в результате чего разви-

вается интраоперационная стресс-индуцированная гипергликемия [234], тромбоз глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [175]. Основываясь на этих выводах, ингибирование стресс-индуцированной гипергликемии и снижение уровня стресс гормонов интраоперационной анестезией может быть полезным для улучшения результатов лечения пациентов [102, 188, 246, 265].

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

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

1.4. Оценка влияния препаратов анестезиологического обеспечения

1.4.1. Влияние препаратов для анестезии на иммунную систему. Общая и местная анестезия являются важными компонентами хирургического вмешательства. Поэтому изучение влияния наркоза на иммунную реактивность очень важно для понимания тех общих изменений, которые происходят при этом вмешательстве [378]. Установлено, что большинство средств для наркоза угнетает *in vitro* функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Изучали влияние наркоза на факторы естественного и приобретенного иммунитета при взятии крови у больных непосред-

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

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

С точки зрения анестезиологии, интересными оказались данные Власова А.С. [19]. Было выявлено, что реакция эндокринной системы в ответ на хирургическую травму при гистерэктомии была наиболее выражена в условиях ТВА: к концу операции уровень стресс-гормона кортизола повышался на 91% по сравнению с исходным.

Повышение этого показателя при использовании спинальной анестезии составляло 43%, при эпидуральной – 26%, с сохранением его в пределах верхней границы нормы. После гистерэктомии, выполненной в условиях ТВА, отмечалась тенденция к иммуносупрессии: снижение показателей гуморального (иммуноглобулины IgA – на 15,6%, IgM – на 8,6%, ИФИ – на 15,3%) и клеточного (CD8+ – на 13,6%, CD4+ – на 6,2%) иммунитета. У оперируемых в условиях ТВА в ранний послеоперационный период происходило значительное увеличение по сравнению с исходной концентрацией в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-6 на 57% и ФНО-б на 27%, при увеличении лейкоцитоза на 26%. То есть, делается вывод о том, что препараты для ТВА вызывают иммунодепрессию в связи с неадекватностью обезболивания.

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

1.4.2. Оценка влияния препаратов для анестезии у детей и перспективные комбинации. Невзирая на очевидность проблемы, особенности оказания анестезиологической помощи педиатрическому контингенту в статьях отражены достаточно односторонне. При этом большинство публикаций заканчиваются только результатами экспериментальных моделей на лабораторных животных с рекомендацией дальнейшего изучения. Дети старших возрастных групп, как правило, обследуются на предмет послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) и поиска возможной связи с анестетиками. При проведении литературного поиска, внимание привлекла статья R. D. Sanders и соавт. [137], в которой представлен опыт английских коллег по сбалансированной анестезии у детей. С учетом того, что проведение клинических исследований в педиатрии практически невозможно, основные выводы делаются по данным

преклинических исследований. Данные исследований на животных говорят о том, что у детей в различных условиях действие анестетика может быть как нейропротекторное, так и нейротоксическое. Именно исследование потенциала токсичности препаратов позволяет разработать сбалансированную анестезию. «Классическая» схема, которая была принята около 20 лет назад, о снижении дозы общих анестетиков для детей привела к увеличению количества «неадекватных обезболиваний», вредных последствий от которых гораздо больше, чем от потенциального нейротоксического действия анестетиков [116].

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

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

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

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

С учетом существующих особенностей обезболивания у детей, блокада

NMDA-рецепторов является наиболее интересной [117]. Из известных анестетиков такими свойствами обладают кетамин, закись азота и ксенон [128]. Клинические данные предполагают, что кетамин является мощным обезболивающим средством для педиатрического контингента. Невзирая на то, что в эксперименте показано, что кетамин может вызывать нейротоксичность (особенно у педиатрического контингента), в других экспериментах доказано, что кетамин ингибирует боль-индуцированную нейротоксичность эффективнее других препаратов, особенно в детском возрасте [223, 148]. К сожалению, для большинства используемых препаратов, таких как изофлуран, нейротоксичность четко коррелирует с глубиной анестезии [148, 236, 276, 338, 389]. Еще более парадоксальным является возможность для анестетиков выступать в роли нейропротекторов при критических ситуациях, таких как гипоксия-ишемия, отек головного мозга, которые сами по себе приводят к нейротоксичности [483]. Особое внимание следует уделять проблеме экстраполяции результатов клинических экспериментов на животных (особенно грызунах) на детский контингент пациентов. Принято использовать 7-дневных крысят в качестве эквивалента неонатального периода, однако данные дополнительных исследований говорят о возможном сроке соответствия 1-2 года [469]. В связи с этим, данные полученные в эксперименте хоть и важны, но напрямую экстраполировать их на клинику достаточно спорно [116, 122, 236, 388, 558].

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

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

на сердце и при других операциях.

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

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

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

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

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

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

С этой точки зрения, нами выбран ряд публикаций, где эти проблемы освещаются достаточно корректно. Так, в публикации Daniel N. Hertle и соавт. [240] рассматривается влияние различных анестетиков на распространение патологической деполяризации, сопровождающей острое повреждение мозга, на фоне острого инсульта с повышением ВЧД. Исследовалось влияние мидазолама, пропофола, фентанила, суфентанила, морфина и кетамина на распространение деполяризации в поврежденном мозге по данным проведенных клинических исследований [466, 508-511]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что большие дозы обезболи-

вающих и седативных препаратов могут влиять (усиливать) на деполяризацию нейронов, особенно в условиях патологии мозга [452]. К таким препаратам относятся активаторы ГАМК-рецепторов (барбитураты и бензодиазепины), агонисты опиоидных рецепторов и блокаторы NMDA-рецепторов (кетамин). Исследование было проведено в 7 центрах, исследовано 115 пациентов. Было выявлено, что кетамин снижал количество корковых деполяризаций на пораженном мозге, однако было отмечено, что только увеличение дозы и длительности введения препарата коррелировало с ухудшением в оценке по шкале ком Глазго. Полученные данные были подтверждением ранее проведенных исследований о нейропротекторных эффектах низких доз кетамина при остром инсульте, тяжелой ЧМТ и ВЧГ [256, 302, 307, 340, 409, 540].

Для других препаратов было отмечено, что мидазолам вызывал значительную корковую деполяризацию. По остальным группам препаратов было выявлены схожие данные. Однако в статье не обсуждаются данные, полученные для ГАМК, в связи с тем, что она использовалась только в клиниках Германии, хотя предварительные результаты для нее были положительными. Было выявлено, что положительные эффекты кетамина связаны с усилением локального кровотока в зоне ишемии, даже (тем более) в условиях спазма, связанного с травмой или отеком (ВЧГ). В то время как барбитураты вызывают принципиальное снижение энергетических затрат головного (в отличие от кетамина), что для не пораженного мозга является защитой, а для пораженной части ухудшает прогноз для восстановления, и именно отсюда генерируются неблагоприятные деполяризующие волны. Поэтому, возможно, перспективно дальнейшее изучение полученных эффектов, а также совместное применение препаратов для получения сбалансированного положительного эффекта в условиях патологии мозга [183, 489, 499, 510].

Учитывая существующий во всем мире двойственный подход к обеспечению анестезией операций на головном мозге: ингаляционные анестетики и внутривенные, интересным является исследование J. R. Sneyd и соавт. [505], в котором сравнивается эффективность пропофола и севофлурана. И пропофол, и севоран относятся к препаратам выбора для анестезии в нейрохирургии [505]. Было выявлено, что влияние обоих анестетиков на степень отека головного мозга (по количеству используе-

мого интраоперационно маннита) было сопоставимым, эпизодов гипертонии на различных этапах было больше в группе пропофола (купировали лабеталолом), эпизодов гипотонии было больше в группе севорана (купировали эфедрином), время восстановления самостоятельного дыхания и время до экстубации было меньше в группе пропофола, однако не достоверно. Стоимость анестезии пропофолом, однако, была почти в 2 раза больше, чем стоимость севорана. Послеоперационная тошнота и рвота чаще на 30% у пациентов с севораном. Был сделан вывод о том, что не существует достоверных различий в действии севорана и пропофола у пациентов с повышенным ВЧД. Основанием для выбора в клинике может считаться стоимость и личные предпочтения анестезиологов/нейрохирургов.

При выборе оптимальных препаратов для анестезии во время операции на головном мозге определяющим фактором остается их влияние на мозговой кровоток и метаболизм [95]. Несмотря на значительное число публикаций, единого мнения о механизме и степени влияния некоторых препаратов, используемых для анестезии, пока не сложилось. Недостаточно также данных о состоянии мозгового кровообращения при одновременном использовании комбинации анестетиков, составляющих основу современной общей анестезии. В настоящее время в нейроанестезиологии разработана концепция анестезиологического обеспечения на основе 2 специфичных для нейрохирургических больных состояний: ВЧГ и прямого многофакторного влияния на мозг [85, 87]. С этой точки зрения, степенью компенсации и клинической выраженностью таких состояний определяются границы применения общеанестезиологических принципов и необходимость особого нейроанестезиологического подхода к интраоперационному ведению нейрохирургических больных [376]. Все методики общей анестезии имеют свои преимущества и недостатки [376]. Считается, что требования к «идеальному» для нейроанестезиологии анестетику могут быть обобщены следующим образом: препарат должен снижать уровень мозгового метаболизма, поддерживая адекватный мозговой кровоток, сохранять его ауторегуляцию при изменениях системной гемодинамики и уровня pCO_2 [95, 557], обеспечивать необходимый уровень нейровегетативной стабилизации [376] для предотвращения возможных центральных реакций в ходе оперативного вмешательства, без повышения су-

дорожной готовности, отсутствия выраженного депрессивного действия на сердечно-сосудистую систему. Также абсолютно необходимо минимальное напряжение адаптивных систем, защита от гипоксии и гиперкапнии [94].

Премедикация у нейрохирургических больных, в том числе у детей. Нейрохирургическому больному, как и любому нормальному человеку, если у него сохранены высшие корковые функции, свойственно волноваться перед предстоящей ему операцией. Клинически наиболее часто используемыми и эффективными в настоящее время признаны бензодиазепины. У взрослых пероральные препараты и внутримышечные формы вполне эффективны. Сложнее обстоит дело с детьми, любой укол или даже ректальное введение у которых уже может спровоцировать серьезный стресс. Крайне привлекательной альтернативой представляются пероральная премедикация или другие малоинвазивные формы введения препаратов (сироп мидазолама, его назальный спрей, леденцы с фентанилом). Так, в Индии L. Misra и соавт. [319] показали, что у детей с нейрохирургической патологией для целей пероральной премедикации с успехом может быть использован обычный инъекционный мидазолам. Лубнин А.Ю. и соавт. использовали комбинацию мидазолама (0, 5 мг/кг) и кетамина (3 мг/кг), которая оказалась даже более эффективной, чем только мидазолам, даже в большей дозировке (0,75 мг/кг) [55]. Следует отметить, что этот подход может быть с успехом применен не только перед плановым нейрохирургическим вмешательством, но и в других ситуациях: седация при диагностических исследованиях (КТ, МРТ, ангиография), ограниченно болезненных манипуляциях (люмбальная пункция, перевязки в предоперационном периоде).

Ингаляционные анестетики. Длительное время ингаляционные анестетики были не слишком желательным компонентом анестезиологического обеспечения у больных с интракраниальной патологией прежде всего из-за их не слишком позитивного эффекта на основные показатели интракраниальной системы: увеличение мозгового кровотока, внутричерепного объема крови, ВЧД, хотя и на фоне существенной депрессии церебрального метаболизма. Ситуация изменилась за последние годы прежде всего в связи с появлением современных ингаляционных анестетиков флорана и севофлурана, а также аппаратуры, способной работать по схемам low flow или

minimal flow. В настоящее время общепризнано, что у нейрохирургических больных, без грубых нарушений в интракраниальной системе, проведение анестезии на основе ингаляционных анестетиков вполне допустимо, их нежелательные эффекты (увеличение мозгового кровотока, внутричерепного объема крови и ВЧД) могут быть легко компенсированы таким простым маневром, как умеренная гипервентиляция, механизмы эффекта которой не нарушаются под действием ингаляционных анестетиков [62, 266, 465]. Отношение к такому старому анестетику, как закись азота, в целом можно оценить как более негативное [244, 314, 539].

Поэтому следует признать, что наиболее предпочтительным для нейрохирургических больных признается схема тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе внутривенной инфузии пропофола [293, 465, 506, 538]. Кроме того, для внутривенной анестезии используют многочисленные препараты, характеризующиеся быстрым началом и короткой продолжительностью действия – анальгетики (фентанил и его современные аналоги), миорелаксанты (мивакурий, рокуроний). Кроме того, в арсенал анестезиологических средств относятся различные вспомогательные препараты для внутривенного введения (β_2 -адреномиметики, α_2 -адреномиметики, нестероидные противовоспалительные средства). Все эти препараты направлены на более точное управление соматическими и вегетативными реакциями больного ноцицептивные стимулы. Понимание фармакокинетики анестетиков для введения позволило точно прогнозировать реакцию на них организма и облегчило определение продолжительности их действия. То есть, быстрая элиминация препаратов для анестезии обеспечивает быстрое пробуждение больного с ясным сознанием, без видимых побочных реакций.

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

ных нервов, иннервирующих скальп, и местной анестезии, выполняемой по ходу кожного разреза [58].

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

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

В представленном обзоре особое внимание уделено влиянию анестетиков на плод, детский организм и на пациентов старшей возрастной группы. Одним из предварительных выводов было критическое рассмотрение экспериментов на животных (как мелких лабораторных, так и приматов) в связи с различием созревания различных структур мозга, а также принципиальным различием по требованиям степени оценки когнитивных функций у животных и людей. Также были представлены данные о неоднозначности воздействия анестетиков на нервную систему, как по длительности, так и по дозе (не соответствие с животными). Выявлены как нейродегенеративные, так и нейропластические процессы в ЦНС под воздействием анестетиков.

Группой экспертов было признано, что два важнейших фактора определяют нейротоксичность анестетика: этап развития головного мозга во время воздействия и степень воздействия анестетика с учетом его кумулятивных свойств. Исследования на животных со всей определенностью указывают, что тяжесть патоморфологических изменений, характерных для обширного нейроапоптоза, совпадает с нарушением развития синаптической передачи [121]. Выявлено, что различные участки мозга уязвимы в различные периоды развития. Так, воздействия различных анестетиков вызывает тяжелый апоптоз в зоне таламуса, гиппокампа и неокортекса у крыс на 7-й день после родов, в то время как другие нейрональные популяции (зубчатые извилины) не страдают [165, 469]. При этом на 21 день после рождения токсическое воздействие анестетиков принципиально проявлялось апоптозом в зоне зубчатой извилины, а в неокортексе шло на убыль.

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

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

В дополнение к индуцированному анестезией нейроапоптозу, в нескольких исследовательских группах проводилось исследование влияния анестетиков на нейронные сети [215, 277, 317]. Было выявлено, что в период активного развития мозга препараты для анестезии (как ингаляционные, так и внутривенные (пропофол)) вызывают стойкие нарушения количества синапсов в нескольких областях мозга. Тогда как эти же препараты, введенные в более поздние сроки, вызывают стойкое увеличение количества синаптических контактов.

Многими исследователями в экспериментах доказано, что под влиянием ингаляционных и неингаляционных анестетиков, а также их комбинаций на головной мозг на стадии синаптогенеза происходит нейродегенерации и апоптоз – запрограммированная гибель нейронов [89, 214, 405]. Морфологические изменения в нейронах под влиянием анестетиков включают сморщивание нейронов, конденсацию хрома-

тина, фрагментацию ДНК, пузырьчатость мембран и образование апоптотических телец [243,]. Поэтому является актуальным все-таки критически рассмотреть воздействие препаратов для общей анестезии на нейродегенеративные и нейропластические процессы в ЦНС.

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

В литературе имеются работы, указывающие на повышение концентрации стрессовых гормонов при применении опиоидов в составе нейролептанальгезии [18]. Опиоиды полностью не предотвращают гемодинамические, метаболические и эндокринные реакции организма, связанные с хирургической травмой [63]. В сравнительных клинических исследованиях различных методик, использующих фентанил, нет четких указаний на существенные различия в их действии, однако дискуссии относительно его церебрального воздействия продолжаются. Большая часть противо-

речий объясняется различием доз применяемых опиоидов, базовых величин ВЧД и цереброваскулярного тонуса, а также подходов к системным гемодинамическим эффектам [255, 280]. Тем не менее, ряд авторов продолжают утверждать, что увеличение ВЧД является результатом прямого сосудорасширяющего действия препаратов [357]. Нейропротективные свойства фентанила объясняются снижением ВЧД, уменьшением метаболической активности нейронов, снижением МК, непосредственной активацией ОП-рецепторов [365]. Влияние фентанила на апоптоз мало исследовано, но косвенно он влияет на послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД), а по мнению многих авторов, этот феномен вызван именно следствием нейроапоптоза [365].

Блокаторы NMDA – рецепторов. В настоящее время подтверждена важность устранения центральной сенситизации боли, которая возникает при поступлении афферентных импульсов боли в задние рога спинного мозга и активации NMDA-рецепторов. Кроме ГАМК-ергической системы, особое внимание исследователей приковано к системе NMDA-рецепторов. Кроме закиси азота, превалирующим воздействием на эту систему отмечается кетамин. Фармакология кетамина все еще недостаточно хорошо изучена, и хотя он относится к классу неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов, на данный момент известно, что его эффекты также связаны с тем, что он является агонистом α - и β -адренергических рецепторов, антагонистом мускариновых рецепторов ЦНС, агонистом s-опиоидных рецепторов, агонистом AMPA-рецепторов, взаимодействует с μ -опиоидными рецепторами и блокирует обратный захват катехоламинов [104]. Существует два энантиомера кетамина – S(+) и R(-). Есть данные, что S(+)-кетамин примерно в три раза мощнее R(-)-изомера, реже вызывает психотические расстройства и агитацию, быстрее выводится. Метаболизм S(+)-кетамин ингибируется R(-)-кетамином [159]. На фармацевтическом рынке представлены рацемические смеси S(+)-кетамин. Кетамин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов [262, 347], который способен предотвращать действия эндогенных возбуждающих аминокислот типа глутамата и аспартата, имеет нейропротекторные свойства в ишемизированном мозге [296]. В субнаркозных дозах (0,5-0,25 мг) подавляет острую и хроническую боль [297]. Кроме блокады NMDA-

рецепторов, кетамин взаимодействует с другими сигнальными системами, как посредник нейротрансмиссии в центральной нервной системе. Действительно, кетамин вызывает выход таких медиаторов, как серотонин [513] и аденозин из нервных терминалей [328]. Причем, аденозиновые рецепторы A2A играют решающую роль в метаболизме, восстановлении глутамата, способствует потенцированию сигналов NMDA-передачи [111]. Кетамин неконкурентно блокирует NMDA-рецепторы на сегментарном уровне [296, 297], предупреждает изменения возбуждения клеточных мембран, способствует снижению порога боли [297]. Кетамин в субнаркотической дозе (0,05 мг/кг/час) повышает эффективность опиоидных анальгетиков при общей анестезии, предупреждает гипералгезию, дрожь, рвоту после операции [258]. Он уменьшает боль при введении пропофола [111, 258, 297, 328, 504, 507, 513], положительно влияет на корковые структуры мозга. Вместе с натрия тиопенталом проявляет индивидуальные и комбинированные нейропротекторные свойства, которые реализуются через нейропротекцию [500]. Важна роль кетамина в лечении сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа, поскольку кетамин ограничивает выход провоспалительных цитокинов-ФНО- α и ИЛ-6. В экспериментальных моделях сепсиса кетамин используют для уменьшения летальности у опытных животных [260].

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

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

Говоря о проблеме нейродегенерации [304], в последнее время принято рассматривать ее с точки зрения нейровоспаления. Именно взаимосвязь иммунной и нервной системы является основной при развитии депрессивных состояний. Из потенциальных нейропротекторов принято выделять пять: никотин, низкие дозы алкоголя, куркума (куркумин), резвератрол и кетамин. Причем среди всех анестетиков выбран именно кетамин – в связи с выраженным противовоспалительным действием, а одними из предикторов развития нейровоспаления являются протеин С, ФНО и ИЛ-1, на которые кетамин влияет антагонистически [112, 123, 125, 153 250, 300, 318, 344, 464, 520, 531, 544]. По данным проведенных исследований был сделан вывод о том, что противовоспалительный эффект как раз и обуславливает антидепрессантный эффект. Эти противовоспалительные эффекты кетамина связаны с блокадой экспрессии ядерного комплекса NF- κ B, ответственного за активацию транскрипции генов ряда провоспалительных цитокинов, в частности – ФНО- α [349].

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

Перспективность использования кетамина для лечения больных с тяжелой ЧМТ и геморрагическим инсультом, сопровождающихся коматозным состоянием, определяется не только способностью блокировать эффекты глутамата, но и в субнаркотических дозах стимулировать ретикулярную формацию головного мозга. Использование кетамина у больных с грубо нарушенной или дезинтегративной функцией ствола мозга сопровождалось признаками активации и/или синхронизации стволовых структур и активацией диэнцефальной ретикулярной формации. Этот эффект кетамина полезен при терапии коматозных состояний, поскольку стимуляция ретикулярной формации ствола мозга и диэнцефальной области сопровождается активацией нейронов подкорковых центров и коры головного мозга. Что касается антиглутаматного эффекта, показано, что кетамин и его метаболит норкетамин способны неконкурентно блокировать NMDA-рецепторы коры головного мозга и спинного мозга с высокой степенью афин-

ности, причем норкетамин в спинном мозге обладал той же антиноцицептивной активностью, что и кетамин [245]. Кетамин способен значительно повысить резистентность нейронов к ишемии/аноксии. Длительное введение субнаркологических доз кетамина имело позитивный эффект при постгерпетической невралгии, что подтверждает перспективность этого препарата в лечении неврологических дисфункций. Также появились исследования, свидетельствующие о том, что кетамин блокирует механизмы апоптоза при травматическом поражении головного мозга [302]. Кетамин является эффективным нейропротектором при спинальной травме, при раннем использовании достоверно улучшающим результаты лечения и прогноз при травматическом повреждении спинного мозга в остром периоде [20].

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

Наиболее интересные сведения представлены в обзоре Кабакова Б.А. и соавт. [43] о влиянии кетамина на ВЧД и перспективных направлениях его использования в нейроанестезиологии. Так, по данным французских исследователей, у пациентов с ЧМТ, находящихся на ИВЛ, проводилась седация пропофолом с последующим введением кетамина (1,5, 3 или 5 мг/кг). У всех пациентов наблюдалось значимое снижение ВЧД, без существенных изменений ЦПД, скорости кровотока в средней мозговой артерии. В другой публикации выявили, что комбинация «кетамин + мидазолам» не уступает по эффективности комбинации «мидозолам + суфентанил» в поддержании ВЧД и ЦПД у пациентов с тяжелой ЧМТ на ИВЛ [481]. В пилотном исследовании немецких коллег было выявлено, что S(+)-кетамин не повышает ВЧД и его использованию в нейроанестезиологии не должны препятствовать причины, основанные на беспокойстве о его негативном влиянии на ВЧД [248]. В другом исследовании было выявлено, что рацемическая смесь S(+)- и R(-)-кетамина никак не повлияла на ВЧД [486]. Наиболее интересно исследование израильских ученых 2009 года среди педиатрического контингента пациентов, которые провели проспективное

контролируемое клиническое исследование на базе педиатрического отделения интенсивной терапии регионального центра травмы. Пришли к выводам, что у пациентов с ВЧГ, находящихся на ИВЛ, кетамин эффективно снижает ВЧД и предотвращает его подъем при потенциально стрессовых вмешательствах без снижения АД и ЦПД [247]. В январе 2011 года вышли новые рекомендации по использованию кетамина в отделении скорой помощи. Там ЧМТ было убрано из относительных противопоказаний к применению кетамина, абсолютных противопоказаний теперь лишь два: возраст до трех месяцев и шизофрения в анамнезе [182]. Также в 2011 году группа исследователей из Берлина опубликовала статью о влиянии различных препаратов на восстановление неврологического дефицита у пациентов, перенесших ЧМТ или инсульт. Помимо прочего, был сделан вывод, что у пациентов с повышенным ВЧД, находящихся на ИВЛ, кетамин эффективно снижает ВЧГ, не влияя на АД и ЦПД [105]. Таким образом, перспективы применения кетамина рассматриваются многими европейскими научными школами.

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

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

воспаление) может быть показанием для использования кетамина, когда проявляются его нейропротективные свойства.

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

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

Агонисты ГАМК – рецепторов. Средства анестезии могут влиять на рецепторы протеинов, и для этого существуют более конкретные участки. Среди белковых рецепторов лично определяют ГАМК, глутамином и глицином рецепторы. Вероятно, ключевым путем, которым осуществляется анестезия, является тормозных ГАМК-рецепторов [480]. В клинической практике чаще всего применяют агонисты ГАМК- и антагонисты NMDA-рецепторов или их комбинации.

ГАМК-В и ГАМК-А-рецепторы являются главными ингибирующими нейромедиаторами и соответственно основными целями для общих анестетиков. Активация рецепторов ГАМК может генерировать деполяризующие или возбуждающие эффекты на ранних стадиях развития мозга. При этом в развивающемся мозге эффект ГАМК будет в виде возбуждающего нейротрансмиттера. В более поздних стадиях формирования синапсов существует функциональный сдвиг к гиперполяризации, который ингибирует ГАМК-опосредованные эффекты трансмиссии [138, 162, 475, 503, 552, 554]. Основной эффект переключения возбуждения на ингибцию связан с изменением в нейроне содержания хлорида калия и зрелости/работоспособности натрий-калий-хлорид – транспортера. Чем более незрелая форма транспортера или нарушено внутри/внеклеточное соотношения хлорида калия, тем чаще вызывается возбуждение и, соответственно, нейродегенеративный эффект от стимуляции ГАМК-рецепторов. В нормальном взрослом нейроне эффект ГАМК проявляется двухфазным эффектом: гиперполяризация-деполяризация мем-

браны. Причем деполяризация зависит от накопления внутриклеточного хлорида и градиента бикарбоната [203]. Во время интенсивной активации ГАМК-рецепторов (как это происходит под воздействием анестетиков) может произойти повышение возбудимости нейронов, как следствие нарушения процессов деполяризации. Например, ключевой провоспалительный и нейромедиаторный фактор ИЛ-1 β , который повышается во время операции, увеличивает стимуляцию ГАМК-А-рецепторов на поверхности нейронов в гиппокампе. В результате увеличение поверхностной экспрессии ГАМК-рецепторов на нейронах может увеличиться нейротоксичность, связанная с гиперактивацией этих рецепторов [150, 362].

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

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

Было проведено ряд экспериментов с целью выявления влияния анестетиков на процессы апоптоза. Было выявлено, что тиопентал, введенный крысам в дозе 0,1

мг/кг интраперитонеально, вызывает гибель значительной части нейронов гиппокампа путем апоптоза [89]. Экспериментальное исследование реакции нейронов гиппокампа головного мозга у крыс с использованием гистологических, морфометрических и иммуногистохимических методик позволяет сделать вывод о наличии повреждения нейронов путем апоптоза под действием пропофола дозе 0,1 мг/кг [90].

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

Наиболее популярным представителем активаторов ГАМК А-рецепторов считается пропофол. Его эффекты реализуются через замедляющую действие ГАМК-ергичность рецепторов на восходящую активирующую ретикулярную формацию коры головного мозга [228]. Период выведения пропофола короткий, однако препарат имеет большую мощность и низкую токсичность. Такие свойства обеспечили его наиболее широкое применение в практической анестезиологии. Анестезию с использованием пропофола считают безопасной и наиболее управляемой [401]. Отрицательным моментом его применения является нестабильность показателей гемодинамики [107, 217], брадикардия [460, 462, 521] и угнетение дыхания [186], что наблюдается при глубокой депрессии сознания. Диспноэ является недостатком недостаточного контроля за угнетением сознания или передозировки [390]. Пропофол потенцирует эффект ГАМК в ЦНС, индуцируя фосфорилирование субъединиц ГАМК-А-комплекса рецептора, вызванное тирозинкиназой [393]. Результаты практического применения пропофола в течение 20 лет показывают, что при длительном использовании препарата, особенно в больших дозах, выявляется определенный диапазон его токсического действия, который при отсутствии других причин приводит к метабо-

лическому ацидозу и летальности [158, 357]. В клинической практике даже появился термин: синдром «инфузии пропофола», который проявляется значительным клеточным ацидозом, что вызывает микроциркуляционно-митохондриальную дисфункцию и без интенсивного корректирующего лечения приводит к полиорганной недостаточности и смерти [107]. По поводу использования различных доз пропофола у детей существуют определенные противоречия [560]. В литературе имеется большое количество сообщений о положительных эффектах пропофола в различных областях анестезиологии. Пропофоловая анестезия характеризуется быстрым пробуждением, ранней экстубацией, что у нейрохирургических больных позволяет рано оценить уровень сознания и неврологического дефицита [536]. Большим преимуществом пропофола оказалось его прямое противорвотное действие, что особенно важно у больных с аневризмами мозговых сосудов. Данный эффект может быть опосредован через антагонизм дофаминовых D-2-рецепторов. Однако в экспериментальной модели, в которой изучали дозозависимые эффекты пропофола, определено, что действие клинически уместных концентраций пропофола [493] вызывает смерть ГАМК-ергических нейронов при концентрации 50 мг/мл или более, не имеет достоверных нейропротективных эффектов после ишемии мозга [524], но снижает $CMRO_2$, ВЧД и мозговой кровоток (посредством церебровазоконстрикции). Маленькие концентрации пропофола (1 мг/кг/час) даже при непродолжительном применении меняли некоторые аспекты развития нейронов и рост нейрональной сети [184]. Показана селективная токсичность пропофола на ГАМК-ергические нейроны, а не на астроглиальные клетки у плодов крысы. Кроме того, в двух современных исследованиях были приведены морфологические доказательства потенциально вредных эффектов пропофола на дифференцировку нейронов и их выживание. С помощью первичных культур коры головного мозга было показано, что пропофол вызывает дозозависимую потерю развивающихся ГАМК-ергических нейронов, хотя выживание других типов клеток, например, олигодендроцитов и астроцитов, не нарушалось [218]. Экспериментальное исследование реакций нейронов гиппокампа головного мозга крыс с использованием разнообразных методик позволяет сделать вывод, что пропофол активирует апоптоз нейронов уже в дозе 0, 1 мг/г мозгового вещества [90].

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

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

Бензодиазепины вызывают дозозависимое снижение метаболизма мозга и мозгового кровотока [194]. Бензодиазепиновые рецепторы располагаются в коре головного мозга, миндалевидном ядре, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, полосатом теле и спинном мозге. Следует отметить, что утрата сознания при индукции бензодиазепинами происходит относительно медленно. Это несколько увеличивает риск гипоксии и гиперкапнии [184]. Бензодиазепины снижают сократительную способность миокарда, что проявляется в гипотонии, особенно выраженной на фоне тяжелой гиповолемии, а также в сочетании с опиоидами вследствие угнетения симпатического тонуса и выброса катехоламинов. Ряд авторов утверждают, что бензодиазепины уменьшают реакцию адреналовой системы на хирургический стресс за счет угнетения секреции АКТГ, а также влияя на выработку нескольких цитокинов [254, 444]. В то же время в литературе имеются сообщения о повышении концентрации катехоламинов, усилении перекисного окисления липидов и повреждении биомембран при введении бензодиазепинов [550]. Подобно пропофолу, бензодиазепины (мидазолам) также действуют на рецепторный комплекс ГАМК-А и широко используются как в целях анестезии, так и для седации [490]. В исследовании *invitro* было выявлено, что эффекты мидазолама на дифференцирующиеся ГАМК-ергические нейроны отлича-

ются от эффектов пропофола [184]. Даже высокие концентрации мидазолама (> 25 мкг/мл) не вызывают никакого действия на дифференцировку нейронов и их выживание. Причина для этого различия неясна, но может быть объяснена различным местом действия этих молекул на рецепторный комплекс ГАМК-А. Другое правдоподобное объяснение этих различных эффектов между двумя препаратами исходит из растущего числа наблюдений показывающих, что пропофол может также действовать через независимые от ГАМК-А-рецептора механизмы. На самом деле, этот препарат, как было показано, подавляет NMDA-рецепторы в нейронах гиппокампа, а также вмешивается в передачу сигналов через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы и Т-тип Ca^{2+} -каналы [146, 472]. Современные наблюдения предполагают, что мидазолам может вызывать апоптоз в незрелой ЦНС [444]. Авторы показали, что, несмотря на недостаточную анестезию, вызывается значительная нейроапоптотическая реакция в коре головного мозга, а также в базальных ганглиях. В противоположность Young с соавторами наблюдали мидазолам-индуцированный апоптоз в нескольких областях головного мозга, но субтип умирающих нейронов не был идентифицирован [444].

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

Данные о применении ингаляционных анестетиков при операциях на головном мозге (изофлурана, севофлурана, десфлурана) мы встретили в основном в зарубежной литературе. Ряд авторов изучал воздействие анестетиков (в частности газовых — изофлуран) на нейрогенез. Было выявлено, что у молодых грызунов после ингаляции изофлураном выявлены нарушения памяти, прогрессирующие с возрастом. Данные

нарушения коррелировали с уменьшением в гиппокампе бассейна стволовых клеток и процессов нейрогенеза [332]. Характерно, что наркоз-индуцированная гибель стволовых клеток происходила без заметных признаков гибели клеток, т.е. при отсутствии каких-либо маркеров гибели клеток. Одним из возможных вариантов происходящего считается дифференциация стволовых клеток в глиальные, вместо нейронов [329, 385]. По мнению других авторов, это может быть связано с возрастным исчезновением гиппокампальных стволовых клеток [222, 329]. В любом случае снижение производства нейронов и увеличение астроцитов может быть связано с воздействием анестезии. Остается невыясненным вопрос, почему эффект выражен больше в детском возрасте, чем во взрослом. Изофлюран вызывает дегенерацию нейронов в органотипичных слоях культур гиппокампа [331]. Это исследование *in vitro* в дальнейшем поддерживает мнение, что есть взаимоотношение зависимое как от возраста, так и от продолжительности воздействия, между видом анестезии и гибелью нейронов. Интересные новые данные показывают, что даже более короткое время воздействия (4 часа) изофлюраном на новорожденных крыс, хотя и не влияет на выживание, может вызывать значительное снижение пролиферации стволовых клеток гиппокампа [445].

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

Данные проведенного исследования в очередной раз иллюстрируют, что процессы нейродегенерации напрямую связаны с процессами нейровоспаления. Таким образом, актуальным является разработка технологий, которые будут препятствовать

нейровоспалению во время ингаляционной анестезии, например, сочетанное применение кетамина [459].

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

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

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

1.4.5. Нейродегенерация, нейропротекция под воздействием компонентов общей анестезии – проблема объективности экспериментальных данных и их экстраполяция на клинику. Проблема нейропротективного или нейродегенеративного воздействия препаратов для общей анестезии является конъюнктурной для большинства

участников процесса сопровождения лечения (в основном для страховых фирм). В то время, как для профессионалов, принимающих непосредственное участие в лечении, эта проблема является пока неразрешимой, поэтому на нее стараются не обращать внимания, прикрываясь существующими протоколами и алгоритмами обезболивания. Тем не менее, проблема существует.

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

Наиболее популярной моделью для оценки нейротоксичности является модель оценки в пробирке воздействия различных анестетиков на первичную культуру нейронов гиппокампа. Выявлено, что введение как изофлурана в течение 4 часов, так и пропофола приводит к активной деполимеризации и потере микротрубочек с нарушением аксонального транспорта. Данные изменения коррелировали с ингибированием продукции BDNF. Система микротрубочек является критически важной не только для транспорта метаболитических элементов, а и для выживания нейрона в це-

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

Правильный расчет дозировки при сравнении нейротоксичности различных анестетиков (в/в или ингаляционных) необходим для объективной оценки. В последнее время наиболее приемлимым клинически значимым способом, чтобы приблизиться к реальности и сопоставить глубину анестезии, является подход титрования введения анестезирующего вещества до достижения отсутствия реакции на грубый болевой стимул с отсутствием двигательный ответа во всех четырех конечностях и/или увеличение артериального давления и частоты сердечных сокращений на 0,10% от базового с оценкой, сделанной через каждые 30 минут [303]. Предварительные результаты

оценки последствий раннего воздействия анестетика на человека получены для таких общих анестетиков, как закись азота, севофлуран и изофлуран. Выявлено, что применение их у детей в первые 12 месяцев жизни вызывает ухудшение памяти в возрасте 6-11 лет. Когда результаты были пространственно изучены, выявилось, что молодые мальчики пострадали более, чем молодые девушки, хотя трудности с распознаванием цвета были обнаружены одинаково у мальчиков и девочек.

И самое главное – «является ли операция важной» для исследования [348]. Большинство экспериментов не в состоянии воспроизвести истинные нарушения в нейрокогнитивном статусе, которые вызываются даже болевым раздражителем, не говоря уже о каком-то серьезном патологическом процессе [508]. В экспериментах была выявлена нейротоксичность для ксенона, изофлурана, закиси азота, однако, несмотря на стереоспецифичность воздействия на NMDA-рецепторы, кетамин не индуцировал апоптоз в условиях болевого воздействия [350, 563]. При оценке параметров нейротоксичности у приматов, как наиболее приближенных к человеку, было выявлено, что наиболее объективным методом оценки нейротоксичности общих анестетиков следует считать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), которая наиболее адекватно показывает уровень нарушений и может быть рекомендована для применения и у человека [315, 386]. Таким образом, доклинические данные анестезия-индуцированного поражения мозга пока доказаны с высокой долей воспроизводимости для развивающегося мозга, в то время как для взрослых детей (подростков) и людей старших возрастных групп данные не определены в связи с трудностями объективной оценки [303]. Из проведенных ретроспективных исследований пока наиболее достоверны данные, полученные у пациентов 1970-1980-х годов, когда не было внедрено сложного интраоперационного мониторинга. Был сделан вывод о том, что вовремя недиагностированные дыхательные, гемодинамические и гипогликемические состояния могли потенцировать токсические влияния анестетиков (или выступать независимым фактором) в развитии когнитивных дефицитов, оцененных через 30 лет [192, 241].

Учитывая тот факт, что текущие клинические исследования не однозначно продемонстрировали ухудшение поведенческого развития, то возможно, что больше

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

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

Считается доказанным, что для достижения адекватной анестезии анестетикам

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

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

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

В своей работе T. Kushikata и соавт. [476] представили новые данные о роли «голубого пятна» в механизмах общей анестезии и возможных вариантах совмещения влияния препаратов для анестезии. Норадреналин является одним из основных нейротрансмиттеров в ЦНС. Норадренергические нейроны играют важную роль в регуляции многих физиологических процессов, в том числе цикла сон-бодрствование [140], стрессовой реакции [417, 455, 548], внимания и обучения, па-

мяти [136, 484], а также играют значительную роль в процессах ноцицепции [561]. Кроме того, эксперименты на животных показали, что общие анестетики, которые активируют (ГАМК), также подавляют норадренергические нейроны рецепторов мозга (ГАМК-опосредованных анестетиков: пропофол, тиопентал, мидазолам). При этом анестетики, проявляющие активность через NMDA-рецепторы (прежде всего кетамин), вызывают повышение содержания норадреналина в «голубом пятне» [249, 561]. Поэтому в соответствии с клиническими признаками, модуляция норадренергических нейронов отличается у ГАМК и NMDA – опосредованных нейронов. Показано, что введение кетамина укорачивает седативный эффект тиопентала и пропофола [154, 298, 391].

Таким образом, в зависимости от типа стрессовой реакции или нарушения норадреналинергической модуляции можно использовать ГАМК либо NMDA-анестетик. Совместное введение этих двух анестетиков может нивелировать отрицательные качества каждого из них и нормализовать норадреналинергическую модуляцию в «голубом пятне». Идея дополнительного воздействия на ГАМК-рецепторы, в связи с имеющимся потенциально нейропротекторным их эффектом достаточно актуальна. С этой точки зрения, как прегабалин, так и, возможно, натрия оксибутират, требуют дальнейшего клинического изучения. Основополагающим для выбора анестетиков или их комбинаций должно являться исследование исходного уровня стресс-реакции.

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

Доказано (в эксперименте), что как внутривенные, так и ингаляционные анестетики вызывают перерождение стволовых клеток нейроцитов в глиальные. Для развития нейротоксичности имеет значение степень угнетения норадренергической функции «голубого пятна», на которую в большей мере воздействуют ГАМК-тропные препараты. В то же время NMDA-тропные препараты обладают способно-

стью стимулировать дофаминергическую стимуляцию в «голубом пятне», тем самым усиливая выработку норадреналина в головном мозге. Кроме самих препаратов для общей анестезии, для развития нейродегенерации существенное значение имеет нейровоспаление, с избыточной выработкой ФНО, ИЛ-6, которые являются независимой причиной развития нейродегенерации. Исходя из этого, можно сделать вывод, что при оценке нейротоксичности главное значение имеет состояние ЦНС и вид патологии. Именно исходное состояние пациентов будет определять нейропротективный эффект препаратов для общей анестезии.

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

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

1.5. Осложнения во время операции и периоперационная нейропротекция

Осложнения во время анестезии, к сожалению, является проблемой, когда не-

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

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

Остановка сердца и интраоперационная смерть являются наиболее тяжелыми осложнениями во время операции. К сожалению, часто патологоанатомы или судебно-медицинские эксперты не дают однозначного ответа о причине смерти во время операции в случае, когда это неясно по клиническому анализу, и, таким образом, этиология осложнения остается гипотетической. По данным M.C. Newland et al. [126], частота периоперационных остановок сердца составляет 19, 7 на 10 000 анестезий. Согласно исследованию, чаще остановку сердца фиксировали у пожилых людей ($p=0,0002$), пациентов мужского пола ($p=0,07$), с высоким статусом по ASA (68% при ASA IV-V, $p=0,0001$), а также при экстренных операциях ($p=0,0001$), длительных операциях ($p=0,0002$), операциях, выполняемых во второй половине дня ($p=0,0001$). Статус по ASA и экстренность операции были самыми значимыми предикторами риска остановки кровообращения во время операции. Согласно другому исследованию, выявлено, что в случаях остановок сердца, связанных с анестезией, причинами являлись следующие: интраоперационная медикация – 40% [126]. Французские авторы выявили, что 13, 7% случаев интраоперационных остановок сердца произошли у пациентов со статусом ASA I, следовательно это шкала не всегда является верной. Британские авторы [559] обратили внимание, что инцидентность остановок сердца, относящихся к анестезии, составила 0,69 на 10 000 анестезий, а летальных исходов, свя-

занных с анестезией, – 0,55 на 10 000 анестезий. При этом 20% смертей происходили при плановых операциях, 78% – при экстренных вмешательствах. Во всех остальных исследованиях указано на то, что уменьшился показатель смертности, связанной с анестезией [282, 430].

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

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

Нарушения гемодинамики – наиболее непредсказуемая, но наиболее коварная патология интранаркозного периода, потому что именно с ней можно связать процент ПОКД, вплоть до развития инсультов. Причинами артериальной гипотензии могут быть гиповолемия, кровопотеря, ортостатическая гипотензия, снижение сократительной способности миокарда, острая ишемия миокарда, тяжелые нарушения ритма сердца, нарушение симпатической регуляции сосудистого тонуса, септический шок, нейрогенный шок, передозировка анестетиков и других лекарственных препаратов, обладающих кардиодепрессивным и вазодилатирующим эффектом, анафилактический шок, недостаточность надпочечников и другие эндокринные нарушения. В случаях нейрохирургических операций – работа хирургов на стволе головного мозга, резкое изменение внутримозговых пропорций (дислокации), недостаточное обезболивание шокогенных зон (твердая мозговая оболочка). Передозировка анестетиков, чаще ингаляционных, также вызывает артериальную гипотензию. Из внутривенных анестетиков депрессивным влиянием на миокард обладают барбитураты, особенно в

больших дозах. Возникновению артериальной гипотензии способствуют пропофол, бензодиазепины, морфин, дроперидол. Риск гипотензии увеличивают атракуриум и мивакуриум вследствие освобождения гистамина. Нитраты, α_2 -адреноагонисты (клофелин), β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов содействуют развитию гипотонии. Нормальные показатели АД не всегда гарантируют нормальную перфузию тканей и доставку кислорода. Meregalli et al. [382] доказали, что скрытая гипоперфузия связана с увеличением смертности у гемодинамически стабильных хирургических пациентов с высоким риском.

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

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

Восстановление сознания во время общей анестезии наиболее не предсказуемый и неприятный для любого анестезиолога вариант течения анестезии. Особенно неприятны случаи восстановления сознания, которые сопровождаются болевыми

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

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

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

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

Развитие делирия и когнитивных расстройств исследовано в ряде работ авторов [168, 191, 207, 209-211, 239, 286, 295, 311, 447, 448, 467]. Авторы выявляли связь развития послеоперационного делирия с предоперационным неврологическим статусом, уровнем гемоглобина, возрастом пациентов, натрийуретическим пептидом, церебральной оксиметрией. Исследование проводили как на кардиохирургических пациентах, так и не кардиохирургических. По итогам исследования и статистического анализа был сделан вывод о необходимости обязательного предоперационного обследования пациентов с целью прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде.

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

При операциях на сердце риск ПОКД колеблется от 28 до 100%, при экстракардиальных операциях от 7 до 26% [377]. Когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста вызывают не меньше споров, чем нарушения у детей. Однако доступные данные свидетельствуют о том, что ПОКД у пожилых пациентов диагностируется, как правило, локальными исследованиями, а не крупномасштабными многоцентровыми. Оценка основана, как правило, на субъективных данных пациента либо членов его семьи. Тем не менее, после проведения даже непродолжительных хирургических или диагностических манипуляций, до 47% пациентов демонстрируют снижение когнитивных функций через 24 часа после анестезии, на момент выписки от 31% до 47% и через 3 месяца после операции у 10% пациентов [313, 363, 441]. Тем не ме-

нее, не было выявлено четкой корреляции с видом анестезии. Как факторы риска, были выделены пожилой возраст, низкий образовательный уровень, продолжительность анестезии и сложность оперативного вмешательства (сосудистая, ортопедическая и операции на сердце).

При оценке влияния общих анестетиков на память было выявлено, что в целом ингаляционные анестетики сильнее влияют на процессы долгосрочной памяти в связи с повышенной чувствительностью нейронов, и как следствие, более глубокая анестезия по данным BIS, приводит к выраженным нарушениям памяти [143, 152, 185, 212, 310, 494, 503, 523, 568]. Выявлено, что преимущественное ингибирование ГАМК-рецепторов до воздействия анестетика позволяет предотвратить нарушение памяти у мышей. Кроме того, предварительное введение лекарственного средства, которое ингибирует ГАМК-рецепторы, позволяло полностью восстанавливать память после воздействия анестетика [498, 568]. Также еще одной интересной моделью защиты нейронов гиппокампа от токсического воздействия анестетиков является использование белка теплового шока (HSP72). В модели на мышах доказана его нейропротективность, как противоишемического препарата, так и улучшающего память после анестезии [301]. Накопление белков теплового шока в тканях происходит после кратковременных эпизодов ишемии и реперфузии [423]. Также с его накоплением связывают формирование явления временной перекрестной толерантности к разным повреждающим агентам [373, 380]. Белки теплового шока участвуют в ограничении по меньшей мере эффектов двух повреждающих агентов стресс-реакции: вызванных избытком кальция и чрезмерного липотропного эффекта, связанного с накоплением и детергентным действием жирных кислот и участвуют в ограничении повреждающих эффектов стресс-реакции [305]. Это соответствует первому условию, предъявляемому к стресс-лимитирующим системам. В свою очередь, активация белков теплового шока происходит через увеличение уровня ИЛ-1, с опосредованным увеличением уровня ИЛ-2 [525]. Однако ни в одном обзоре не оговаривается ПОКД после операций на головном мозге, хотя это является актуальным.

В этом контексте интересны данные проведенных 25 рандомизированных исследований периоперационной нейропротекции, приведенных в статье F. Bilotta и

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

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

вает возможные осложнения и прогнозирует летальность у этой группы пациентов, учитывая при этом вид используемой анестезии.

1.6. Оценка степени тяжести пациентов и маркеры поражения ЦНС

Проблема оценки прогноза исходов и осложнений у пациентов реанимационного профиля остается нерешенной, а многие работы, посвященные прогнозу, не используют интегральные шкалы – системы оценки тяжести состояния. Необходимость объективной интегральной оценки тяжести состояния пациента при сочетанной травме не вызывает сомнения. Несмотря на то, что интегральные системы оценки тяжести состояния существуют более двадцати лет и количество этих систем постоянно увеличивается, оценка тяжести состояния остается несовершенной. В реанимационной практике используются стандартные шкалы оценки тяжести состояния (такие как APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – оценка острых физиологических изменений и хронических заболеваний, SAPS – Simplified Acute Physiology Score – упрощенная шкала острых физиологических изменений), а также специально разработанные шкалы (SOFA – Sequential Organ Failure Assessment score – является балльной шкалой для оценки полиорганной недостаточности) для прогноза исхода при тяжелой сочетанной травме.

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

зуют шкалу комы Глазго (ШКГ) или ее данные для оценки степени поражения нервной системы. ШКГ составляет большую часть в системе SOFA или в ее эквиваленте.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S-100b – кальций связывающий протеин, специфичный для нервной ткани. Впервые S-100 был выделен из тканей мозга человека и считался белком, специфическим для глиальных клеток – наиболее многочисленных клеток мозговой ткани, служащих опорным каркасом для нейронов. Повышение белка S-100b в крови про-

исходит при нарушении мозгового кровообращения, его уровень отражает размеры зоны инфаркта мозга и является маркером повреждения головного мозга. Исследования показали [181], что измерения концентрации белка S-100b могут давать полезную информацию при ведении пациентов с повреждениями тканей головного мозга, например, при травмах головы, перинатальной асфиксии, остановке сердца, инсульте и кардиохирургии. Концентрация S-100 может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение, являясь ранним маркером повреждения головного мозга при различных патологических состояниях. Основываясь на концентрациях S-100, возможно оценивать эффект лечения [446].

Нейроспецифическая енолаза (NSE) – внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного мозга и периферической нервной ткани) [553]. NSE имеет длительный период полураспада в сравнении с S-100. В отличие от S-100, который присутствует в высоких концентрациях в глиальных клетках и шванновских клетках, NSE происходит преимущественно из нейронов и нейроэндокринных клеток. Вполне возможно, что S-100 просто отражает воспалительную реакцию глиальных клеток, тогда как NSE может служить в качестве маркера повреждения нейронов. Некоторые зарубежные авторы [446] указывают на прогностическую значимость увеличения S-100 в крови для исходов реанимации и интенсивной терапии. Если накопление S-100 в крови продолжается на 24, 48 и 72 ч после травмы, риск летального исхода повышается. Абсолютным признаком летального исхода является повышенный уровень S-100 к 84 ч после ЧМТ [34]. У пациентов с благополучным исходом и восстановлением функций ЦНС уровень S-100 нормализуется к 48 ч после травмы. Наибольшая чувствительность маркера S-100 характерна для локальных травм и менее значима для множественных сочетанных повреждений головного мозга.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что биомаркеры могут быть полезными в диагностике исходов и вторичных осложнений у пациентов с ПЭП головного мозга. В тоже время использование шкал диагностики позволит унифицировать оценку пациентов. Таким образом, многообразие и разноплановость патологических изменений, сопровождающих синдром ВЧГ, обуславливают актуальность изучения проблемы оказания адекватной анестезиологической защиты у этих пациентов.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Организация основного исследования – экспериментальное проспективное многоцентровое открытое исследование.

Гипотеза. Синдром внутричерепной гипертензии различной этиологии (новообразования центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефальный синдром, черепно-мозговая травма) по-разному влияет на степень активности звеньев стресс-системы, что приводит к неадекватности ответа этих систем на компоненты общего обезболивания и интраоперационным осложнениям.

Многокомпонентная анестезия у пациентов с синдромом ВЧГ, направленная на коррекцию нозологически зависимого дисбаланса стресс-активирующего (СА) и стресс-лимитирующего (СЛ) звеньев стресс-системы позволяет достигнуть вегетативной интраоперационной стабилизации.

Послеоперационные когнитивные и неврологические нарушения имеют зависимость от возраста пациентов и снижаются не только путем хирургической ликвидации патологического очага, а и при помощи модификации выбора компонентов анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии, направленной на предупреждение гемодинамической нестабильности.

Стресс, операция и анестезия приводят к ухудшению показателей иммунной системы и послеоперационным ГСО.

Критерии включения пациентов в исследование. Пациенты, старше 5 лет, разделенные на подгруппы – дети (5-17 лет) и взрослые (старше 18 лет), с синдромом хронической или острой ВЧГ, с показаниями для хирургического лечения (4 группы), пациенты без синдрома ВЧГ (общехирургическая группа) поступавшие для хирургического лечения по поводу ПХО осколочных ранений после минно-взрывной травмы, касательных пулевых ранений, репозиции лицевого скелета, краниопластики (сопоставимые по степени тяжести с группами сравнения, как группа «типичного ответа» на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора).

Критерии исключения из исследования. Отказ от оперативного лечения, крайне тяжелое состояние пациента (ASA V-VI).

2.1. Экспериментальная часть

Наиболее часто используемой моделью в исследованиях на лабораторных животных является модель ЧМТ. Однако данная модель имела ограничения, которые не полностью устраивали по задачам исследования. Во-первых, модель предусматривала острое стрессовое воздействие, во-вторых, при моделировании «вызывалась» внутричерепная гематома, которая позволяла оценить влияние дополнительного объема мозга и травматический отек головного мозга крысы. Поэтому данную модель использовали только для оценки острого стрессового повреждения.

Задачами экспериментальной части работы являлось:

1. Создание модели ВЧГ, имитирующей структурные или опухолевые (механические, окклюзионные) нарушения ликвородинамики, с максимальным приближением к хронической ВЧГ и стрессу. С этой целью использовали стереотаксический атлас с введением вещества локально в IV желудочек головного мозга крысы.
2. Для исключения цитотоксического действия, использовали иммунологически инертный гель – двухкомпонентный антиаллергенный и апирогенный гель (Zhermack clinical).
3. На полученных моделях острой и хронической ВЧГ оценивали влияние комбинаций препаратов для общей анестезии (стандартные и многокомпонентные).
4. Оценивали различное влияние препаратов на неврологические расстройства и летальность у крыс при острой и хронической ВЧГ (разные патофизиологические модели).
5. Выявляли наиболее безопасные комбинации компонентов общей анестезии, с точки зрения неврологических расстройств и летальности, для каждой патофизиологической модели.

Эксперимент проведен на 100 белых беспородных крысах самцах, возрастом 3-4,5 месяца и весом 300 ± 20 грамм, которые содержались на стандартном рационе со

свободным доступом к еде и питью в условиях вивария ДонНМУ им. М.Горького. Для эксперимента отобрали животных, которые не имели внешних дефектов, нарушения координации движений, пигментных пятен, опухолей на коже и других аномалий.

В день эксперимента в утреннее время (8-10 утра), в специально отведенном помещении на базе лаборатории нейрофизиологии на кафедре физиологии ДонНМУ при температуре 18-22°C, относительной влажности 40-60% и освещенности 250 люкс, придерживаясь общих требований и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, использованных для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), животных брали в эксперимент, который предусматривал моделирование ВЧГ опухолевой этиологии и моделирование тяжелой ЧМТ.

Всего было выполнено 10 экспериментальных серий. Всего в 30 протоколах было использовано 100 экспериментальных животных. Сроки исследования: на 3-и сутки; через 7 суток; через 14 суток; на 21-е сутки.

Таблица 2.1

Количество экспериментальных животных

Номер серии	Название серии	Количество животных
№1	Контроль	10
№2	Модель ВЧГ анестезия I	10
№3	Модель ВЧГ анестезия II	10
№4	Модель ВЧГ анестезия III	10
№5	Модель ВЧГ анестезия IV	10
№6	Контроль	10
№7	Модель ТЧМТ анестезия I	10
№8	Модель ТЧМТ анестезия II	10
№9	Модель ТЧМТ анестезия III	10
№10	Модель ТЧМТ анестезия IV	10
Всего		100

Для моделирования ВЧГ применяли следующую методику [Колесников А.Н. и соавт., Пат. 68684]: животным проводилась ваголитическая премедикация посредством Sol. Atropinisulfas 0,1%0,5 мг/кг массы тела и Sol. Ketamini 5% из расчета 0,5

мг/кг, препараты вводили исключительно в хвостовую вену. Животное фиксировали (приложение А, рис. А1). Оценка глубины наркоза осуществлялась путем наблюдения за исчезновением рефлексов (рефлекс переворачивания, pedalного рефлекса) достигался желаемый уровень седации. О наступлении хирургической стадии наркоза свидетельствовало выпадение пальпебрального и лингвального рефлексов. Животное фиксировалось в стереотаксис, обривали шерсть на коже головы. Подкожно вводился Sol. Novokaini 0,5% 1-1,5 мл и проводился продольный разрез в проекции сагиттального шва от лобной до затылочной кости, проводилось удаление надкостницы справа. Далее согласно координатам стереотаксического атласа (приложение А, рис. А2), выполнялось трепанационное отверстие Br-4,3; S-1,0 (приложение А, рис. А3 а, б), через которое микроинъектором интрацеребровентрикулярно в 4-й желудочек вводился стерильный, двухкомпонентный антиаллергенный и апирогенный гель (C-Silicones, «Zhermack clinical», Италия) в объеме 0,025 мл [14]. Инъектор располагался под углом 12° во избежание травматизации сосудов анатомически располагающихся в этой зоне, его дистальный конец вводился на глубину 4,5 мм в IV желудочек (приложение А, рис. А4 а, б). В трепанационное отверстие устанавливали и фиксировали стеклянный микроэлектрод производства (Microinjection Pipettes, «Clark electromedical instruments», Великобритания) для измерения внутричерепного ликворного давления (приложение А, рис. А5). Операционная рана послойно ушивалась, с целью профилактики гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде животному вводился антибиотик из группы цефалоспоринов (цефепим) аппликационно. Мониторинг во время операции включал в себя: контроль дыхания, ЧСС, электрокардиографию, термометрию, контроль диуреза. Ежедневно у животных оценивался уровень ликворного столба в канюле.

Для моделирования ЧМТ был выбран стандартный метод, при котором ЧМТ осуществлялась за счет свободного падения груза на фиксированную голову животного. Преимуществом метода является, во-первых, простота и легкое воспроизведения травмы, а во-вторых, возможность изменения степени тяжести травмы за счет изменения силы удара. Последнее зависит от высоты и массы падающего груза. Модель является широко известной и осуществляется во многих лабораториях. Для

проведения эксперимента использовали стандартное устройство, представляющее собой вертикально установленную в штативе металлическую направляющую трубку с внутренним диаметром 1 см и высотой 65 см (приложение А, рис. А6). Трубка была направляющей для груза, который свободно перемещался внутри ее. Последний представлял собой округлый металлический стержень массой 67 грамм. К нижнему краю груза была приклеена прокладка из резины толщиной 3 мм и площадью 0,5 см². Подставка на всем протяжении обклеена прокладкой из твердой резины. Моделирование осуществлялось следующим способом. Под вышеописанным наркозом для осуществления моделирования синдрома ВЧГ животное располагалось под трубкой таким образом, чтобы голова находилась четко под отверстием и фиксировалась экспериментатором. В этот момент груз осуществлял свободное падение с последующим ударом по черепу животного. Таким образом, четко стандартизировалась сила и место удара. Последнее осуществлялось за счет того, что голова животного располагалась так, чтобы удар пришелся точно вдоль сагитальной линии вперед на 5 мм от интрааурикулярной линии.

В различных экспериментальных сериях использовали по 10 опытных животных, которым моделировали ВЧГ и ЧМТ. Через 5 часов после операции каждому животному внутривенно, последовательно вводились препараты анестезии в следующих дозировках (таблица 2.2).

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

Препараты вводились ежедневно после оценки неврологического статуса, до

выведения животного из эксперимента, на 21-е сутки, для выявления наиболее безопасных комбинаций препаратов на разных стадиях течения ВЧГ.

Таблица 2.2

Комбинации препаратов для общей анестезии
в зависимости от группы исследования

Лекарственные препараты	Доза, мг/кг
Анестезия I	
Тиопентал натрия	Me=7,5(6,8-8,0)
Фентанил	Me=0,0001(0,00004-0,0007)
Анестезия II	
Пропофол	Me=4 (1,8-6,7)
Кетамин	Me=0,5 (0,27-0,92)
Фентанил	Me=0,0001 (0,00004-0,0007)
Анестезия III	
Натрия оксибутират	Me=62,5 (39,8-100,3)
Пропофол	Me=4 (1,8-6,7)
Кетамин	Me=0,5 (0,27-0,92)
Клофелин	Me=0,001 (0,0004-0,007)
Анестезия IV	
Сибазон	Me=0,5 (0,15-0,87)
Кетамин	Me=0,5 (0,27-0,92)
Фентанил	Me=0,0001 (0,00004-0,0007)

Для объективной оценки тяжести животных после моделирования синдрома ВЧГ опухолевой природы и тяжелой ЧМТ была избрана шкала неврологического дефицита Евтушенко-Зяблицева [37]. Через 3 часа после выхода из разных видов анестезии по шкале в баллах оценивались следующие показатели: уровень сознания животного; состояние рефлекторной сферы, в том числе ширина и реакция зрачков на свет, роговичный рефлекс, слух, мышечный тонус туловища и реакция на свет и боль; дыхание; движение и некоторые поведенческие реакции (приложение А, таблица А1) – всего 14 признаков.

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

Животных всех серий после операции помещали в привычные для них условия в отдельные заранее подготовленные стандартные клетки при свободном доступе к пище и питью. Всех животных после истечения времени наблюдения в течение 3-х часов выводили из эксперимента путем декапитации. Придерживаясь всех требований и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, использованных для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986) [36].

2.2. Клиническая часть

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

Обследовано 658 взрослых пациентов и 464 детей, которые были прооперированы по поводу острого или хронического поражения ЦНС и 40 детей различных возрастных групп (без патологии ЦНС) для получения данных группы сравнения (таблица 2.3, 2.4).

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

При оценке клинического материала интерес представлял вид синдрома внутричерепной гипертензии, вид оперативного и объем оперативного вмешательства, гистологическая характеристика послеоперационного материала.

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

Таблица 2.3

Нозологические формы поражения ЦНС с синдромом ВЧГ в исследуемых группах

Характеристика подгрупп		I	II	III	IV	V
		Без ВЧГ (бВЧГ)	С синдромом ВЧГ			
			Хроническая ВЧГ			Острая ВЧГ
			Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС)	Субтенториальные опухоли (СубТНО)	Супратенториальные опухоли (СупраТНО)	ТЧМТ
Группы исследования (взрослые, n=658)						
Количество пациентов		78	55	135	168	222
Возраст, лет (М±m)		52,2±3,5	47,4±3,8	50,6±8,4	37,8±5,2	42,1±7,9
Пол (в %)	мужской	62,4	40,3	42,7	32,3	52,4
	женский	37,6	59,7	57,3	67,7	48,6
Группы исследования (дети, n=464)						
Количество пациентов		87	165	59	56	97
Возраст, лет (М±m)		12,9±2,3	10,5±1,6	13,9±4,4	12,9±2,3	14,8±4,4
Пол (в %)	мужской	44,4	66,1	42,3	37,8	59,4
	женский	55,6	33,9	57,7	62,2	60,6

Таблица 2.4

Разделение пациентов по подгруппам (компоненты анестезии) в группах исследования

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

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

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

В группе пациентов взрослых с супратенториальными новообразованиями и гидроцефалией, в исследовании взяты пациенты прооперированные как в ДОКТМО, так и в «Клинической Рудничной больнице» (заведующий отделением – Жихарев Д.В., врач Воронин О.Ю., врач Кумуржи А.Г.). Анестезиологическая бригада также была стабильная: у пациентов со стандартной анестезией врач Лебедева Г.И. (ДОКТМО), доц. Колесников А.Н. (ДОКТМО/КРБ), врач Себаи Слим (ДОКТМО); с модифицированной анестезией – доц. Колесников А.Н. (ДОКТМО/КРБ), врач Мустафин Т.А. (ДОКТМО/КРБ). Естественно, в группе с тяжелой черепно-мозговой травмой бригады нейрохирургов и анестезиологов, как в ДОКТМО, так и в «КРБ» были различные.

Данные по виду патологии, проводимого хирургического вмешательства и гистологического ответа новообразований приведены в таблицах 2.5 и 2.6.

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

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

Таблица 2.5

Вид патологии и проводимого хирургического вмешательства

Локализация патологического очага	Частота, встречаемости патологии в группах (в %)		Вид оперативного вмешательства
	дети	взрослые	
Субтенториальные опухоли	54,0	62,5	Удаление опухоли
Опухоли мозжечка	22,3	33,1	Удаление опухоли
Опухоли ствола	5,6	8,4	Удаление опухоли
4-го желудочка	4,2	2,2	Удаление опухоли
Инкурабельные(глубокое залегание, большие размеры)	25,4	31,2	Паллиативные операции
Супратенториальные опухоли	56,0	48,5	Удаление опухоли
Полушарные	14,4	38,2	Удаление опухоли
Подкорковые	3,3	14,7	Удаление опухоли
3-го желудочка	2,1	1,8	Удаление опухоли
Шишковидной железы	1,2	–	Удаление опухоли
Боковых желудочков	2,0	4,2	Удаление опухоли
Мосто-мозжечкового угла	12,0	21,0	Удаление опухоли
Другие	17,0	22,0	Удаление опухоли
Инкурабельные	25,0	37,0	Паллиативные операции
ЧМТ	58,9	68,2	
Внутричерепные гематомы	18,2	49,5	Удаление гематом
Вдавленные переломы	26,4	77,4	Удаление костных отломков
Гидроцефалия	32,5	37,4	Шунтирование
Посттравматическая	18,0	62,4	Шунтирование
Постинсультная	–	8,9	Шунтирование
Врожденная	33,2	6,1	Шунтирование
Без ВЧГ			
Пластика костных дефектов, ПХО осколочных ранений после минно- взрывной травмы, пластические «спинальные операции»	100,0	100,0	Пластика костных дефектов, ПХО ра- ны, установка ста- билизирующих конструкций по- звоночника

Всем пациентам проводилась преоксигенация в течение 5-7 минут при FiO_2 100%, интубация трахеи обеспечивалась применением пипекурония бромид (0,07-0,08 мг/кг) либо атракурия безилата (0,5-0,6 мг/кг), с последующим введением 0,3-0,6 мг/кг/час, проводили искусственную вентиляцию легких (наркозно-дыхательный

аппарат Leon) в режиме нормовентиляции (5-7 мл/кг). У взрослых пациентов и детей старше 15 лет перед интубацией проводили орошение слизистой ротоглотки 20% раствора лидокаина, интубационную трубку обрабатывали гелем с лидокаином. После интубации в обязательном порядке устанавливали назо/орогастральный зонд, уретральный катетер. Стандартным венозным доступом считалась пункция и катетеризация минимум 2-х периферических вен, исключением были пострадавшие с ТЧМТ, у которых в 20% случаев была произведена пункция и катетеризация центральной вены (подключичная, стандартным доступом).

Таблица 2.6

Гистология опухолей головного мозга

Гистологическая дифференцировка опухолей	Частота, встречаемости патологии в исследуемых группах (в %)	
	Дети	Взрослые
Субтенториальные опухоли	47,9	51,1
Доброкачественные	42,5	53,6
Злокачественные	38,8	64,2
Супратенториальные опухоли	44,9	56,8
Доброкачественные	29,4	42,5
Злокачественные	22,6	18,9
Глиомы	11,2	18,4
Астроцитомы	13,5	17,2
Глиобластомы	0,78	1,2
Олигодендроглиомы	3,3	4,7
Менингеомы	5,9	6,6
Менингиобластомы	31,3	33,6
Эпиндеомы	4,1	7,7
Краниофарингеомы	8,1	5,0
Липомы	2,0	4,0
Дермоидные кисты	1,2	0,5
Другие	9,8	7,7

Базис анестезия. Стандартная (СА) ТВА у пациентов включала в себя: тиопентал натрия 1% (0,5 мг/кг/ч) или пропофол 1% (1,5-2,5 мг/кг/ч) в сочетании с фentanилом (5-7 мкг/кг/ч). Препараты вводились инфузоматом, при необходимости скорость введения изменялась. Основной целью, являлись показатели BIS 40-45. ИВЛ проводилась в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, pCO₂ 38-42, FiO₂ 40%).

Группа модифицированные варианты анестезии (МА). Премедикация в иссле-

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

Премедикация осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01 мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), промедол (Trimeperedine) 1%, 2% (0,3-0,5 мкг/кг), фамотидин (10-20 мг). Интраоперационный мониторинг (хирургические мониторы Mindray, UTAS) включал в себя неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее АД с интервалом 3-5 минут), ЭКГ мониторинг в 3-х отведениях, определение ЧСС, SpO₂ (97-99%), плетизмография, MAC, pCO₂ (в выдыхаемой смеси, 32-38%), BIS мониторинг (целевой показатель 40-45).

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

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

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

активирующего;

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

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

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

- бензодиазепины (в том числе натрия оксибутират) – стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы, повышение уровня ИЛ1, при повышенной активности стресс-активирующего звена – иммунодепрессия.

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

Шкалы, использованные в исследовании и описание групп. Сбор анамнеза и жалоб пациентов, включал в себя оценку по шкалам ASA, SOFA, GCS, учитывая необходимость оценки неврологических дефицитов использовалась унифицированная для взрослых и детей модифицированная шкала Рэнкин (MRS – The Modified Rankin Scale) (приложение А, таблица А3), для диагностики степени когнитивных нарушений шкала «Краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental Score Examination)» (приложение А, таблица А2).

Интерпретация результатов MMSE [33, 73]: результат теста получается путем суммации результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно на-

брать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. За относительную норму принимали оценку по MMSE более 26 баллов. Оценка 21-25 баллов – принимали за умеренные когнитивные нарушения, а менее 20 – за тяжелые когнитивные нарушения.

Модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) [33, 73], позволяет объективизировать динамику неврологических симптомов и функциональных нарушений. Уникальность данной шкалы состоит в возможности использования ее как у взрослых, так и у детей, а также в возможности оценивать неврологические дефициты не только после инсульта, а и после любой церебральной недостаточности.

Для описания основных функциональных систем использовали шкалу SOFA [534], как наиболее адаптированную к возможностям клинических лабораторий тех учреждений, где проводилось исследование.

Шкала комы Глазго (ШКТ, The Glasgow Coma Scale, GCS) – шкала для оценки степени нарушения сознания и комы детей старше 4-х лет и взрослых (приложение А, таблица А4) [46]. Шкала ком Глазго использовалась в исследовании не только в составе оценки SOFA, а и как основная для нейрохирургической группы пациентов.

Система оценки ASA была первоначально введена как простое описание физического состояния пациента (приложение А, таблица А5). Несмотря на кажущуюся простоту, она остается одной из немногих систем описаний пациента, которая коррелирует с риском анестезии и операции [336, 393].

Оценка жалоб пациентов, интра- и послеоперационных осложнений, летальности. Изучение комплекса жалоб предоперационного периода было важным для описательной (предоперационной) части исследования, особенно для детского контингента пациентов (таблица 2.7).

Комплекс интраоперационных осложнений, кроме стандартно описываемых в протоколах [336, 393], был дополнен вновь выявленными осложнениями вегетативного дисбаланса (кровоточивость, эпизоды гипертермии/дрожания) (таблица 2.7).

Термин «гипертермия» – объединяет в себе симптомы, найденные в англоязычной литературе [336, 393], «unspecified fever» – дрожь, лихорадка, гипертермия

неуточненного генеза, с которой связывают вегетативную нестабильность, которую нужно дифференцировать с неадекватной (непредсказуемой) реакцией на препараты, «кровоточивость» – «angiotaxis», который отличают от термина «bleeding» – кровотечение, подразумевая пер-диapedезное кровотечение, связанное больше с патологией сосудов (капилляров) и не имеющее четкое лабораторное подтверждение (также связанное с вегетативной дестабилизацией регуляции тонуса капилляров).

Таблица 2.7

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

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

На этом фоне, важным был учет эпизодов колебания биспектрального индекса, основанного на получении и анализе ЭЭГ сигналов головного мозга (BIS-индекса), как метода достоверного оценивающего глубину анестезии (приложение А, таблица А6) и являющимся достоверным фактором как снижения интра- и послеоперационной летальности, так и прогнозирующим ее [119, 123, 135, 145, 230, 341, 394, 471, 493, 522].

К послеоперационной летальности относят все случаи смерти, наступившие в ближайшие дни после операции. Сроки эти ограничивают разным отрезком времени, вплоть до недели, месяца и пр. Изучая послеоперационную летальность, мы анализировали все случаи смерти в стационаре вне зависимости от срока после операции

(как правило, до 14 дней после операции). К термину «отсроченная послеоперационная летальность» относились летальные случаи, возникшие после выписки пациента из стационара для проведения специфической (ХТ, ЛТ), восстановительной терапии и/или прогрессирования основного заболевания (как правило, учитывались данные до 3-х месяцев после операции) [443].

Оценка церебральной гемодинамики. Изучение параметров церебральной гемодинамики проводили, как в предоперационном, так и в интра- и послеоперационном периодах [196, 292, 549]. В предоперационном периоде измерение ВЧД прямым методом не проводилось в группе ТЧМТ, в группе с супра- и субтенториальными новообразованиями – только в случае отсутствия риска для жизни пациента (вклинения). В большинстве же случаев, за исходные принимали данные, полученные при интраоперационной вентрикулостомии (при наличии показаний). Послеоперационное измерение ВЧД проводилось в отделении нейрореанимации (ДОКТМО)/ИТ (КРБ) до момента перевода в нейрохирургическое отделение. Интраоперационно отмечали колебания ВЧД на разных этапах операции.

Измерение ВЧД у детей в предоперационном периоде производилось путем люмбальной или вентрикулярной пункцией (приложение А, рис. А7). Для измерения ВЧД применялись следующие инструменты: стеклянная градуированная трубка диаметром 2 мм и длиной 50-60 см или водный манометр Cloude (приложение А, рис. А8).

Нормальные показатели ВЧД, полученные в процессе проведения исследования [3]:

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

«Золотым стандартом» в определении величины ВЧД до настоящего времени остается вентрикулостомия с постановкой интравентрикулярного катетера (наруж-

ный вентрикулярный дренаж) (приложение А, рис. А9-А11).

Исходное измерение ВЧД имеет определенные технические погрешности. Так, принято [106, 197] для измерения ВЧД либо прямым методом, либо косвенным – измерение давления должно проводиться в течение 3-х дней, что зачастую невозможно, особенно у детей, в связи с состоянием волнения, крика или плача, и может существенно повлиять на показатели в сторону их завышения.

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) рассчитывали по формуле [3]: $\text{ЦПД} = \text{САД} - \text{ВЧД}$, где САД – среднее артериальное давление; ВЧД – внутричерепное давление.

Таблица 2.8

Расчетные показатели ЦПД у разных возрастных групп [3]

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

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

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

1. На этапе подготовки пациента к оперативному вмешательству – при постановке венозного катетера;
2. На 5-7 сутки после оперативного вмешательства, учитывая особенности

биомеханизмов работы иммунной системы с выработкой максимального иммунного ответа, на который требуется не менее 5 суток;

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

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

Объем исследования включал в себя:

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

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

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

- о состоянии фагоцитоза судили по фагоцитарной активностью нейтрофилов (фагоцитарный показатель или процент фагоцитоза); процент фагоцитирующих клеток, по интенсивности фагоцитоза (фагоцитарный индекс или фагоцитарное число); среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофилом, и по возможности переваривать нейтрофилов (показатель завершеного фагоцитоза); соотношение числа погибших микробных клеток к живым в мазке. Названные показатели определяли методом Е.А. Коста, М.И. Стенка с использованием *Stafilococcus aureus*, штамм 209

[41]. Активность нейтрофилов исследовали в тесте восстановления нитросинего тетразола свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест) по методу В.С. Нагоева, М.Г. Шубича [41].

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

Изучение показателей, характеризующих работу стресс-системы включало в себя [133-135]:

Стресс-активирующая (СА) часть стресс-системы:

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

- кортикотропного релизинг-фактора (КТРФ, КРГ) (кортикотропный гормон (КРГ) или кортиколиберин), который отражал активность центрального (гипоталамического) уровня активности стресс-активирующего звена стресс-системы. Исследование методами МКА и ИФА проводили в соответствии стандартного протокола анализа, который прилагается к набору реагентов (набор IBL ACTH ELISA);

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

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

Стресс-лимитирующая (СЛ) часть стресс-системы:

- уровень β -эндорфина – как показатель активности антиноцицептивной системы, а именно ее опиоидного звена [180], исследование методами МКА и ИФА проводили в соответствии со стандартным протоколом анализа, который идет в наборе реагентов. Определение уровней β -эндорфина проводили методом ИФА коммерческими наборами Bachem Peninsula Laboratories, Inc.

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

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

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

Белок S-100 (глиальный) набор предназначен для количественного определения опухолевого маркера белка S-100B (S-100A1B + S-100BB) в образцах сыворотки иммуноферментным методом [234], оценивая степень нейродегенерации. Данный метод – Fujirebio S100 EIA, основывается на применении двух различных видов моноклональных антител: биотинилированных анти-S-100B, моноклональных антител S-23 и моноклональных анти-S-100B антител MAb S-53, конъюгированных с пероксидазой хрена, специфически распознающих разные эпитопы молекулы S-100B.

Цилиарный нейротрофический фактор (нейроны и глия) (CNTF) [180], как фактора нейрорегенерации. Набор Human CNTF Quantikine ELISA Kit предназначен для количественного определения человеческого цилиарного (глиального) нейротрофического фактора (CNTF) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 8-2000 пг/мл. Аналитическая чувствительность: 8 пг/мл.

Статистическая обработка данных. Полученные данные подвергались статистической обработке используя программу STATISTICA 6.0.

Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критерия согласия Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) [92]. Количественные показатели представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, sd – стандартное отклонение, также определяли медиану (Me), минимум и максимум значения.

Так как закон распределения исследуемых количественных показателей отличался от нормального, статистическую значимость различий проверяли при помощи

критерия Краскала-Уоллиса (в случае множественных независимых выборок). Данный критерий предназначен для оценки различий одновременно между тремя и более выборками по уровню какого-либо признака и может рассматриваться как непараметрический аналог метода дисперсионного однофакторного анализа для несвязанных выборок. В случае зависимых совокупностей использовали W-критерий Уилкоксона [100].

Для оценки различия между группами был применен метод расчета кратности отклонения от нормы.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная частота в процентах (P%) с ошибкой репрезентативности (m), также рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ) относительной величины.

Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовались критерий χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса), разница 95% ДИ, а также ϕ^* -критерий Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Угловое преобразование Фишера позволяет оценить значимость различий между долями двух выборок, в которых зарегистрирован изучаемый эффект (признак) [72].

При оценке эффективности применения модифицированного метода анестезии рассчитывали: уменьшение (разницу) абсолютных рисков (УАР), относительный риск (ОР), шансы и отношение шансов (ОШ) [56].

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РАЗДЕЛ 3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ВЧГ У КРЫС.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИЙ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

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

Наиболее часто используемой моделью в исследованиях на лабораторных животных является модель ЧМТ. Однако данная модель имела ограничения, которые не полностью устраивали по задачам исследования. Во-первых, модель предусматривала острое стрессовое воздействие, во-вторых, при моделировании «вызывалась» внутричерепная гематома, которая позволяла оценить влияние дополнительного объема мозга и травматический отек головного мозга крысы, в-третьих, на течение эксперимента (неврологические осложнения и летальность) оказывало влияние вторичного цитотоксического воздействия «распадающейся» внутричерепной гематомы. Поэтому данную модель использовали только для оценки острого стрессового повреждения.

Целью экспериментальной части работы являлось:

6. Создание модели ВЧГ, имитирующей структурные или опухолевые (механические) нарушения ликвородинамики, с максимальным приближением к хронической ВЧГ и стрессу. С этой целью использовали стереотаксический атлас с введением вещества локально в IV желудочек головного мозга крысы.

7. Для исключения цитотоксического действия, использовали иммунологически инертный гель – двухкомпонентный антиаллергенный и апирогенный гель (Zhermack clinical).

8. На полученных моделях острой и хронической ВЧГ оценивали влияние комбинаций препаратов для общей анестезии (стандартные и многокомпонентные).

9. Оценивали различное влияние препаратов на неврологические расстрой-

ства и летальность у крыс при острой и хронической ВЧГ (разные патофизиологические модели).

10. Выявляли наиболее безопасные комбинации компонентов общей анестезии, с точки зрения неврологических расстройств и летальности, для каждой патофизиологической модели.

Эксперимент проведен на 100 белых беспородных крысах самцах, возрастом 3-4,5 месяца и весом 300 ± 20 грамм, которые содержались на стандартном рационе со свободным доступом к еде и питью в условиях вивария ДонНМУ им. М.Горького. Для эксперимента отобрали животных, которые не имели внешних дефектов, нарушения координации движений, пигментных пятен, опухолей на коже и других аномалий.

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

Оценивая неврологический дефицит перед выводом животных из эксперимента, выявлялась следующая неврологическая картина (таблица 3.1). Зрачок, как правило, сужен (0 или 1 бал), реакция зрачка на свет и роговичный рефлекс – нормальные или несколько снижены (0 или 2 балла). Слуховые реакции в норме или ослаблены (0 или 2 балла). Мышечный тонус у большинства животных спастический (1 балл). Дыхание, как правило, было нормальным, в 8% (4) случаев субнормальное (замедление дыхания) и в 18% (9) – тахипноэ (0 или 6 баллов). Целый ряд животных при оценке уровня рефлекторной сферы набирали максимальные баллы: с расширением зрачка 6% (3), с отсутствием роговичного рефлекса – 4% (2), с вялым мышечным тонусом 22% (11).

Все эти признаки сочетались с другими нарушениями и предшествовали гибели животных. Двигательные реакции проявляли максимальный разброс.

Таблица 3.1

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

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

Животных не способных самостоятельно поддерживать позу 24% (12). Животные лежали на боку или принимали неестественные позы. Как правило, эти животные погибали в первые трое суток. 48% (24) пытались самостоятельно поддерживать позу, передвигались с затруднением, теряя направление, спотыкаясь. 20% (10) животных сохраняли способность к самостоятельному, хоть и затрудненному передвижению. У остальных животных при ходьбе отмечались явления минимальной атаксии. С 3-4 суток отмечалась регрессия двигательных нарушений во всех сериях, но в разной степени.

Поведенческие реакции, включающие реакцию на появление экспериментатора, способности пить и принимать пищу, уход за собой были снижены как сразу после операции, так и на протяжении всего времени эксперимента и оценивались в 2 или 5 баллов.

Таким образом, было выявлено, что синдром хронической внутричерепной гипертензии вызывал выраженный неврологический дефицит на уровне $27,7 \pm 5,2$ баллов, который в значительной степени варьировал от применения комбинаций препаратов для общей анестезии. Так, стандартная ТВВА (тиопентал натрия, фентанил) приводила к нарастанию степени неврологического дефицита к 21-м суткам исследования до $61,9 \pm 7,9$ баллов у выживших крыс, комбинированная анестезия (натрия оксибутират, пропофол, кетамин и клофелин) приводила к достоверному снижению неврологического дефицита до $11,5 \pm 1,7$ баллов, то есть обладала чертами нейропротекции. У крыс, с вариантами многокомпонентной анестезии (пропофол, кетамин, фентанил) и (сибазон, кетамин, фентанил) показатели неврологического дефицита достоверно не отличались от данных контроля, что также говорило о преимуществах многокомпонентной анестезии, по сравнению с тотальной внутривенной анестезией.

На основании анализа летальности (таблица 3.2) было выявлено, что выжившие крысы составили 60% (30) от общего числа. Летальность отмечалась начиная с 7-х суток эксперимента и составляла до 10% животных в группе контроля и группе со стандартной ТВВА (анестезия 1). В группах с комбинированной анестезией летальность отмечалась с 14-х суток эксперимента и составила 20% для анестезии 2 (пропофол, кетамин, фентанил), 10% для анестезии 3 (натрия оксибутират, пропо-

фол, кетамин, клофелин) и 10% для анестезии 4 (сибазон, кетамин, фенанил). К 21-м суткам летальность отмечалась 40% для группы с анестезией 1, 30% для анестезии 2 и 4, и 20% для анестезии 3.

Таблица 3.2

Структура летальности экспериментальных животных с нетравматической ВЧГ

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

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

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

го вида анестезии;

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

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

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

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

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

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

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

Как видно из таблиц 3.3 и 3.4, в первые 24-48 часов после травмы наибольшая летальность (40%) отмечалась в группе крыс с типом анестезии 1 (тиопентал натрия, фентанил), наименьшая в группах с анестезиями типа 2-4 (многокомпонентными) –

10%. При этом, при оценке неврологического статуса травмированных животных, не было выявлено достоверных отличий в оценке по баллам, как в группе умерших ($90,3 \pm 8,5$ баллов), так и в группе выживших ($48,7 \pm 6,6$ баллов).

Таблица 3.3

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

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

Таблица 3.4

Структура летальности экспериментальных животных с ЧМТ

Название серии	Летальность, в %
Модель ЧМТ анестезия I, n=10	40,0
Модель ЧМТ анестезия II, n=10	10,0
Модель ЧМТ анестезия III, n=10	10,0
Модель ЧМТ анестезия IV, n=10	10,0
Всего, n=50	16,0

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

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

1) нарастающая неврологическая симптоматика при острой ВЧГ является предиктором гибели лабораторных животных;

2) возможно влияние препаратами для общей анестезии на летальность лабораторных животных при развитии острой ВЧГ;

3) многокомпонентная анестезия обладает преимуществами перед стандартным вариантом анестезии у лабораторных животных с экспериментальной острой ВЧГ, достоверно снижая летальность в остром периоде травмы.

РАЗДЕЛ 4

ОЦЕНКА ИСХОДНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ (ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД)

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

Пациенты без синдрома ВЧГ. Для первоначальной оценки степени тяжести пациентов, согласно поставленным исследованием задачам, необходим анализ жалоб при поступлении, и выявление значимости для диагностики этих жалоб. Группа бВЧГ была интересна, как группа «типичного ответа» на стресс в виде травмы, эмоционального стресса, болевого фактора. Так, даже в группе бВЧГ, жалобы пациентов на головную боль ($15,4 \pm 4,1\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,3\%$ детей) выявлялась в среднем у 10% пациентов (приложение Б, таблица Б15-Б18).

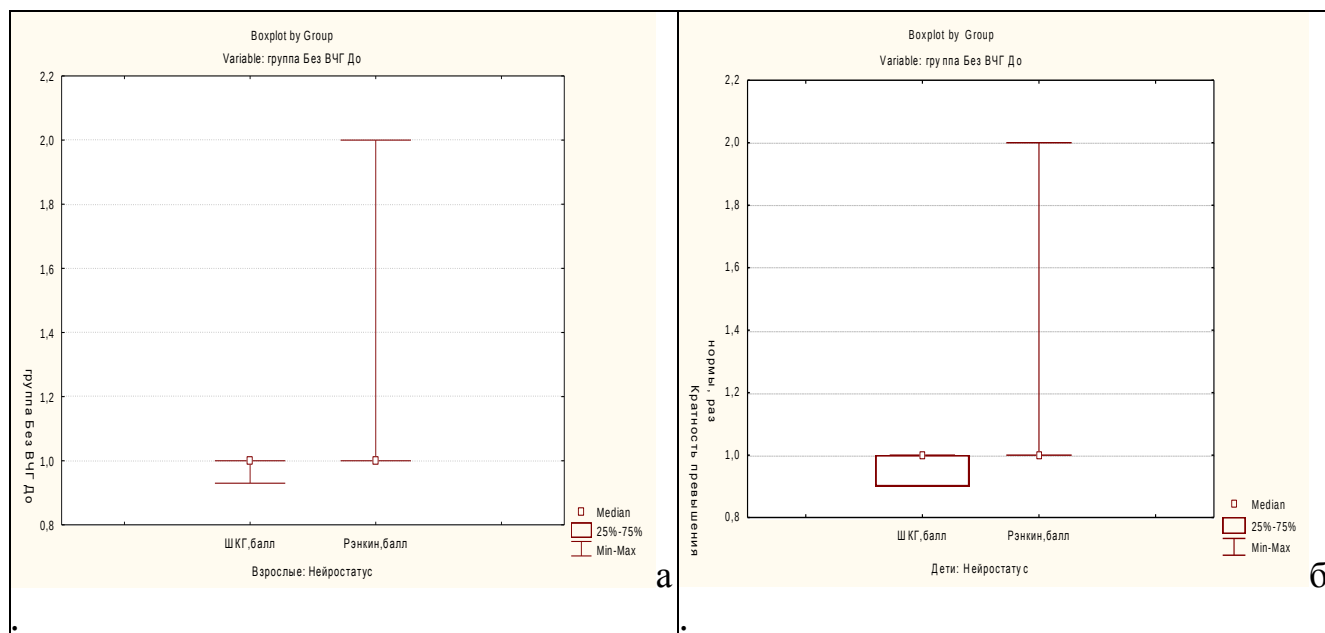


Рисунок 4.1. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе бВЧГ (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

При оценке состояния пациентов (см. рис. 4.1, приложение Б, таблица Б1-Б4, прило-

жение В, таблица В1-4) по шкале Рэнкина, оценку соответствующую $1,15 \pm 0,36$ балла имело $84,6 \pm 2,1\%$ взрослых и $85,1 \pm 2,8\%$ детей, эти данные соответствовали оценке по ШКТГ (13-14 баллам) у $84,6 \pm 4,1\%$ взрослых и $89,7 \pm 3,3\%$ детей. При этом умеренные отклонения (11-12 баллов ШКТГ) имелись у $15,4 \pm 1,4\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,3\%$ детей. Возможно, это были как раз пациенты с жалобами на головную боль и раздражительность, и, возможно, это были особенности реакции ЦНС на стресс, связанный с травмой, нахождением в больнице и др. При обследовании по шкале MMSE (приложение В, таблица В5-В6), ожидаемо, не было выявлено отклонений в группе взрослых, тогда как у 2,5% детей была диагностирована когнитивная дисфункция средней степени (21-25 баллов).

Учитывая этиологические и клинические особенности (отсутствие показаний) исследование ВЧД и ПДМ в этой группе не проводилось. Колебания САД соответствовали возрастным колебаниям (приложение Б, таблица Б7-Б8, приложение В, таблица В7-В12).

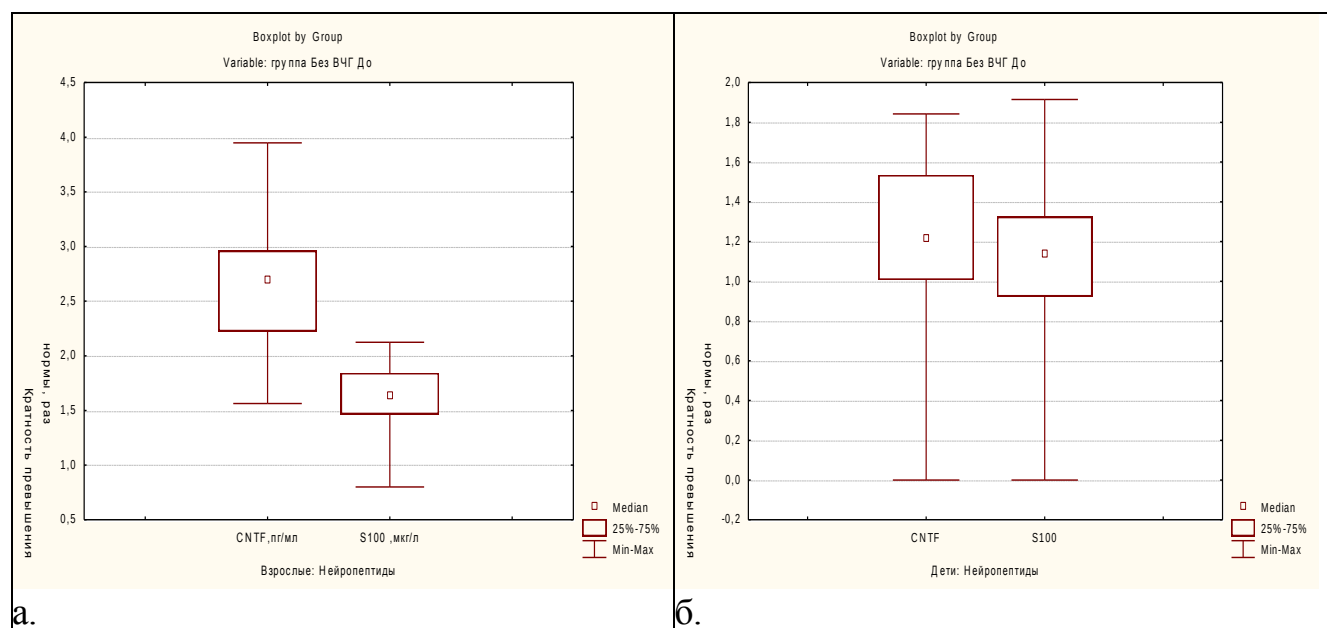


Рисунок 4.2. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе БВЧГ (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Показатели изменения уровней нейроспецифических белков представлены в приложение Б, таблица Б11-Б14, приложение В, таблица В13-В16.

Уже в этой группе были выявлены интересные данные (см. рис. 4.2, приложение В, таблица В13-В16) по изменению уровня CNTF (как маркера стимуляции роста нейроглии, т. е. нейропротекции). Так, у $94,9 \pm 3,1\%$ взрослых, уровень CNTF был в пределах нормы, тогда как у детей, норму имели только $56,3 \pm 5,5\%$ пациентов, а у $42,3 \pm 6,5\%$ отмечалось повышение данного показателя до 3 раз от нормы. При оценке белка S-100 (как маркера повреждения нейронов), было выявлено, что у взрослых $67,5 \pm 0,2\%$ пациентов имели превышение до 1-2 норм ($0,125-0,14$ мкг/л), а $32,5 \pm 6,8\%$ имели значения в пределах нормы ($0,194-0,039$ мкг/л). В группе детей отмечалась та же тенденция: превышение у $74,3 \pm 5,2\%$ ($0,12-0,138$ мкг/л); норма у $32,0 \pm 3,3\%$ ($0,2-0,09$ мкг/л).

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

Пациенты с гидроцефалией. Невзирая на различные патологические процессы, приведшие к формированию гидроцефалии у детей (врожденные пороки развития, последствия ВЖК, инфекционные поражения, впервые выявленные новообразования ЦНС), и у взрослых (последствия ОНМК, травматических повреждений, продолженный опухолевый рост, послеоперационные осложнения и врожденные дефекты ЦНС) комплекс жалоб (приложение Б, таблица В15-В18) был достаточно предсказуем (характерная «атака Брунса»). Головная боль, как основная жалоба был выявлен у $80,0 \pm 5,4\%$ взрослых и $87,4 \pm 2,7\%$ детей. При этом, когнитивные нарушения (приложение В, таблица В5-В6) средней степени (MMSE 21-25 баллов) выявлялись у $60 \pm 3,6\%$ взрослых и $43 \pm 5,5\%$ детей, тогда как выраженная когнитивная дисфункция ($\text{MMSE} \leq 20$ баллов) лишь у $10 \pm 3,1\%$ взрослых и $57 \pm 3,6\%$ детей.

Оценка степени неврологического дефицита (см. рис. 4.3, приложение Б, таблица В1-В4, приложение В, таблица В1-В4) по шкале Рэнкина достоверно не отличалась и составляла 2,0 балла ($2,16 \pm 1,0$ взрослые и $1,97 \pm 0,86$ дети). При этом 1 балл имели $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $35,9 \pm 3,8\%$ детей; 2 балла – $32,7 \pm 6,3\%$ взрослых и $41,0 \pm 3,9\%$ детей; 3 балла – $25,5 \pm 5,9\%$ взрослых и $17,9 \pm 3,2\%$ детей. Обратило на себя внимание,

что 4 балла имели до $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $5,1 \pm 1,8\%$ детей. Полученная разность в оценке соответствовала разности оценки по ШКГ. Так, 10-11 баллов по ШКГ $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $17,9 \pm 3,1\%$ детей.

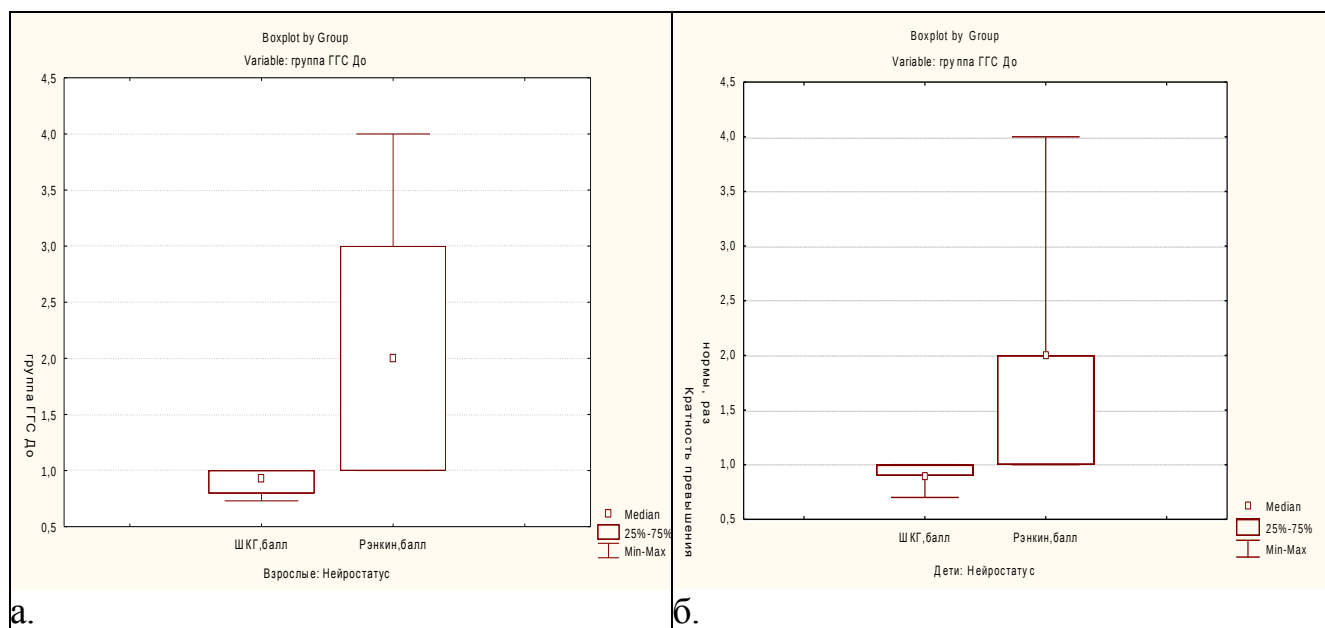


Рисунок 4.3. Динамика отклонения от нормы средних значений

показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе ГГС

(а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Оценка уровня ВЧГ показала (приложение Б, таблица Б5-Б6, приложение В, таблица В7-В8), что и взрослые и дети имели повышенный уровень ВЧД ($41,4 \pm 5,5$ мм рт. ст. взрослые и $40,2 \pm 11,4$ мм рт. ст. дети). Однако, как и вообще в оценке медицинских данных, так и в проводимом исследовании в частности, наибольший интерес вызывали данные по структуре изменений внутри группы. Так, $47,3 \pm 6,62\%$ взрослых имели повышенное ВЧД до 2,3-3,0 норм ($41,0-47,2$ мм рт. ст.), у детей же ВЧД в $62,8 \pm 5,4\%$ случаев было повышено до 2,1-2,5 норм ($41,0-42,2$ мм рт. ст.). В отличие от взрослых, у $8,3 \pm 1,6\%$ детей было диагностировано значительное повышение ВЧД до 3,1-4,0 норм (до $51,6$ мм рт. ст.).

При оценке уровня САД (приложение Б, таблица Б7-Б8, приложение В, таблица В9-В10) были получены данные характеризующие истинную тяжесть пациентов. Средние значения в этой группе составляли $107,0 \pm 15,0$ мм рт. ст., $Me=107,0$ мм рт. ст. ($92,0-122,0$ мм рт. ст.) для взрослых (при норме от $110,0$ до $130,0$ мм рт. ст.) и

55,7±18,2 мм рт. ст., Me=55,0 мм рт. ст. (32,8-78,6 мм рт. ст.) у детей (при норме 69,2-105,6 мм рт. ст.). Таким образом, было отмечено исходное снижение показателей центральной гемодинамики в группе детей. Так, в группе взрослых, САД, компенсаторно, было увеличено до 1,2-1,5 норм только у 9,1±3,2% пациентов, тогда как нормальные показатели отмечались у 43,64±7,6%, а снижение до 0,7-0,8 норм у 41,8±2,8% . У 46,2±5,5% детей имело место снижение САД до 0,3-0,5 норм и только у 10,3±3,3 % отмечалось повышение до 1,2-1,5 норм, а у 6,4±2,7% до 1,6-2,0 норм.

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

Полученные данные имели отражение в цифрах ЦПД (приложение Б, таблица Б9-Б10, приложение В, таблица В11-В12). Средние данные составляли 65,6±9,1 мм рт. ст., Me=65,0 (56,5-74,8) у взрослых и 45,71±5,26 мм рт. ст., Me=41,0 (40,5-50,9) у детей. Согласно полученным данным спектра внутри группы, у 49,1±4,2% взрослых и 52,6±2,6% детей отмечалось снижение ЦПД до 0,7-0,8 норм. У 41,8±2,1% взрослых и 43,6±3,6% детей отмечалось снижение до 0,3-0,5 нормы.

При оценке уровня нейроспецифических белков (см. рис. 4.4, приложение Б, таблица Б11-Б14, приложение В, таблица В13-В16), было выявлено повышение уровня белка S100 до 1,0-2,0 норм у 77,4±5,6% взрослых и 77,4±5,6% детей. Степень поражения характеризовали средние значения, которые составили 0,193±0,08 мкг/л, Me=0,115 (0,107-0,136) у взрослых и 0,222 ±0,01 мкг/л, Me=0,117 (0,106-0,138) у детей (нормальными считали показатели ниже 0,105 мкг/мл). Среднее значение CNTF, было повышено как у взрослых – 20,87±9,57 пг/мл, Me =13,53 (11,71-16,07), так и у детей – 17,65±6,31 пг/мл, Me=12,02 (9,5-13,41) у детей (норма 4,0-7,0 пг/мл). «Нейрорегенеративный ответ» в виде повышения уровня CNTF диагностирован у 64,5±7,5% взрослых и у 48,9±1,9% детей.

Пациенты с субтенториальными новообразованиями. В данной группе пациентов, невзирая на схожесть основного патологического процесса, была выявлена разница в комплексе основных жалоб (приложение Б, таблица Б15-Б18). У 72±2,9% взрослых и 94±2,9% детей выявлялась когнитивная дисфункция (приложение В, таблица В5-В6)

средней степени (MMSE 21-25 баллов).

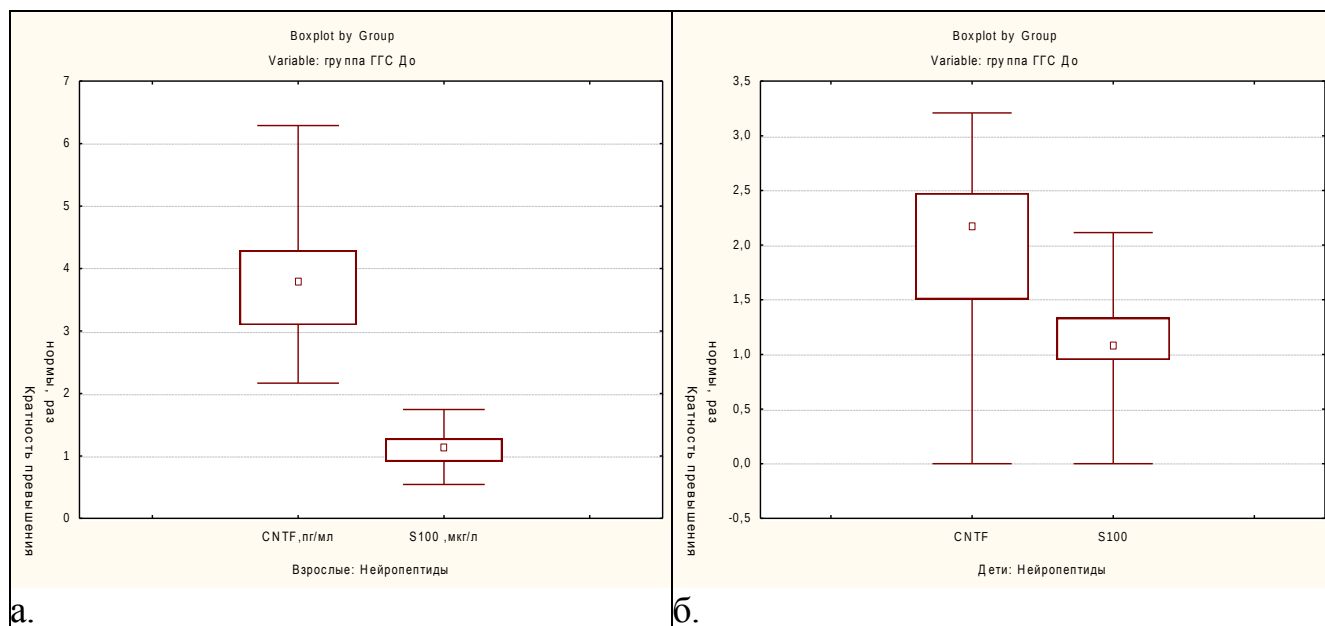


Рисунок 4.4. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

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

При оценке степени неврологических дефицитов (см. рис. 4.5, приложение Б, таблица Б1-Б4, приложение В, таблица В1-В4) в группе субтенториальных новообразований, было выявлено, что как взрослые пациенты, так и дети характеризовались более высокой тяжестью по сравнению с группой ГГС, по шкале Рэнкина, средние значения для взрослых $3,26 \pm 0,53$, $Me=3,0$ (3,0-4,0), для детей $2,90 \pm 0,71$, $Me=3,0$ (2,0-3,0). Оценка распределения изменений в возрастных группах показала, что 4 балла было выявлено у $30,4 \pm 4,0\%$ взрослых и у $20,3 \pm 5,2\%$ детей; 3 балла у $65,2 \pm 4,1\%$ взрослых и у $49,2 \pm 6,5\%$ детей; а 2 балла у $4,4 \pm 1,8\%$ взрослых и у $30,5 \pm 6,0\%$ детей.

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

только $10,2 \pm 2,9\%$ детей имело 13-14 баллов.

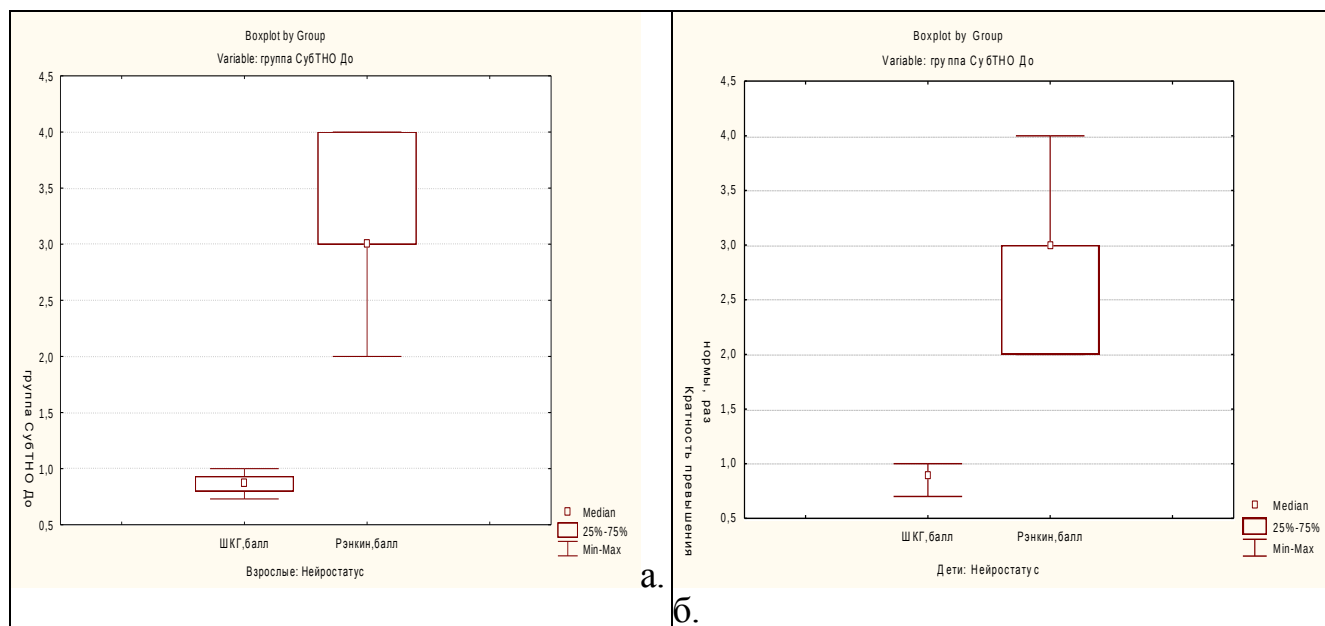


Рисунок 4.5. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе СубТНО

(а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

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

Выявленная закономерность подтверждалась при оценке мозговой гемодинамики (приложение Б, таблица Б5-Б6, приложение В, таблица В7-В8). Показатель ВЧД у взрослых был достоверно выше, чем у детей, средние значения составляли $50,6 \pm 12,1$, $Me=50,0$ (38,6-62,7) у взрослых и $44,9 \pm 8,7$, $Me=44,0$ (36,1-53,4) у детей. Внутригрупповое распределение изменения ВЧД характеризовалось большим разбросом показателей ВЧД. По степени выраженности ВЧГ, превышение до 3,1-4,0 норм было выявлено у $4,4 \pm 0,7\%$ взрослых и $5,3 \pm 0,7\%$ детей, превышение до 2,6-3,0 норм – у $8,9 \pm 1,4\%$ взрослых и $18,6 \pm 3,6\%$ детей; превышение до 2,1-2,5 норм – у $52,6 \pm 2,2\%$ взрослых и $64,4 \pm 4,2\%$ детей; до 1,0-2,0 норм у $28,9 \pm 3,5\%$ взрослых и $10,1 \pm 1,5\%$ детей. Таким образом, у 83% детей и 61,5% взрослых имелись высокие и

крайне высокие показатели ВЧД.

Исходную тяжесть пациентов данной группы также характеризовали средние показатели САД (приложение Б, таблица Б7-Б8, приложение В, таблица В9-В10), имеющие тенденцию к гиподинамическому типу кровообращения. У взрослых САД составлял $103,8 \pm 13,2$, $Me=100$ (90,6-117), у детей $71,25 \pm 7,5$, $Me=70,0$ (63,7-78,8). Оценка внутригруппового распределения изменения САД показала, что снижение САД до 0,3-0,5 норм было отмечено у $62,2 \pm 9,5\%$ взрослых и $33,9 \pm 4,6\%$ детей, снижение до 0,7-0,8 норм было выявлено у $25,9 \pm 3,7\%$ взрослых и $45,7 \pm 7,5\%$ детей. Повышение же до 1,2-1,5 норм у $5,9 \pm 0,7\%$ взрослых и $3,4 \pm 1,9\%$ детей.

Полученные данные, ожидаемо, отразились на показателях ЦПД (приложение Б, таблица Б9-Б10, приложение В, таблица В11-В12). Средние значения для взрослых составили $53,7 \pm 9,2$, $Me=54,0$ (52-54,5) и $46,36 \pm 6,7$, $Me=40,0$ (40,1-53,1) у детей, которые достоверно отличались от показателей нормы и между собой. Оценка внутригруппового изменения ЦПД показала отсутствие статистической разницы между динамикой изменений в возрастных группах. Так, снижение ЦПД до 0,3-0,5 норм выявлено у $50,4 \pm 8,5\%$ взрослых и $54,2 \pm 5,7\%$ детей. Субнормальные (до 0,7-0,8 норм) у $45,9 \pm 3,3\%$ взрослых и $40,7 \pm 7,9\%$ детей.

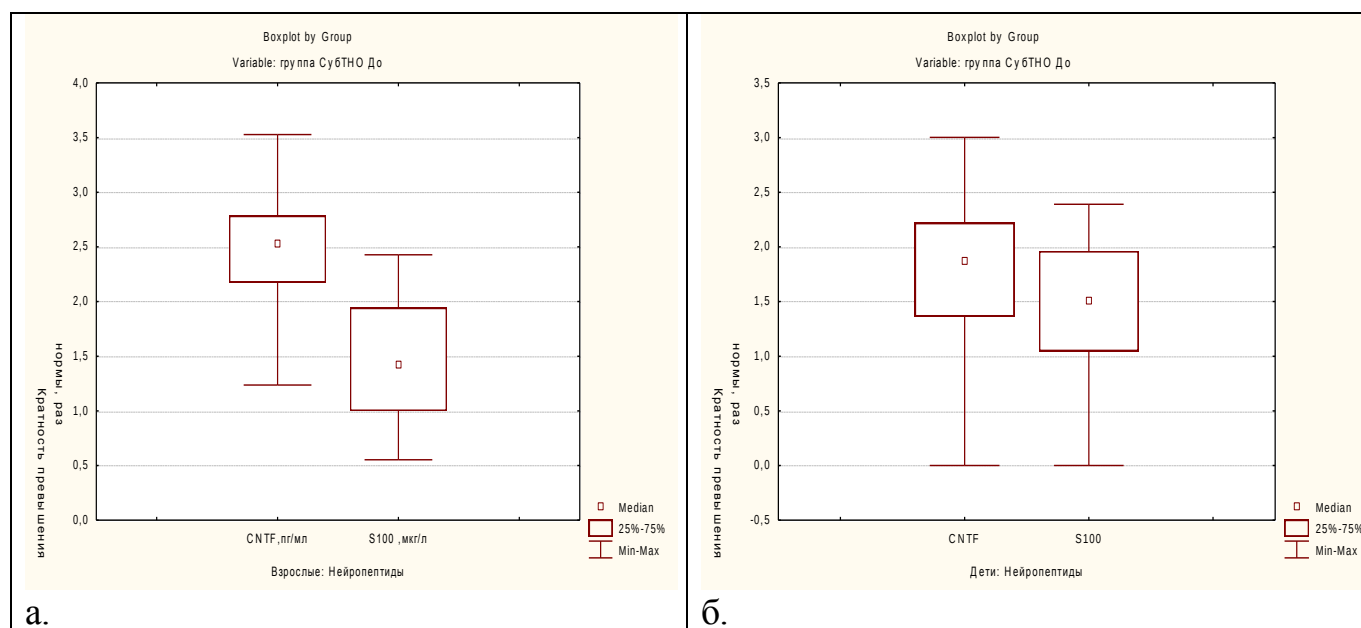


Рисунок 4.6. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Показатели изменения уровней нейроспецифических белков представлены в приложении Б, таблица Б11-Б14, приложении В, таблица В13-В16.

Нарушение мозговой гемодинамики и наличие основной патологии (новообразования ЗЧЯ) у пациентов данной группы обуславливало (см. рис. 4.6) повышение значения белка S-100. Средние значения составляли $0,239 \pm 0,13$, $Me = 0,179$ (0,171-0,19) у взрослых и $0,251 \pm 0,093$, $Me = 0,16$ (0,12-0,2) у детей, что достоверно превышало показатели нормы. Степень превышения нормальных показателей белка S100 в этой группе была наиболее выражена превышением до 2 норм у $92,5 \pm 3,8\%$ взрослых и $88,8 \pm 6,8\%$ детей.

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

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

Пациенты с супратенториальными новообразованиями. Комплекс жалоб (приложение Б, таблица Б15-Б18) у пациентов с супратенториальными новообразованиями не имел принципиальных особенностей и отражал имеющуюся внутричерепную гипертензию. Так, жалобы на головную боль выявлялась у $90,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $98,5 \pm 1,5\%$ детей, когнитивная дисфункция (приложение В, таблица В5-В6) средней степени (MMSE 21-25 баллов) диагностированы у $77 \pm 5,5\%$ взрослых и $89 \pm 2,5\%$ детей.

Оценка неврологического дефицита (см. рис. 4.7, приложение Б, таблица Б1-Б4, приложение В, таблица В1-В4) по шкале Рэнкин характеризовала данную группу как тяжелую. Средние показатели не отличались от группы СубТНО и составляли $2,7 \pm 0,46$ балла, $Me = 3,0$ (2,0-3,0) у взрослых и $2,86 \pm 0,58$ балла, $Me = 3,0$ (3,0-3,0) у детей. Однако распределение по степени тяжести среди пациентов исследуемых

групп показало, что только $10,6 \pm 3,8\%$ детей имели 4 балла по шкале Рэнкин, 3 балла имели $69,5 \pm 3,5\%$ взрослых и $65,2 \pm 5,9\%$ детей; 2 балла $50,4 \pm 3,5\%$ взрослых и $24,2 \pm 5,3\%$ детей.

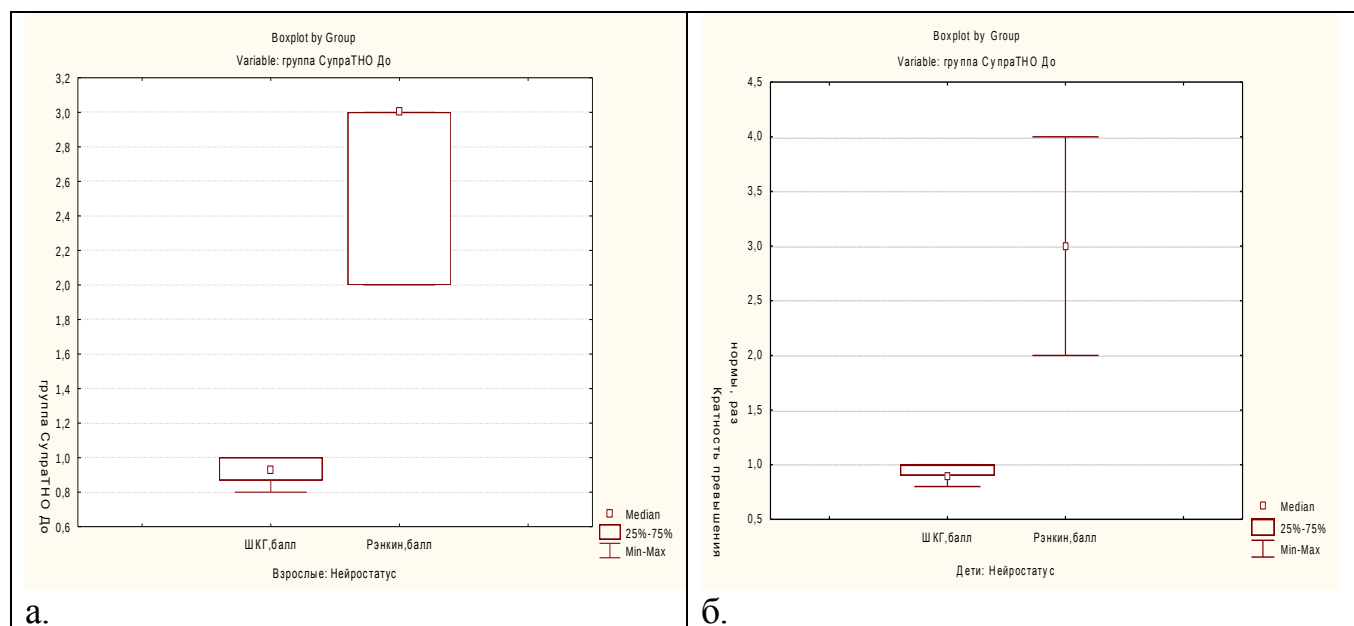


Рисунок 4.7. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе СупратНО

(а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

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

Средние значения уровня ВЧГ (приложение Б, таблица Б5-Б6, приложение В, таблица В7-В8) составили $28,3 \pm 6,6$ мм рт. ст., $Me=28,0$ у взрослых и $35,6 \pm 7,1$ мм рт. ст., $Me=35$ (28,5-42,7) у детей. Степень тяжести ВЧГ, также достоверно отличалась от групп ГГС и СубТНО. Так повышение ВЧД до 2,6-3,0 норм, было диагностировано только у $3,5 \pm 1,2\%$ взрослых и $7,5 \pm 1,2\%$ детей, повышение ВЧД до 1,6-2,0 норм у $61,3 \pm 6,4\%$ взрослых и $69,7 \pm 5,8\%$ детей, и повышение до 1,2-1,5 норм у $29,2 \pm 2,1\%$ взрослых и $18,2 \pm 2,1\%$ детей.

Средние значения САД (приложение Б, таблица Б7-Б8, приложение В, таблица В9-В10) имели тенденцию к гипердинамии (по-видимому, компенсаторной) и достоверно превышали показатели у предыдущих групп исследования, и составили: взрослые – $113,4 \pm 18,7$ мм рт. ст., $Me=110,0$ (94,7-132) мм рт. ст.; дети – $78,35 \pm 5,38$ мм рт. ст., $Me=78$ (73-83,7) мм рт. ст. Тем не менее, при оценке группового распределения, было выявлено, что $3,6 \pm 2,2\%$ взрослых и $7,6 \pm 3,4\%$ детей имели тенденцию к снижению САД до 0,3-0,5 норм, а $19,05 \pm 9,3\%$ взрослых и $30,3 \pm 6,5\%$ детей снижение до 0,7-0,8 норм, что было тождественно изменениям в группе ГГС. Компенсаторное повышение САД до 1,2-1,5 норм отмечено у $11,9 \pm 3,4\%$ взрослых и только у $4,5 \pm 1,2\%$ детей. Основную же массу ($64,3 \pm 4,4\%$ взрослых и $57,6 \pm 8,6\%$ детей) составили нормальные показатели САД.

Отсутствие выраженного (острого, декомпенсированного) гидроцефального синдрома, объясняло нормальные значения ЦПД (приложение Б, таблица Б9-Б10, приложение В, таблица В11-В12). Средние значения составили: взрослые $85,3 \pm 5,1$ мм рт. ст., $Me=85,0$ (73-85) мм рт. ст.; дети $52,3 \pm 5,2$ мм рт. ст., $Me=36,0$ (50,5-57,7). Нормальные значения ЦПД были выявлены у $51,8 \pm 11,9\%$ взрослых и $42,4 \pm 9,7\%$ детей. Субнормальные (снижение до 0,7-0,8 норм) у $43,5 \pm 12,2\%$ взрослых и $51,5 \pm 5,9\%$ детей.

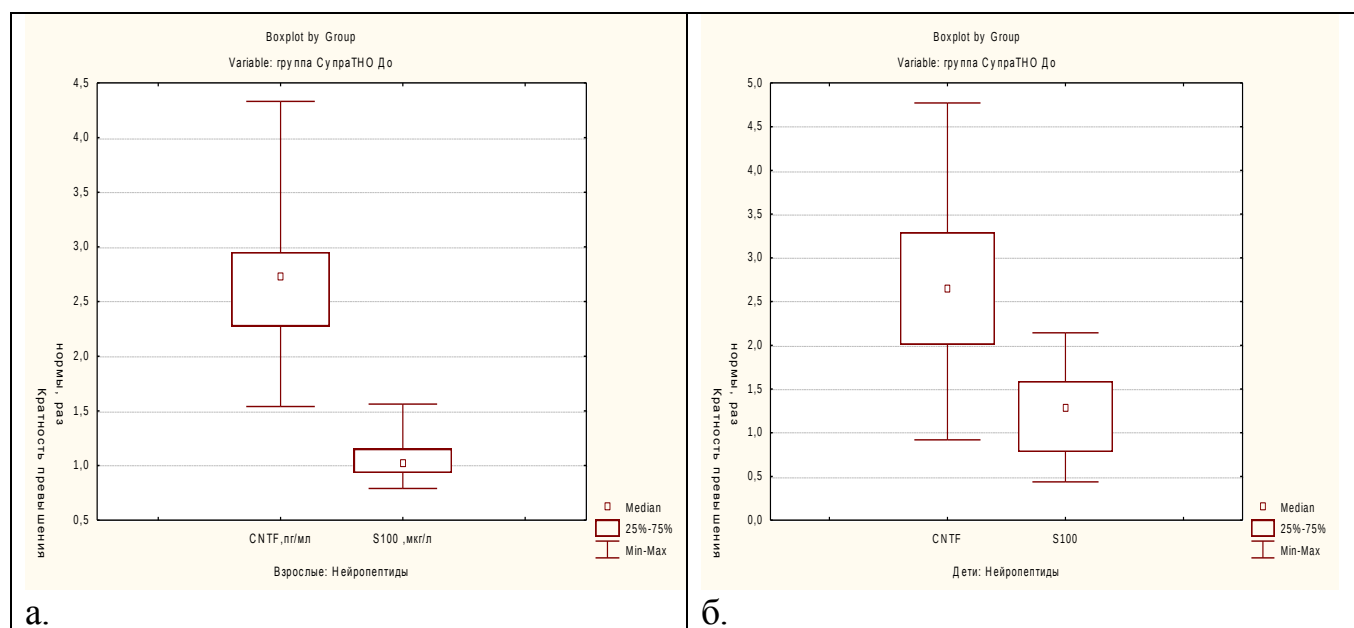


Рисунок 4.8. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Показатели изменения уровней нейроспецифических белков представлены в приложении Б, таблица Б11-Б14, приложении В, таблица В13-В16.

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

При этом, средние значения уровня CNTF в этой группе были достоверно выше, чем во всех группах сравнения и составили $27,09 \pm 11,5$ пг/мл, $Me = 17,76$ (14,55-20,7) у взрослых и $26,24 \pm 5,06$ пг/мл, $Me = 14,56$ (12,04-15,84) у детей. При этом, повышение уровня CNTF до 4-7 норм было выявлено у $67,4 \pm 7,2\%$ взрослых пациентов и $74,3 \pm 5,2\%$ детей, повышение до 1-3 норм – у $32,6 \pm 8,7\%$ взрослых и у $16,9 \pm 7,7\%$ детей. По-видимому, если степень нейродегенерации зависит от активности (распространенности) опухолевого процесса, то нейрорегенерация – от степени выраженности ВЧГ и сохраненности ауторегуляции мозгового кровотока.

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

Пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой. Группа пациентов с ТЧМТ, как «модель острой ВЧГ», характеризовалась исходным тяжелым неврологическим дефицитом. Исходная оценка комплекса жалоб (приложение Б, таблица Б15-Б18) у пациентов данной группы не имела клинического смысла, так как жалобы на головную боль или раздражительность зависели от степени травмы. Хотя по средним значениям, головная боль была диагностирована у $81,1 \pm 2,6\%$ взрослых и только у $61,9 \pm 4,9\%$ детей. Учитывая особенность тяжелой травмы тяжелые когнитивные нарушения (приложение В, таблица В5-В6) ($MMSE \leq 20$ баллов) диагностированы у $70 \pm 4,5\%$ взрослых и $80 \pm 4,5\%$ детей.

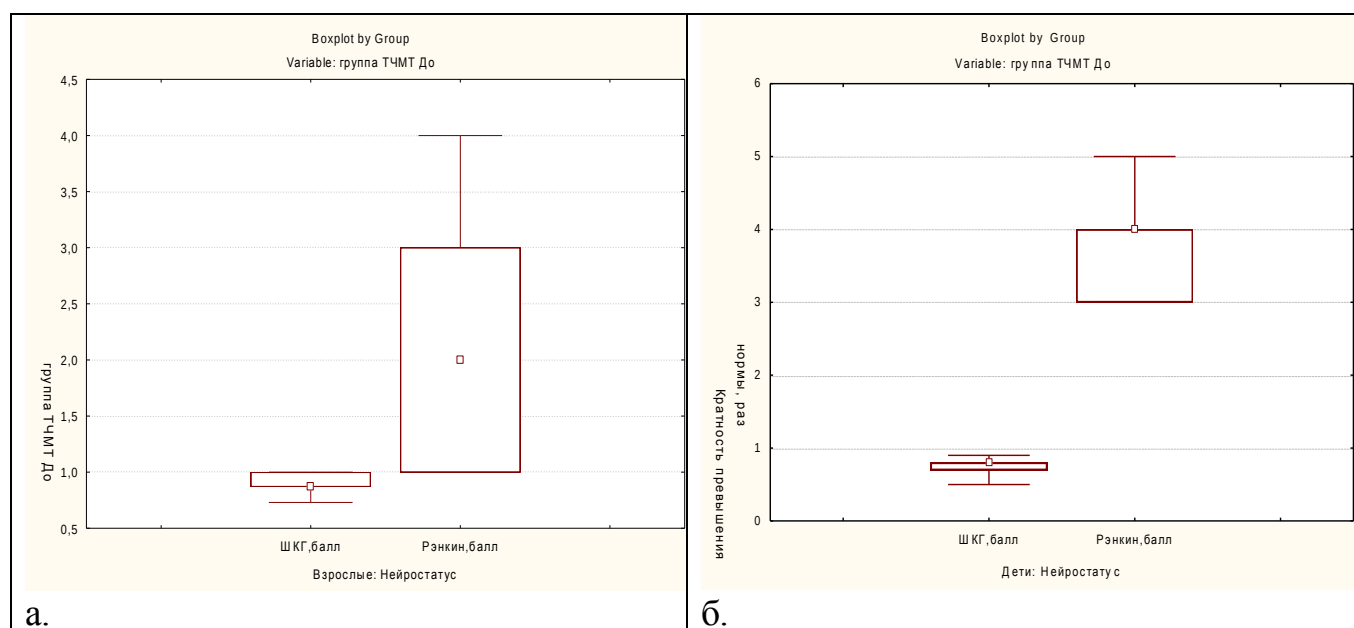


Рисунок 4.9. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей GCS и MRS у взрослых и детей в группе ТЧМТ

(а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Пациенты с ТЧМТ (см. рис. 4.9, приложение Б, таблица Б1-Б4, приложение В, таблица В1-В4) имели достаточно высокий средний балл по шкале Рэнкин: $2,32 \pm 1,11$ балла, $Me=2,0$ (1,0-3,0) у взрослых и $3,67 \pm 0,66$ балла, $Me=4,0$ (3,0-4,0) у детей. При этом, степень неврологических дефицитов у детей была достоверно выше: 5 баллов имели до $10,3 \pm 3,1\%$ детей; 4 балла $46,4 \pm 5,1\%$ детей и $18,0 \pm 2,6\%$ взрослых; 3 балла $43,3 \pm 5,0\%$ детей и $27,9 \pm 3,0\%$ взрослых. В то время как 1 и 2 балла имели $32,4 \pm 3,1\%$ и $21,6 \pm 2,8\%$ соответственно только взрослые.

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

Средние значения ВЧГ (приложение Б, таблица Б5-Б6, приложение В, таблица В7-

В8) были достоверно выше, по сравнению с группами ГГС и СупраТНО. Средние значения составляли: взрослые $45,5 \pm 18,2$ мм рт. ст., $Me=45,0$ (27,3-63,8) и дети $48,5 \pm 6,8$ мм рт. ст., $Me=46,0$ (41,7-50,3) мм рт. ст. Превышение ВЧД от нормальных показателей достоверно отличалось от всех групп исследования и составило: превышение до 3,1-4,0 норм выявлено у $19,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $18,5 \pm 3,4\%$ детей, до 2,6-3,0 норм – у $30,2 \pm 6,8\%$ взрослых и $37,1 \pm 6,2\%$ детей, до 2,1-2,5 – у $44,6 \pm 5,6\%$ взрослых и $22,7 \pm 3,3\%$ детей.

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

Оценивая гемодинамические нарушения при ЧМТ, следует сказать, о том, что тяжесть нарушений в ЦНС в данной группе усугублялась декомпенсацией показателей центральной гемодинамики, со снижением САД (приложение Б, таблица Б7-Б8, приложение В, таблица В9-В10), что было достоверно выражено в группе взрослых. Средние значения САД в группе ТЧМТ составляли: взрослые $75,0 \pm 25,0$ мм рт. ст., $Me=73,0$ (50,0-100,0) мм рт. ст. (что достоверно отличалось от всех групп исследования и показателей нормы); у детей $79,5 \pm 23,5$ мм рт. ст., $Me=79,0$ (56,0-103,0) мм рт. ст. Обращало на себя внимание стремление показателей к нормо- или гипердинамии в группе детей, невзирая на клиническую тяжесть данной подгруппы. Разницу в разнонаправленных реакциях САД более информативно иллюстрировали данные оценки степени тяжести изменений в подгруппах. Так, снижение САД до 0,3-0,5 норм в группе взрослых пациентов имело $56,3 \pm 6,3\%$, а в группе детей только $12,4 \pm 2,4\%$, снижение до 0,7-0,8 норм – $33,8 \pm 9,3\%$ взрослых и $23,7 \pm 7,8\%$ детей. Тогда как нормальные возрастные показатели имели $5,4 \pm 1,1\%$ взрослых и $56,7 \pm 6,7\%$ детей. У $2,7 \pm 0,7\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,5\%$ детей выявлена тенденция к превышению САД до 1,2-1,5 норм, а у $1,8 \pm 0,7\%$ взрослых и $2,1 \pm 0,3\%$ детей – превышение до 1,6-2,0 норм. Выявленные нарушения характеризовали данную группу, как самую тяжелую по степени нарушения ЦПД (приложение Б, таблица Б9-Б10, приложение В, таблица В11-В12). Средние показатели составляли: взрослые: $30,5 \pm 8,2$ мм рт. ст., $Me=30,0$ (22,2-37,8); дети $41,0 \pm 6,7$ мм рт. ст., $Me=40,0$ (25,7-47,3). Так, снижение ЦПД до 0,3-

0,5 норм у взрослых имели $57,2 \pm 9,3\%$, а у детей $27,8 \pm 7,8\%$ пациентов, субнормальное снижение до 0,7-0,8 норм – $37,8 \pm 7,8\%$ взрослых и $70,1 \pm 10,3\%$ детей.

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

Показатели изменения уровней нейроспецифических белков представлены в приложении Б, таблица Б11-Б14, приложении В, таблица В13-В16.

Данные исследования нейроспецифических белков (см. рис. 4.10) демонстрировали разницу реакции у детей и взрослых на острую гидроцефалию (травму). Средние значения белка S-100 составляли: взрослые $0,269 \pm 0,114$ мкг/мл, Me=0,19 (0,174-0,219); дети $0,213 \pm 0,105$ мкг/л, Me=0,148 (0,14-0,16). При этом 99% как взрослых, так и детей имели превышение до 2 норм показателей белка S100, как показателя нейродегенерации (объема разрушения нейроткани).

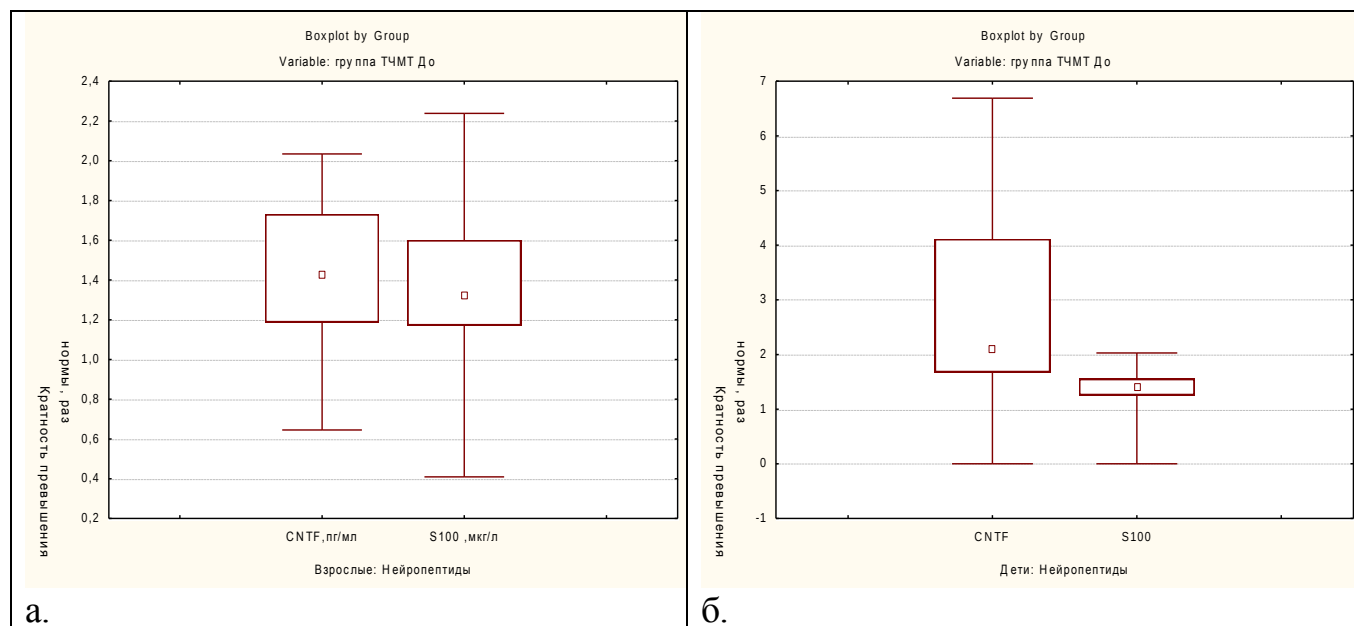


Рисунок 4.10. Динамика отклонения от нормы средних значений показателей нейроспецифических белков у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В данной группе наиболее интересными оказались данные по изменению нейрореге-

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

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

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

4.2. Витальный статус

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

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

При оценке исходного витального статуса пациентов интерес привлекли симптомы, которые видимы, как правило, всем, но не всегда ясно, о чем они говорят. Речь идет о жалобах (приложение Б, таблица Б15-Б18). Были выбраны для систематизации ос-

новные жалобы пациентов (или их родственников) при поступлении.

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

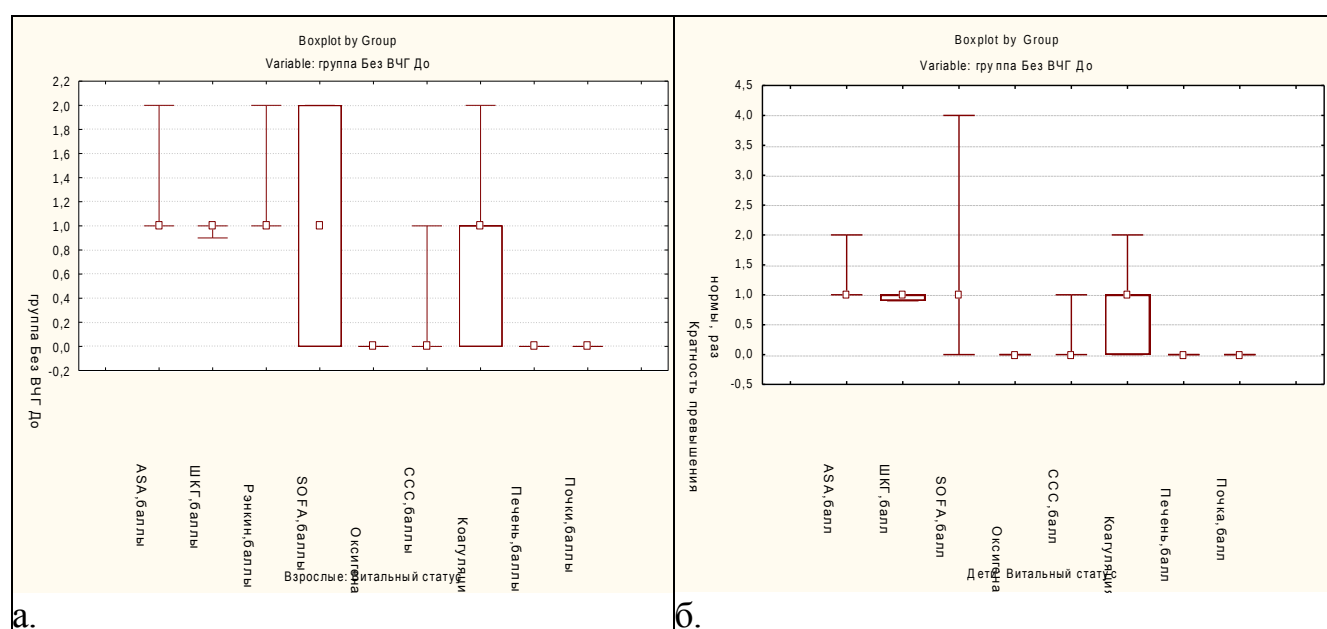


Рисунок 4.11. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе БВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Оценка по основным шкалам представлена на рис. 4.11. Один из основных показателей (шкал) для анестезиолога это шкала ASA (приложение Б, таблица Б19-Б20). Средний балл по ASA у взрослых данной группы составил $2,05 \pm 0,22$, $Me=2,0$ (1,0-3,0); у детей $2,5 \pm 0,31$, $Me=2,0$ (1,0-3,0).

Однако, при оценке исходных поражений по органам и системам (шкала SOFA, см. рис. 4.11, приложение Б, таблица Б19-Б20, приложение В, таблица В17-В18), было выявлено, что оценку от 0 до 6 баллов (повреждение той или иной степени до 2-х систем) имело $28,2 \pm 5,1\%$ взрослых и $19,5 \pm 4,3\%$ детей; 7-8 баллов (повреждение 2-х систем): $46,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $64,4 \pm 5,1\%$ детей, при этом до $25,6 \pm 4,4\%$ взрослых и $11,5 \pm 3,4\%$ детей имело оценку 9-10 баллов (поражено до 3-х систем). Как правило, это были пациенты, которые поступали с минно-взрывной травмой, оскольчатыми ранениями, либо ранее перенесли ЧМТ, и готовились на «пластику костного дефекта». Средние значения для данного контингента пациентов не отражали истинного поражения органов и систем, и составляли $4,97 \pm 0,74$, $Me=4,0$ (1,0-10,0) у взрослых и $5,06 \pm 0,85$, $Me=4,0$ (1,0-9,0) у детей.

Для анестезиолога представляет интерес нарушения по органам и системам, с точки зрения прогнозирования возможных интра- и послеоперационных осложнений. При оценке доли каждого сегмента (см. приложение В, таблица В19-В28) исследования в характеристике тяжести пациентов было выявлено, что основными были нарушения коагуляции (см. приложение В, таблица В21-В22): до 2 баллов у $56,4 \pm 5,6\%$ взрослых и $64,4 \pm 3,8\%$ детей и до 3-х баллов имели до $10,3 \pm 3,3\%$ как взрослых, так и детей. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой (см. приложение В, таблица В19-В20) были компенсированы на уровне 1 балла у $94,9 \pm 2,5\%$ взрослых и $89,7 \pm 9,3\%$ детей. Тем не менее, у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,3\%$ детей были диагностированы нарушения до 2 баллов. Показатель функции печени (см. приложение В, таблица В23-В24) и почек (см. приложение В, таблица В25-В26) находился в пределах нарушения до 1 балла у $98,9 \pm 1,2\%$ детей и взрослых.

Таким образом, у пациентов группы бВЧГ основными были нарушения коагуляции, требовавшие внимания анестезиолога, особенно в сочетании с умеренными (компенсированными) нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, функции пе-

чени и почек, что в сумме давало высокий балл (9-10 баллов) по SOFA у $25,6 \pm 4,4\%$ взрослых и $11,5 \pm 3,4\%$ детей.

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

Комплекс жалоб (см. приложение Б, таблица Б15-Б18) был интересен и различался, в зависимости от возраста пациентов, так, тошнота, как патогномоничный признак «атак Брунса» был характерен для $70,9 \pm 6,1\%$ взрослых и $71,7 \pm 3,7\%$ детей. Нарушение аппетита не выявлялось у взрослых, и было характерным для детей ($85,5 \pm 2,9\%$); раздражительность (плаксивость, неадекватность) также была характерна для детского контингента ($30,3 \pm 4,0\%$). Интересным фактором диагностики оказалась жалоба на периодическую гипертермию (дрожание) неинфекционного генеза, которая была диагностирована у $69,1 \pm 6,2\%$ взрослых и $81,6 \pm 3,2\%$ детей – как проявление вегетативной дисфункции; склонность к простудным заболеваниям у пациентов с гидроцефалией выявлялась у $38,2 \pm 6,6\%$ взрослых и $24,2 \pm 3,8\%$ детей; анемия, как новый диагностический показатель, выявлялась у $45,5 \pm 6,7\%$ взрослых и $12,6 \pm 2,9\%$ детей. Кишечные расстройства диагностировались у $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $6,3 \pm 2,2\%$ детей. Слабая диагностическая ценность, но эти пациенты были переведены в нейрохирургическую клинику из инфекционных стационаров. Повышенный аллергический фон отмечался у $6,6 \pm 2,2\%$ детей. Сопутствующая соматическая патология (группа здоровья Д_{III}) была выявлена у $40,0 \pm 6,6\%$ взрослых и $30,3 \pm 4,0\%$ детей. То есть, это пациенты, длительно лечившиеся у терапевтов (педиатров) без четкой верификации диагнозов, у которых только после манифестации «мозговой» симптоматики был выявлен диагноз гидроцефалия или даже новообразование головного мозга.

Средний класс по ASA составил (рис. 4.12, приложение Б, таблица Б19-Б20) $3,2 \pm 0,52$, $Me=3,0$ (2,0-4,0) у взрослых и $3,5 \pm 0,44$, $Me=3,0$ (2,0-4,0) у детей. То есть, контингент достаточно тяжелый с анестезиологической точки зрения. Интересно распределение по степени тяжести, так у взрослых и детей по шкале ASA большинство пациентов относилось ко 3-му классу: взрослые $69,1 \pm 6,2\%$, дети $79,51 \pm 3,2\%$; $25,5 \pm 5,9\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей имели 2-ой класс. Однако у детей было выяв-

лено, что $5,1 \pm 1,8\%$ пациентов имели 4 класс по ASA.

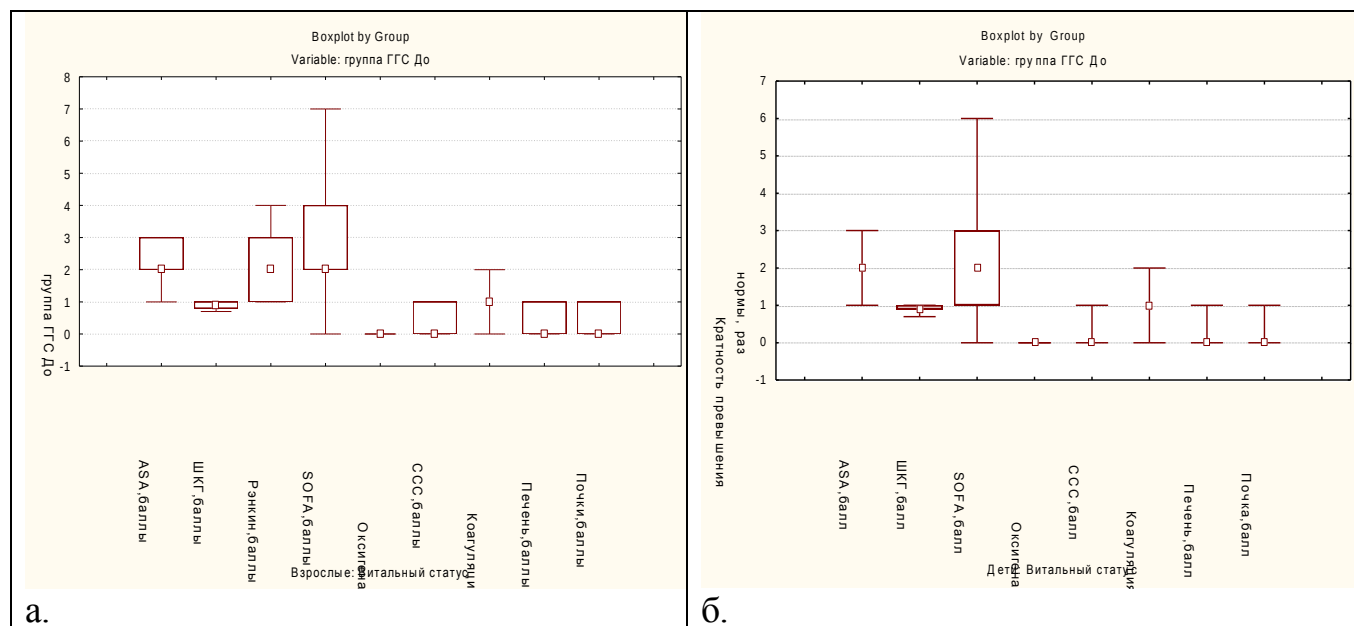


Рисунок 4.12. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети)

Оценка полиорганной недостаточности по шкале SOFA (рис. 4.12, приложение Б, таблица Б19-Б20, приложение В, таблица В17-В18) демонстрировала истинную сложность и неоднородность группы, средние значения составляли: взрослые $12,82 \pm 1,99$, $Me=12,0$ (12,0 – 14,0) и дети $12,26 \pm 1,59$, $Me=12,0$ (11,0-13,0). 9-10 баллов по SOFA (поражение до 3-х систем) имело $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $30,8 \pm 3,7\%$ детей; 16 баллов (до 4-5 пораженных систем): $9,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $5,1 \pm 1,8\%$ детей; 13-14 баллов $10,9 \pm 4,2\%$ взрослые и $7,7 \pm 2,1\%$ детей; 11-12 баллов (3-4 системы) $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей. Легкие нарушения 1-2 систем (до 8 баллов) имели $21,8\%$ взрослые и $30,8\%$ детей. То есть, до 60% взрослых и детей имели разной степени выраженности полиорганные нарушения, что является новым в диагностическом и прогностическом подходе для пациентов группы ГГС.

Оценивая долю систем, определивших степень тяжести пациентов, было выявлено, что нарушение работы ССС (см. приложение В, таблица В19-В20) до 26 SOFA выявлено у $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей. Нарушение в системе коагуляции (см. приложение В, таблица В21-В22) (3 балла SOFA) отмечалось у $14,5 \pm 4,8\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей; 2 балла отмечено у $65,5 \pm 6,4\%$ взрослых и $64,1 \pm 3,8\%$ детей – ос-

новой процент нарушений. Характерным для пациентов с гидроцефалией были также отклонения показателей печени (см. приложение В, таблица В23-В24) до 2 баллов (SOFA) у $27,3 \pm 6,0\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей. Показатель почек (см. приложение В3, таблица В25-В26) так же имел субкомпенсированные показатели до 2 баллов SOFA у $25,5 \pm 5,9\%$ взрослых и $12,8 \pm 2,7\%$ детей.

С учетом того, что шкала ком Глазго (см. приложение В, таблица В3-В4) также имеет долевое участие в формировании степени тяжести SOFA (10-11 баллов по ШКГ $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $17,9 \pm 3,1\%$ детей), пациенты данной группы могут быть оценены как тяжелые с высоким риском летальности, развитием печеночно-почечной недостаточности и интра/послеоперационного коагулопатического кровотечения.

Группа СубТНО. Оценка жалоб (см. приложение Б, таблица Б15-Б18) показала некоторые особенности пациентов с субтенториальными новообразованиями головного мозга. Жалобы на периодическую «тошноту», были более выражены у взрослых ($69,6 \pm 4,0\%$), чем у детей ($25,4 \pm 5,7\%$). Жалобы на «кишечные расстройства» были не информативны и выявлялись у $9,6 \pm 2,5\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей. Новым, выявленным впервые для взрослых, характерным признаком было «нарушение аппетита», которое выявлялось у $95,6 \pm 1,8\%$ взрослых и только $1,6 \pm 1,6\%$ детей. Жалоба на «раздражительность», также, была более характерна для взрослых, и выявлялась у $60,7 \pm 4,2\%$ и только у $10,2 \pm 3,9\%$ детей. Аллергические реакции выявлены у $5,1 \pm 2,9\%$ детей.

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

Таким образом, жалобы на тошноту, нарушение аппетита, раздражительность, ги-

пертермию, анемию и сочетанную соматическую патологию, являлись характерными для взрослых с субтенториальными новообразованиями, как проявление вегетативного дисбаланса (кроме анемии).

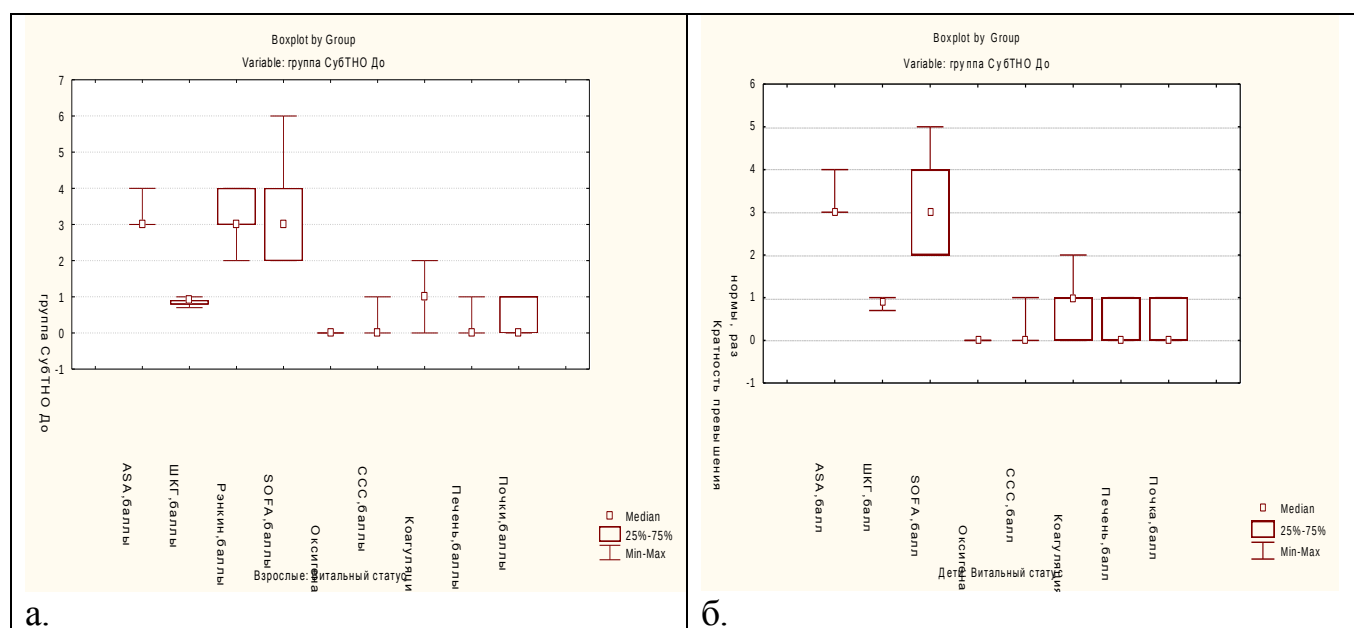


Рисунок 4.13. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

Учитывая тяжелый патологический процесс, пациенты данной группы имели самый высокий средний балл по шкале ASA (см. рис. 4.13, приложение Б, таблица Б19-Б20) $4,1 \pm 0,3$, $Me=3,0$ у взрослых и $4,2 \pm 0,41$, $Me=4,0$ у детей. Оценка по шкале ASA в основном составила 3 балла: $89,6 \pm 2,6\%$ взрослых и $79,7 \pm 5,2\%$ детей, при этом 4 балла выявлялась у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,3\%$ детей.

Оценка полиорганных поражений по сумме баллов SOFA (см. рис. 4.13, приложение Б, таблица Б19-Б20, приложение В, таблица В17-В18) демонстрировала истинную тяжесть (непредсказуемость) пациентов данной группы. Средний балл составил $13,07 \pm 1,18$, $Me=13,0$ (12,0-14,0) у взрослых и $13,05 \pm 0,94$, $Me=13,0$ (12,0-14,0) у детей, и был самым высоким среди всех исследуемых групп. При этом оценку 9-10 баллов имели $45,2 \pm 4,3\%$ взрослых и $30,5 \pm 6,0\%$ детей; оценку 11-12 баллов – $18,5 \pm 3,3\%$ взрослых и $44,1 \pm 6,5\%$ детей; 13-14 баллов – $25,9 \pm 3,8\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей; 15 баллов – $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,2\%$ детей; и с оценкой 16 баллов (тяжелое поражение 4-5 систем) имело $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых.

Таким образом, абсолютное число пациентов данной группы имело поражение разной степени тяжести от 3-х до 5-и систем. Показатели ССС (см. приложение В, таблица В19-В20) имели средней степени нарушения до 2 баллов SOFA у $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей. Обращали на себя внимание, как и в группе пациентов с гидроцефалией нарушения в показателях коагуляции (см. приложение В, таблица В21-В22), так 3 балла SOFA имело $15,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей; основная масса пациентов имела 2 балла: $69,4 \pm 4,0\%$ взрослых и $54,2 \pm 6,5\%$ детей. Показатель функции печени (см. приложение В, таблица В23-В24) был умеренно нарушен до 2 баллов у $24,4 \pm 3,7\%$ взрослых и $44,1 \pm 6,5\%$ детей, что является патогномоничным, средней достоверности симптомом для детей. Также интересными оказались данные по нарушениям функции почек (см. приложение В, таблица В25-В26), так 2 балла SOFA имело $29,6 \pm 3,9\%$ взрослых и $45,8 \pm 6,51\%$ детей, что также является новым выявленным характерным признаком. Средние значения по ШКГ (см. приложение В, таблица В3-В4) отличались, в сравнении между собой ($12,76 \pm 1,21$, $Me=13,0$ ($12,0-14,0$) у взрослых и $13,25 \pm 1,36$, $Me=14,0$ ($13,0-15,0$) у детей). При оценке распределения по ШКГ было выявлено, что 10-11 баллов (сопор) имели $41,5 \pm 4,2\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей; 11-12 баллов $58,5 \pm 4,2\%$ взрослых и $69,5 \pm 6,0$ детей; и только $10,2 \pm 2,9\%$ детей имело 13-14 баллов.

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

Группа СупратНО. Жалобы пациентов, с супратенториальными новообразованиями ЦНС (см. приложение Б, таблица Б15-Б18) не отличались специфичностью и характеризовали симптомы ВЧГ. Жалобы на «тошноту» отмечалась достоверно часто, у взрослых ($70,8 \pm 3,5\%$) и у детей ($81,8 \pm 4,7\%$); «кишечные расстройства» отмечались только у $4,5 \pm 2,6\%$ детей; «нарушение аппетита» отмечалось у $94,6 \pm 1,7\%$ взрослых и $89,4 \pm 3,8\%$ детей; «раздражительность», как нестойкий признак, у $33,3 \pm 3,7\%$ взрослых и $21,2 \pm 5,0\%$ детей; «аллергические реакции» были нехарактерными; «гипертермия (дрожание)» был стойким новым признаком, выявленным у $69,6 \pm 3,5\%$ взрослых

и $78,8 \pm 5,0\%$ детей. Данный признак может быть патогномоничным не столько для вида патологии, а скорее, для длительной ВЧГ с формированием вегетативной дестабилизации, центрального генеза. Анемия, также может быть отнесена к признакам ВЧГ и диагностировалась у $30,4 \pm 3,5\%$ взрослых и $36,4 \pm 5,9\%$ детей; сопутствующая соматическая патология (группа здоровья Д_{III}), выявлена у $29,8 \pm 3,5\%$ взрослых и $47,0 \pm 6,1\%$ детей.

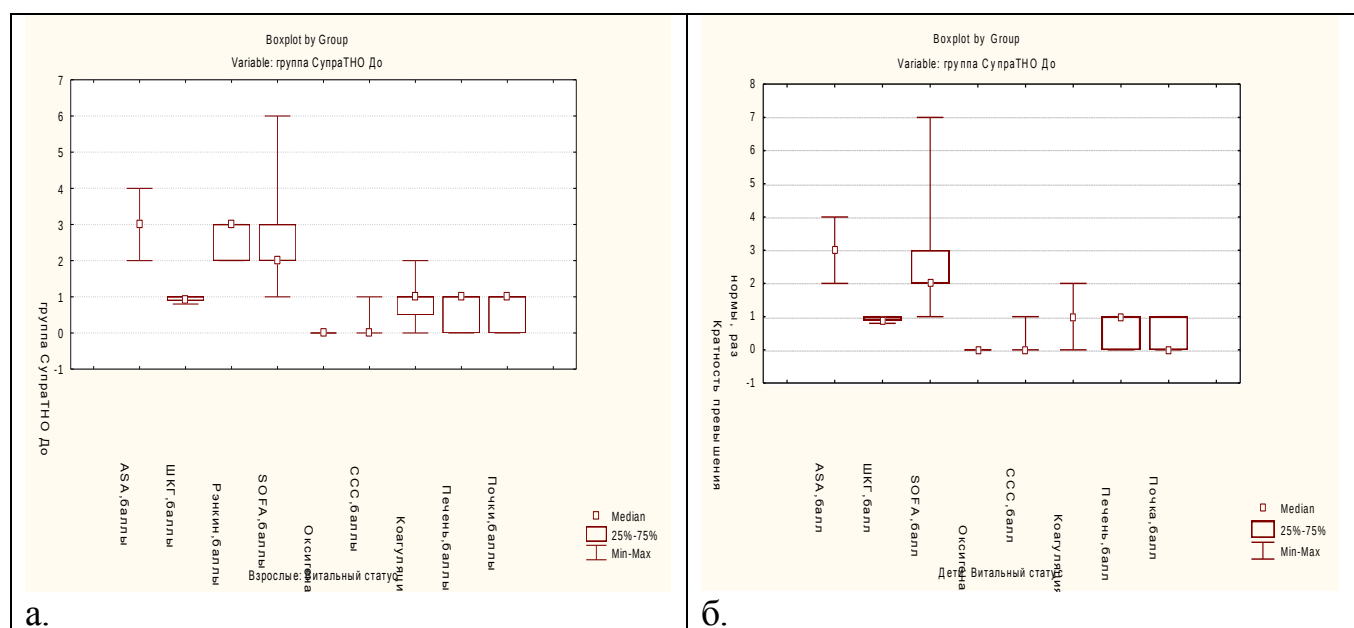


Рисунок 4.14. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

Так, по ASA (см. рис. 4.14, приложение Б, таблица Б19-Б20) средний балл составлял $3,05 \pm 0,5$, $Me=3,0$ у взрослых и $3,03 \pm 0,39$, $Me=3,0$ у детей. При оценке распределения по степени тяжести внутри групп было выявлено, что основная масса пациентов относилась к 3-му классу: $75,0 \pm 3,3\%$ у взрослых и $84,8 \pm 4,7\%$ у детей; 4 класс был выставлен у $14,9 \pm 2,78\%$ взрослых и $9,1 \pm 3,5\%$ детей.

Тем не менее, при оценке полиорганности поражения (см. рис. 4.14, приложение Б, таблица Б19-Б20, приложение В, таблица В17-В18) выявлено, что средние значения SOFA были: $12,75 \pm 1,25$, $Me=12,0$ у взрослых и $12,64 \pm 1,45$, $Me=12,0$ у детей. Основная масса пациентов имела оценку 9-10 баллов $49,4 \pm 3,9\%$ взрослых и $42,4 \pm 6,1\%$ детей; 11-12 баллов: $30,4 \pm 3,5\%$ взрослых и $28,8 \pm 5,6\%$ детей; 13-14 баллов SOFA было выявлено у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $4,5 \pm 2,6\%$ детей; тяжелые полиорганные нарушения

(16 баллов) только у $4,5 \pm 2,6\%$ взрослых и $4,5 \pm 2,6\%$ детей, также у $4,5 \pm 2,6\%$ детей была выявлена оценка 17 баллов SOFA.

Как и в предыдущих группах не было выявлено нарушения оксигенации (см. приложение В, таблица В27, В28). Нарушение в работе CCC (см. приложение В, таблица В19-В20) до 2 баллов выявлено у $14,9 \pm 2,7\%$ взрослых и $9,1 \pm 3,5\%$ детей. Нарушение коагуляции (см. приложение В, таблица В21-В22) было выявлено до 3 баллов SOFA у $10,1 \pm 2,3\%$ взрослых и $19,7 \pm 4,9\%$ детей; основу составили пациенты с 2 баллами – $64,9 \pm 3,7\%$ взрослые и $68,2 \pm 5,7\%$ детей. Таким образом, вероятность коагулопатического кровотечения выявлена у 20% детей и 10% взрослых, что могло потребовать заместительной терапии. Умеренные нарушения функции печени (см. приложение В, таблица В23-В24) (2 балла SOFA) выявлены у $55,4 \pm 3,8\%$ взрослых и $51,5 \pm 6,2\%$ детей, что может считаться патогномоничным. Особенностью данной группы можно считать выявление нарушения «функции почек» (см. приложение В, таблица В25-В26) до 2 баллов у $54,8 \pm 3,8\%$ взрослых и $31,8 \pm 5,7\%$ детей. Показатель ЦНС (см. приложение В, таблица В3-В4), характеризовал стабильность пациентов в данной группе, так 11-12 баллов ШКТГ имело $55,4 \pm 5,8\%$ взрослых и $54,5 \pm 6,1\%$ детей. И до 5% как взрослых, так и детей имели расстройства сознания на уровне сопора.

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

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

Жалобы в данной группе были специфические для степени тяжести и характера травмы (см. приложение Б, таблица Б15-Б18), и не имели диагностического значения. Так «головная боль» присутствовала у $81,1 \pm 2,6\%$ взрослых и $61,9 \pm 4,9\%$ детей; «тошнота» у $68,9 \pm 3,1\%$ взрослых и у $92,8 \pm 2,6\%$ детей; «анемия» (в данном случае острая кровопотеря) характерна для $45,5 \pm 3,3\%$ взрослых и $25,8 \pm 4,4\%$ детей.

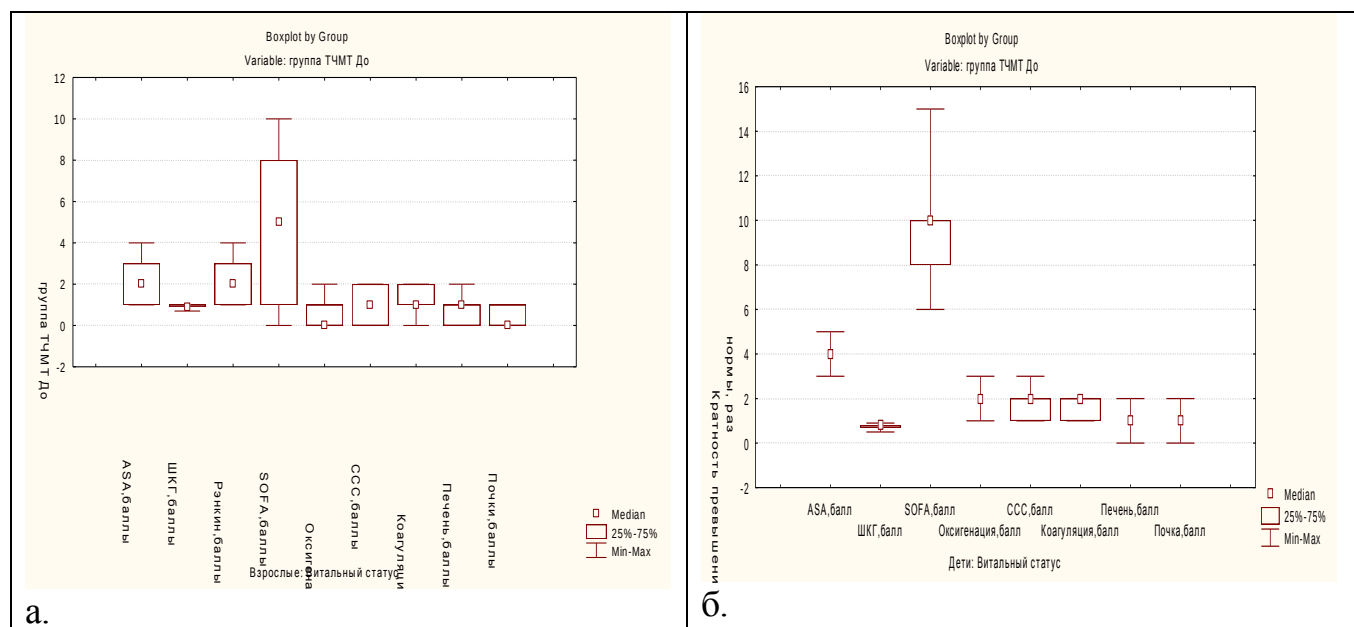


Рисунок 4.15. Оценка (баллы) (кратность превышения) основных показателей витального статуса у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети)

Учитывая наличие травмы и urgency ситуации, по шкале ASA (см. рис. 4.15, приложение Б, таблица Б19-Б20) это были самые тяжелые пациенты: средняя оценка класса ASA составляла $4,3 \pm 1,19$, $Me=4,0$ у взрослых и $3,93 \pm 0,53$, $Me=4,0$ у детей. При этом, $72,2 \pm 4,6\%$ детей и $22,2 \pm 2,8\%$ взрослых имели оценку 4 класса, и 5 класс $10,3 \pm 3,1\%$ детей и $37,8 \pm 3,3\%$ взрослых.

Поражение органов и систем имели особенности, характерные для острой травмы (см. рис. 4.15, приложение Б, таблица Б19-Б20, приложение В, таблица В17-В18). Так, средний балл SOFA составлял $12,64 \pm 3,26$, $Me=15,0$ (11,0-18,0) у взрослых и $13,45 \pm 2,37$, $Me=15,0$ (18,0-20,0) у детей. При оценке распределения степени тяжести пациентов внутри группы была выявлена неоднородность массива, и констатирована более выраженная тяжесть детского контингента пациентов. Так, 20 баллов SOFA было диагностировано у $4,5 \pm 1,4\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей; 19 баллов: $13,5 \pm 2,3\%$

взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей; 16 баллов: $10,8 \pm 2,1\%$ взрослых и $12,4 \pm 3,3\%$ детей; 15 баллов: $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $10,5 \pm 3,1\%$ детей; при этом до $21,6 \pm 2,8\%$ взрослых и $0,0\%$ детей имели оценку 7-8 баллов, а $10,8 \pm 2,1\%$ взрослых – вообще от 0 до 6 баллов. При отсутствии адекватной терапии (хирургического лечения) в течение 6-12 часов состояние пациентов прогрессивно ухудшалось с прогрессированием сердечно-сосудистой, дыхательной и неврологической недостаточности.

Особенностью группы было нарушение оксигенации (см. приложение В, таблица В27-В28) до 4 баллов у $15,5 \pm 3,7\%$ детей (ИБЛ), до 3 баллов у $67,0 \pm 4,8\%$ детей и $22,1 \pm 2,8\%$ взрослых, что диктовало необходимость искусственной и/или вспомогательной вентиляции легких. Исходные данные были получены при оценке работы ССС (см. приложение В, таблица В19-В20). До $10,3 \pm 3,1\%$ детей требовали интенсивной инотропной (адреналин более $0,1$ мкг/кг/мин; допамин более 15 мкг/кг/мин) и вolemической поддержки (коллоиды (20% альбумин)), Эр. масса, СЗП, кристаллоиды =1:1:1:1) (4 балла SOFA); 3 балла SOFA – инотропной поддержки (адреналин $0,1$ мкг/кг/мин; допамин 5-15 мкг/кг/мин): $56,7 \pm 5,0\%$ детей и $26,1 \pm 2,9\%$ взрослых; 2 балла – средней степени нарушения, были выявлены у $30,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей. «Обманивающей особенностью» были нормальные показатели ССС у $43,2 \pm 3,3\%$ взрослых. Как показала клиническая практика, отсутствие превентивной стратегии малообъемной реанимации (инфузионной, противошоковой, обезболивающей) приводило к резкому падению (до 4 баллов SOFA) этих показателей в течение 3- 6 часов. Показатель коагуляции (см. приложение В, таблица В21-В22) был резко сниженным до 3 баллов SOFA $29,7 \pm 3,1\%$ взрослых и $61,9 \pm 4,9\%$ детей; 2 балла: $39,5 \pm 3,3\%$ взрослых и $38,1 \pm 4,9\%$ детей.

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

Нарушение функции печени (см. приложение В, таблица В23-В24) не были характерной чертой данной группы. Повышение показателей до 3 баллов ($15,5 \pm 3,7\%$) и 2 баллов ($72,2 \pm 4,6\%$) было выявлено только у детей. У взрослых ухудшение показателей до 2 баллов выявлено у $47,3 \pm 3,4\%$ пациентов. Нарушение функции почек (см.

приложение В, таблица В25-В26) до 2 баллов SOFA выявлено у $84,5 \pm 3,7\%$ детей и $47,7 \pm 3,4\%$ взрослых, обращающим на себя внимание было ухудшение до 3 баллов SOFA у $10,3 \pm 3,1\%$ детей, что может вызвать необходимость в диализной терапии.

Тяжесть состояния пациентов данной группы также иллюстрировали средние значения по ШКГ (см. приложение В, таблица В3-В4): для взрослых $13,5 \pm 1,29$ балла, $Me=13,0$ (13,0-15,0), для детей $11,26 \pm 1,36$ балла, $Me=12,0$ (11,0-12,0). Однако истинная тяжесть пациентов лучше иллюстрировалась при оценке внутригруппового распределения. Так, до $10,3 \pm 3,1\%$ детей находилось в коме (менее 9 баллов ШКГ), $79,4 \pm 4,1\%$ детей и $22,1 \pm 2,8\%$ взрослых в сопоре (10-11 баллов по ШКГ) и только $10,3 \pm 3,1\%$ детей находилось в сознании (11-12 баллов) против $45,5 \pm 3,3\%$ взрослых; $32,4 \pm 3,1\%$ взрослых имели ясное сознание (13-14 баллов ШКГ).

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

4.3. Иммунная система

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

При оценке показателей общего количества Т-лимфоцитов (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б23, Б25, приложение В, таблица В29, В30) было выявлено, что средние значения процентного содержания CD3 (%) были на уровне $59,23 \pm 12,1$, $Me=64,0$ (52,0-67,0) у взрослых и $59,28 \pm 11,97$, $Me=64,0$ (52,0-67,0) у детей, и достоверно не отличались как между собой, так и от средних показателей нормы. При оценке распределения данных в группе по отклонению от нормы, было выявлено нормальные показатели у $89,7 \pm 3,4\%$ взрослых и $48,3 \pm 5,4\%$ детей; как нормальную реакцию на

стресс, можно оценить превышение на 1,1-1,5 норм у $47,1 \pm 5,4\%$ детей. При количественном анализе средние значения Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б24, Б26, приложение В, таблица В31, В32) в этой группе составили $0,98 \pm 0,4$, $Me=0,9$ (0,71-1,56) у взрослых и $0,94 \pm 0,36$, $Me=0,89$ (0,63-1,23) у детей. При оценке распределения, в абсолютном количестве у $98,8 \pm 1,2\%$ взрослых и $98,9 \pm 1,1\%$ детей имели значение нормы.

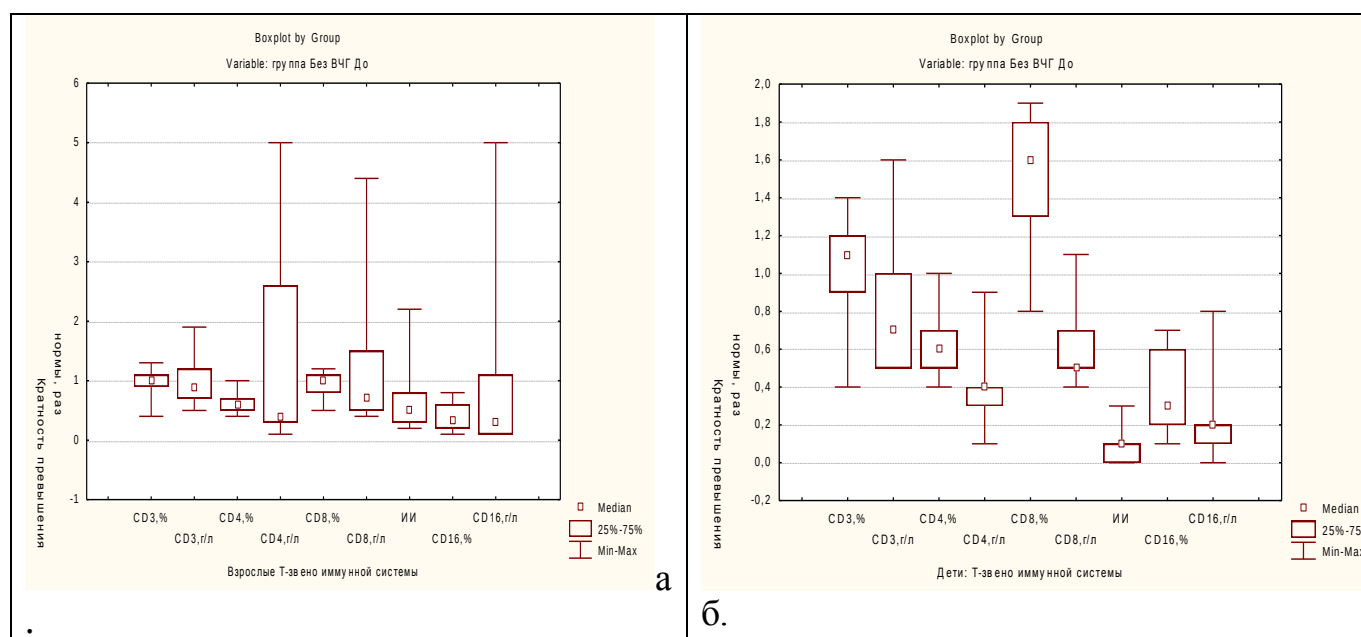


Рисунок 4.16. Кратность превышения основных показателей Т- звена иммунной системы у взрослых и детей в группе бВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Средние значения CD4 (Т-хелперы) (см. рис. 4.6, приложение Б, таблица Б27, Б29, приложение В, таблица В33, В34), в процентном соотношении составили: $26,65 \pm 6,05$, $Me=26,0$ (21,0-30,0) у взрослых и $26,46 \pm 5,89$, $Me=26,0$ (21,0-30,0) у детей, что достоверно отличалось от показателей нормы в сторону уменьшения, как у взрослых, так и у детей. Среди исследованной популяции, в пределах нормы распределение диагностировалось у $53,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $54,0 \pm 5,3\%$ детей. Интересной реакцией можно считать снижение на 0,6-0,8 норм этого показателя у $41,0 \pm 5,6\%$ взрослых и $46,0 \pm 5,3\%$ детей, возможно, характерной для острого стресса. Средние значения абсолютного содержания Т-хелперов (г/л) (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б28, Б30, приложение В, таблица В35, В36) достоверно не отличались между собой, и отличались в отношении нормы, и составили: $0,41 \pm 0,42$, $Me=0,37$ (0,25-2,2) для взрослых и $0,35 \pm 0,16$,

$Me=0,32$ (0,25-0,38) у детей. Учитывая индивидуальный характер оценки абсолютного количества, интересные данные были получены при рассмотрении спектра распределения изменения Т-хелперов в группах. Так, в пределах нормы показатели были у $34,6\pm 5,4\%$ взрослых и $39,1\pm 5,2\%$ детей. Для взрослых, оказалось характерным повышение до 2,0-7,5 норм у $15,4\pm 4,1\%$ пациентов; от 2,0 до 3,0 норм – у $10,3\pm 3,4\%$, тогда как у детей, отмечалась тенденция к снижению данного показателя до 0,1-0,4 нормы у $13,8\pm 3,7\%$, у взрослых такая динамика выявлена у $15,4\pm 4,1\%$; снижение до 0,5-0,8 норм выявлено у $24,4\pm 4,9\%$ взрослых и $47,1\pm 5,4\%$ детей.

Средние показатели CD8 (Т-супрессоров) (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б31, Б33, приложение В, таблица В37, В38) в процентном соотношении составили: $31,0\pm 7,51$, $Me=33,0$ (27,0-37,0) у взрослых и $30,99\pm 7,51$, $Me=33,0$ (27,0-37,0) у детей (достоверно увеличены по сравнению с нормой). При этом, нормальные показатели выявлены у $79,5\pm 4,6\%$ взрослых и только $23,3\pm 4,7\%$ детей; тогда как, основная масса детей имела повышение до 1,2-1,4 норм ($49,9\pm 5,4\%$) и до 1,5-1,7 норм ($25,3\pm 4,7\%$). У взрослых же отмечено обратное распределение в виде снижения данного показателя до 0,1-0,5 норм у $15,4\pm 4,1\%$ и до 0,6-0,8 нормы у $5,1\pm 2,5\%$ пациентов. Средние значения абсолютного содержания Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б32, Б34, приложение В, таблица В39, В40), составляли: $0,39\pm 0,27$, $Me=0,39$ (0,29-0,61) взрослые и $0,36\pm 0,12$, $Me=0,32$ (0,27-0,44) дети, и достоверно отличались в сторону уменьшения по сравнению с показателями нормы. Хотя, при оценке распределения показателей внутри группы, было выявлено, что в пределах нормы абсолютное количество Т-супрессоров было у $79,5\pm 4,6\%$ взрослых и $90,8\pm 3,1\%$ детей; снижение до 0,6-0,7 норм было диагностировано у $10,3\pm 3,4\%$ взрослых и $9,2\pm 3,1\%$ детей, а превышение показателя до 2,0-3,0 норм у $10,3\pm 3,4\%$ взрослых.

Средние значения иммуннорегуляторного индекса (Тх/Тс) (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б35, Б36, приложение В, таблица В41, В42), составляли: $1,1\pm 0,74$, $Me=0,85$ (0,55-1,25) у взрослых и $0,98\pm 0,71$, $Me=0,85$ (0,55-1,07) у детей и отличались от показателей нормы в сторону уменьшения (преобладание иммуносупрессии). Распределение внутри групп отражало физиологические варианты и в пределах нормы было у $51,3\pm 5,7\%$ взрослых и у $46,0\pm 5,3\%$ детей; у детей диагностировано снижение (до 0,2-

0,4 норм) этого показателя у $44,8 \pm 5,3\%$ по сравнению с $15,4 \pm 4,1\%$ у взрослых; $28,2 \pm 5,1\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей имели снижение данного коэффициента до 0,5-0,6 норм; и $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей, повышение до 1,4-1,6 норм.

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

Важный показатель клеточного (противоопухолевого) иммунитета – CD16 (NK) (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б37, Б39, приложение В, таблица В43, В44), который, по большому счету, относится к системе врожденного иммунитета, средние значения процентного содержания CD16 составляли: $5,17 \pm 2,73$, $Me=4,5$ (3,0-8,0) у взрослых и $5,07 \pm 2,74$, $Me=4,0$ (3,0-8,0) у детей, и достоверно отличались в сторону уменьшения, как у взрослых, так и у детей. Распределение в пределах нормы диагностировано у $60,3 \pm 5,5\%$ взрослых и $58,6 \pm 5,3\%$ детей, снижение до 0,3-0,6 норм выявлено у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $35,6 \pm 5,1\%$ детей; до 0,2 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $5,7 \pm 2,5\%$ детей. Средние значения абсолютного количества NK (г/л) (см. рис. 4.16, приложение Б, таблица Б38, Б40, приложение В, таблица В45, В46) также показало снижение данного показателя относительно значений нормы, и составили: $0,2 \pm 0,08$, $Me=0,09$ (0,04-0,7) у взрослых и $0,1 \pm 0,1$, $Me=0,09$ (0,04-0,11) у детей. Оценка распределения внутри групп показала индивидуальные колебания данного показателя. Так, снижение до 0,5 норм, выявлено у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $37,9 \pm 5,2\%$ детей, при этом повышение данного показателя до 1,1-1,5 норм у $44,9 \pm 5,6\%$ взрослых и $62,1 \pm 5,2\%$ детей, повышение до 2,0-3,5 норм у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и до 3,6 – 6,5 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых, без наличия таких данных у детей.

Таким образом, можно констатировать, что стрессовая ситуация может вызывать разнонаправленные реакции в зависимости от возраста. Так у детей можно констатировать тенденцию к ограничению противоопухолевого ответа, по сравнению со взрослыми. Нормальной реакцией можно считать тенденцию к увеличению процентного содержания Т-лимфоцитов, без увеличения абсолютного количества; сни-

жение процентного содержания Т-хелперов, с тенденцией к повышению абсолютного количества у взрослых и снижения у детей; повышение процентного содержания Т-супрессоров у детей и снижение у взрослых, со снижением абсолютного содержания (больше у детей); что характеризуется снижением иммунорегуляторного индекса в сторону иммуносупрессии, более выражено у детей. Такую реакцию можно оценивать как стресс-лимитирующую.

Группа ГГС. Средние значения общего содержания Т-лимфоцитов CD3 (%) составляли (рис. 4.17, приложение Б, таблица Б23, Б 25, приложение В, таблица В29, В30): у взрослых $61,05 \pm 7,56$, $Me=59,0$ (55,0-68,0) и у детей – $61,15 \pm 7,69$, $Me=59,0$ (55,0-68,0) и отличались в сторону повышения от нормы в группе детей.

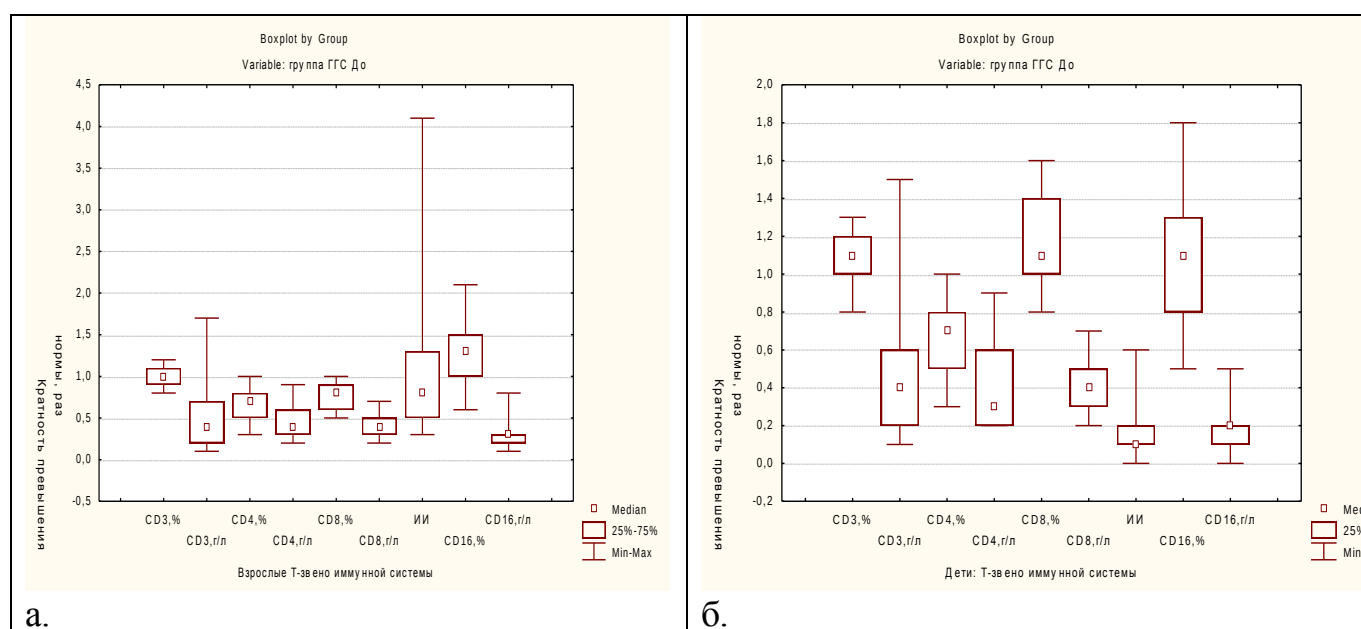


Рисунок 4.17. Кратность превышения основных показателей Т-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети)

При этом, превышение данного показателя до 1,5 норм выявлено $41,0 \pm 3,9\%$ детей и только у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых. Нормальное процентное содержание CD3 имели $98,2 \pm 1,1\%$ взрослых и $59,0 \pm 3,9\%$ дети. Это можно расценить, как нормальную реакцию Т-системы у взрослых и детей, имеющих разную направленность. В абсолютных значениях средние показатели Т-общих лейкоцитов (г/л) (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б27,Б29, приложение В, таблица В31, В32) составили: $0,61 \pm 0,47$, $Me=0,44$ (0,22-0,7) у взрослых и $0,6 \pm 0,46$, $Me=0,44$ (0,2-0,71), что достоверно отлича-

лось от показателей нормы в сторону уменьшения. Оценка распределения изменений в группах показала, что снижение до 0,3 норм диагностировано у $5,5 \pm 3,1\%$ взрослых и $41,0 \pm 3,9\%$ детей; снижение до 0,4-0,6 норму $34,5 \pm 6,4\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей; норма была выявлена у $60,0 \pm 6,6\%$ взрослых и $48,7 \pm 4,0\%$ детей.

Средние значения количества Т-хелперов (CD4, %) (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б28, Б30, приложение В, таблица В33, В34) составили: взрослые $26,82 \pm 6,19$, $Me=27,0$ (22,0-37,0) и дети – $26,79 \pm 6,07$, $Me=27,0$ (22,0-32,0) и отличались в сторону уменьшения от показателей нормы, у $65,5 \pm 6,5\%$ взрослых и $64,1 \pm 3,8\%$ детей имели показатели в пределах нормы; снижение показателей не отличалась от возраста пациентов – $23,6 \pm 5,7\%$ взрослых и $25,6 \pm 3,5\%$ детей имели снижение до 0,6-0,8 норм; $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей – до 0,1-0,5 норм. То есть, тенденция к снижению эффекторного ответа Т-системы, которое имело сходное течение, как у взрослых, так и у детей (вариант типового течения процесса). Средние значение абсолютного содержания Т-хелперов (г/л) (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б28, Б30, приложение В, таблица В35, В36) составляли $0,36 \pm 0,19$, $Me=0,30$ (0,22-0,52) у взрослых и $0,36 \pm 0,18$, $Me=0,30$ (0,22-0,5) у детей, и достоверно отличались от показателей нормы. По абсолютному содержанию Т-хелперов (г/л) норма выявлена только у $47,3 \pm 6,7\%$ взрослых и $46,2 \pm 4,0\%$ детей; $40,0 \pm 4,2\%$ взрослых и $46,2 \pm 4,0\%$ детей имели снижение до 0,6 норм, а $12,7 \pm 5,0$ взрослых и $12,7 \pm 2,7\%$ детей – значительное снижение до 0,1-0,4 норм.

Средние значения CD8 (Т супрессоры, %) (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б31, Б33, приложение В, таблица В37, В38) составляли: взрослые $27,71 \pm 5,06$, $Me=26,0$ (20,0-29,0) и дети $24,59 \pm 5,0$, $Me=24,0$ (10,0-29,0) и, достоверно отличались как от нормы, так и от группы БВЧГ в сторону уменьшения. При оценке распределения показателей было выявлено, что у $50,9 \pm 6,7\%$ взрослых и $69,2 \pm 3,7\%$ детей показатель был в пределах нормы; особенностью можно считать снижение процентного содержания Т-супрессоров у взрослых – до 0,1-0,5 норм у $20,0 \pm 5,4\%$, и до 0,6-0,8 норм у $29,1 \pm 6,1\%$ взрослых; с увеличением этого показателя у детей до 1,2-1,4 норм у $30,8 \pm 3,7\%$, то есть, у взрослых отмечалось компенсаторное снижение Т-супрессоров, вслед за Т-хелперами, тогда как у детей, повышение данного показателя демонстри-

ровало особенность реакции в направлении иммуносупрессии – стресс-лимитирующему ответу. По абсолютному содержанию Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б32, Б34, приложение В, таблица В39, В40) средний показатель составлял: у взрослых $0,25 \pm 0,09$, $Me = 0,24$ (0,2-0,31) и у детей $0,25 \pm 0,08$, $Me = 0,24$ (0,2-0,3), что также достоверно ниже показателей нормы и группы БВЧГ. При оценке распределения выявлена тенденция к снижению, как у взрослых, так и у детей, так норма выявлена у $56,4 \pm 6,7\%$ взрослых и $56,4 \pm 4,0\%$ детей; снижение до 0,4-0,5 норм у $21,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей; до 0,6-0,7 норм у $21,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $23,1 \pm 3,4\%$ детей.

Средние значения иммунорегуляторного индекса (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б35, Б36, приложение В, таблица В41, В42) (Тх/Тс, ИИ) составили: $1,9 \pm 1,76$, $Me = 1,33$ (0,73-2,0) у взрослых и $1,87 \pm 1,21$, $Me = 1,33$ (0,74-2,0). Выявленные тенденции позволяли констатировать, что иммунорегуляторный индекс (ИИ) имел тенденцию к повышению у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей (до 3 норм); в пределах нормы ИИ был у $78,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $50,6 \pm 4,0\%$ детей; но, у $28,2 \pm 3,6\%$ детей отмечалось снижение ИИ до 0,5-0,6 норм, а у $5,1 \pm 1,8\%$ до 0,2-0,4 норм. Что характеризовало нормальную реакцию у взрослых (с чертами активации – гиперстресса) и снижение у детей (иммунодепрессия – стресс-лимитация).

Средние значения процентного содержания CD16 (NK, %) (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б37, Б39, приложение В, таблица В43, В44) составляли $15,6 \pm 4,93$, $Me = 16,0$ (12,0-19,0) у взрослых и $15,49 \pm 4,81$, $Me = 16,0$ (12,0-19,0) и были в пределах нормы у $96,4 \pm 2,5\%$ взрослых и $97,4 \pm 1,0\%$ детей; при этом у $3,6 \pm 2,5\%$ взрослых и $2,6 \pm 1,4\%$ детей отмечено превышение CD16 до 1,5 норм. Средние значения NK (г/л) (см. рис. 4.17, приложение Б, таблица Б38, Б40, приложение В, таблица В45, В46) составляли: взрослые $0,037 \pm 0,019$, $Me = 0,08$ (0,05-0,1) и дети $0,05 \pm 0,022$, $Me = 0,08$ (0,04-0,11). В абсолютном содержании NK (г/л) у $70,9 \pm 6,1\%$ взрослых была выявлена норма. У детей же, в $70,5 \pm 3,7\%$ случаев было выявлено превышение данного показателя до 1,1-1,5 норм; снижение до 0,5 норм отмечено у $29,1 \pm 6,1\%$ взрослых и $31,4 \pm 3,74\%$ детей.

Таким образом, для пациентов с гидроцефалией характерным является стимуляция

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

Группа СубТНО. Средние значения CD3 (Т-общих лимфоцитов) (рис. 4.18, приложение Б, таблица Б23, Б25, приложение В, таблица В29, В30) в процентном соотношении составлял: взрослые $61,37 \pm 6,58$, $Me=61,0$ (55,0-68,0) и дети $61,37 \pm 6,65$, $Me=59,0$ (55,0-68,0), и достоверно не отличались от показателей нормы. Показатель Т-общих лимфоцитов в пределах нормы находился у $99,3 \pm 0,7\%$ взрослых и $59,3 \pm 6,4\%$ детей; особенностью данной группы следует считать повышение до 1,5 норм процентного содержания Т лимфоцитов у $40,7 \pm 6,4\%$ у детей.

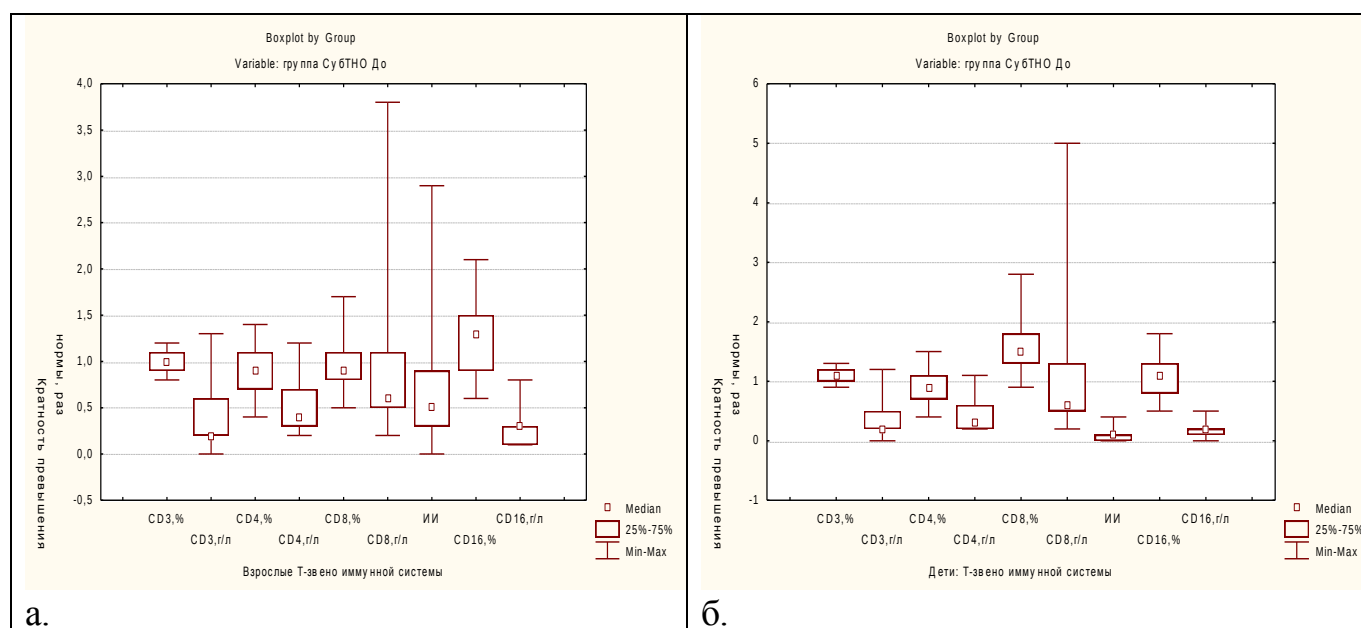


Рисунок 4.18. Кратность превышения основных показателей Т- звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

Средние значения абсолютного содержания (г/л) (см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б24, Б26, приложение В, таблица В31, В32) Т-общих лимфоцитов составляли: взрослые $0,42 \pm 0,30$, $Me=0,25$ (0,22-0,62) и дети $0,41 \pm 0,3$, $Me=0,25$ (0,22-0,62), что достоверно отличается в сторону снижения от показателей нормы и показателей группы БВЧГ. При оценке распределения показателей внутри групп, также отмечено

снижение Т-общих лимфоцитов до 0,0-0,3 нормы у $50,8 \pm 6,5\%$ детей и $9,6 \pm 2,5\%$ взрослых; снижение до 0,4-0,6 норм у $40,7 \pm 4,2\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей; при этом норма выявлена лишь у $49,6 \pm 4,3\%$ взрослых и $33,9 \pm 6,2\%$ детей.

То есть, снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов можно считать характерной тенденцией для пациентов с субтенториальными новообразованиями ЦНС. Средние величины процентного содержания CD4 (Т-хелперы) (см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б27, Б29, приложение В, таблица В33, В34), было: у взрослых $37,89 \pm 10,6$, $Me=38,0$ (28,0-44,0); у детей $38,08 \pm 10,68$, $Me=38,0$ (28,0-44,0), и достоверно не отличалось от показателей нормы, с увеличением, по сравнению с группой БВЧГ и остальными исследуемыми подгруппами, было достоверно повышено. При оценке распределения выявлено, что значения CD4 в процентном соотношении находились в пределах нормы у $84,4 \pm 3,1$ взрослых и $74,6 \pm 5,7\%$ детей; при этом, у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей имелось превышение данного показателя до 1,5 норм, снижение до 0,6-0,8 норм у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей, снижение до 0,1-0,5 норм у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $5,4 \pm 1,7\%$ детей. Оценка абсолютного содержания Т хелперов (г/л) (см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б28, Б30, приложение В, таблица В35, В36) демонстрировала тенденцию к снижению общего количества, средние значения составляли: взрослые $0,39 \pm 0,23$, $Me=0,3$ (0,22-0,58) и дети $0,39 \pm 0,2$, $Me=0,3$ (0,2-0,6). Распределение в пределах нормы содержания Т-хелперов выявлено у $45,9 \pm 4,3\%$ взрослых и $40,7 \pm 6,4\%$ детей; снижение до 0,5-0,8 норм отмечалось у $40,0 \pm 4,2\%$ взрослых и $45,8 \pm 6,5\%$ детей; снижение до 0,1-0,4 норм у $14,1 \pm 3,0\%$ взрослых и $13,6 \pm 4,5\%$ детей.

Средние значения процентного содержания CD8 (Т-супрессоры) (см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б31, Б33, приложение В, таблица В37, В38) составляли: взрослые $32,36 \pm 10,08$, $Me=29,0$ (26,0-37,0) и дети $32,9 \pm 9,88$, $Me=32,0$ (28,0-38,0) и были снижены относительно нормальных показателей у взрослых, и достоверно повышены, относительно показателей нормы у детей. Распределение показателей внутри группы выявило, что показатель процентного содержания CD8 находился в пределах нормы у $63,7 \pm 4,1\%$ взрослых и $28,8 \pm 5,9\%$ детей; снижение до 0,1-0,5 норм имели $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых; снижение до 0,6-0,8 норм – $10,4 \pm 2,6\%$ взрослых. Тогда как

15,3±4,7% детей имели превышение до 2,4 норм; 15,3±4,7% детей и 5,2±1,9% взрослых превышение до 1,5-1,7 норм; 40,7±6,4% детей и 10,4±2,4% взрослых имели превышение на 1,2-1,4 норм. Средний показатель абсолютного количества Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б32, Б34, приложение В, таблица В39, В40) составлял: у взрослых 0,65±0,052, Me=0,36 (0,31-0,65) и у детей 0,63±0,05, Me=0,36 (0,31-0,75), и достоверно не отличался от показателей нормы, но достоверно превышал относительно группы бВЧГ и остальных подгрупп сравнения, как у взрослых, так и у детей. Оценка распределения показала, что в пределах нормы находилось 84,4±3,1% взрослых и 84,7±4,7% детей; снижение до 0,1-0,5 норм выявлено у 10% взрослых и 10% детей; и до 5% как взрослых, так и детей имели абсолютное повышение содержания CD8 до 2,0-3,0 норм.

Средние значения иммунорегуляторного индекса (ИИ, Тх/Тс) (см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б35, Б36, приложение В, таблица В41, В42) в данной группе были: у взрослых 1,13±1,09, Me=0,76 (0,5-1,4) и у детей 1,12±1,09, Me=0,76 (0,5-1,4). Соответственно, ИИ в пределах нормы находился у 55,6±4,3% взрослых и 35,6±6,2% детей; до 0,01-0,1 норм ИИ был снижен у 5,2±1,9% взрослых и у 15,3±4,7% детей; до 0,2-0,4 норм у 15,3±3,3% взрослых и у 18,5±3,3% детей; и до 0,5-0,6 норм – у 10,4±2,6% взрослых и у 20,3±5,3% детей; повышение до 1,2-1,3 норм выявлено у 5,2±1,9% взрослых и у 5,1±2,9% детей.

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

У пациентов группы СубТНО не было выявлено нарушения процентного содержания CD16 (NK) (см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б37, Б39, приложение В, таблица В43, В44). Средние значения составляли 15,44±5,07, Me=16,0 (11,1-10,0) у взрослых и 15,58±4,91, Me=16,0 (12,0-19,0) у детей, в пределах нормы этот показатель выявлен у 95,6±1,8% взрослых и 96,6±2,4% детей. Абсолютное значение содержания NK (г/л)

(см. рис. 4.18, приложение Б, таблица Б38, Б40, приложение В, таблица В45, В46) демонстрировало снижение данного показателя до 0,01-0,5 норму $69,5 \pm 6,0\%$ детей и $30,4 \pm 4,0\%$ взрослых; у $69,9 \pm 4,0\%$ взрослых и $30,5 \pm 6,0\%$ детей было выявлено повышение до 1,1-1,5 норм. Таким образом, можно констатировать, что у 70% детей и 30% взрослых выявлено снижение (истощение) противоопухолевой защиты.

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

Группа СупратНО. Средний показатель CD3 (%) (рис. 4.19, приложение Б, таблица Б23, Б25, приложение В, таблица В29, В30) составлял: взрослые $60,25 \pm 11,8$, Me=64,0 (56,0-67,6); дети $60,05 \pm 12,04$, Me=64,0 (56,0-66,0) и достоверно не отличался от возрастных показателей и между собой.

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

Средние значения абсолютного содержания Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б24, Б26, приложение В, таблица В31, В32) составили: $0,94 \pm 0,38$, Me=0,84 (0,62-1,25) у взрослых и $0,93 \pm 0,36$, Me=0,84 (0,62-1,22) у детей, что не отличалось от показателей возрастной нормы и показателей группы БВЧГ, но достоверно отличалось в сторону повышения от показателей групп ГГС и СубТНО. Не было выявлено особенностей во внутригрупповом распределении абсолютного содержания Т общих лимфоцитов (г/л), как у взрослых, так и у детей показатели находились в пределах нормы у $99,4 \pm 0,6\%$ взрослых и $93,9 \pm 2,9\%$ детей.

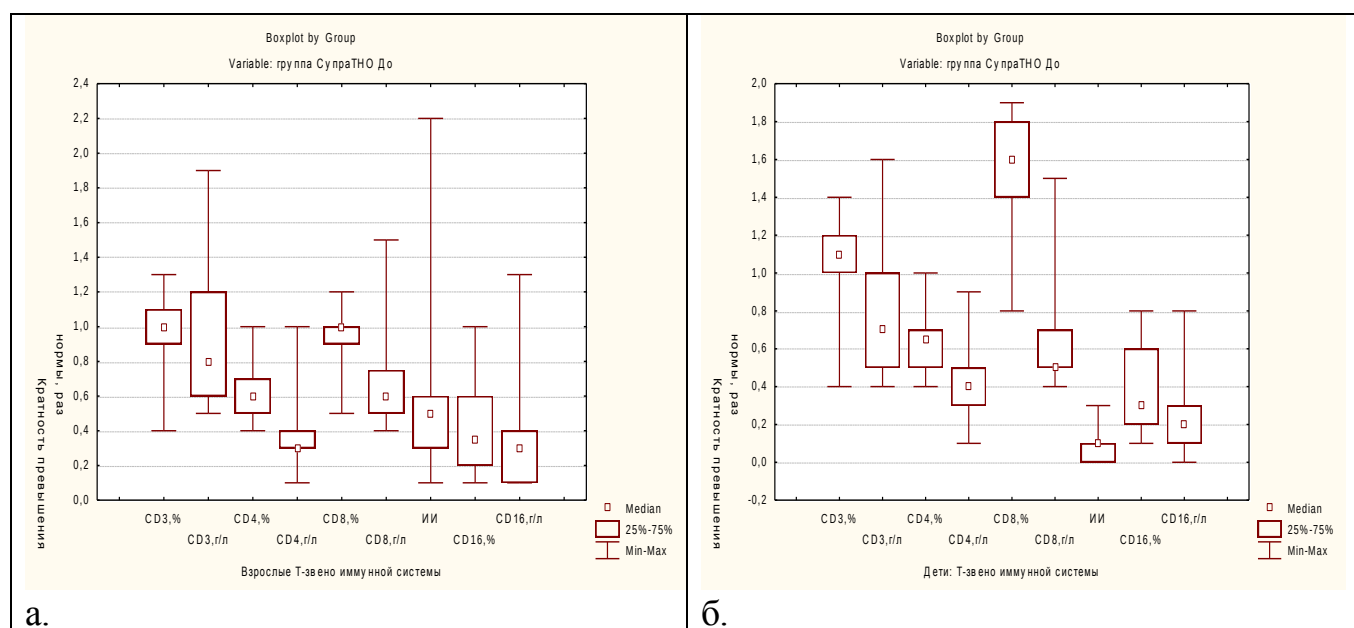


Рисунок 4.19. Кратность превышения основных показателей Т-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

У пациентов группы СупраТНО, было выявлено снижение процентного соотношения Т-хелперов (CD4) (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б27,Б29, приложение В, таблица В33, В34), по сравнению с возрастной нормой и группой СубТНО. Средние значения составили: $26,79 \pm 5,75$, $Me=26,0$ (22,0-30,0) у взрослых и $27,14 \pm 6,03$, $Me=26,5$ (22,0-30,0) у детей. В пределах нормы показатели Т-хелперов (CD4), были выявлены у $58,3 \pm 3,8\%$ взрослых и $54,5 \pm 6,1\%$ детей. Снижение до 0,6-0,8 норм у $36,3 \pm 3,7\%$ взрослых и $45,5 \pm 6,1\%$ детей, до 0,1-0,5 норм у $5,4 \pm 1,7\%$ взрослых и $1,5 \pm 1,4\%$ детей. Средние абсолютные значения Т-хелперов (г/л) (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б28,Б30, приложение В, таблица В35, В36), составляли: взрослые $0,34 \pm 0,16$, $Me=0,29$ (0,25-0,38) и дети $0,36 \pm 0,17$, $Me=0,33$ (0,27-0,43), что было достоверно ниже относительно показателей возрастной нормы и группы БВЧГ. Так, при оценке внутригруппового распределения, норма была выявлена у $49,4 \pm 3,9\%$ взрослых и $45,5 \pm 6\%$ детей. Снижение до 0,5-0,8 от нормы у $35,1 \pm 3,7\%$ взрослых и $40,9 \pm 6,1\%$ детей, выраженное снижение до 0,1-0,4 норм у $15,5 \pm 2,8\%$ взрослых и $13,6 \pm 4,2\%$ детей.

Средние значения Т-супрессоров – CD8 (%) (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б31, Б33, приложение В, таблица В37, В38) составляли: взрослые $32,2 \pm 6,12$, $Me=33,0$

(29,0-35,0) и дети $32,59 \pm 6,01$, $Me=33,0$ (29,0-37,4), при этом, у детей данный показатель достоверно отличался от возрастной нормы в сторону повышения.

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

Тенденция к повышению процентного соотношения Т-супрессоров у детей, является важной особенностью реакции Т-звена на патологический процесс, и характеризует тенденцию к иммуносупрессии у детского контингента пациентов. Возможно, данная реакция является нормальной защитной и вопрос о необходимости иммуностимуляции требует изучения.

Средние значения абсолютного количества Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б32, Б34, приложение В, таблица В39, В40), составили: у взрослых $0,39 \pm 0,16$, $Me=0,33$ (0,29-0,45), и у детей $0,39 \pm 0,17$, $Me=0,32$ (0,29-0,44), что достоверно отличалось в сторону уменьшения от показателей возрастной нормы и группы субТНО, не отличалось от показателей группы бВЧГ, достоверно превышало показатели в группе ГГС. Хотя оценка распределения внутри групп показала, что у $99,4 \pm 0,6\%$ взрослых и $93,9 \pm 2,9\%$ детей, данный показатель достоверно не отличался от возрастных колебаний.

Средние значения иммунорегуляторного индекса (ИИ, T_x/T_c) (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б35, Б36, приложение В, таблица В41, В42) составили: $0,89 \pm 0,73$, $Me=0,75$ (0,45-1,03) у взрослых и $0,95 \pm 0,81$, $Me=0,75$ (0,45-1,03) у детей и демонстрировали тенденцию к иммуносупрессии, что может быть характерным для всех новообразований. При этом, в пределах нормы показатели выявлены у $45,8 \pm 3,8\%$ взрослых и $42,4 \pm 6,1\%$ детей, снижение до 0,5-0,6 норм отмечалась у $29,8 \pm 3,5\%$ взрослых и у $4,5 \pm 2,6\%$ детей; снижение до 0,2-0,4 норм – у $14,9 \pm 2,7\%$ взрослых и $40,9 \pm 6,1\%$ детей; снижение до 0,01-0,1 норм – у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей. Невзирая на общую тенденцию, у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей была выявлена иммуностимуляция, характеризовавшаяся повышением ИИ до 1,4-1,6 норм.

Средние значения CD16 (NK) в процентном содержании (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б37, Б39, приложение В, таблица В43, В44) составляли: взрослые $5,23 \pm 2,92$, $Me=4,5$ (0,3-0,8) и дети $5,48 \pm 2,94$, $Me=5,0$ (3,0-8,0). В отличие от группы «субтенториальных новообразований» и «гидроцефалия», в группе супратенториальных выявлено достоверное снижение процентного содержания CD16 (NK), как относительно возрастной нормы, так и относительно перечисленных групп. Нормальные показатели выявлены у $59,5 \pm 3,8\%$ взрослых и $63,6 \pm 5,9\%$ детей, снижение до 0,3-0,6 норм выявлено у $35,1 \pm 3,7\%$ взрослых и $31,8 \pm 5,7\%$ детей; снижение до 0-0,02 норм – у $5,4 \pm 1,7\%$ взрослых и $4,5 \pm 2,6\%$ детей.

По абсолютному содержанию NK (г/л) (см. рис. 4.19, приложение Б, таблица Б38, Б40, приложение В, таблица В45, В46), средние значения были: взрослые $0,12 \pm 0,1$, $Me=0,09$ (0,04-0,13) и дети $0,13 \pm 0,11$, $Me=0,11$ (0,05-0,17), что достоверно отличалось в сторону увеличения от группы возрастной нормы. У $63,7 \pm 3,7\%$ взрослых этот показатель был в пределах нормы; тенденцию к снижению до 0,01-0,5 у нормы у $36,3 \pm 3,7\%$ взрослых и $28,8 \pm 5,6\%$ детей. Особенностью данной группы следует считать выявленное повышение содержания натуральных киллеров (г\л) до 1,5 норм у $71,2 \pm 5,6\%$ детей.

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

Группа ТЧМТ. Пациенты с черепно-мозговой травмой, как особая группа, характеризующая острую стрессовую реакцию, имела свои особенности в реакции Т-системы. Средний показатель CD3 (Т-общие, %) (рис. 4.20, приложение Б, таблица Б23, Б25, приложение В, таблица В29, В30) достоверно не отличался от группы сравнения и

составлял: взрослые $59,88 \pm 11,97$, $Me=64,0$ (52,0-67,0) и дети $60,39 \pm 11,81$, $Me=64,0$ (55,0-67,0). При оценке внутригруппового распределения изменения количества процентного содержания CD3 (Т-общие, %) выявлено, что у $89,2 \pm 2,1\%$ взрослых и $58,8 \pm 5,0\%$ детей диагностированы показатели нормы; снижение до 0,1-0,5 норм выявлено у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых и у $5,2 \pm 2,2\%$ детей; повышение до 1,1-1,5 норм диагностировано у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых и у $36,1 \pm 4,9\%$ детей, что повторяло тенденцию в предыдущих группах исследования.

Средние значения абсолютного количества Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б24, Б26, приложение В, таблица В31, В32) составляло: $1,08 \pm 0,52$, $Me=0,98$ (0,65-1,28) у взрослых и $1,07 \pm 0,52$, $Me=0,98$ (0,65-1,28) детей и было в пределах возрастной нормы у $94,6 \pm 1,5\%$ взрослых и $94,8 \pm 2,2\%$ детей.

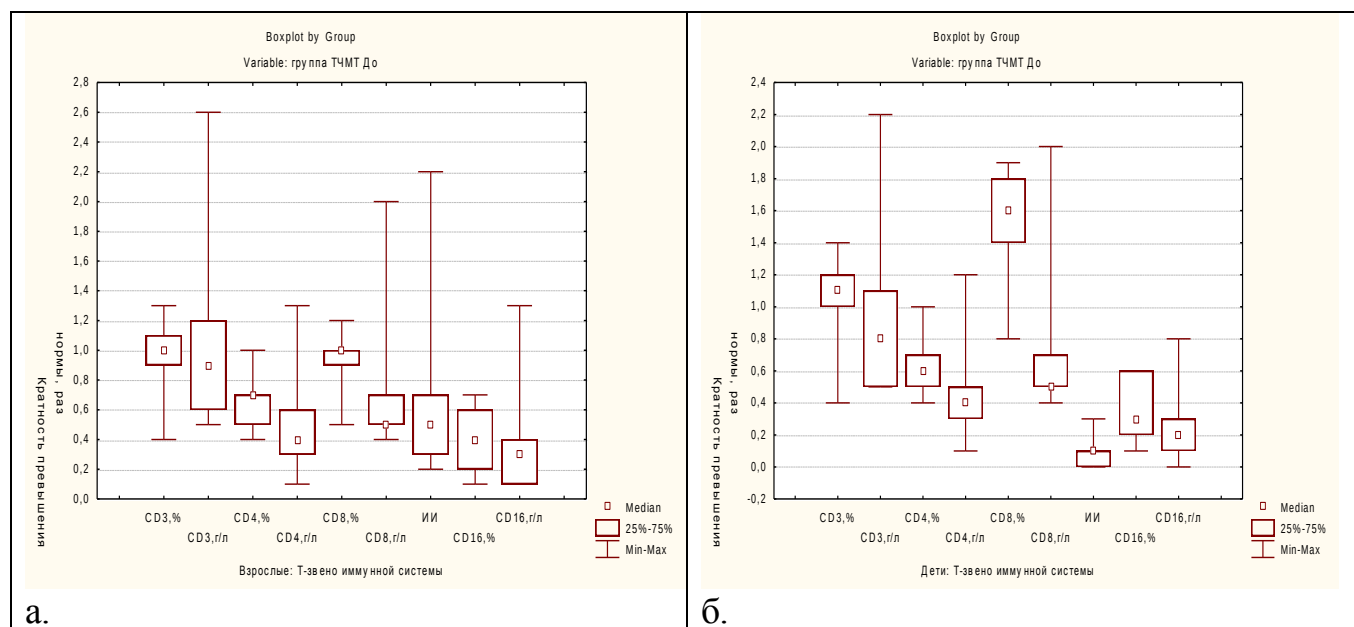


Рисунок 4.20. Кратность превышения основных показателей Т-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети)

В процентном содержании CD4 (Т-хелперы) (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б27, Б29, приложение В, таблица В33, В34), снижение на 0,6-0,8 нормы имели $40,1 \pm 3,3\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей. В пределах нормы показатели находились у $55,9 \pm 3,3\%$ взрослых и $53,6 \pm 5,1\%$ детей. Средние значения составляли: у взрослых $26,88 \pm 6,03$, $Me=27,0$ (21,0-30,0) и у детей $26,55 \pm 6,03$, $Me=26,6$ (21,0-30,0). В абсолютном количестве Т-хелперы (г/л) имели тенденцию к снижению, как у взрослых,

так и у детей. Средние значения Т-хелперов (г/л) (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б28, Б30, приложение В, таблица В35, В36), составляли взрослые $0,39 \pm 0,24$, $Me=0,32$ (0,27-0,48) и дети $0,39 \pm 0,24$, $Me=0,32$ (0,25-0,51). Снижение до 0,1-0,4 нормы отмечалось у $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей, снижение до 0,5-0,8 нормы у $28,8 \pm 3,7\%$ взрослых и $43,3 \pm 5,0\%$ детей. При этом нормальные показатели выявлены у $55,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $41,2 \pm 5,0\%$ детей.

Средние значения CD8 (Т-супрессоры, %) (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б31, Б33, приложение В, таблица В37, В38) в процентном соотношении составляли: $31,81 \pm 6,54$, $Me=33,0$ (30,0-35,0) у взрослых и $31,64 \pm 6,89$, $Me=33,0$ (29,0-37,0) у детей. У $86,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $20,6 \pm 4,1\%$ детей выявлены показатели в пределах вариации возрастной нормы, снижение до 0,1-0,5 норм выявлено у $9,5 \pm 2,0\%$ взрослых, снижение до 0,6-0,8 норм у $4,1 \pm 1,3\%$ взрослых. У значительной части детей выявили тенденцию к росту процентного содержания CD8 – увеличение на 1,2-1,4 норм отмечалось у $53,6 \pm 5,1\%$ детей; на 1,5-1,7 нормы у $25,8 \pm 4,4\%$ детей, что являлось характерным для всех групп исследования, кроме группы ГГС. Абсолютное содержание Т-супрессоров (г/л) (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б32, Б34, приложение В, таблица В39, В40) составляло: взрослые $0,40 \pm 0,22$, $Me=0,32$ (0,27-0,44) и дети $0,40 \pm 0,21$, $Me=0,2$ (0,3-0,45), и было в пределах нормы у $89,2 \pm 2,1\%$ взрослых у $89,7 \pm 3,1\%$ детей. Иммунорегуляторный индекс характеризовал тенденцию к иммуносупрессии, как у взрослых, так и у детей. Средние значения ИИ (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б35, Б36, приложение В, таблица В41, В42) составили: взрослые $0,98 \pm 0,74$, $Me=0,85$ (0,52-1,01) и дети $0,97 \pm 0,73$, $Me=0,85$ (0,5-1,08). Так нормальные показатели ИИ были выявлены у $50,9 \pm 3,4\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей. Иммуносупрессия была более выражена у детей, так снижение ИИ до 0,2-0,4 нормы выявлено у $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $43,3 \pm 5,0\%$ детей; снижение до 0,5-0,6 норм – у $27,5 \pm 3,0\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей.

Средние значения CD6 (NK) (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б37, Б39, приложение В, таблица В43, В44) в процентном соотношении составляли: взрослые $5,08 \pm 2,46$, $Me=5,0$ (3,0-8,0) и дети $5,09 \pm 2,50$, $Me=5,0$ (3,0-8,0). Нормальные показатели выявлены у $62,2 \pm 3,3\%$ взрослых и $61,9 \pm 4,9\%$ детей, снижение до 0,3-0,6 норм вы-

явлено у $33,8 \pm 3,2\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей. Средние значения НК (г/л) составляли: взрослые $0,12 \pm 0,11$, $Me = 0,09$ (0,04-0,13) и дети $0,12 \pm 0,1$, $Me = 0,09$ (0,04-0,13). Абсолютное содержание НК (г/л) (см. рис. 4.20, приложение Б, таблица Б38, Б40, приложение В, таблица В45, В46) было нормальным у $67,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $67,0 \pm 4,8\%$ детей. У $32,4 \pm 3,1\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей было выявлено разное снижение данного показателя до 0,01-0,5 норм.

Таким образом, пациенты с ТЧМТ по реакции Т-системы сходны с пациентами группы бВЧГ. Выявленные сходства для детей и взрослых характеризовали типовой ответ Т-системы (норму патологии) на различный патологический процесс.

4.3.2. В-звено иммунной системы (предоперационные данные).

Группа пациентов бВЧГ. Одной из выявленных региональных особенностей, можно считать недостаточность В-звена иммунной системы.

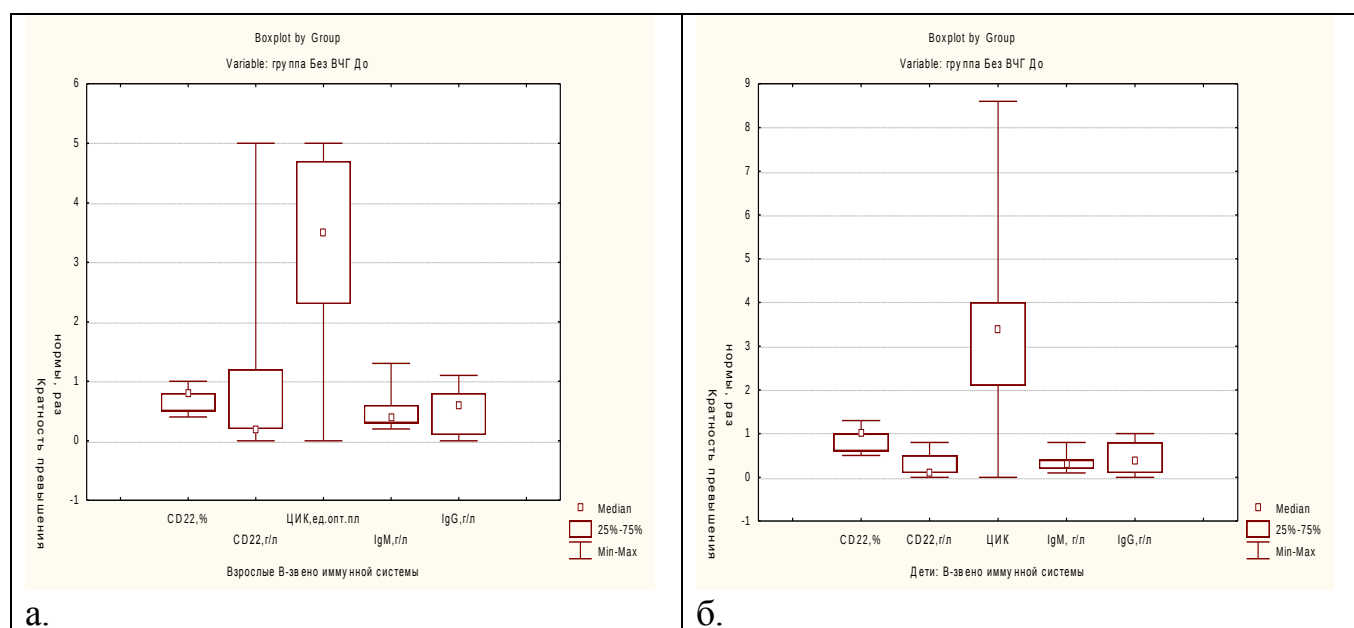


Рисунок 4.21. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе бВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Так средние значения показатели CD22 (В-общие, %) (см. рис. 4.21, приложение Б, таблица Б41, Б43, приложение В, таблица В47, В48) составляли: взрослые $14,72 \pm 4,17$, $Me = 17,0$ (12,0-18,0) и дети $14,83 \pm 4,18$, $Me = 17,0$ (11,0-18,0). Невзирая на то, что средние значения достоверно отличались в сторону снижения, по сравнению с показателями возрастной нормы, при оценке внутригруппового распределения по-

казателей было выявлено, что у $75,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $74,7 \pm 4,7\%$ детей показатель CD22 (%) находились в пределах нормы. Умеренное снижение процентного соотношения до 0,6-0,7 нормы выявлено у $14,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $25,3 \pm 4,7\%$ детей; и до 0,4-0,5 норму $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $1,1 \pm 1,1\%$ детей. Средние значения содержания В-лимфоцитов (г/л) составляли: $0,085 \pm 0,08$, Me=0,03 (0,02-0,24) у взрослых и $0,09 \pm 0,08$, Me=0,03 (0,02-0,14) у детей. При этом, абсолютное содержание В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 4.21, приложение Б, таблица Б42, Б44, приложение В, таблица В49, В50) было снижено до 0,01-0,5 норм у $56,4 \pm 5,6\%$ взрослых и $62,1 \pm 5,2\%$ детей. Нормальные показатели выявлены у $23,1 \pm 4,8\%$ взрослых и $37,9 \pm 5,2\%$ детей. Только у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых выявлено повышение В-лимфоцитов на 1,5-2,0 нормы. Средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 4.21, приложение Б, таблица Б45, Б46, приложение В, таблица В51, В52) у взрослых составляли $198,6 \pm 124,07$, Me=194,0 (124,0-258,0) и дети $195,66 \pm 119,18$, Me=188 (114,0-220,0). Показатель ЦИК не являлся специфическим показателем. В пределах нормы этот показатель был у $19,2 \pm 4,5\%$ взрослых и $25,3 \pm 4,7\%$ детей; повышенным до 1,5-3,0 норм у $46,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $56,3 \pm 5,3\%$ детей; повышен до 3,1-6,0 норм у $29,5 \pm 5,2\%$ взрослых и $18,4 \pm 4,2\%$ у детей. IgM (г/л) (см. рис. 4.21, приложение Б, таблица Б47, Б48, приложение В, таблица В53, В54), как показатель «острой реакции» В-системы интересен, как реактивный компонент реакции иммунной системы. Среднее значение IgM составляло: $0,57 \pm 0,33$, Me=0,49 (0,34-0,63) у взрослых и $0,56 \pm 0,31$, Me=0,47 (0,33-0,63) у детей. Показатели в пределах возрастной нормы были выявлены у $85,9 \pm 3,9\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей. Было характерно снижение до 0,01-0,2 норм у $40,2 \pm 5,3\%$ детей, 0,3-0,4 норм у $41,4 \pm 5,3\%$ детей и $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и 0,5-0,7 норм у $13,8 \pm 3,7\%$ детей и $9,0 \pm 3,2\%$ взрослых. Данные изменения можно считать характерными (новыми) для стрессового ответа у детей.

Средние значения IgG (см. рис. 4.21, приложение Б, таблица Б49, В50, приложение В, таблица В55, В56) у взрослых составляли $5,43 \pm 3,82$, Me=6,2 (1,42-8,80) и дети $5,12 \pm 3,78$, Me=6,2 (1,42-8,76). При этом, нормальные показатели были выявлены только у $28,2 \pm 5,1\%$ взрослых и $51,7 \pm 5,4\%$ детей. Остальные пациенты имели снижение IgG разной степени выраженности. До 0,01-0,1 норм $15,4 \pm 4,1\%$ взрослых и

16,1±3,9% детей; 0,2-0,3 норм 10,3±3,4% взрослых и 17,2±4,0% детей; 0,4-0,6 норм 17,9±4,3 взрослых и 14,9±3,8% детей.

Группа пациентов с ГГС. Пациенты с гидроцефалией имели показатели, характерные только для данной патологии. Диагностика именно таких особенностей и являлась основной целью проводимого исследования (см. рис. 4.22, приложение Б, таблица Б41, Б43, приложение В, таблица В47, В48).

Так, средние значения В-лимфоцитов (CD22, %) составляли 35,76±5,91, Me=38,0 (29,0-41,0) у взрослых и 35,36±5,97, Me=38,0 (29,0-41,0) у детей, что достоверно отличалось от показателей возрастной нормы и всех исследуемых групп в сторону повышения, как у взрослых, так и у детей, т. е. типовой патологический процесс. 65,6±3,5% взрослых и 10,3±2,7% детей имели нормальные показатели В-лимфоцитов при оценке внутригруппового распределения.

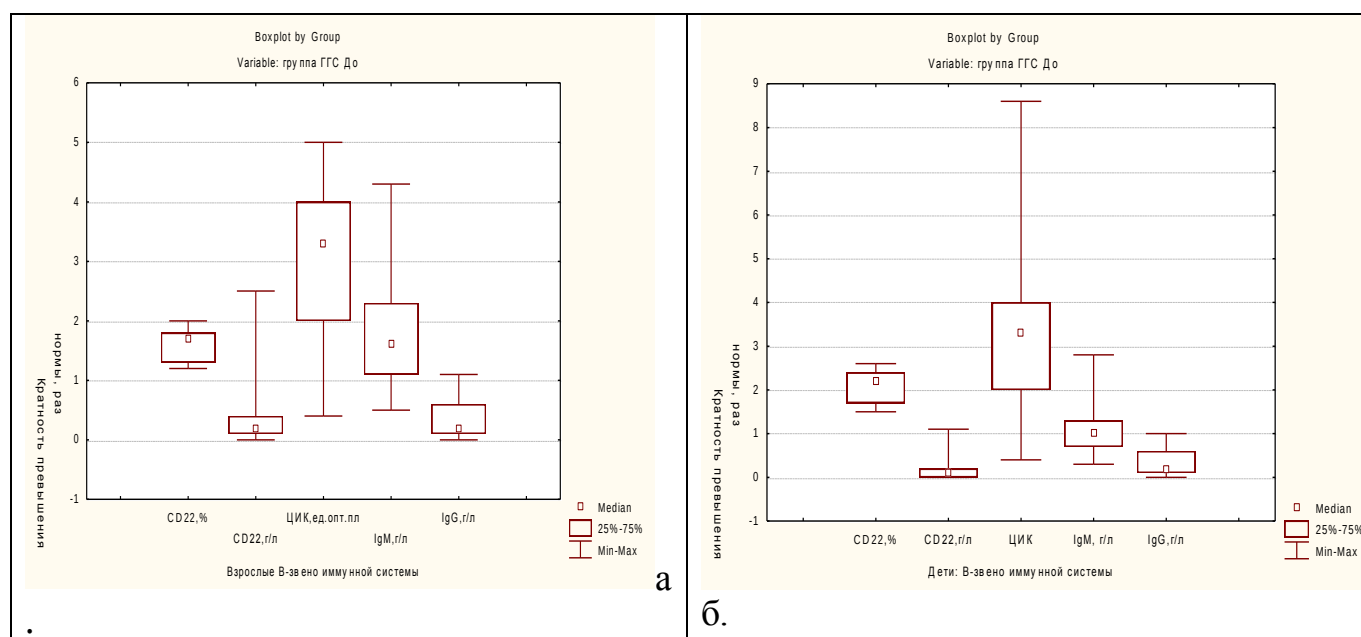


Рисунок 4.22. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети)

Для пациентов этой группы, особенно детей, было характерным повышение процентного содержания В-лимфоцитов (CD22, %). Так, превышение до 2,2 норм отмечалось у 25,6±3,5% детей; до 1,6-2,0 норм у 41,0±3,9% детей; до 1,4-1,5 норм у 23,1±3,4% детей и 27,3±6,0% взрослых.

Абсолютное содержание напротив было снижено, средние значения В-лимфоцитов

(г/л) (см. рис. 4.22, приложение Б, таблица Б42, Б44, приложение В, таблица В49, В50) у взрослых составляли $0,07 \pm 0,01$, $Me = 0,02$ (0,01-0,06) и дети $0,07 \pm 0,1$, $Me = 0,02$ (0,01-0,06). При этом, в пределах нормы В-лимфоциты выявлены лишь у $21,8 \pm 5,6\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей. Снижение до 0,01-0,5 норм диагностировано у $72,7 \pm 6,0\%$ взрослых и $79,5 \pm 3,2\%$ детей.

Показатель ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 4.22, приложение Б, таблица Б45, Б46, приложение В, таблица В51, В52), как показатель общей интоксикации, имел тенденцию к повышению в данной группе. Средние значения составляли: $173,3 \pm 96,1$, $Me = 180,0$ (109,0-222,0) у взрослых и $172,1 \pm 93,3$, $Me = 188,0$ (114,0-220,0) у детей. У основной массы пациентов ($60,0 \pm 6,6\%$ взрослых и $56,4 \pm 4,0$ детей) выявлено превышение на 1,5-3,0 норм; до $20,0 \pm 5,4\%$ взрослых и $5,1 \pm 1,8\%$ детей имели превышение данного показателя до 3,1-6,0 норм; и, только $14,5 \pm 4,8\%$ взрослых и $28,5 \pm 3,9$ детей имели нормальные показатели.

Состояние реакции иммуноглобулинов, было особенно интересно для пациентов, характеризующихся как группа «хронического стрессового ответа – дистресса» и имеющих гиперэргическую реакцию Т-системы.

Средние значения IgM (г/л) (см. рис. 4.22, приложение Б, таблица Б47, Б48, приложение В, таблица В53, В54) составляли: взрослые $2,08 \pm 1,15$, $Me = 1,8$ (1,25-2,5) и дети $2,02 \pm 1,13$, $Me = 1,75$ (1,2-2,24), что достоверно отличалось в сторону превышения от всех исследуемых групп (кроме группы СубТНО). Так в пределах нормы находились показатели у $80,0 \pm 5,4\%$ взрослых и $53,8 \pm 4,0\%$ детей. Характерным являлось то, что у $20,0 \pm 5,4\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей отмечалось повышение данного показателя на 1,5-2,0 норм. У детей была выявлена противоположная направленность реакции: снижение уровня IgM до 0,3-0,4 норм у $10,3 \pm 2,4\%$; до 0,5-0,7 норм – у $20,3 \pm 5,2\%$ пациентов. Таким образом, полученные данные у детей коррелировали с изменениями, выявленными в Т-системе у детского контингента пациентов, характеризующих стимуляцию иммунного ответа с повышением процентного соотношения В-лимфоцитов и IgM, с наметившимся дефицитом в абсолютном количестве (тенденция к истощению) в группе детей.

Средние значения IgG (г/л) (см. рис. 4.22, приложение Б, таблица Б49, В50, приложе-

ние В, таблица В55, В56) составляли: у взрослых $3,63 \pm 3,59$, $Me=2,25$ (0,69-6,5) у детей $3,56 \pm 3,53$, $Me=2,25$ (0,69-6,5). Так, только у $36,4 \pm 6,5\%$ взрослых и $35,9 \pm 3,8\%$ детей уровень IgG (г/л) был в пределах нормы, снижение до 0,0-0,1 норм выявлено у $27,3 \pm 6,0\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей, снижение до 0,2-0,3 норм – у $20,0 \pm 5,4\%$ взрослых и $33,3 \pm 3,8\%$ детей, снижение до 0,4-0,6 норм – у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей.

Таким образом, показатели в группе пациентов ГГС демонстрировали наличие инфекционного процесса (как хронического, так и острого), на фоне выраженного аутоиммунного процесса (высокие ЦИК). Полученные данные согласовывались с данными Т-системы, и могут быть характерными для описания данной патологической «модели». Полученные данные необходимы для прогнозирования интра- и послеоперационных гнойно-септических осложнений, и, возможно, требуют более расширенной предоперационной подготовки.

Группа СубТНО. Анализ показателей процентного содержания CD22 показал четкую тенденцию к снижению процентного содержания В-общих лимфоцитов, как у взрослых, так и у детей, что может быть диагностическим (прогностическим), патогномоничным признаком (см. рис. 4.23, приложение Б, таблица Б41, Б43, приложение В, таблица В47, В48).

Средние значения CD22 (%) составляли: у взрослых $11,48 \pm 2,54$, $Me=12,0$ (9,0-14,0) и дети $11,81 \pm 2,94$, $Me=12,0$ (9,0-14,0) и достоверно отличались в сторону снижения, как от возрастной нормы, так и от всех групп исследования. Так, снижение до 0,4-0,5 норм выявлено у $14,1 \pm 3,0\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей, до 0,6-0,7 норм у $31,1 \pm 4,0\%$ взрослых и $35,6 \pm 6,2\%$ детей, в пределах нормы этот показатель был у $54,8 \pm 4,3\%$ взрослых и $59,3 \pm 6,4\%$ детей.

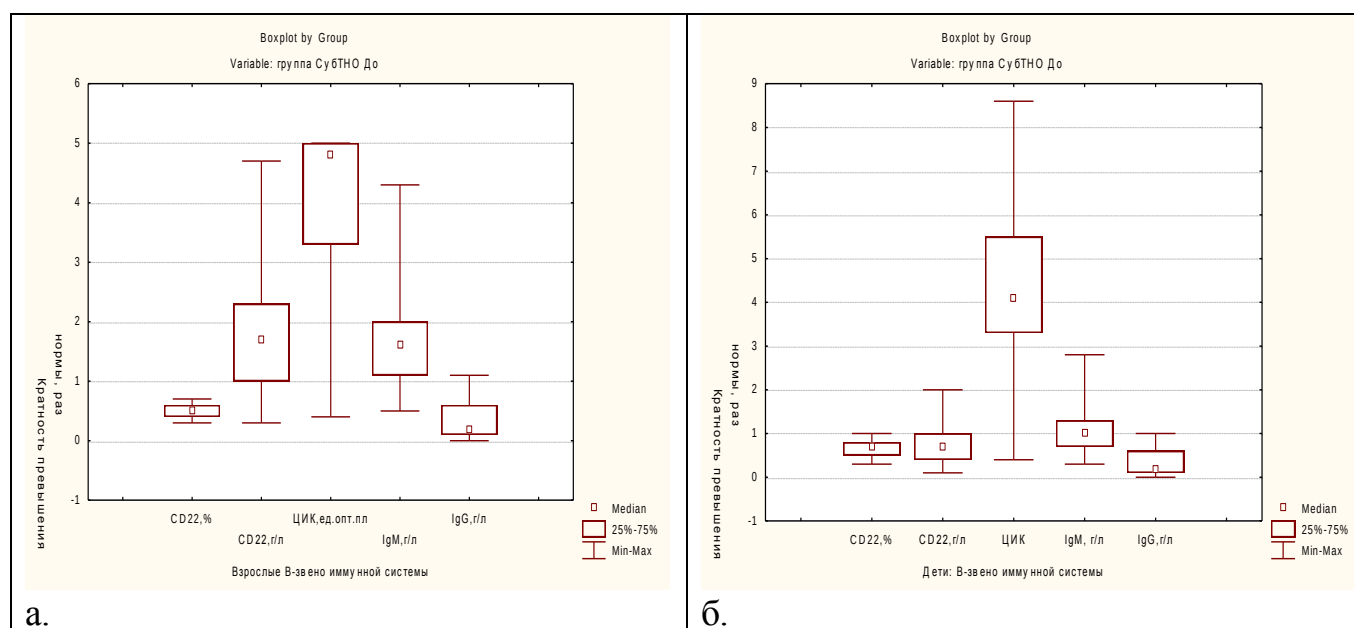


Рисунок 4.23. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

В отличие от предыдущей группы, значения абсолютного содержания В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 4.23, приложение Б, таблица Б42, Б44, приложение В, таблица В49, В50) имело тенденцию к повышению, вероятно связанную со снижением абсолютного количества Т-лимфоцитов. Средние значения составляли: взрослые $0,22 \pm 0,12$, $Me = 0,22$ (0,13-0,29) и дети $0,22 \pm 0,12$, $Me = 0,22$ (0,13-0,29), у $20,8 \pm 5,2\%$ взрослых и $6,7 \pm 4,5\%$ детей выявлено повышение до 2,0-5,0 норм, у $74,8 \pm 3,7\%$ взрослых и $86,4 \pm 5,2\%$ детей этот показатель был в пределах нормы.

Таким образом, можно говорить о том, что В-лимфоцитоз, со снижением процентного содержания В-лимфоцитов, может являться патогномоничным признаком для пациентов этой группы, так как имеет достоверные отличия от других групп пациентов.

Показатель ЦИК (см. рис. 4.23, приложение Б, таблица Б45, Б46, приложение В, таблица В51, В52), так же имел тенденцию к увеличению, средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) составлял $247,1 \pm 108,6$, $Me = 265,0$ (180,0-302,0) у взрослых и $246,2 \pm 108,3$, $Me = 223,0$ (180,0-302,0) у детей, что было достоверно выше показателей возрастной нормы и достоверно отличалось от показателей во всех исследуемых групп, как у взрослых, так и у детей. Только у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,9\%$ детей ЦИК нахо-

дились в пределах нормы, у $10,4 \pm 2,0\%$ взрослых пациентов выявлено превышение данного показателя до 6,0-8,0 норм, у $49,0 \pm 4,3\%$ взрослых и $39,0 \pm 4,2\%$ детей до 3,1-6,0 норм, у $34,8 \pm 4,1\%$ взрослых и $50,8 \pm 6,5\%$ детей до 1,5-3,0 норм. Что характеризовало выраженный эндотоксикоз у пациентов данной группы.

Средние значения IgM (г/л) (см. рис. 4.23, приложение Б, таблица Б47, Б48, приложение В, таблица В53, В54) составляли: $2,04 \pm 1,13$, $Me=1,75$ (1,20-2,24) у взрослых и $2,03 \pm 1,13$, $Me=1,75$ (1,20-2,24) у детей и были достоверно выше показателей всех исследуемых групп (кроме ГГС). У $80,0 \pm 3,4\%$ взрослых и $54,2 \pm 6,5\%$ детей показатели находились в пределах нормы.

Показатели IgG (г/л) (см. рис. 4.23, приложение Б, таблица Б49, Б50, приложение В, таблица В55, В56) имели тенденцию к снижению, аналогичную с пациентами группы ГГС и, возможно, характеризовали особенности ответа на данный вид стрессовой реакции. Средние значения составляли: взрослые $3,55 \pm 3,56$, $Me=2,25$ (0,69-6,5) и дети $3,53 \pm 3,54$, $Me=2,25$ (0,69-6,5). Так, в пределах нормы показатели находились у $36,3 \pm 4,1\%$ взрослых и $35,0 \pm 6,2\%$ детей. Снижение до 0,0-0,1 норм выявлено у $29,6 \pm 3,9\%$ взрослых и $10,2 \pm 3,2\%$ детей, снижение до 0,2-0,3 норм у $20 \pm 3,4\%$ взрослых и $33,9 \pm 6,2\%$ детей, до 0,4-0,6 норм – у $14,3 \pm 3,0\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей.

Таким образом, полученные данные характеризовали состояние В-звена иммунитета у пациентов группы СубТНО, как состояние В-иммунодефицита со снижением процентного содержания В-лимфоцитов, на фоне выраженного эндотоксикоза с повышением уровня IgM и снижением уровня IgG (микробная нагрузка), что согласовалось с данными изменений в Т-системе и являлось характерным для развития вторичного иммунодефицита, как у детей, так и у взрослых, с выраженной иммуносупрессией и «дистрессом» с истощением абсолютного количества лейкоцитов, как суммарных, так и по подклассам, с превалированием Т-супрессорных механизмов.

Группа СупраТНО. Группа супратенториальных новообразований может характеризоваться, как наиболее стабильная по показателям В-системы (рис. 4.24).

Так содержание CD22 (В-лимфоциты, %) (см. рис. 4.24, приложение Б, таблица Б41, Б43, приложение В, таблица В47, В48) в пределах нормы было выявлено у $79,8 \pm 3,1\%$ взрослых и $81,8 \pm 4,7\%$ детей. Средние значения CD22 (%) достоверно не отличались от группы бВЧГ, и составляли: взрослые $14,86 \pm 3,87$, $Me=17,0$ (12,0-18,0) и дети

14,77±3,83, Me=16,0 (12,0-18,0).

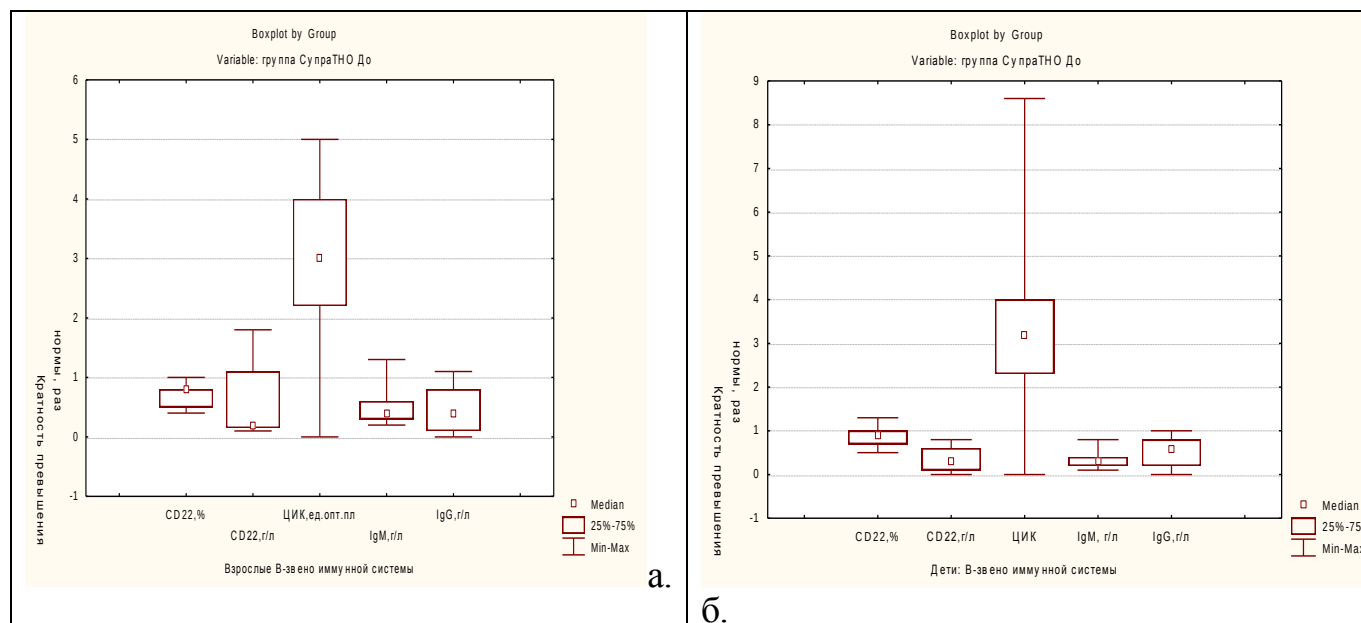


Рисунок 4.24. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

Средние значения В-лимфоцитов (г/л) составляли: $0,09 \pm 0,08$, Me=0,03 (0,02-0,14) у взрослых и $0,1 \pm 0,08$, Me=0,10 (0,02-0,17) у детей. Абсолютное количество В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 4.24, приложение Б, таблица Б42, Б44, приложение В, таблица В49, В50) оставалось нормальным у $44,0 \pm 3,0\%$ взрослых и $47,0 \pm 6,1\%$ детей. В $56,0 \pm 3,8\%$ случаев у взрослых и $53,0 \pm 6,1\%$ детей выявлено снижение до 0,01-0,5 нормы, тенденция, характерная для всех групп исследования, кроме субтенториальных новообразований, для которых характерен В-лимфоцитоз.

Средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 4.24, приложение Б, таблица Б45, Б46, приложение В, таблица В51, В52) составляли: взрослые $178,5 \pm 107,7$, Me=165 (119,0-218,0) и дети $183,9 \pm 116,7$, Me=176,5 (124,0-218,0).

Средние значения IgM (г/л) (см. рис. 4.24, приложение Б, таблица Б47, Б48, приложение В, таблица В53, В54) составляли: взрослые $0,56 \pm 0,34$, Me=0,47 (0,35-0,63), дети $0,59 \pm 0,44$, Me=0,49 (0,34-0,63). Показатель IgM (г/л) демонстрировал стабильные значения у $84,5 \pm 2,8\%$ взрослых. У детского же контингента выявлены тенденции к снижению данного показателя у 90%, причем у $36,4 \pm 5,9\%$ детей выявлен значительный дефицит IgM до 0,01-0,2 нормы. Выявленные тенденции являются характерны-

ми и для группы детей бВЧГ и ТЧМТ (см. ниже). Для групп детей с ГГС и СубТНО характерна тенденция к повышению данного показателя.

IgG (г/л) (см. рис. 4.24, приложение Б, таблица Б49, Б50, приложение В, таблица В55, В56) находился в пределах нормы у $54,3 \pm 3,8\%$ взрослых и $62,1 \pm 6,0\%$ детей. У остальных пациентов выявлено умеренное снижение данного показателя, тождественное для групп бВЧГ и ЧМТ, но выше чем для групп с ГГС и СубТНО.

Группа тяжелой ЧМТ. Показатели CD22 (В-лимфоциты, %) у пациентов с ТЧМТ (см. рис. 4.25, приложение Б, таблица Б41, Б43, приложение В, таблица В47, В48) находились в пределах возрастной нормы у $75,7 \pm 2,9\%$ взрослых и $74,2 \pm 4,4\%$ детей. Средние значения составляли: взрослые $14,32 \pm 4,08$, Me=14,0 (12,0-18,0), дети $14,37 \pm 4,19$, Me=14,0 (11,0-18,0). По абсолютному содержанию В-лимфоцитов (г/л) отмечалась В-лимфоцитопения $53,2 \pm 3,3\%$ взрослых и $58,8 \pm 5,0\%$ детей. Средние значения В-лимфоцитов (г/л) (см. рис. 4.25, приложение Б, таблица Б42, Б44, приложение В, таблица В49, В50) составляли: взрослые $0,11 \pm 0,12$, Me=0,03 (0,02-0,17), дети $0,11 \pm 0,12$, Me=0,03 (0,02-0,017).

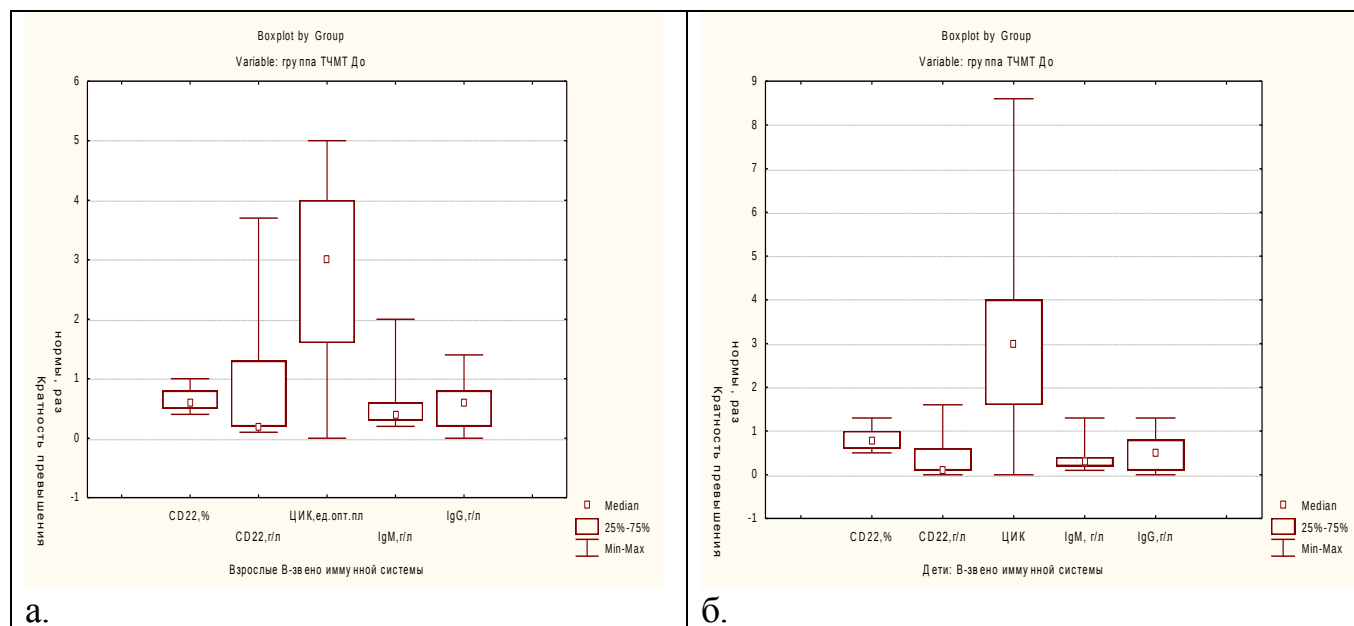


Рисунок 4.25. Кратность превышения основных показателей В-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети)

Средние значения ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рис. 4.25, приложение Б, таблица Б45, Б46, приложение В, таблица В51, В52) составляли: взрослые $185,8 \pm 128,8$, Me=165,0 (88,0-

218,0), дети $184,9 \pm 126,8$, $Me=165,0$ (88,0-218,0). Показатель ЦИК (ед. опт. пл.) был умеренно повышен, до 1,5-3,0 норм у $44,1 \pm 3,3\%$ взрослых и $53,6 \pm 5,1\%$ детей. И достоверно не отличался от остальных групп, кроме группы СубТНО.

Средний показатель IgM (г/л) (см. рис. 4.25, приложение Б, таблица Б47, Б48, приложение В, таблица В53, В54), составлял: взрослые $0,65 \pm 0,49$, $Me=0,49$ (0,34-0,63) и дети $0,65 \pm 0,48$, $Me=0,49$ (0,34-0,63). Показатель отличался стабильностью в группе взрослые ($86,0 \pm 2,3\%$ в пределах нормы и $10,3 \pm 3,1\%$ детей), у 80% детей отмечалось выраженное снижение этого показателя до 0,2-0,5 норм.

Средние значения IgG (г/л) (см. рис. 4.25, приложение Б, таблица Б49, Б50, приложение В, таблица В55, В56) составляли: взрослые $5,88 \pm 4,11$, $Me=6,2$ (2,4-8,8) и дети $5,63 \pm 4,18$, $Me=6,2$ (1,42-8,80). IgG (г/л), демонстрировал относительно стабильные показатели – у $59,5 \pm 3,3\%$ взрослых и $56,7 \pm 5,0\%$ детей, находился в пределах возрастной нормы. В остальных случаях был снижен, тождественно предыдущим группам исследования.

4.3.3. Моноцитарно-макрофагальная система (предоперационные показатели). *Группа бВЧГ*. Показатели моноцитарно-макрофагальной системы (ММС), как наиболее древнего и «первичного» звена иммунной системы, относящихся к показателям врожденного иммунитета, интересны с точки зрения «глубины» нарушения иммунной системы. Маркером повышения активности макрофагов являлся повышенный уровень ФНО и ИЛ-4. Именно повышенный уровень работы ММС отвечает за синтез ИЛ1, отвечающего собственно за «запуск» стрессового ответа организма.

Так, фагоцитоз (%) (см. рис. 26, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В57, В58) в пределах нормы выявлен у $74,4 \pm 4,9\%$ взрослых пациентов и $66,7 \pm 5,1\%$ детей. Увеличение данного показателя до 1,2-1,5 норм выявлено у $20,7 \pm 4,3\%$ детей, что являлось нормальной реакцией на стресс. В тоже время, $15,4 \pm 4,1\%$ взрослых и $9,2 \pm 3,1\%$ детей имели тенденцию к снижению данного показателя до 0,71-0,8 норм, а $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей снижение до 0,4-0,7 норм. Таким образом, можно говорить о том, что у взрослых до 25% пациентов отвечают снижением фагоцитоза на стресс, тогда как у детей 20% отвечают увеличением. Данная закономерность может быть характерной чертой типового

ответа, т. е. нормой патологии.

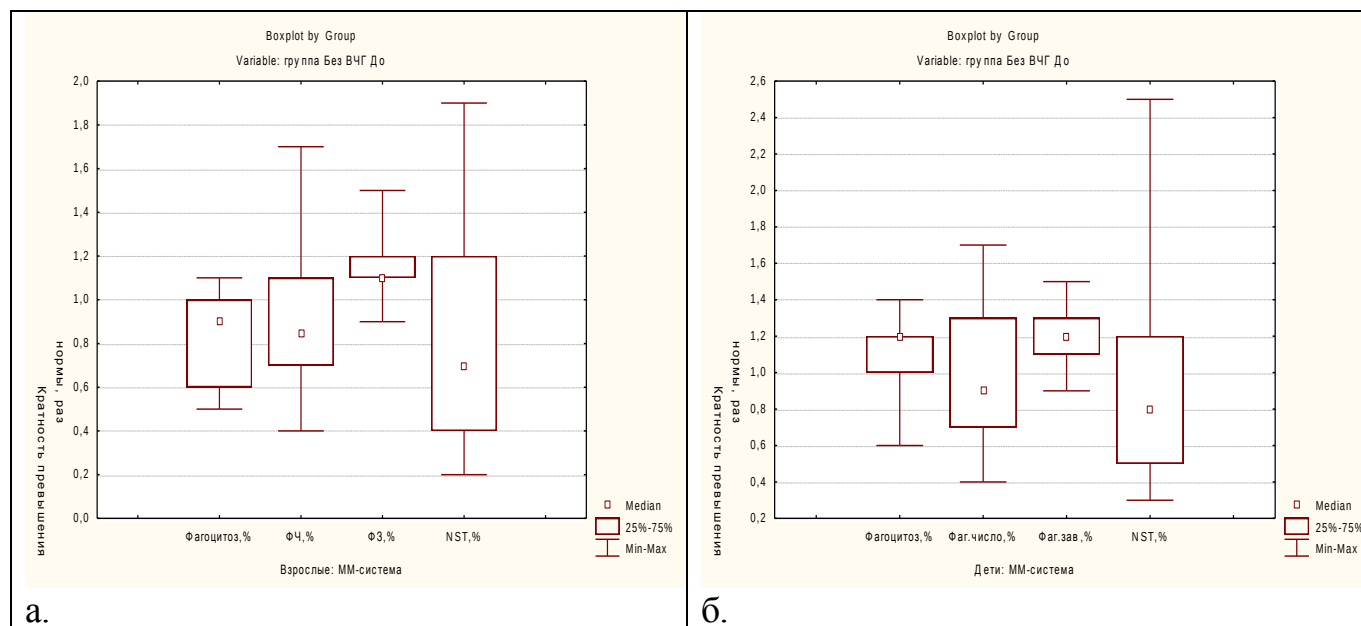


Рисунок 4.26. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе бВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Фагоцитарное число (%) (см. рис. 4.26, приложение Б, таблица Б53, Б54, приложение В, таблица В59, В60) было в пределах нормы у $76,9 \pm 4,8\%$ взрослых и $95,4 \pm 2,2\%$ детей. До $15,4 \pm 4,1\%$ взрослых имели снижение этого показателя. Средние величины фагоцитарного числа (%) составляли: взрослые $6,37 \pm 2,55$, $Me=5,8$ (4,8-7,4) и дети $6,43 \pm 2,52$, $Me=6,2$ (4,9-8,0).

Завершенность фагоцитоза (см. рис. 4.26, приложение Б, таблица Б55, Б56, приложение В, таблица В61, В62) не страдала у $98,8 \pm 1,2\%$ взрослых и $98,8 \pm 1,1\%$ детей. Средние значения составили: $0,68 \pm 0,08$, $Me=0,68$ (0,65-0,72) взрослые и $0,69 \pm 0,08$, $Me=0,68$ (0,65-0,77) дети.

NST-тест (%) (см. рис. 4.26, приложение Б, таблица Б57, Б58, приложение В, таблица В63, В64) показал снижение данного показателя у 48% взрослых и 35% детей, что может быть особенностью реакции на стресс (типовой). Средние значения NST-теста составляли: $7,96 \pm 4,9$, $Me=6,0$ (4,6-9,0) у детей.

Группа ГГС. У пациентов с гидроцефалией (см. рис. 4.27, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В57, В58), как проявление иммунной дисфункции (иммунодефицита), выявлено снижение процента фагоцитоза у 54,6% взрослых и

30,% детей. Норма выявлена у $45,5 \pm 6,7\%$ взрослых и $66,7 \pm 3,8\%$ детей. Средние значения составили: взрослые $50,67 \pm 14,9$, $Me=48,0$ (40,0-65,0) и дети $49,8 \pm 14,3$, $Me=48,0$ (40,0-59,0).

Фагоцитарное число (см. рис. 4.27, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В59, В60) оставалось в пределах возрастной нормы у $85,5 \pm 4,8\%$ взрослых и $89,7 \pm 2,4$ детей. Средние значения составляли: взрослые $5,64 \pm 2,13$, $Me=6,12$ (4,2-7,0) и дети $5,51 \pm 2,14$, $Me=5,2$ (4,1-6,9).

Завершенность фагоцитоза (%) (см. рис. 4.27, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В61, В62), так же не отличалась от нормы, как и во всех исследуемых группах. Средние значения составляли: $0,64 \pm 0,07$, $Me=0,65$ (0,61-0,68) и дети $0,64 \pm 0,06$, $Me=0,65$ (0,61-0,68).

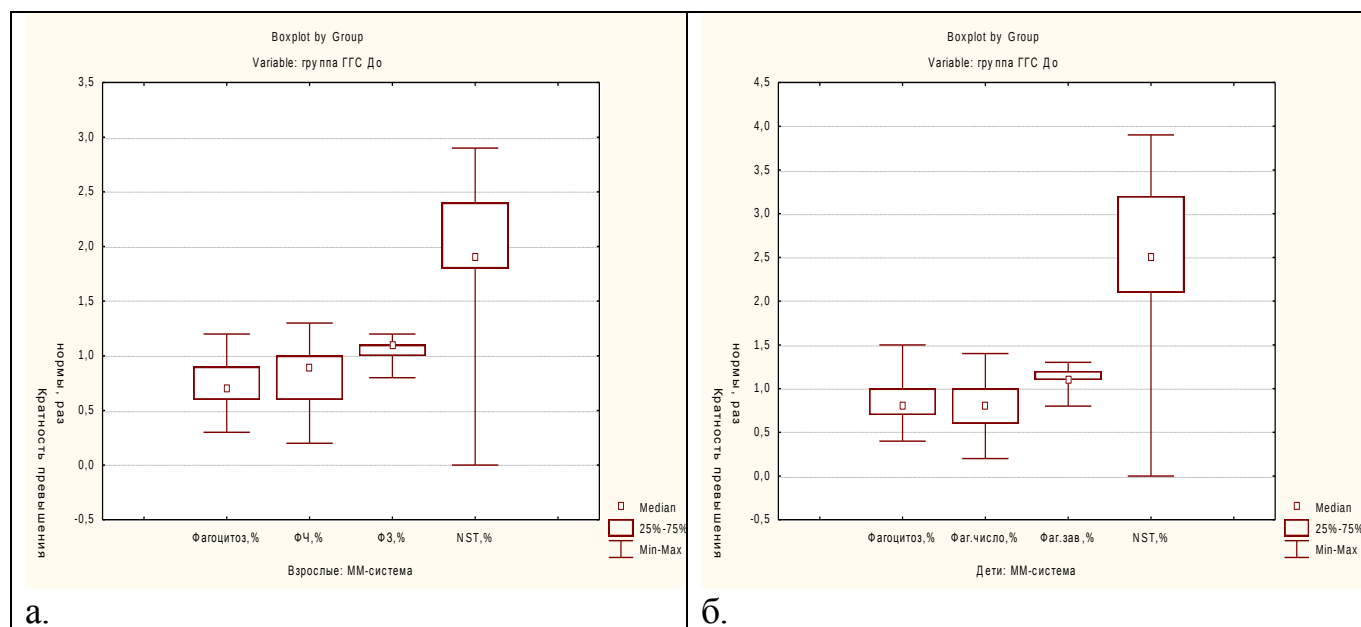


Рисунок 4.27. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети)

NST-тест (см. рис. 4.27, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В63, В64) демонстрировал увеличение, как у взрослых, так и у детей. Так, превышение от 1,3 до 2,5 норм было выявлено у 81% взрослых и 79% детей, средние значения составляли $20,02 \pm 6,2$, $Me=19,0$ (18,0-24,0) у взрослых и $19,87 \pm 6,69$, $Me=19,0$ (16,0-24,0) у детей. Данное увеличение может быть связано с наличием микробной/аутоиммунной нагрузки, косвенные признаки которой мы получали при оценке

показателей В-системы у пациентов данной группы.

Группа СубТНО. Большинство пациентов с субтенториальными новообразованиями характеризовались стабильностью фагоцитоза (%) (см. рис. 4.28, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В57, В58). Так $64,4 \pm 4,1\%$ взрослых и $66,1 \pm 6,2\%$ детей имели нормальные показатели. Однако была выявлена разнонаправленная реакция у 30% взрослых (снижение 0,4-0,7 норм) и 23% детей (повышение до 1,2-1,5 норм). Данная особенность может быть характерной для возрастного ответа на новообразование и ВЧГ. Средние значения составляли: взрослые $61,87 \pm 16,09$, $Me=59,0$ (48,0-77,0) и дети $61,58 \pm 15,58$, $Me=59,0$ (48,0-70,0).

Как и в предыдущих группах, не было выявлено нарушений в завершенности фагоцитоза и фагоцитарном числе, все значения находились в пределах нормы, а средние значения не отличались как от нормы, так и между группами (см. рис. 4.28, приложение Б, таблица Б53-Б56, приложение В, таблица В59-В62).

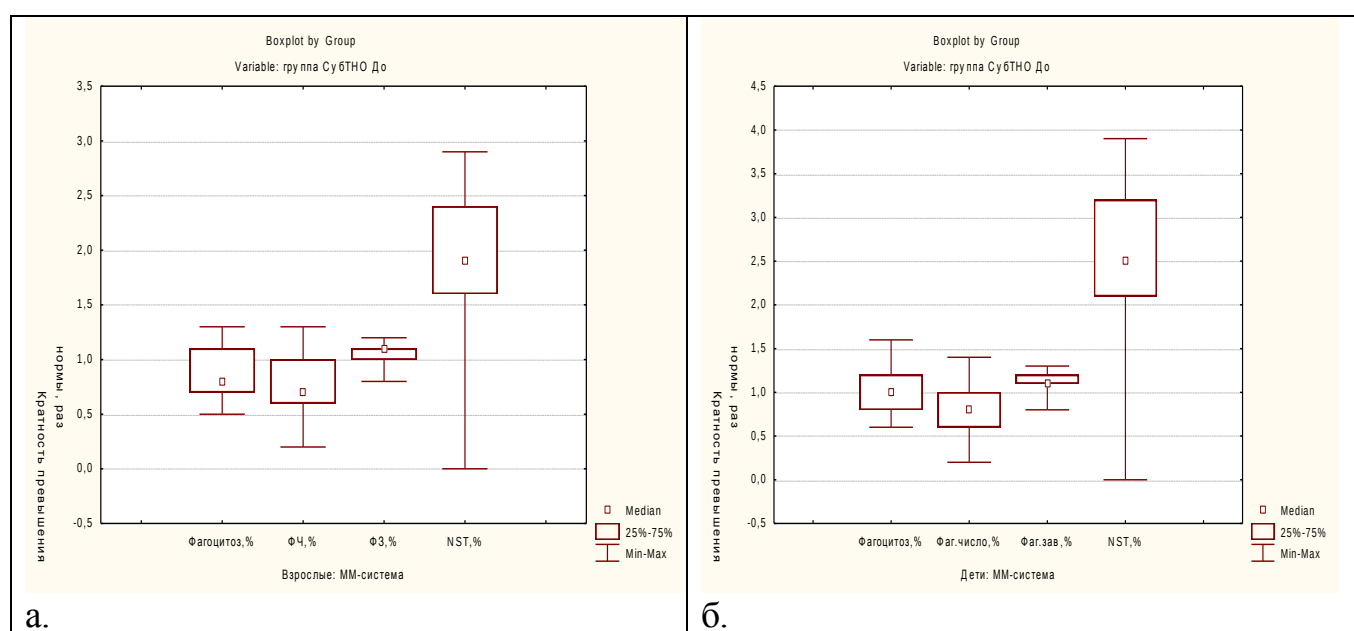


Рисунок 4.28. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

Средние значения NST-тест (см. рис. 4.28, приложение Б, таблица Б57, Б58, приложение В, таблица В63, В64) составляли: взрослые $19,56 \pm 6,68$, $Me=19,0$ (16,0-24,0) и дети $19,66 \pm 6,69$, $Me=19,0$ (16,0-24,0) и достоверно отличались от группы бВЧГ, СупраТНО и ТЧМТ.

Как и у пациентов группы ГГС, NST-тест в группе СубТНО демонстрировал синхронное увеличение до 2,5 норм у 80% как взрослых, так и детей. И может быть признан патогномичным для данной патологии, характеризующим альтернативную активацию защитных систем организма на фоне выраженной иммунодепрессии (ди-стресс) с чертами аутоиммунной, опухолевой и микробной интоксикации.

Группа СупраТНО. Для пациентов с супратенториальными новообразованиями (см. рис. 4.29, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В57, В58) не были характерны нарушения процента фагоцитоза у $75,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $66,7 \pm 5,8\%$ детей. Однако у 23% взрослых и 16% детей имело место снижение фагоцитоза до 0,4-0,7 норм; а $15,2 \pm 4,4\%$ детей демонстрировали превышение показателей до 1,5 норм. Необходимо отметить, что процент детей с повышением фагоцитоза стабильно высокий во всех группах, кроме ГГС. Средние значения составляли $60,3 \pm 12,8$, $Me=65,0$ (55,0-69,0) у взрослых и $58,0 \pm 13,3$, $Me=60,0$ (44,0-68,0) у детей.

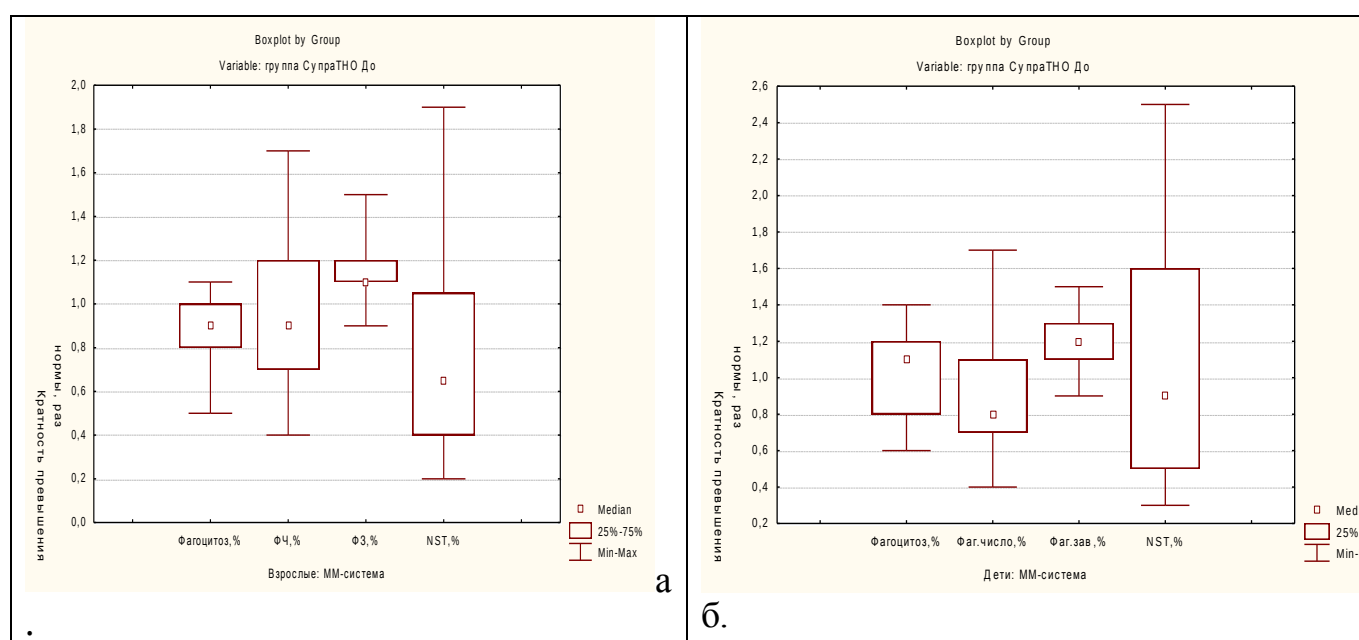


Рисунок 4.29. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

Фагоцитарное число и завершенность фагоцитоза (см. рис. 4.29, приложение Б, таблица Б53-Б56, приложение В, таблица В59-В62) находились в пределах нормы. Что указывало на «устойчивость» данного показателя к стрессовым воздействиям.

Показатель NST-теста (см. рис. 4.29, приложение Б, таблица Б57, Б58, приложение В,

таблица В63, В64), по своей динамике, не отличался от группы бВЧГ, (нормальной типовой стрессовой реакции), достоверно отличался от групп ГГС и СубТНО. Так, у 50% взрослых и 30% детей выявлено умеренное снижение данного показателя до 0,4-0,5 норм, а у $14,9 \pm 2,7\%$ взрослых и $16,7 \pm 4,6\%$ детей, повышение до 2,5 норм. Средние значения достоверно отличались от групп ГГС и СубТНО, и составляли: $7,82 \pm 4,9$, $Me=6,5$ (4,0-10,5) у взрослых и $8,29 \pm 4,88$, $Me=7,0$ (4,0-12,0) у детей.

Группа тяжелая ЧМТ. Пациенты с ТЧМТ (см. рис. 4.30, приложение Б, таблица Б51, Б52, приложение В, таблица В57, В58), интересовали как типовой ответ на острую стрессовую реакцию. Так процент фагоцитоза у $78,4 \pm 2,8$ взрослых и $56,7 \pm 5,0$ детей не отличался как от нормы, так и от группы сравнения. Тогда как у детей была отмечена особенность в реакции в виде увеличения процента фагоцитоза у $27,8 \pm 4,6\%$ до 1,5 норм. Данная особенность является патогномоничной для острой стрессовой реакции у детей. Средние значения составили: $62,0 \pm 3,77$, $Me=67,0$ (55,0-74,0) у взрослых и $62,2 \pm 13,48$, $Me=67,0$ (55,0-74,0).

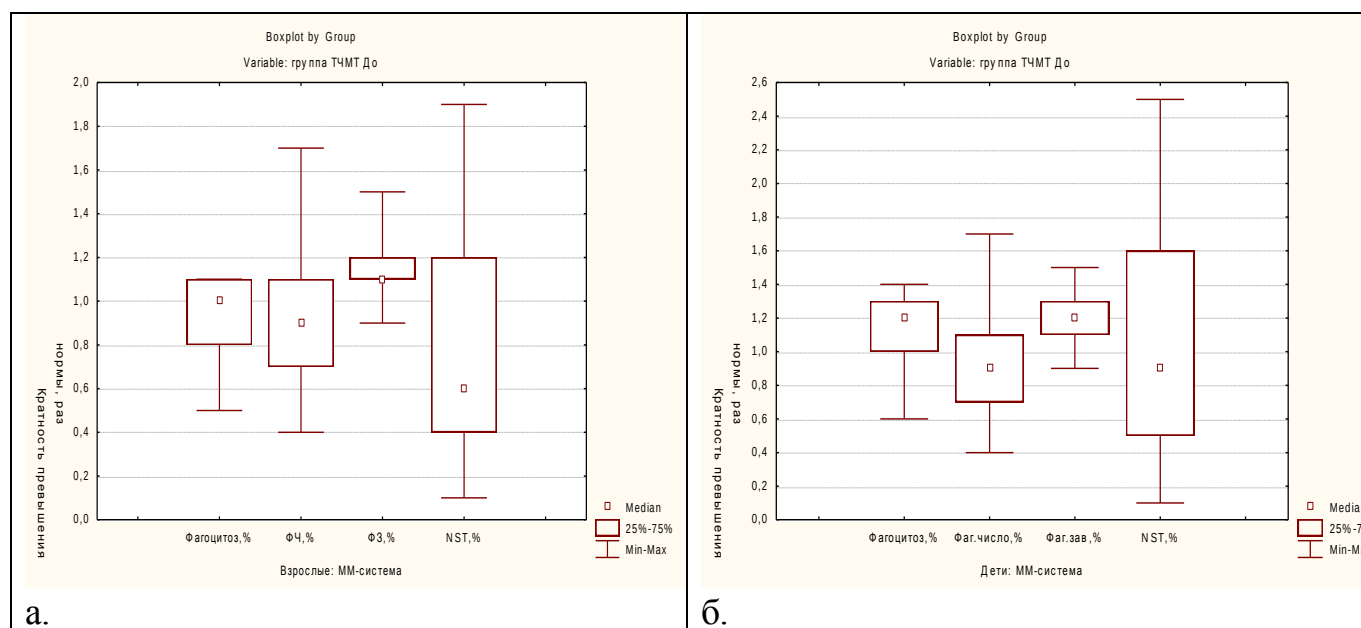


Рисунок 4.30. Кратность превышения основных показателей ММ-звена иммунной системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети)

Реакция NST-теста (см. рис. 4.30, приложение Б, таблица Б57, Б58, приложение В, таблица В63, В64), соответствовала реакции в группах бВЧГ и СупраТНО. В пределах нормы показатель был выявлен у $31,1 \pm 3,1\%$ взрослых и $41,2 \pm 5,0\%$ детей. У 47%

взрослых и 37% было отмечено угнетение NST-теста до 0,2-0,4 норм. И у 15%, как взрослых, так и детей отмечено увеличение до 1,5-1,7 норм. Такая синхронная реакция указывает, на типичность реакции и может быть отнесена к реакции «нормо-патология».

Таким образом, нарушение в функционировании ММС выявлено у пациентов групп ГГС и СубТНО, что характеризовало тяжесть и «глубину» иммунодефицита у этих пациентов. Снижение спонтанного НСТ-теста характерно для хронизации воспалительного процесса, вторичных и первичных иммунодефицитов, злокачественных новообразований, стрессов и т.д.

4.3.4. Цитокины плазмы крови (предоперационные данные).

Группа бВЧГ. Усиление иммунных реакций в организме сопровождается накоплением в тканях и мозге провоспалительных цитокинов, которые нарушают обмен серотонина в мозге и вызывают ослабление серотонинергических механизмов мозга и накопление эксайтотоксического агониста NMDA-рецепторов хинолиновой кислоты. Именно эти события и определяют неблагоприятные условия выживания нейронов, сопровождающиеся морфологическими (уменьшение объема нейронов, ослабление ветвления дендритов, снижение количества дендритных шипиков) и функциональными (нарушения коммуникативных и пластических свойств глутаматергических синапсов) нарушениями. Поэтому, в аспекте особенностей проводимого исследования, изучение активности системы цитокинов является важным.

Уровень IL1-b (пг/мл) (см. рис. 4.31, приложение Б, таблица Б59, Б60, приложение В, таблица В65, В66) как у детей, так и у взрослых находился в пределах возрастной нормы, средние значения составляли: $5,43 \pm 4,4$, Me=4,1 (2,9-6,2) у взрослых и $5,2 \pm 4,24$, Me=3,6 (2,7-4,7) у детей. В пределах возрастной нормы находился у $74,4 \pm 4,9\%$ взрослых и $75,9 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 1,2-2,0 норм было выявлено у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,3\%$ детей, превышение до 2,1-4,0 норм у $21,8 \pm 4,7\%$ взрослых и $13,8 \pm 6,2\%$ детей. Повышение IL1-b у 25% как взрослых, так и детей можно считать нормальной типовой реакцией на стрессовую ситуацию. Только IL1-b может проникать через ГЭБ, напрямую стимулируя гипоталамус. Особого внимания заслуживает факт вовлечения провоспалительных цитокинов (IL1-b, TNF, IL2) в патогенез нейро-

дегенерации, за счет нарушения последними обмена серотонина в мозге.

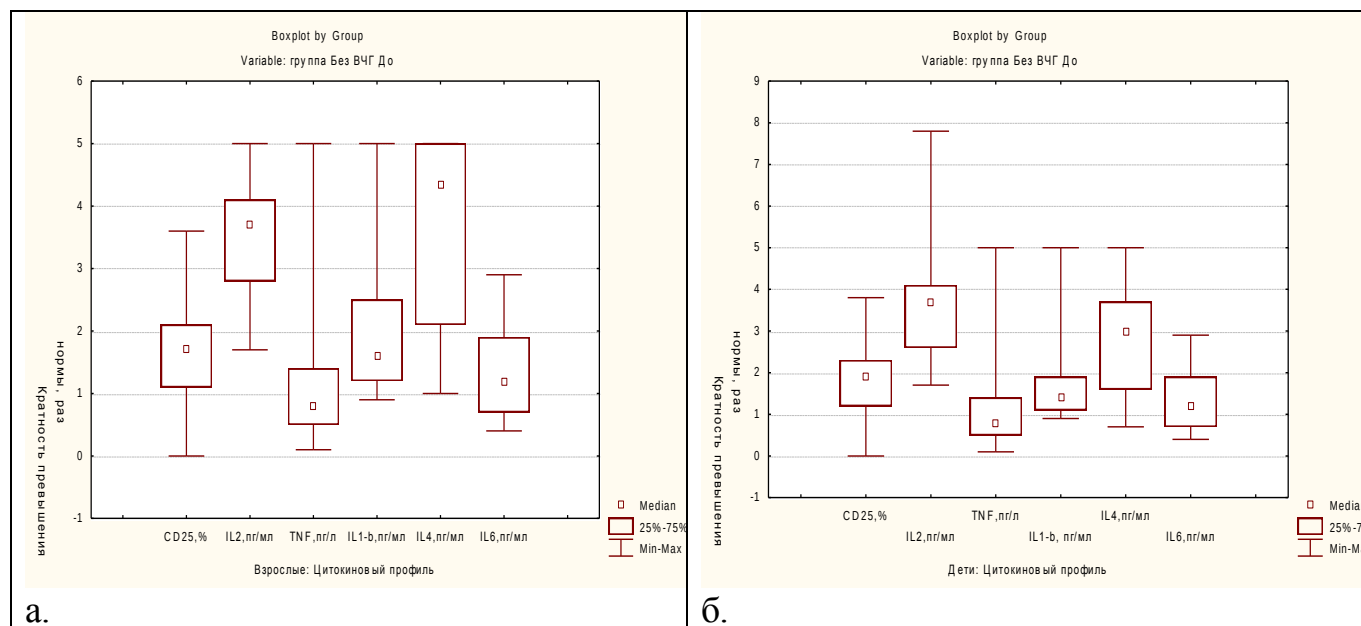


Рисунок 4.31. Кратность превышения цитокинов плазмы крови взрослых и детей в группе бВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Уровень IL6 (см. рис. 4.31, приложение Б, таблица Б61, Б62, приложение В, таблица В67, В68) наиболее интересен, как цитокина, активирующего стимуляцию стресс-активирующего звена стресс-системы (путем повышения уровня АКТГ и кортизола) и участия в стресс-индуцированном подавлении воспалительных реакций, путем подавления образования ФНО и IL1-b, активирует Тх и Тс, усиливает продукцию острофазовых белков (СРБ), кортикотропина (КРГ). Средние значения IL6 (пг/мл) в этой группе находились в пределах нормы и составляли: $4,2 \pm 2,13$, $Me = 3,8$ (2,2-6,0) у взрослых и $4,25 \pm 2,15$, $Me = 3,8$ (2,2-6,0) у детей. При оценке распределения были выявлены особенности. Так в пределах возрастной нормы показатели находились у $75,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $55,2 \pm 5,3\%$ детей, у $17,2 \pm 4,0\%$ взрослых и $29,9 \pm 4,9\%$ детей отмечалось повышение до 1,6-3,0. Вызывало интерес снижение данного показателя до 0,8-0,9 норм у $10,3 \pm 3,3\%$ детей и до 0,5-0,7 норм у $4,6 \pm 2,2\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей.

CD25 (%) (см. рис. 4.31, приложение Б, таблица Б63, Б64, приложение В, таблица В69, В70), как рецептор (субъединица), характеризующая IL2 зависимый ответ Т-лимфоцитов. Средние значения составляли: взрослые $32,1 \pm 15,1$, $Me = 32,0$ (21,0-39,0)

и дети $33,2 \pm 14,9$, $Me=34,0$ (21,0-41,0). У $38,5 \pm 5,5\%$ взрослых и $36,8 \pm 5,2\%$ находился в пределах нормы. Как у детей, так и у взрослых, отмечалось превышение данного показателя до 1,4-2,0 норм у $38,5 \pm 5,5\%$ взрослых и $48,3 \pm 5,4\%$ детей. До 10% как взрослых, так и детей имели превышение до 3,0 норм. То есть в ответ на стресс (типовой) до 50% взрослых и 60% детей отвечают повышением CD25 с активацией Т-лимфоцитов.

IL2 (пг/мл) (см. рис. 4.31, приложение Б, таблица Б65, Б66, приложение В, таблица В71, В72), один из цитокинов из «когорты» стресс-активирующих, по механизму действия усиливает пролиферацию всех звеньев Т- и В-системы, активирует НК (натуральные киллеры), макрофагальную систему, стимулирует продукцию ФНО, ИЛ-6, усиливает способность макрофагов к перекисному окислению (НСТ-тест), стимулирует выработку IgM и G, поддерживает клеточный иммунный ответ на разные антигены. ИЛ-2 продуцируется активированными Т-хелперами 1-го типа. Одним из интересных действий является нейродегенеративное – IL2 повышает активность триптофан- и серотонин-деградирующего фермента – индоламин-2,3-диоксигеназы. Повышение активности этого фермента способствует снижению уровня, как триптофана, так и серотонина в мозге и это сопровождается ослаблением серотонин-эргических механизмов мозга.

Средние значения IL2 (пг/мл) составляли: $0,33 \pm 0,12$, $Me=0,33$ (0,25-0,37) и дети $0,32 \pm 0,13$, $Me=0,33$ (0,23-0,37), что достоверно превышало норму как у взрослых, так и у детей. Нормальные показатели были выявлены только у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых. У $46,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $5,7 \pm 2,5\%$ детей, уровень IL2 превышал до 4,1-6,5 норм, у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $49,4 \pm 5,4\%$ детей превышал до 2,6-4,0 норм, и у $33,3 \pm 5,3\%$ взрослых и $44,8 \pm 5,3\%$ детей отмечалось превышение до 2,5 норм.

Повышение уровня IL2 можно отнести к типовой реакции организма на стрессовую ситуацию, требующей активации систем иммунной защиты. Кратковременность данной реакции, возможно, является залогом отсутствия побочных реакций со стороны органов и систем, и центральной нервной системы, которой, вероятно, для острого стрессового ответа как раз и не нужно «успокоительного» серотонинового действия.

TNF (ФНО) (пг/л) (см. рис. 4.31, приложение Б, таблица Б67, Б68, приложение В, таблица В73, В74) – является одним из трех «классических провоспалительных» цитокинов, стимулирующих стрессовый ответ (стресс-активирующее звено). Активирует эндотелиальные клетки, стимулирует деятельность гипоталамуса, гепатоцитов, один из основных медиаторов воспалительной реакции и эндотоксикоза, продуцируется моноцитами, В- и Т-лимфоцитами. Обладает большим количеством разнообразных эффектов, которые зависят от концентрации. В низких концентрациях активирует систему макрофагов, усиливает синтез цитокинов продуцируемых Т-хелперами и стимулирует рост В-клеток. В больших концентрациях является медиатором. Способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, активации NK-клеток и макрофагов. Усиливает продукцию ИЛ-1, ИЛ-6. Средние показатели $\text{TNF}\alpha$ (ФНО α) (пг/л) составляли: $3,44 \pm 0,61$, $\text{Me} = 1,25$ (0,74-2,22) у взрослых и $2,19 \pm 1,18$, $\text{Me} = 1,5$ (0,74-2,22) у детей и достоверно не отличались от показателей возрастной нормы, хотя имели тенденцию к повышению. Наиболее интересным оказалась оценка внутригруппового распределения данного показателя, характеризующая всю разнородность ответа на стресс. Так, в пределах нормы, показатель TNF (ФНО) был диагностирован только у $30,8 \pm 5,2\%$ взрослых и $16,1 \pm 3,9\%$ детей. Превышение более 10 норм выявлено у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей, превышение до 2,1-3,7 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых, превышение до 1,6-1,7 норм у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $13,8 \pm 3,7\%$ детей; превышение до 1,1-1,5 норм у $9,2 \pm 3,1\%$ детей. При этом, снижение до 0,1-0,2 норм у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей, снижение до 0,3-0,4 норм у $14,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $14,9 \pm 3,8\%$ детей, снижение до 0,5-0,7 норм у $19,2 \pm 4,5\%$ взрослых и $18,4 \pm 4,2\%$ детей, снижение до 0,8-0,9 норм у $10,3 \pm 3,45$ взрослых и $16,1 \pm 3,9\%$ детей. Таким образом, до 50% взрослых и детей имели снижение уровня ФНО, а до 20% – повышение, что является вариантом нормальной стрессовой реакции – «норма патологии».

IL4 (пг/мл) (см. рис. 4.31, приложение Б, таблица Б69, Б70, приложение В, таблица В75, В76), «классический» противовоспалительный цитокин, который по своему механизму действия в нейроэндокринной системе относится к стресс-лимитирующим, за счет подавления продукции IL1, ФНО, ИЛ-6, интересен как цитокин, отвечающий за регуляцию соотношения Тх/Тс, регуляцию выработки NK и вторичную стимуля-

цию IL1, усиливает пролиферацию и активность В-системы, ингибирует цитотоксическую активность Т-системы, макрофагальной системы и «кислородный взрыв» (НСТ-тест). Средние значения IL4 (пг/мл) составляли: $5,23 \pm 4,64$, $Me = 4,15$ (1,99-6,60) у взрослых и $5,17 \pm 4,41$, $Me = 4,2$ (2,2-5,2) и достоверно превышали показатели возрастной нормы, что может считаться вариантом нормального стрессового ответа, когда наряду со стресс-активирующими механизмами запускаются стресс-лимитирующие, уравнивающие и регулирующие реакцию по силе. У $25,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $31,0 \pm 5,0\%$ детей исследуемый показатель был в пределах нормы. Превышение более 10 норм было диагностировано у $5,1 \pm 2,5\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей; превышение до 6,0-10,0 норм у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей; превышение до 3,1-5,0 норм у $24,4 \pm 4,9\%$ взрослых и $14,9 \pm 3,8\%$ детей; превышение до 1,5-3,0 норм у $34,6 \pm 5,4\%$ взрослых и $42,5 \pm 5,3\%$ детей; превышение до 1,3-1,4 норм у $5,7 \pm 2,5\%$ детей. Таким образом, превышение показателя IL4 (у 70% пациентов) может считаться прогностически благоприятным направлением стресс-лимитирующей реакции стресс-системы, направленной на регуляцию работы Т- и В-систем иммунитета, ММС. Уровень повышения, возможно, зависит от силы агрессивного воздействия, открытым остается вопрос о длительности благоприятного влияния выявленных изменений.

Таким образом, ответ системы цитокинов на стрессовое воздействие (классическое, эустресс) будет заключаться в нормальном уровне IL1 (с возможным увеличением до 4,0 норм у 25% пациентов), нормальных средних значениях IL6 (с возможным увеличением до 3,0 норм у 20% пациентов), достоверным превышением средних значений IL2 (до 6,5 норм), повышением CD25 с активацией Т-лимфоцитов, снижением уровня ФНО (у 50% взрослых и детей) с возможным повышением (у 20%), превышением показателя средних значений IL4 (до 10,0 норм). То есть баланс стресс-активирующего и стресс-лимитирующего звеньев.

Группа ГГС. Средние значения IL1-b (пг/мл) (см. рис. 4.32, приложение Б, таблица Б59, Б60, приложение В, таблица В65, В66) составляли $5,48 \pm 4,12$, $Me = 2,8$ (2,0-5,0) у взрослых и $4,14 \pm 3,87$, $Me = 2,8$ (2,0-4,5) у детей и достоверно не отличались от показателей возрастной нормы. В пределах нормы показатели находились у $78,2 \pm 5,6\%$ взрослых и $89,7 \pm 2,4\%$ детей. При этом превышение от 4,1 до 10 норм выявлено у

3,6±2,5% взрослых, увеличение до 2,1-4,0 норм было выявлено у 9,1±3,9% взрослых и 5,1±1,8% детей; превышение до 1,2-2,0 норм у 5,35±3,1% взрослых и 5,1±1,8% детей. То есть, стрессовый ответ был не выраженный, что характеризовало хроническую стрессовую реакцию (длительный дистресс).

Средние значения IL6 (пг/мл) (см. рис. 4.32, приложение Б, таблица Б61, Б62, приложение В, таблица В67, В68) составляли: 3,77±2,60, Me=4,2 (1,90-3,4) у взрослых и 4,56±2,4, Me=4,2 (1,90-3,80) у детей, что достоверно превышало показатели возрастной нормы. В пределах нормы этот показатель находился лишь у 16,4±5,0% взрослых и 20,5±3,25 детей. Превышение более 10 норм было зафиксировано у 40±6,6% взрослых и 15,4±2,9% детей, превышение от 5,1 до 10,0 норм у 20±5,4% взрослых и 20,5±3,2% детей, до 3,1-5,0 норм у 16,4±5,0% взрослых и 30,8±3,7% детей, превышение на 1,6-3,0 нормы у 7,7±2,1% детей. При этом у 5,1±1,8% детей отмечалось снижение до 0,8-0,9 норм.

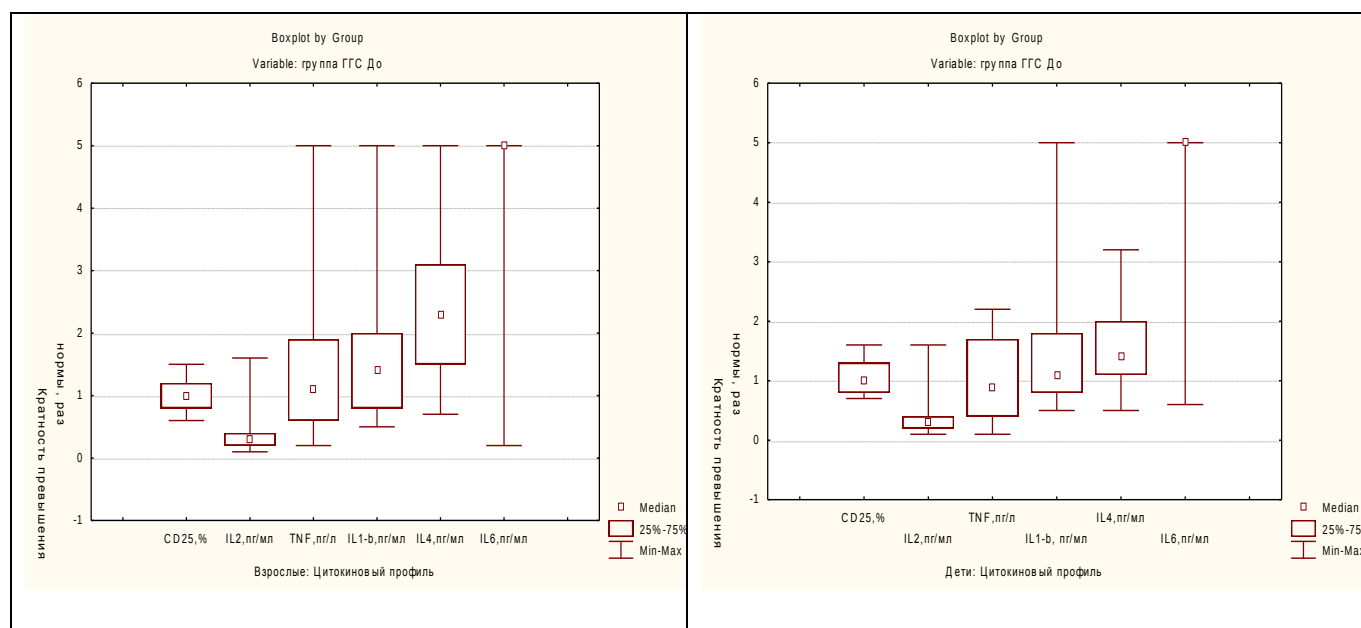


Рисунок 4.32. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети)

Полученные показатели выраженного увеличения уровня IL6 говорили о гиперстрессовом (дистресс) состоянии, с максимальной стимуляцией, как иммунной системы, так и стрессового ответа.

У пациентов с гидроцефалией отмечалось отсутствие реакции с CD25 (%) (см. рис.

4.32, приложение Б, таблица Б63, Б64, приложение В, таблица В69, В70), как у взрослых, так и у детей. Средние значения составляли: взрослые $18,5 \pm 4,58$, $Me=18,0$ (14,0-22,0) и дети $18,1 \pm 4,5$, $Me=18,0$ (14,0-22,0), у $98,2 \pm 1,8\%$ взрослых и $99,4 \pm 0,6\%$ детей показатель находился в пределах нормы.

Состояние дистресса (истощения), характеризовал выраженный дефицит IL2 (пг/мл) – «критический иммунодефицит». Средние значения (см. рис. 4.32, приложение Б, таблица Б65, Б66, приложение В, таблица В71, В72) составляли: $0,03 \pm 0,03$, $Me=0,09$ (0,02-0,03) у взрослых и $0,03 \pm 0,03$, $Me=0,03$ (0,02-0,03) у детей, что достоверно отличалось в сторону снижения от показателей как возрастной группы, так и всех исследуемых групп. В пределах нормы показатель был выявлен только у $20,0 \pm 5,4\%$ взрослых. Выраженное снижение до 0,01-0,4 норм отмечалось у $49,1 \pm 6,7\%$ взрослых и $48,7 \pm 4,0\%$ детей; снижение умеренное (0,5-0,9 норм) у $30,9 \pm 6,2\%$ взрослых и $46,2 \pm 4,0$ детей. При этом, у $5,1 \pm 1,8\%$ детей было выявлено повышение до 1,0-2,5 норм. Учитывая основное пролиферативное действие IL2, полученные данные говорили о нарушении координации в работе Т-, В-лимфоцитов и ММС, то есть выраженном иммунодефиците.

Средние значения TNF α (ФНО α) (пг/л) (см. рис. 4.32, приложение Б, таблица Б67, Б68, приложение В, таблица В73, В74) составляли: $1,94 \pm 0,77$, $Me=2,2$ (1,1-2,98) у взрослых и $1,57 \pm 1,06$, $Me=1,41$ (0,55-2,7) у детей, что достоверно не отличалось от показателей возрастной нормы. При этом, в пределах нормы находились лишь $32,7 \pm 6,3\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей. Превышение более 10 норм имели $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых; превышение на 1,8-2,0 норм $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей, превышение до 1,6-1,7 норм $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей, превышение до 1,1-1,5 норм $10,3 \pm 2,4\%$ детей. При этом, снижение до 0,8-0,9 норм выявлено у $9,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $7,7 \pm 2,1\%$ детей; снижение до 0,5-0,7 норм у $5,5 \pm 3,1\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей; снижение до 0,3-0,4 норм у $16,4 \pm 5,0\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей; и до 0,1-0,2 норм у $10,3 \pm 2,4\%$ детей. Таким образом, 30% взрослых и 35% детей имело превышение уровня ФНО, а 30% взрослых и почти 45% детей снижение уровня ФНО. Полученные данные говорили о дезорганизации в работе иммунной системы.

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 4.32, приложение Б, таблица Б69, Б70, прило-

жение В, таблица В75, В76) составляли: взрослые $2,18 \pm 0,14$, $Me=2,5$ (1,4-3,0) и дети $2,17 \pm 0,89$, $Me=1,9$ (1,5-2,8) и были выше возрастной нормы, но достоверно ниже группы БВЧГ. При этом в пределах нормы находились показатели у $38,2 \pm 6,6\%$ взрослых и $56,4 \pm 4,0\%$ детей, превышение до 1,5-3,0 норм выявлено у $43,6 \pm 6,7\%$ взрослых и $20,5 \pm 3,2\%$ детей, превышение до 1,3-1,4 норм у $20,5 \pm 3,2\%$ детей, и у $3,6 \pm 2,5\%$ взрослых и $2,6 \pm 1,3\%$ детей было выявлено снижение до 0,71-0,9 норм.

Таким образом, пациенты с гидроцефалией характеризовались как пациенты с дистрессом (истощением, анэргией) иммунной системы и дезорганизацией как стресс-активирующего, так и стресс-лимитирующего звена, проявляющимся достоверно не отличающимися от показателей возрастной нормы средними значениями IL1-b, выраженным увеличением уровня IL6, отсутствием реакции CD25 (%), как у взрослых, так и у детей, выраженным дефицитом IL2 – «критическим иммунодефицитом», не отличающимися от показателей возрастной нормы значениями TNF (ФНО) и нормальными значениями IL4.

Группа СубТНО. Средние значения IL1-b (пг/мл) в группе СубТНО (см. рис. 4.33, приложение Б, таблица Б59, Б60, приложение В, таблица В65, В66) были достоверно (многократно) повышены, как относительно возрастной нормы, так и относительно всех групп исследования и составляли: $4,3 \pm 4,2$, $Me=4,0$ (2,6-5,0) у взрослых и $5,3 \pm 3,5$, $Me=4,8$ (2,89-6,20). В пределах возрастной нормы показатели находились у $22,2 \pm 3,6\%$ взрослых и $23,7 \pm 5,5\%$ детей, превышение до 4,1-10,0 норм выявлено у $15,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $25,4 \pm 5,7\%$ детей; превышение до 2,1-4,0 норм у $37,0 \pm 4,2\%$ взрослых и $40,7 \pm 6,4\%$ детей; превышение до 1,2-2,0 норм у $10,4 \pm 2,06\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,9\%$ детей. Выявленное повышение уровня IL1-b являлось патогномоничным для пациентов группы СубТНО и могло говорить о гиперэргической дистресс-реакции иммунной системы, и максимальной стимуляции стресс-активирующего звена стресс-системы.

Средние значения IL6 (пг/мл) (см. рис. 4.33, приложение Б, таблица Б61, Б62, приложение В, таблица В67, В68) также были максимально повышены, как относительно возрастной нормы, так и относительно всех групп исследования, кроме группы ГГС, и составляли $4,86 \pm 2,21$, $Me=4,20$ (1,9-3,8) у взрослых и $4,24 \pm 2,4$, $Me=4,2$ (1,9-3,8) у

детей.

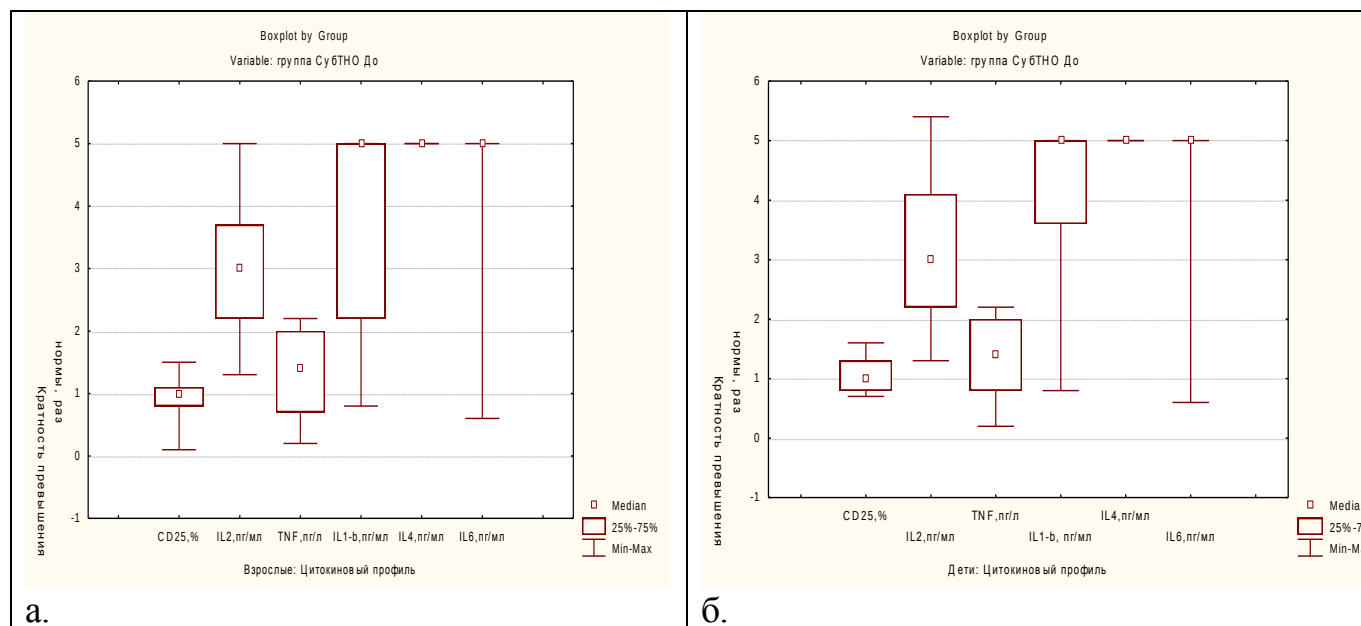


Рисунок 4.33. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

В пределах нормы показатель IL6 находился у $15,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей. Превышение более 10 норм диагностировано у $44,4 \pm 4,3\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей, превышение до 5,1-10,0 норм у $25,2 \pm 3,7\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей, превышение до 3,1-5,0 норм у $14,8 \pm 3,1\%$ взрослых и $30,5 \pm 6,0\%$ детей, превышение до 1,6-3,0 норм у $8,5 \pm 3,6\%$ детей. Повышение уровня IL6 характеризовало гиперэргическую реакцию иммунной системы.

Как и в группе ГГС, у пациентов с СубТНО, также не выявлено реакции со стороны CD25 (%) (см. рис. 4.33, приложение Б, таблица Б63, Б64, приложение В, таблица В69, В70) – у $94,8 \pm 1,9\%$ взрослых и $98,4 \pm 1,6\%$ детей показатель был в пределах нормы. Средние значения составляли: $17,31 \pm 5,68$, Me=18,0 (14,0-20,0) у взрослых и $18,05 \pm 4,52$, Me=18,0 (14,0-22,0) у детей.

Средние значения IL2 (пг/мл) (см. рис. 4.33, приложение Б, таблица Б65, Б66, приложение В, таблица В71, В72) составляли: $0,27 \pm 0,1$, Me=0,27 (0,20-0,33) у взрослых и $0,27 \pm 0,1$, Me=0,27 (0,20-0,31) у детей. Основную массу составили пациенты с превышением до 1,0-2,5 норм – $40,7 \pm 4,2\%$ взрослых и $59,3 \pm 6,4\%$ детей. До 2,6-4,0 норм отмечено повышение у $30,5 \pm 6,0\%$ взрослых и $5,2 \pm 1,9\%$ детей, до 4,1-6,5 норм у

29,6±6,0% взрослых и 5,1±2,9% детей. Таким образом, уровень IL2 характеризовал гиперэргическую иммунную реакцию.

Средние значения TNFα (ФНОα) (пг/л) (см. рис. 4.33, приложение Б, таблица Б67, Б68, приложение В, таблица В73, В74) составляли: 2,07±1,01, Me=2,2 (1,12-3,10) у взрослых и 2,09±1,01, Me=2,2 (1,21-3,1), что достоверно превышало показатели нормы и характеризовало выраженный эндотоксикоз с явлениями воспаления. При этом в пределах нормы показатели находились у 5,2±1,9% взрослых и 15,3±4,7% детей. В основной массе, показатели превышали норму, особенно у взрослых пациентов, что интересно с точки зрения иллюстрации разнонаправленности процесса иммунной реакции, но не имело четкого диагностического значения. Так, превышение более 10 норм, было выявлено у 10,4±2,6% взрослых, до 3,8-10 норм у 10,4±2,6% взрослых, до 2,1-3,7 норм у 34,1±4,1% взрослых, до 1,8-2,0 норм у 25,4±5,7% детей, до 1,6-1,7 норм у 10,4±2,6% взрослых и 15,3±4,7% детей, до 1,1-1,5 норм у 15,3±4,3% детей. При этом, снижение до 0,3-0,4 норм выявлено у 10,3±3,9% детей, снижение до 0,5-0,7 норм у 14,8±3,1% взрослых и 13,6±4,5% детей; снижение до 0,8-0,9 норм у 14,8±3,1% взрослых и 13,6±4,5% детей. Таким образом, характерным для субтенториальных новообразований являлось превышение уровня TNFα (ФНОα) у 65% взрослых и 55% детей (причем у взрослых степень превышения больше), и снижение уровня TNF (ФНО) у 30% как взрослых, так и детей (причем у детей степень снижения больше).

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 4.33, приложение Б, таблица Б69, Б70, приложение В, таблица В75, В76) составляли: 3,78±2,09, Me=1,5 (1,20-1,90) у взрослых и 3,59±2,08, Me=1,5 (1,20-1,90) у детей и достоверно превышали показатели нормальные возрастные показатели. Высокая степень превышения показателей соответствовала высоким показателям IL1 и IL6. Характерной являлась однонаправленность реакции, как у взрослых, так и у детей, что могло говорить о типовой реакции, характерной для субтенториальных новообразований. Так превышение IL4 более чем на 10 норм выявлено у 45,2±4,3% взрослых и 20,3±5,2% детей, до 6,0-10,0 норм у 49,6±4,3% взрослых и 69,5±6,0% детей, и до 3,1-5,0 норм у 5,2±1,9% взрослых и 10,2±3,9% детей.

Таким образом, изменения в системе цитокинов у пациентов с субтенториальными новообразованиями характеризовали дистресс иммунной системы (с чертами ограниченной гиперэргии) с активацией как стресс-активирующего, так и стресс-лимитирующего звеньев стресс-системы. Что проявлялось достоверным (многократным) повышением средних значений IL1-b, максимальным повышением средних значений IL6, повышенным уровнем IL2, превышением уровня TNF (ФНО), повышенными показателями IL4.

Группа СупраТНО. Средние значения IL1b (пг/мл) (см. рис. 4.34, приложение Б, таблица Б59, Б60, приложение В, таблица В65, В66) составляли: $5,29 \pm 4,31$, $Me = 3,6$ (2,7-4,7) у взрослых и $5,69 \pm 4,59$, $Me = 4,25$ (3,2-6,2) у детей, что достоверно не отличалось от показателей нормы и между собой. В пределах нормы данный показатель находился у $75,6 \pm 3,3\%$ взрослых и $72,7 \pm 5,5\%$ детей. Превышение до 2,1-4,0 норм выявлено у $14,9 \pm 2,7\%$ взрослых и $16,7 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 1,2-2,0 норм у $9,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $10,6 \pm 3,8\%$ детей. То есть, по показателям IL1b данная группа не отличалась от группы эустресса (бВЧГ), с выявленным тождественным превышением показателя не более чем у 25% пациентов.

Средние значения IL6 (пг/мл) (см. рис. 4.34, приложение Б, таблица Б61, Б62, приложение В, таблица В67, В68) составляли: $4,3 \pm 2,16$, $Me = 4,0$ (2,2-6,0) у взрослых и $4,04 \pm 2,1$, $Me = 3,8$ у детей, что не отличалось как от показателей нормы, так и от показателей группы эустресса (бВЧГ). В пределах нормы данный показатель находился у $74,4 \pm 3,4\%$ взрослых и $59,1 \pm 6,1\%$ детей. Превышение до 1,6-3,0 норм было выявлено у $20,8 \pm 3,1\%$ взрослых и $24,2 \pm 5,3\%$ детей, снижение до 0,8-0,9 норм у $10,6 \pm 3,8\%$ детей, и снижение до 0,5-0,7 норм у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей, что говорило о нормальной активности стресс-активирующей части стресс-системы (нормо/эустрессе).

Уровень CD25 (%) (см. рис. 4.34, приложение Б, таблица Б63, Б64, приложение В, таблица В69, В70) был достоверно выше показателей уровня нормы и составлял: $33,46 \pm 13,44$, $Me = 34,0$ (21,0-41,0) у взрослых и $31,91 \pm 13,77$, $Me = 29,0$ (20,0-39,0) у детей, что достоверно превышало показатели в группах с ГГС и СубТНО, и не отличался от группы бВЧГ.

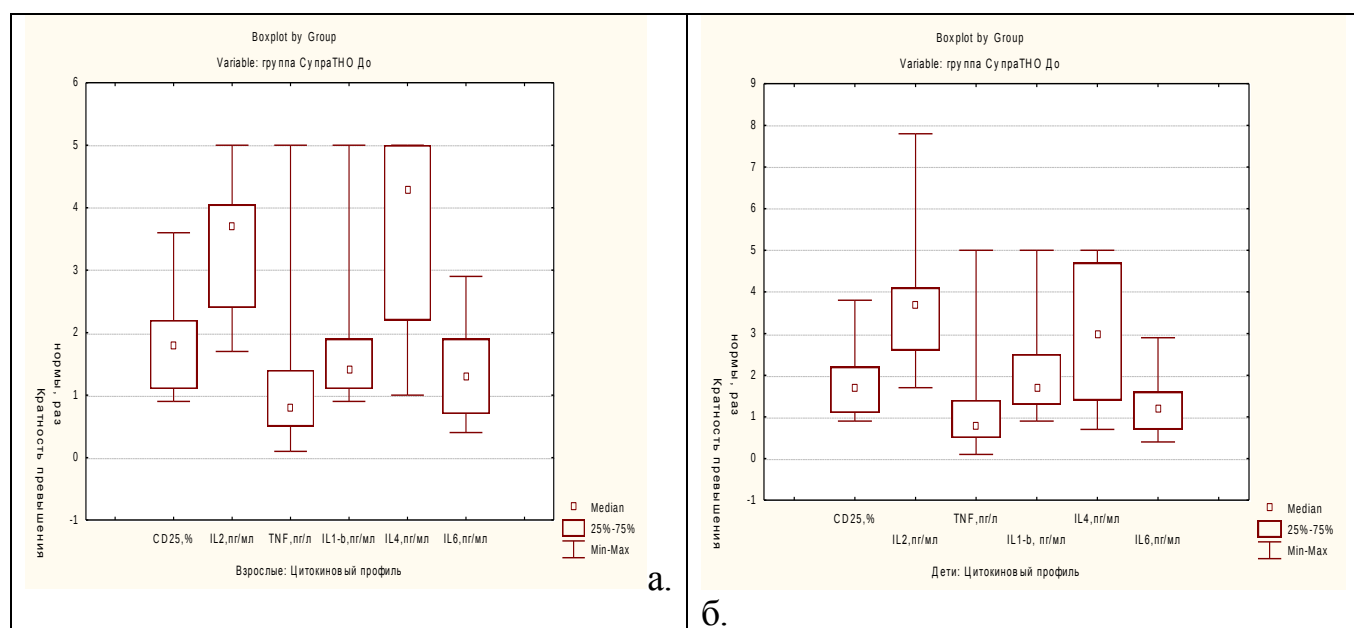


Рисунок 4.34. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

В пределах нормы показатель был у $48,8 \pm 3,9\%$ взрослых и $51,5 \pm 6,2\%$ детей, превышение до 3 норм выявлено у $4,5 \pm 2,6\%$ детей, до 2,5-2,8 норм у $5,4 \pm 1,7\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей, до 2,1-2,4 норм у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых, до 1,4-2,0 норм у $41,1 \pm 3,8\%$ взрослых и $37,9 \pm 6,0\%$ детей. Что характеризовало благоприятный иммуностимулирующий эффект в виде возможности стимуляции кооперации Т- и В-лимфоцитов.

Средние значения IL2 (пг/мл) (см. рис. 4.34, приложение Б, таблица Б65, Б66, приложение В, таблица В71, В72) составляли: $0,31 \pm 0,12$, Me=0,33 (0,22-0,36) у взрослых и $0,32 \pm 0,12$, Me=0,33 (0,23-0,37) детей. В пределах нормы значения находились у $25,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $30,3 \pm 5,7\%$ детей. Повышение до 1,5-3,0 норм выявлено у $35,7 \pm 3,7\%$ взрослых и $36,4 \pm 5,9\%$ детей, повышение до 5 норм выявлено у $25,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $16,7 \pm 4,6\%$ детей, что характеризовало благоприятную иммуностимулирующую реакцию с усилением пролиферации всех звеньев Т- и В-системы, активацией НК (натуральные киллеры), макрофагальной системы и являлось типовой нормальной реакцией на стресс.

Средние показатели TNF α (ФНО α) (пг/л) (см. рис. 4.34, приложение Б, таблица Б67, Б68, приложение В, таблица В73, В74) составляли: $3,29 \pm 2,28$, Me=1,25 (0,74-2,22) у взрослых и $3,79 \pm 2,32$, Me=1,25 (0,7-2,22) у детей, что соответствовало показателям

группы бВЧГ (эустресса). В пределах нормы показатель находился у $31,0 \pm 3,6\%$ взрослых и $13,6 \pm 4,2\%$ детей. Превышение более 10 норм выявлено у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей, превышение до 2,1-3,7 норм у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых, превышение до 1,8-2,0 норм у $10,1 \pm 2,3\%$ взрослых и $16,7 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 1,1-1,5 норм у $9,1 \pm 3,5\%$ детей. Снижение до 0,1-0,2 норм у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей, снижение до 0,3-0,4 норм у $14,3 \pm 2,7\%$ взрослых и $16,7 \pm 4,6\%$ детей, снижение до 0,5-0,7 норм у $20,2 \pm 3,1\%$ взрослых и $16,7 \pm 4,6\%$ детей, снижение до 0,8-0,9 норм у $10,1 \pm 2,3\%$ взрослых и $15,2 \pm 4,2\%$ детей. Таким образом, у 20% взрослых и 30% детей отмечено повышение уровня TNF (ФНО), а у 50% как взрослых, так и детей отмечено снижение TNF (ФНО), что не отличалось от группы бВЧГ.

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 4.34, приложение Б, таблица Б69, Б70, приложение В, таблица В75, В76) составляли: $5,13 \pm 4,49$, $Me=4,1$ (2,1-5,2) у взрослых и $5,55 \pm 4,94$, $Me=4,2$ (1,99-6,6), что достоверно превышало показатели нормы, отличалось в сторону превышения от группы ГГС и в сторону снижения от группы СубТНО, и не отличалось от группы бВЧГ. В пределах нормы показатель был у $25,0 \pm 3,3\%$ взрослых и $30,3 \pm 5,7\%$ детей. Превышение более 10 норм выявлено у $4,8 \pm 1,6\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей, превышение до 6,0-10,0 норм у $9,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $6,1 \pm 2,9\%$ детей, превышение до 3,1-5,0 норм у $25 \pm 3,3\%$ взрослых и $16,7 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 1,5-3,0 норм у $35,7 \pm 3,7\%$ взрослых и $36,4 \pm 5,9\%$ детей, превышение до 1,3-1,4 норм у $4,5 \pm 2,6\%$ детей. Таким образом, у пациентов данной группы диагностирована стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы у 75% взрослых и 70% детей.

Таким образом, у пациентов с супратенториальными новообразованиями, по балансу цитокинов состояние иммунной системы можно оценить как нормо-стресс (что, возможно, является недостатком в условиях имеющегося патологического процесса), состояние стресс-системы как превалирование стресс-лимитирующего звена стресс-системы. Что проявлялось значениями IL1b в пределах нормы, значениями IL6 в пределах нормы, CD25 (%) достоверно выше показателей уровня нормы, повышенными значениями IL2, показателями TNF (ФНО) с разнонаправленными изменениями, не отличающимися от группы бВЧГ, повышенными средними значениями IL4.

Группа тяжелая ЧМТ. Средние значения IL1-b (пг/мл) (см. рис. 4.35, приложение Б, таблица Б59, Б60, приложение В, таблица В65, В66) составляли: $4,9 \pm 4,23$, $Me = 3,6$ (2,7-4,7) у взрослых и $4,87 \pm 4,16$, $Me = 3,6$ (2,7-4,7) у детей, что достоверно не отличалось от показателей нормы. В пределах нормы данный показатель находился у $83,3 \pm 2,5\%$ взрослых и $84,5 \pm 3,7\%$ детей. Превышение до 2,1-4,0 норм имели $10,8 \pm 2,1\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,1\%$ детей, превышение до 1,2-2,0 норм $4,1 \pm 1,3\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей.

Отсутствие реакции IL1-b на острую стрессовую реакцию, вероятно, связано с недостаточным временем для наработки высоких концентраций цитокина, поскольку данные субстанции достаточно инертны и им необходимо до 72 часов для запуска адекватной продукции. А с другой стороны, это может быть выявленной особенностью типового патологического процесса «острой травмы – острого стрессового процесса» в острейшем периоде.

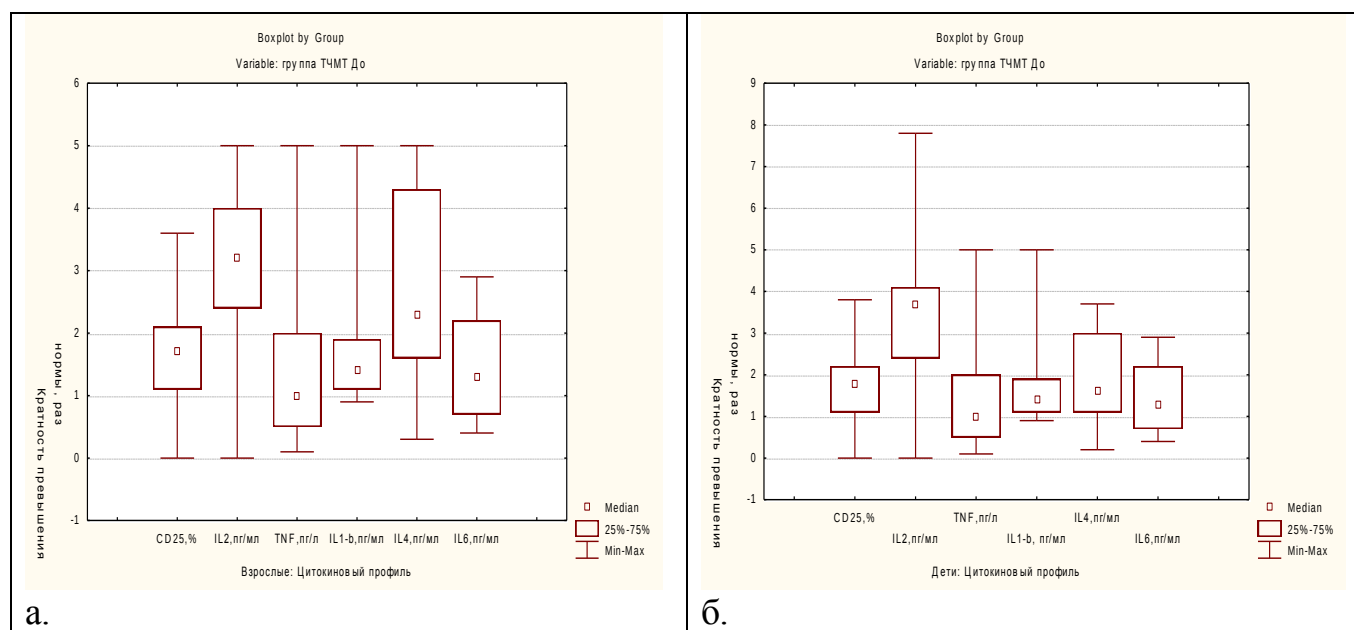


Рисунок 4.35. Кратность превышения цитокинов плазмы крови у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети)

Идентичную картину представляла реакция другого стрессового цитокина – IL6 (пг/мл) (см. рис. 4.35, приложение Б, таблица Б61, Б62, приложение В, таблица В67, В68), средние значения которого составляли: $4,54 \pm 2,38$, $Me = 4,0$ (2,2-6,0) у взрослых и $4,48 \pm 2,38$, $Me = 4,0$ (2,2-7,0) у детей. При этом в пределах нормы показатели находи-

лись у $69,4 \pm 3,1\%$ взрослых и $51,5 \pm 5,1\%$ детей, превышение до 1,6-3,0 норм было выявлено у $25,2 \pm 2,9\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей, снижение до 0,5-0,7 норм у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей, снижение до 0,8-0,9 норм у $10,3 \pm 3,1\%$ детей. Таким образом, до 25% взрослых и 30% детей имели умеренное повышение уровня IL6, в то время как до 15% детей и 5% взрослых – умеренное снижение. Что, возможно, говорит об особенностях острейшего периода острой стрессовой реакции.

Средние значения CD25 (%) (см. рис. 4.35, приложение Б, таблица Б63, Б64, приложение В, таблица В69, В70) составляли: $30,05 \pm 16,14$, $Me=32,0$ (20,0-30,0) у взрослых и $30,9 \pm 16,5$, $Me=32,0$ (20,0-30,0) у детей. Была выявлена особенность в виде снижения показателя до 0,0-0,4 норм у $10,8 \pm 2,1\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,1\%$ детей, норма выявлена у $43,2 \pm 3,3\%$ взрослых и $36,1 \pm 4,9\%$ детей, превышение показателей до 1,4-2,0 норм у $36,5 \pm 3,2\%$ взрослых и $43,3 \pm 5,0\%$ детей, превышение до 2,1-2,4 норм у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых, превышение до 2,5-2,8 норм у $4,1 \pm 1,3\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей, и превышение до 3,0 норм у $5,2 \pm 2,2\%$ детей. Таким образом, особенностью данной группы можно считать повышение уровня CD25 у 55% детей и 45% взрослых, что являлось выявленной особенностью течения патологического процесса.

Средние значения IL2 (пг/мл) (см. рис. 4.35, приложение Б, таблица Б65, Б66, приложение В, таблица В71, В72) составляли: $0,3 \pm 0,14$, $Me=0,33$ (0,23-0,37) у взрослых и $0,31 \pm 0,14$, $Me=0,33$ (0,22-0,37), что достоверно превышало показатели нормы и не отличалось от показателей нормального стрессового ответа (группа БВЧГ). При этом 85% взрослых и 90% детей имели превышение данного показателя, а до 10% детей и 5% взрослых – снижение. Уровень IL2 (г/л) был значительно повышен (до 4,1- 6,5 норм) у $40,1 \pm 3,3\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей; повышение до 2,6-4,0 норм было выявлено у $9,5 \pm 2,0\%$ взрослых и $46,6 \pm 5,1\%$ детей, до 1-2,5 норм у $30,2 \pm 3,1\%$ взрослых и $38,1 \pm 4,9\%$ детей. Снижение до 0,0-0,4 норм выявлено у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей, снижение до 0,5-0,9 норм – у $5,2 \pm 2,2\%$ детей.

Средние показатели TNF- α (ФНО- α) (пг/л) (см. рис. 4.35, приложение Б, таблица Б67, Б68, приложение В, таблица В73, В74) составляли: $2,68 \pm 0,98$, $Me=1,5$ (0,74-2,22) у взрослых и $2,61 \pm 0,94$, $Me=1,5$ (0,77-3,16) у детей. Что также не отличалось от показателей группы БВЧГ – нормо-стресса. Так, в пределах нормы данный показатель был

у $30,6 \pm 3,1\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей, превышение до 10 норм было выявлено у $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей, превышение до 2,0 норм у $10,4 \pm 3,0\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,1\%$ детей, превышение до 1,1-1,5 норм у $10,3\%$ детей. Снижение до 0,1-0,2 норм у $5,4 \pm 1,5\%$ взрослых и $5,2 \pm 2,2\%$ детей, снижение до 0,3-0,4 норм у $9,5 \pm 2,0\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,1\%$ детей, снижение до 0,5-0,7 норм у $18,0 \pm 2,6\%$ взрослых и $17,5 \pm 3,9\%$ детей, снижение до 0,8-0,9 норм у $9,5 \pm 2,0\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей. Таким образом, у 25% взрослых и 35% детей отмечено повышение уровня TNF (ФНО), а у 45% как взрослых, так и детей отмечено снижение TNF (ФНО), что не отличалось от группы БВЧГ, и, возможно, демонстрировало нормальный ответ иммунной/стрессовой систем организма.

Средние значения IL4 (пг/мл) (см. рис. 4.35, приложение Б, таблица Б69, Б70, приложение В, таблица В75, В76) составляли: $2,62 \pm 1,5$, $Me=2,2$ (1,5-4,1) у взрослых и $2,69 \pm 1,53$, $Me=2,2$ (1,5-4,2) у детей. Уровень IL4 (г/л) находился в пределах нормы у $43,2 \pm 3,3\%$ взрослых и $46,4 \pm 5,1\%$ детей. Повышение до 1,5-3,0 норм выявлено у $37,8 \pm 3,3\%$ взрослых и $43,3 \pm 5,0$ детей, повышение до 3,1-5,0 норм у $13,5 \pm 2,6\%$ взрослых. Данная закономерность в распределении была характерна для всех групп, кроме группы СубТНО (как взрослых, так и детей). Таким образом, реакция стресс-лимитирующей системы, соответствует степени активации стресс-активирующей.

Таким образом, невзирая на острую стрессовую ситуацию, реакция системы цитокинов при острой черепно-мозговой травме в регуляции иммунного и стрессового ответа не отличалась от нормального стрессового ответа организма. Что проявлялось отсутствием реакции IL1-b, умеренным повышением уровня IL6, повышением уровня CD25, повышением уровня IL2 разнонаправленными изменениями значений TNF (ФНО), что не отличалось от группы БВЧГ, и, возможно, демонстрировало нормальный ответ иммунной/стрессовой систем организма, повышением уровня IL4.

Таким образом, возможно, острейший период травмы, и своевременная ликвидация патологических последствий травмы не будет приводить к значимым изменениям в стрессовом и иммунном ответе.

4.4. Оценка воспалительной реакции (предоперационный период)

Группа без синдрома ВЧГ. Уровень СРБ (мг/мл) в группе бВЧГ (см. рис. 4.36, приложение Б, таблица Б71, Б72, приложение В, таблица В77, В78) составлял: $2,24 \pm 0,12$, $Me = 1,1$ (0,72-1,39) у взрослых и $1,74 \pm 0,37$, $Me = 0,87$ (0,71-1,17) у детей. Показатель достоверно превышал данные референтной группы и демонстрировал острый ответ на стрессовую ситуацию с чертами воспалительной реакции. В пределах нормы данный показатель находился у $8,2 \pm 4,1\%$ взрослых и $46,7 \pm 4,1\%$ детей. Превышение показателя до 1,1-3,0 норм выявлено у $40,5 \pm 4,6\%$ взрослых и $32,5 \pm 6,8\%$ детей, превышение до 3,1-6,0 норм у $48,7 \pm 4,1\%$ взрослых и $22,0 \pm 3,3\%$ детей. Таким образом, превышение уровня СРБ является специфической реакцией для 90% взрослых и 50% детей, что является новым выявленным патофизиологическим моментом, связанным с возрастом.

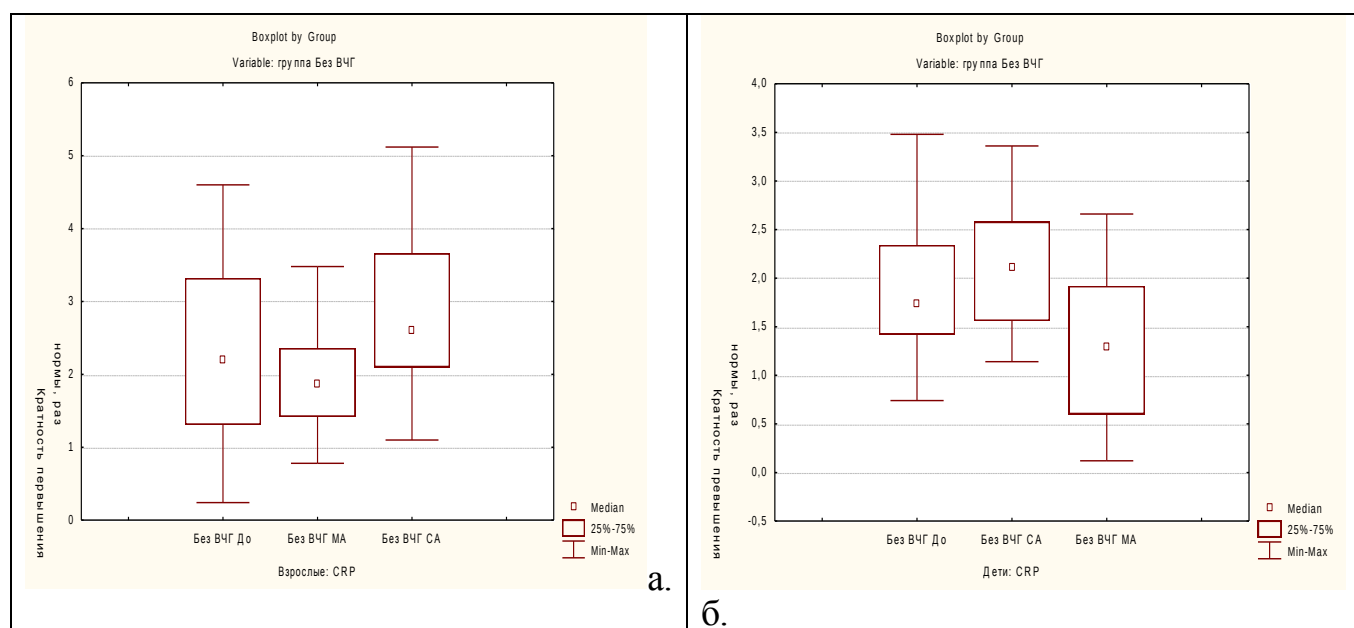


Рисунок 4.36. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе бВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Группа ГГС. У пациентов с ГГС (см. рис. 4.37, приложение Б, таблица Б71, Б72, приложение В, таблица В77, В78) отмечались показатели СРБ, достоверно не превышающие данные группы нормы, и составляли: $1,47 \pm 0,2$, $Me = 0,8$ (0,62-0,95) у взрослых и $1,59 \pm 0,45$, $Me = 0,87$ (0,76-1,07) у детей, что характеризуют отсутствие воспаления (ответа).

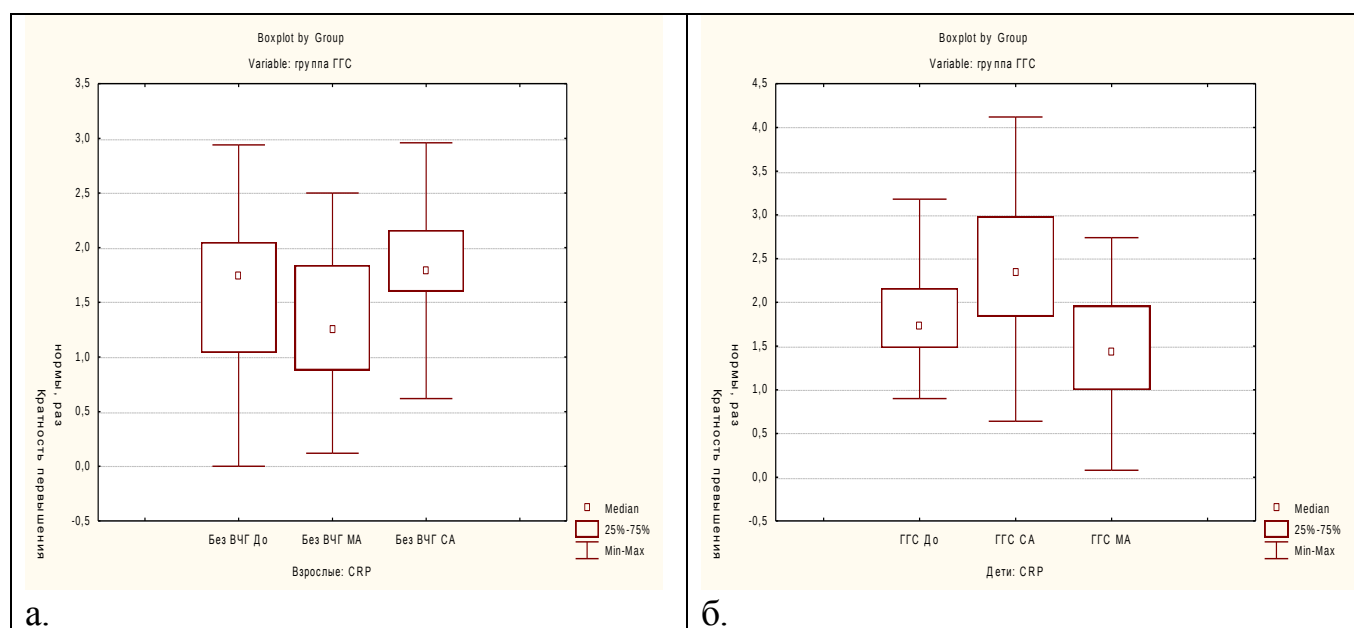


Рисунок 4.37. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе ГТС (а – взрослые, б – дети)

В пределах нормы показатели находились у $94,9 \pm 3,1\%$ взрослых и $56,3 \pm 5,5\%$ детей. Превышение до 1,1-3,0 норм выявлено у $42,3 \pm 6,5\%$ детей. Таким образом, невзирая на существующий патологический процесс, воспалительный ответ организма пациентов с ВЧГ отсутствует, при этом повышение СРБ у 40% детей может говорить о возможном наличии хронического инфекционного.

Группа СубТНО. У пациентов с субтенториальными новообразованиями (см. рис. 4.38, приложение Б, таблица Б71, Б72, приложение В, таблица В77, В78) выявлены достоверно (многократно) повышенные показатели СРБ, которые составляли: $4,85 \pm 1,0$, $Me=2,74$ (2,48-2,5) у взрослых и $4,52 \pm 0,75$, $Me=2,41$ (1,92-3,4) у детей. В пределах нормы данный показатель не был выявлен. Превышение до 1,1-3,0 норм выявлено у $40,7 \pm 6,5\%$ взрослых и $32,6 \pm 8,7\%$ детей; превышение до 3,1-6,0 норм у $64,5 \pm 7,5\%$ взрослых и $67,4 \pm 7,2\%$ детей.

Полученные данные говорили о высокой степени воспаления (новообразования, стресса) у данной категории пациентов и являются новыми, впервые выявленными для данной категории пациентов.

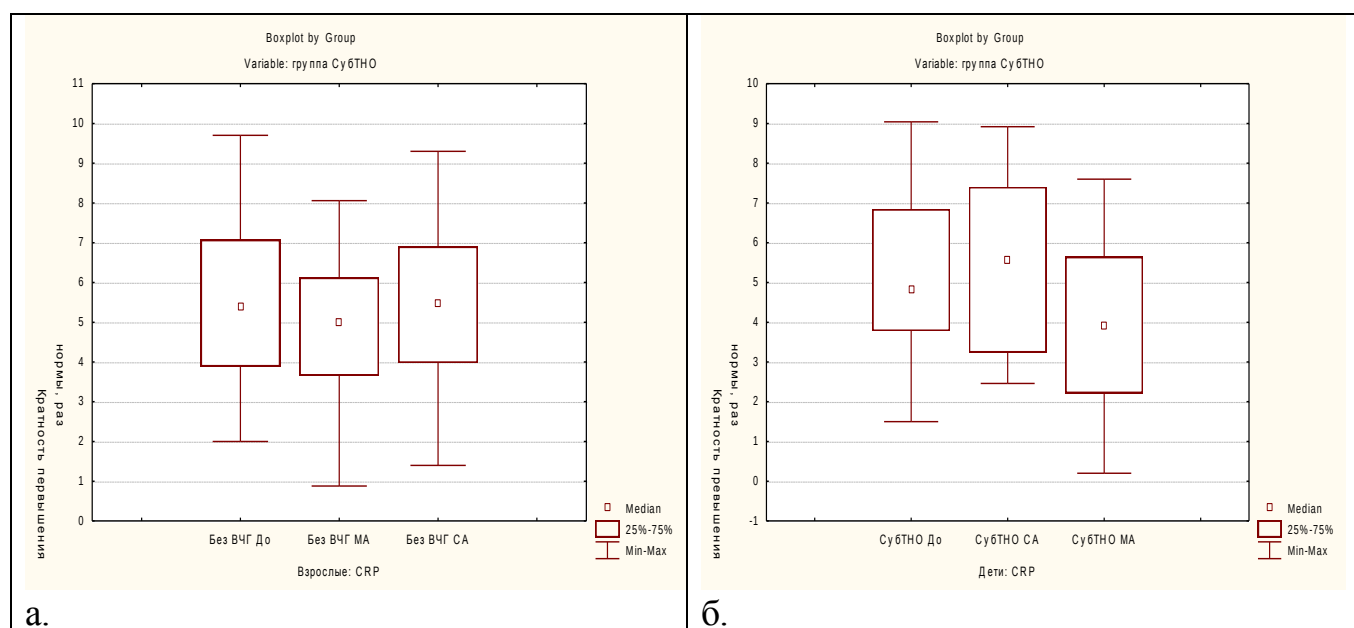


Рисунок 4.38. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

Группа СупраТНО. Уровень СРБ у пациентов с супратенториальными новообразованиями (см. рис. 4.39, приложение Б, таблица Б71, Б72, приложение В, таблица В77, В78) составлял: $3,43 \pm 0,06$, $Me=1,97$ (1,63-2,32) у взрослых и $3,61 \pm 0,58$, $Me=1,59$ (1,16-2,05) у детей, что достоверно превышало показатели нормы и группы БВЧГ.

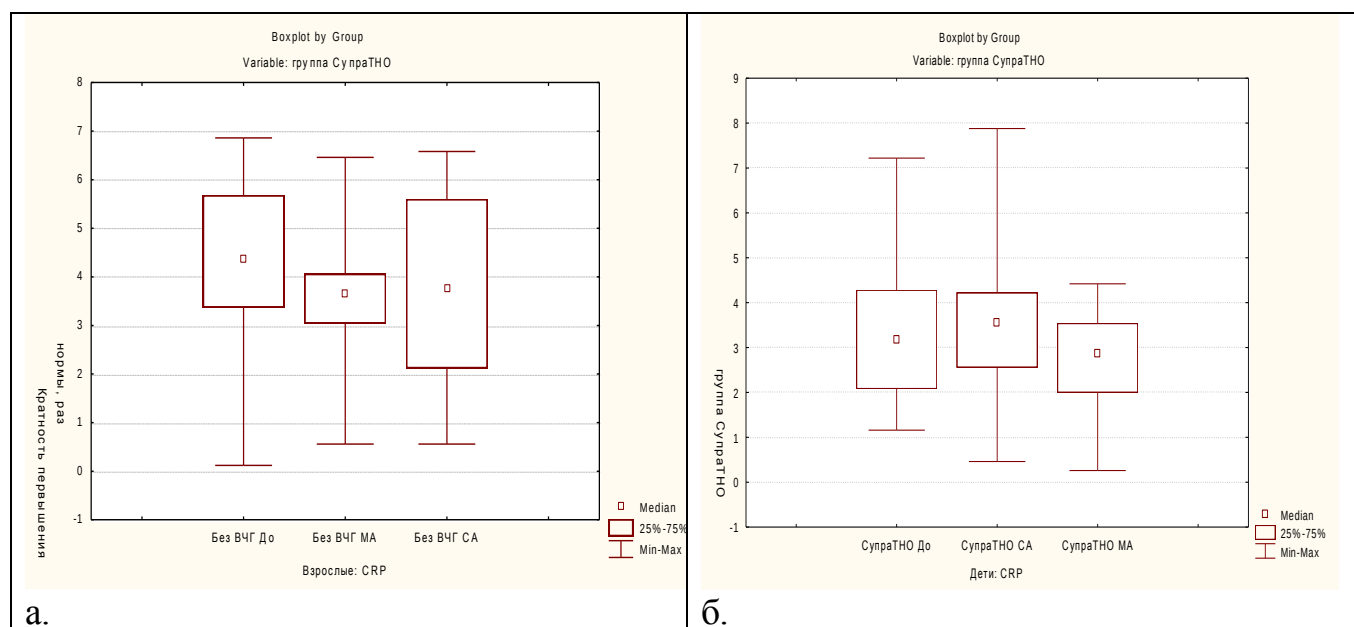


Рисунок 4.39. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

В пределах нормы СРБ находился только у $12,9 \pm 3,5\%$ детей, превышение до 1,1-3,0

норм выявлено у $76,5 \pm 8,8\%$ взрослых и $40,7 \pm 6,5$ детей, значительное превышение до 3,1-6,0 норм у $22,5 \pm 7,8\%$ взрослых и $51,9 \pm 1,9\%$ детей.

Таким образом, у пациентов с супратенториальными новообразованиями выявленные высокие уровни СРБ могут говорить, более вероятно, о степени активности новообразования ЦНС, чем об истинном инфекционном, воспалительном процессе.

Группа ТЧМТ. Уровень СРБ у пациентов с ТЧМТ (см. рис. 4.40, приложение Б, таблица Б71, Б72, приложение В, таблица В77, В78) составлял: $6,21 \pm 1,04$, $Me = 3,41$ (2,92-3,91) у взрослых и $4,28 \pm 0,89$, $Me = 2,67$ (0,2-3,23) у детей, и демонстрировал самый высокий уровень среди всех исследуемых групп (особенно у взрослых). В пределах нормы данный показатель находился у $12,9 \pm 3,5\%$ взрослых и $8,2 \pm 4,1\%$ детей. Превышение до 1,1-3,0 норм было выявлено у $16,9 \pm 7,7\%$ взрослых и $40,5 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 3,1-6,0 норм у $74,3 \pm 5,2\%$ взрослых и $48,7 \pm 4,15$ детей.

Высокий уровень СРБ (особенно у взрослых) иллюстрировал ответ на острую травму – гиперэргический ответ, с мощной активацией системы комплемента, и являлся патогномоничным для данной группы пациентов.

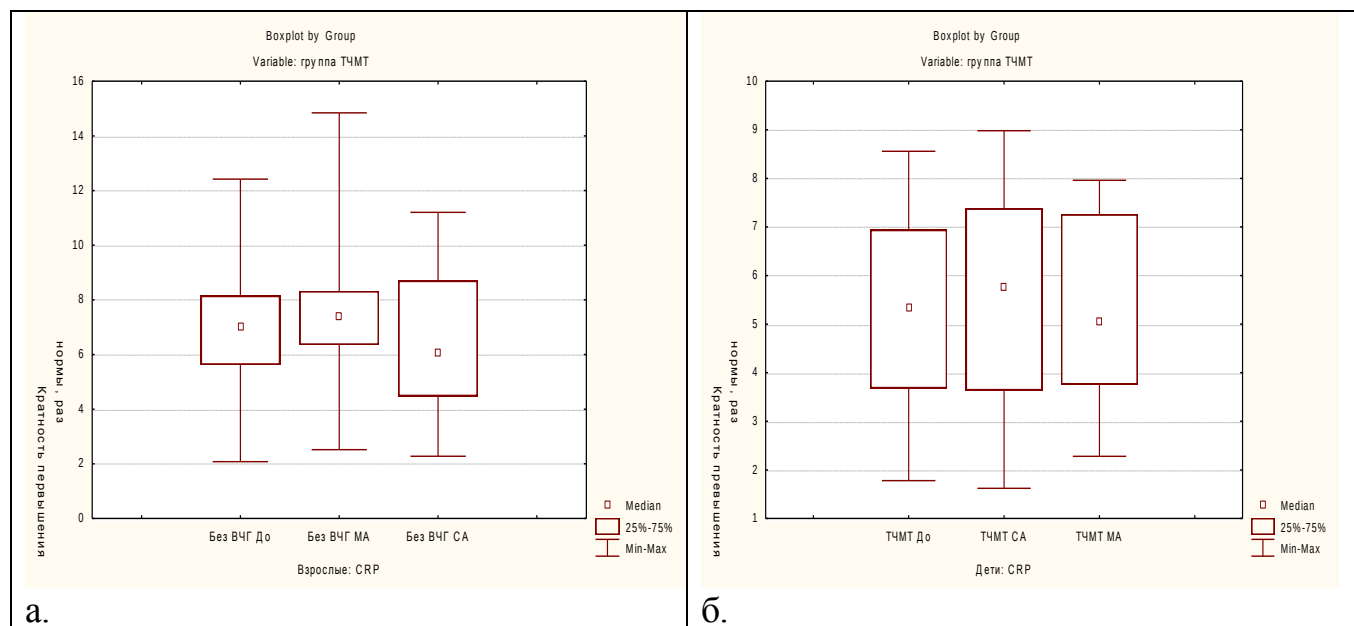


Рисунок 4.40. Кратность превышения СРБ плазмы крови у взрослых и детей в группе СупратНО (а – взрослые, б – дети)

4.5. Стресс-система

4.5.1. Стресс-активирующее звено. *Группа бВЧГ*. Достаточно условно можно разделить нейропептиды, медиаторы и цитокины согласно их роли в стресс-реакциях. Так, к стресс-активирующей части стресс-системы будут относиться: гормоны гипоталамуса – кортикотропный гормон (кортикотропный релизинг фактор, КРГ, КТРФ), гистамин; кортизол; IL1; IL2; IL6 и ФНО.

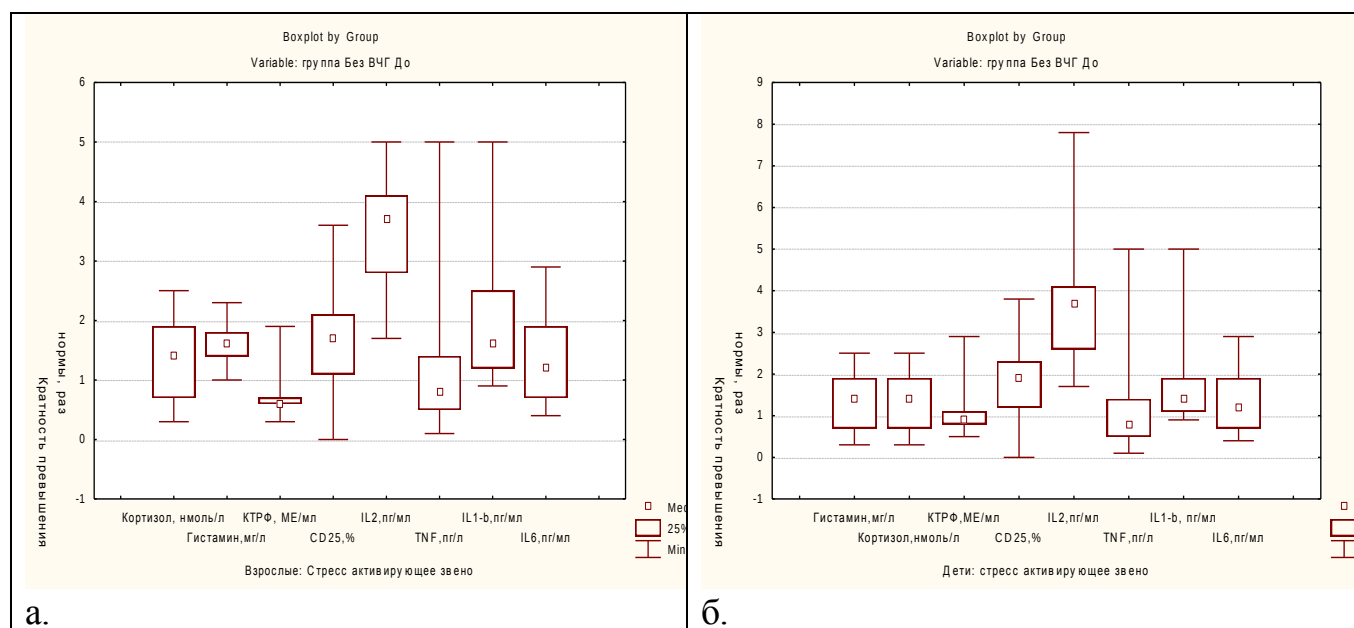


Рисунок 4.41. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе бВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Уровень кортизола (см. рис. 4.41, приложение Б, таблица Б73, Б74, приложение В, таблица В79, В80), интересен как уровень результирующего воздействия стресс-активирующих механизмов с одной стороны (надпочечниковый уровень), и как наиболее важного гормона, влияющего на иммунные реакции, который ингибирует большинство аспектов иммунной реакции, включая пролиферацию лимфоцитов, производство иммуноглобулинов, цитокинов и воспалительных медиаторов и клеточную токсичность, включая производство воспалительных лейкотриенов. Средний уровень кортизола (нмоль/л) составлял: $510,0 \pm 260,5$, Me=541,0 (281,0-740,0) у взрослых и $505,99 \pm 258,0$, Me=541,0 (281,0-740,0) у детей. В пределах нормы уровень кортизола находился у $79,5 \pm 4,6\%$ взрослых и $90,8 \pm 3,1\%$ детей, превышение до 1,2-1,3 норм было выявлено у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей; превышение до 1,4-1,6 норм выявлено у $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых и $4,6 \pm 2,2\%$ детей. Таким образом, для нор-

мальной стрессовой реакции уровень кортизола находится в пределах нормы, имея умеренное превышение у 20% взрослых и 10% детей.

Кортикотропный гормон (КРГ, КТРФ) (см. рис. 4.41, приложение Б, таблица Б75, Б76, приложение В, таблица В81, В82) один из наиболее интересных стресс-активирующих гормонов (нейромедиаторов), отвечающих собственно за непосредственный запуск центрального звена стресс-системы (гипоталамический уровень), стимулируется IL6, после активации последнего IL1. Вызывает усиление пролиферации В-клеток; подавление активации макрофагов. Средние показатели КРГ (МЕ/мл) составляли: $21,64 \pm 11,0$, $Me = 18,35$ (17,0-22,0) у взрослых и $21,37 \pm 10,6$, $Me = 18,7$ (16,0-22,0) у детей. Что достоверно не отличалось от показателей нормы. Так, в пределах возрастной нормы уровень КРГ находился у $98,9 \pm 1,2\%$ как взрослых, так и детей.

Гистамин продуцируются в ряде органов и тканей, он является биологически активным веществом широкого спектра действия, широко распространенный в синапсах ЦНС парасимпатической нервной системы, поэтому, по нашему мнению, он может быть использован для оценки симпатико-парасимпатического равновесия в работе стресс-активирующего звена (как антагонист серотонина с точки зрения активации NMDA рецепторов и развития нейродегенерации). Средний уровень гистамина (мг/л) (см. рис. 4.41, приложение Б, таблица Б77, Б78, приложение В, таблица В83, В84) составлял: $1157,0 \pm 719,0$, $Me = 1154,0$ (985,0-1280,0) у взрослых и $1175,3 \pm 205,7$, $Me = 1170,0$ (1085,0-1290,0), что достоверно превышало нормальные показатели. При этом, в пределах нормы показатель гистамина находился у $25,6 \pm 4,9\%$ взрослых и $23,0 \pm 4,5\%$ детей. Превышение до 1,2-1,4 норм у $56,4 \pm 5,5\%$ взрослых и $56,3 \pm 5,3\%$ детей; превышение до 1,5-1,8 норм у $17,9 \pm 4,3\%$ взрослых $20,7 \pm 4,3\%$ детей.

Таким образом, реакция стресс-активирующей части стресс-системы у пациентов БВЧГ (вариант нормального стрессового ответа) будет выражаться в: нормальном уровне кортизола (надпочечниковый уровень), нормальном уровне КТРФ (гипоталамический уровень), повышенном уровне гистамина (парасимпатическая ирритация), нормальном уровне IL1, нормальном уровне IL6, повышении уровня IL2, снижении уровня ФНО.

Группа ГГС. Средние показатели уровня кортизола (нмоль/л) (см. рис. 4.42, приложение Б, таблица Б73, Б74, приложение В, таблица В79, В80) у группы ГГС были достоверно повышены по сравнению с нормальными показателями и показателями группы БВЧГ, и составляли: $725,7 \pm 220,9$, $Me=652,0$ (556,0-939,0) у взрослых и $719,5 \pm 220,2$, $Me=648,0$ (544,0-939,0) у детей. В пределах нормы кортизол находился у $58,2 \pm 6,7\%$ взрослых и $64,1 \pm 3,8\%$ детей. Превышение до 1,2-1,2 норм было выявлено у $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых и $10,3 \pm 2,4\%$ детей, превышение до 1,4-1,6 норм у $20,5 \pm 5,4\%$ взрослых и $25,6 \pm 3,5\%$ детей, превышение до 1,7-2,0 норм у $10,9 \pm 4,2\%$ взрослых.

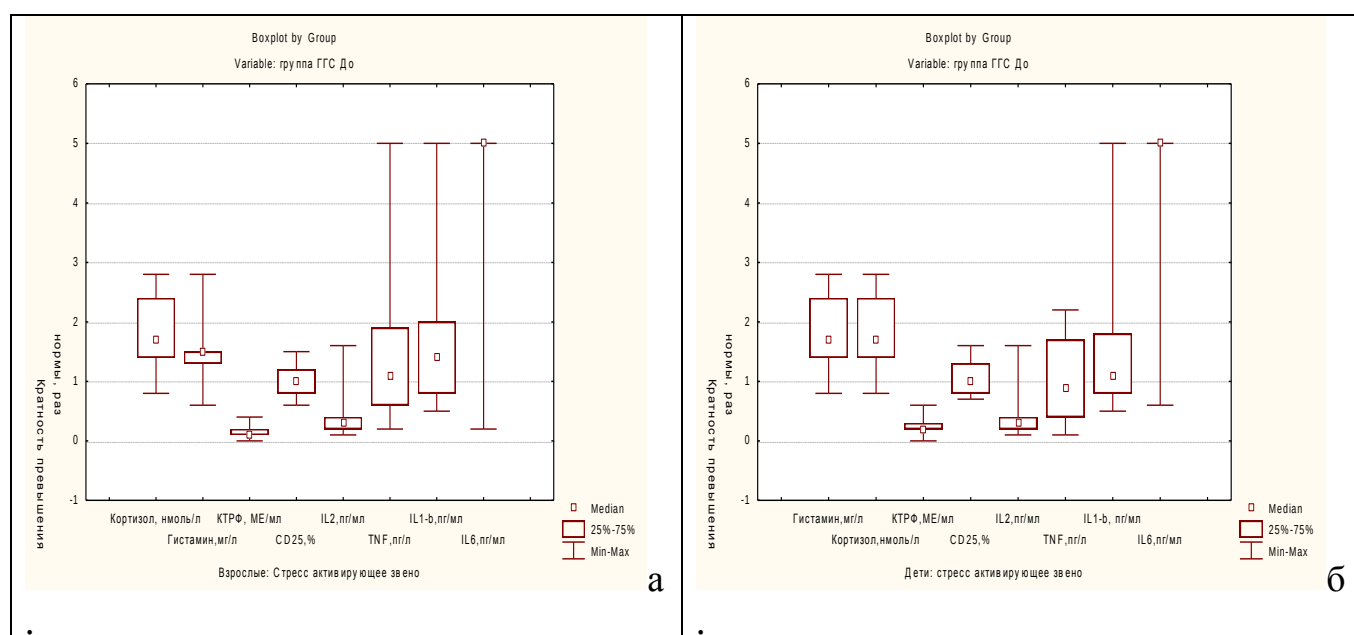


Рисунок 4.42. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети)

Таким образом, для пациентов с гидроцефалией было характерным повышение уровня кортизола у 40% взрослых и 35% детей, что характеризовало стимуляцию стресс-активирующей части стресс-системы.

Уровень КРГ (КТРФ, МЕ/мл) (см. рис. 4.42, приложение Б, таблица Б75, Б76, приложение В, таблица В81, В82) был достоверно ниже (критически низкие показатели) как по отношению к нормальным показателям, так и по сравнению со всеми группами исследования. Что говорило об угнетении гипоталамического пути стимуляции стрессового ответа. Это может быть связано как с прямым длительным «механическим давлением» повышенного ВЧД, так и с вторичным токсическим воздействием на центральные структуры стресс-системы. Средние показатели КРГ (МЕ/мл) составляли:

4,56±2,82, Me=3,95 (3,2-5,5) у взрослых и 4,55±2,69, Me=3,95 (3,2-5,5) у детей. В пределах нормы этот показатель находился у 14,5±4,8% взрослых и 12,8±2,7% детей. Резкое снижение до 0,1-0,2 норм (анергия) выявлена у 16,4±5,0% взрослых и 20,5±3,2% детей; снижение до 0,3-0,5 норм у 36,4±6,5% взрослых и 51,3±4,0% детей; снижение до 0,6-0,8 норм у 32,7±6,3% взрослых и 15,4±2,9% детей. Таким образом, для пациентов с гидроцефалией было характерно резкое снижение уровня КРГ у 85% как взрослых, так и детей, причем степень этого снижения была выражена более у детей.

Средние показатели гистамина (мг/л) (см. рис. 4.42, приложение Б, таблица Б77, Б78, приложение В, таблица В83, В84) составляли: 1062,6±293,7, Me=1054,0 (969,0-1111,0) у взрослых и 1059,2±285,6, Me=1024,0 (969,0-1111,0) у детей, что хотя и превышало показатели нормы, но было достоверно ниже, чем показатели группы БВЧГ. В пределах нормы гистамин находился у 49,1±6,7% взрослых и 51,3±4,0% детей. При этом значительное превышение до 1,9-2,3 норм выявлено у 5,5±3,1% взрослых и 5,1±1,8% детей, превышение до 1,5-1,8 норм у 5,5±3,1% взрослых и 5,1±1,8% детей, превышение до 1,2-1,4 норм у 34,5±6,4% взрослых и 38,5±3,9% детей, у 5,5±3,1% взрослых имело снижение до 0,5-0,8 норм. Таким образом, для пациентов с гидроцефалией была характерна общая тенденцией к повышению уровня гистамина, что характеризовало парасимпатические механизмы и антисеротониновое воздействие, что могло быть предиктором нейродегенеративных изменений.

Таким образом, хронический длительный стресс у пациентов группы ГГС характеризуется дистрессом и дезорганизацией стресс-активирующего звена стресс-системы, что проявляется: повышением уровня кортизола (надпочечниковый уровень), резким снижением уровня КРГ (гипоталамическая стимуляция), повышением уровня гистамина (со снижением, по сравнению с группой БВЧГ), нормальными средними значениями IL1-b, выраженным увеличением уровня IL6, выраженным дефицитом IL2, нормальными значениями TNF (ФНО).

Группа СубТНО. Уровень кортизола (нмоль/л) (см. рис. 4.43, приложение Б, таблица Б73, Б74, приложение В, таблица В79, В80) у пациентов с СубТНО был достоверно (критически) снижен, как по сравнению с показателями нормы, так и по сравнению со всеми группами исследования, и составлял: 96,4±61,3, Me=88,0 (59,0-101,0) у

взрослых и $96,6 \pm 60,9$, $Me=90,0$ (59,0-101,0) у детей. В пределах нормы показатель находился у $34,8 \pm 4,1\%$ взрослых и $20,3 \pm 5,2\%$ детей. Выраженное снижение уровня кортизола до 0,1-0,2 норм было выявлено у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и $5,1 \pm 2,9\%$ детей, снижение до 0,3-0,5 норм у $29,6 \pm 3,9\%$ взрослых и $28,8 \pm 5,9\%$ детей, снижение до 0,6-0,7 норм у $30,4 \pm 4,0\%$ взрослых и $45,8 \pm 6,5\%$ детей.

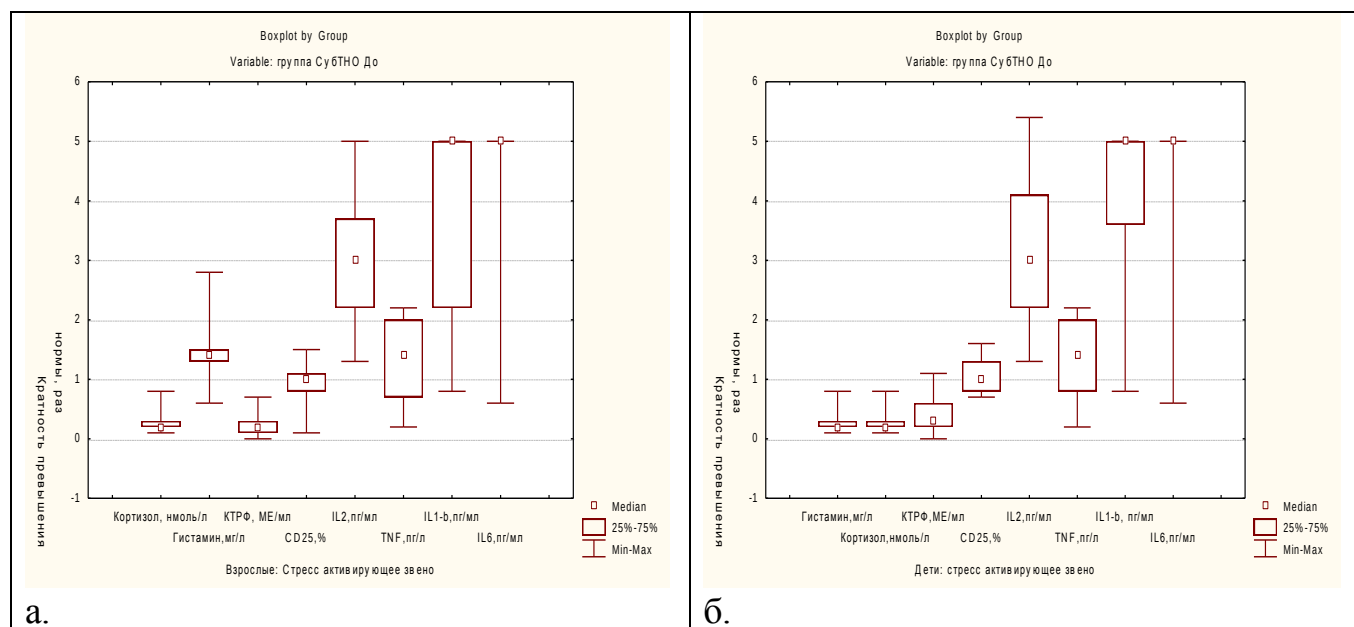


Рисунок 4.43. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

Таким образом, для пациентов с субтенториальными новообразованиями характерно резкое снижение уровня кортизола у 65% взрослых и 80% детей, причем у детей данное снижение было выражено сильнее (особенность патологического процесса), что говорило о дефекте стресс-активирующего звена (надпочечниковый уровень) стресс-системы.

У пациентов с СубТНО уровень КРГ (КТРФ, МЕ/мл) (см. рис. 4.43, приложение Б, таблица Б75, Б76, приложение В, таблица В81, В82) был также достоверно снижен, как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению со всеми группами исследования (кроме группы ГГС). Средние показатели КРГ (МЕ/мл) составляли: $8,4 \pm 5,04$, $Me=6,7$ (4,28-9,9) у взрослых и $8,47 \pm 5,11$, $Me=6,7$ (4,28-11) у детей. В пределах нормы этот показатель находился у $48,9 \pm 4,3\%$ взрослых и $49,2 \pm 6,5\%$ детей. Выраженное снижение до 0,1-0,2 норм было выявлено у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых и

5,1±2,9% детей, снижение до 0,3-0,5 норм у 10,4±2,6% взрослых и 25,4±5,7% детей, снижение до 0,6-0,8 норм у 35,6±4,1% взрослых и 20,3±5,2% детей. Таким образом, для пациентов с субтенториальными новообразованиями характерно снижение уровня КТРФ (КРГ) у 50% как взрослых, так и детей (у детей дефицит выражен сильнее), что говорит о дефекте стресс-активирующего звена (гипоталамический уровень) стресс-системы.

Уровень гистамина (см. рис. 4.43, приложение Б, таблица Б77, Б78, приложение В, таблица В83, В84), также как и в группе ГГС демонстрировал тенденцию к повышению, и составлял: 1059,3±286,8, Me=1024,0 (969,0-1111,0) у взрослых и 1059,3±285,9, Me=1024,0 (969,0-1111,0) у детей. В пределах нормы этот показатель находился у 51,1±4,3% взрослых и 50,8±6,5% детей, снижение показателя до 0,5-0,8 норм выявлено у 5,1±1,9% взрослых и 5,1±2,9% детей, превышение до 1,9-2,3 норм у 5,2±1,9% взрослых и 5,1±2,9% детей, превышение до 1,5-1,8 норм у 5,2±1,9% взрослых, превышение до 1,2-1,4 норм у 33,3±4,1% взрослых и 39,0±6,3% детей. Что характеризовало нарушение симпатико-парасимпатического равновесия в сторону симпатикотонии. Таким образом, хронический длительный стресс с эндотоксикозом у пациентов с СубТНО характеризовался дистресс-реакцией стресс-активирующего звена с отсутствием ответа нейроэндокринной системы, что проявлялось: резким снижением уровня кортизола (надпочечниковый уровень), снижением уровня КТРФ (КРГ) (гипоталамический уровень), общей тенденцией к повышению уровня гистамина (снижению, по сравнению с группой бВЧГ), достоверным повышением средних значений IL1-b, максимальным повышением средних значений IL6, повышенным уровнем IL2, превышением уровня TNF (ФНО), повышенными показателями IL4.

Группа СупраТНО. Среднее значение уровня кортизола (см. рис. 4.44, приложение Б, таблица Б73, Б74, приложение В, таблица В79, В80) у пациентов с супратенториальными новообразованиями составлял: 506,9±258,1, Me=541,0 (281,0-715,0) у взрослых и 512,3±262,2, Me=541,0 (281,0-740,0) у детей, что достоверно превышало показатели нормы и не отличалось от показателей группы бВЧГ. В пределах нормы показатель находился у 80,4±3,1% взрослых и 87,9±4,0 процента детей. Превышение до 1,4-1,6 норм выявлено у 9,5±2,3% взрослых и 6,1±2,9% детей; превышение до 1,2-1,3

норм у $10,1 \pm 2,3\%$ взрослых и $6,1 \pm 1,6\%$ детей.

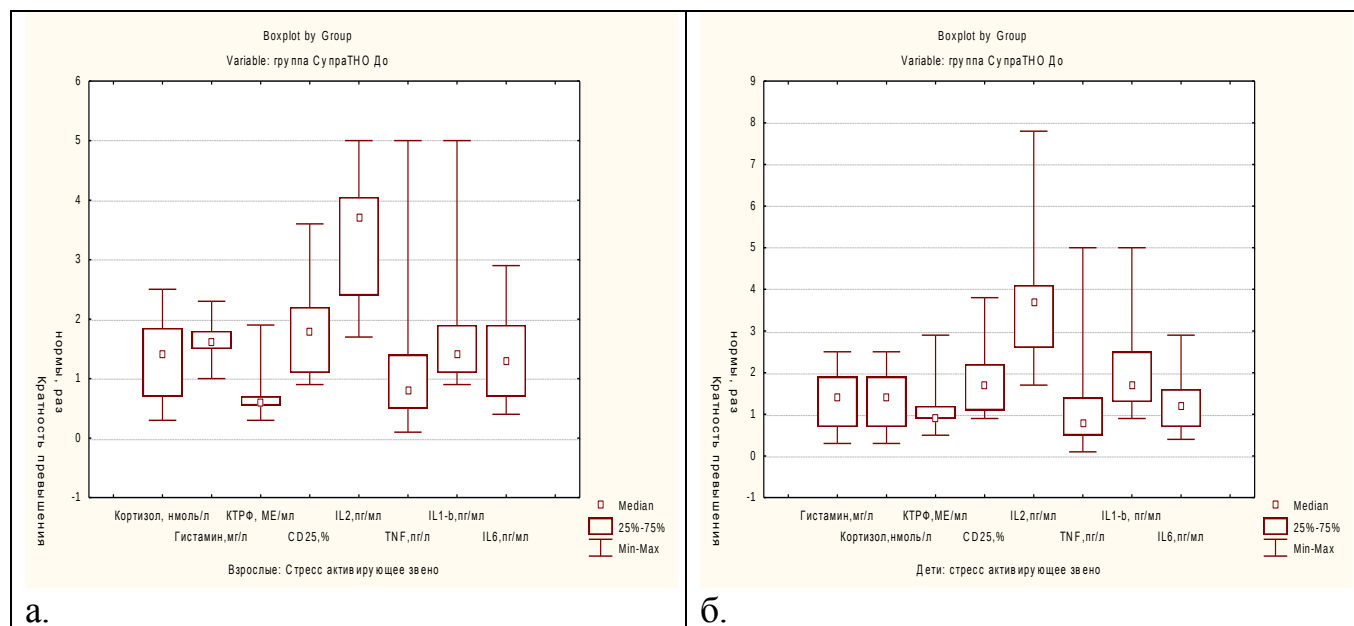


Рисунок 4.44. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

Таким образом, для пациентов с супратенториальными новообразованиями характерным являлся повышенный уровень кортизола, не отличающийся от нормальной стрессовой реакции (группа БВЧГ).

Средние значения уровня КТРФ (КРГ, МЕ/мл) (см. рис. 4.44, приложение Б, таблица Б75, Б76, приложение В, таблица В81, В82) не отличались от показателей группы БВЧГ и составляли: $21,47 \pm 10,72$, Ме=18,35 (16,5-22,5) у взрослых и $22,41 \pm 11,53$, Ме=18,7 (17,0-24,0) у детей. В пределах колебания нормы данный показатель находился у $99,4 \pm 0,6\%$ взрослых и $98,5 \pm 1,4\%$ детей.

Уровень гистамина (мг/л) (см. рис. 4.44, приложение Б, таблица Б77, Б78, приложение В, таблица В83, В84) составлял: $1170,7 \pm 205,2$, Ме=1170,0 (1085,0-1285,0) у взрослых и $1134,7 \pm 196,5$, Ме=1139,0 (985,0-1280,0) у детей, что достоверно превышало показатели нормы и не отличалось от показателей группы БВЧГ.

Таким образом, хронический длительный стресс без эндотоксикоза у пациентов с СупраТНО характеризовался нормальной реакцией стресс-активирующего звена (эустресс), что проявлялось: повышенным уровнем кортизола, нормальным уровнем КТРФ, повышенным уровнем гистамина, нормальными показателями IL1-b, нор-

мальными показателями IL6, повышенными значениями IL2, тенденцией к превышению средних показателей TNF (ФНО).

Группа с тяжелой ЧМТ. Данная группа интересна для описания острейшей фазы острого стрессового ответа. Уровень кортизола (см. рис. 4.45, приложение Б, таблица Б73, Б74, приложение В, таблица В79, В80) был достоверно (многократно) повышен, как по сравнению с нормой, так и с показателями всех исследуемых групп, и составлял: $913,2 \pm 221,73$, $Me=947$ (778,0-1028,0) у взрослых и $910,7 \pm 229,6$, $Me=889,0$ (777,0-1028,0) у детей.

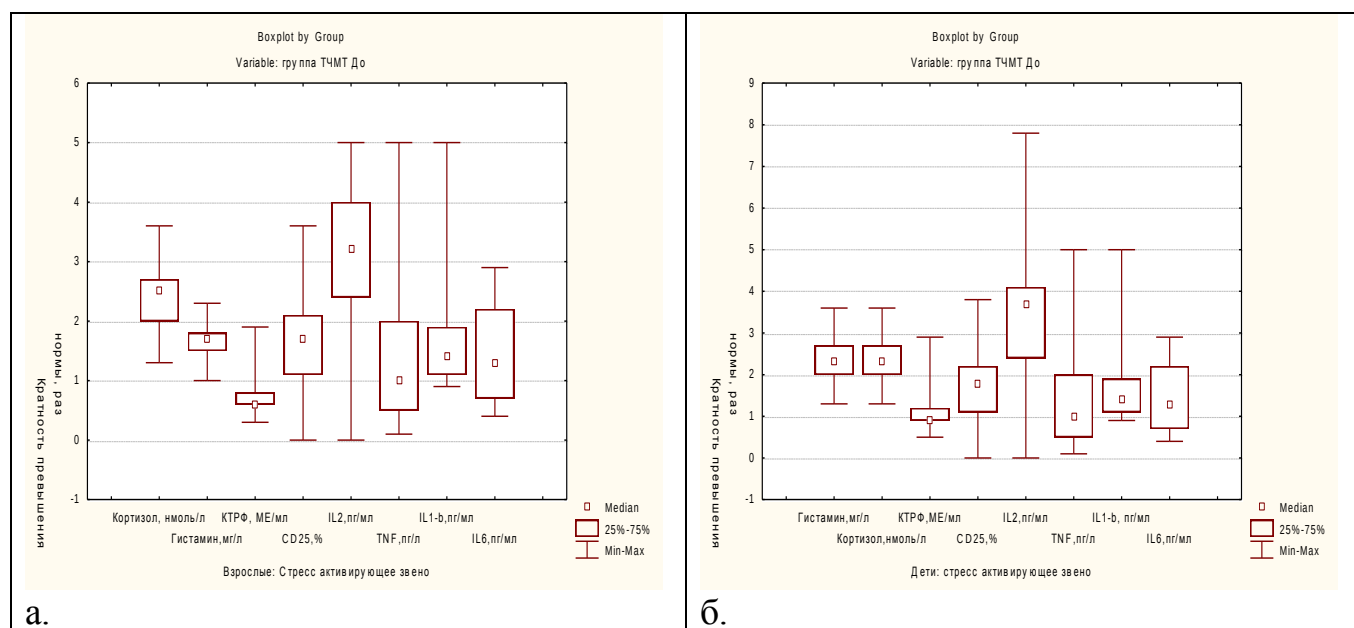


Рисунок 4.45. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе ТЧМТ (а – взрослые, б – дети)

В пределах нормы показатель находился у $18,9 \pm 2,6\%$ взрослых и $41,2 \pm 5,0\%$ детей. Превышение (максимальное) до 2,1-2,2 норм выявлено у $9,0 \pm 1,9\%$ взрослых, превышение до 1,7-2,0 норм у $21,6 \pm 2,8\%$ взрослых и $15,9 \pm 3,7\%$ детей, превышение до 1,4-1,6 норм у $9,5 \pm 2,3\%$ взрослых и $33,0 \pm 4,8\%$ детей, превышение до 1,2-1,3 норм у $20,3 \pm 2,7\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,1\%$ детей. Таким образом, особенностью пациентов с ТЧМТ был достоверно высокий (максимально) уровень кортизола (у 80% взрослых и 55% детей).

При этом уровень КТРФ (КРГ, МЕ/мл) (см. рис. 4.45, приложение Б, таблица Б75, Б76, приложение В, таблица В81, В82) не отличался от показателей группы БВЧГ и

СупраТНО, что говорило о «работающих» механизмах центральной лимитации стресса, и составлял: $21,76 \pm 11,24$, $Me=18,0$ (17,0-24,0) у взрослых и $21,88 \pm 10,96$, $Me=18,7$ (17,0-24,0). При этом распределение в пределах нормы находилось у $99,6 \pm 0,4\%$ взрослых и $99,0 \pm 1,0\%$ детей.

Средний уровень гистамина (см. рис. 4.45, приложение Б, таблица Б77, Б78, приложение В, таблица В83, В84), также был достоверно повышен, как относительно нормы, так и относительно всех остальных групп исследования, и составлял: $1226,2 \pm 228,21$, $Me=1247,0$ (1100,0-1325,0) у взрослых и $1220,3 \pm 216,9$, $Me=1247,0$ (1100,0-1325,0) у детей. В пределах нормы показатель гистамина находился у $16,2 \pm 2,5\%$ взрослых и $15,5 \pm 3,7\%$ детей. Превышение до 1,5-1,8 норм выявлено у $28,8 \pm 3,0\%$ взрослых и $27,8 \pm 4,6\%$ детей, превышение до 1,2-1,4 норм у $55 \pm 3,3\%$ взрослых и $56,7 \pm 5,0\%$ детей. Достоверно повышенный уровень гистамина у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой является патогномоничным (впервые выявленным) для данной группы и, возможно, говорит о превалировании симпатической регуляции над парасимпатической.

Таким образом, острая стрессовая реакция у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой характеризовалась гиперэргическим ответом стресс-активирующего звена стресс-системы, что проявлялось: высоким (максимально) уровнем кортизола, уровнем КТРФ достоверно ниже нормы, повышенным уровнем гистамина, нормальным уровнем IL1-b, умеренным повышением уровня IL6, повышенными показателями IL2, повышением уровня TNF.

4.5.2. Стресс-лимитирующее звено. *Группа бВЧГ*. Стресс-лимитирующую часть в нашей работе оценивали по уровню опиоидных пептидов (β -эндорфин); серотонина; ИЛ-4. При этом серотонин и ИЛ4, можно отнести к медиаторам (нейроиммуноэндокринным), а β -эндорфин – уже к эффекторной части. Стресс-лимитирующая система, как система «жесткого контроля» от разрушительного воздействия стресса защищена эволюционными механизмами, многие из которых еще не изучены (активируется в основном системой гамма-аминомасляной кислоты, опиоидными пептидами), но выявленные в ней изменения являются наиболее опасными для организма, и поэтому наиболее интересны, с точки зрения воздействия на них (в том числе и препаратами

для общей анестезии).

Пациенты группы БВЧГ (рис. 4.46) интересны для описания типовой реакции стресс-лимитирующей системы на классическую стрессовую ситуацию.

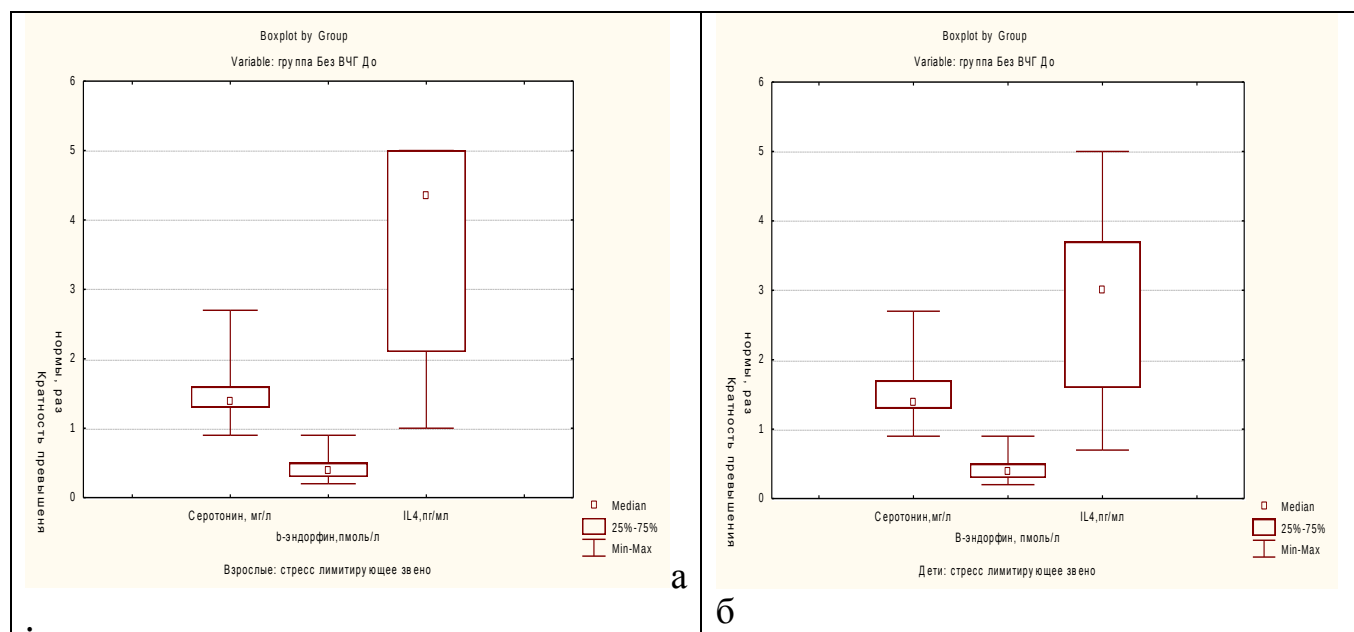


Рисунок 4.46. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе БВЧГ (а – взрослые, б – дети)

Средний уровень серотонина (мг/мл) (см. рис. 4.46, приложение Б, таблица Б79, Б80, приложение В, таблица В85, В86), как мощного эндогенного антистрессового и нейротекторного фактора (блокада глутаматного каскада, благодаря взаимодействию с NMDA-рецепторами) составлял: $1096,6 \pm 309,1$, $Me=999,0$ (945,0-1187,0) у взрослых и $1095,8 \pm 302,6$, $Me=999,0$ (965,0-1200,0), в пределах нормы был выявлен у $70,5 \pm 5,2\%$ взрослых и $99,4 \pm 0,6\%$ детей. Характерно, что у взрослых отмечено превышение данного показателя (особенность, связанная с возрастом, течения типовой патофизиологической реакции). Так, до 1,4-1,8 норм серотонин был повышен у $14,1 \pm 3,8\%$ взрослых; до 1,1-1,3 норм у $15,4 \pm 4,1\%$ взрослых.

β-эндорфин (пмоль/л), опиоидный пептид, один из основных стресс-лимитирующих факторов. Средние значения β-эндорфина (пмоль/л) (см. рис. 4.46, приложение Б, таблица Б81, Б82, приложение В, таблица В87, В88) составляли: $2,98 \pm 0,97$, $Me=3,0$ (2,3-3,3) у взрослых и $2,94 \pm 0,94$, $Me=2,9$ (2,2-3,2), что в целом, имело тенденцию к снижению относительно нормы. Уровень β-эндорфина находил-

ся в пределах нормы у $65,4 \pm 5,4\%$ взрослых и $64,4 \pm 5,1\%$ детей. Тем не менее, снижение до 0,5-0,6 норм выявлено $10,3 \pm 3,4\%$ взрослых; умеренное снижение до 0,7-0,8 норму $24,4 \pm 4,9\%$ взрослых и $25,3 \pm 4,7\%$ детей.

Таким образом, выявленное у пациентов БВЧГ умеренное снижение уровня β -эндорфина, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции, возможно, является вариантом нормального течения стрессового ответа, когда необходима стимуляция стресс-активирующего звена стресс-системы для адекватного физиологического ответа.

Как оценка медиаторного воздействия, у пациентов БВЧГ было выявлено превышение показателя средних значений IL4 (до 10,0 норм).

Таким образом, ответ стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов БВЧГ (стресс-норма) характеризовался: не достоверно повышенным уровнем серотонина у взрослых, умеренным снижением уровня β -эндорфина, с умеренным «торможением» центральной стресс-лимитирующей реакции (превалированием стресс-активирующих механизмов), превышением показателя средних значений IL4 (до 10,0 норм).

Группа ГГС. Средние значения уровня серотонина (мг/л) (см. рис. 4.47, приложение Б, таблица Б79, Б80, приложение В, таблица В85, В86) у пациентов с ГГС составляли: взрослые $1231,6 \pm 287,9$, Me=1228,0 (985,0-1475,0) и дети $1230,9 \pm 283,6$, Me=1211,0 (985,0-1475,0), что достоверно превышало показатели как нормы, так и всех групп исследования. Уровень серотонина (мг/мл) в пределах нормы выявлен у $40,0 \pm 6,6\%$ взрослых и у $99,4 \pm 0,6\%$ детей. Так, у $40,0 \pm 6,6\%$ взрослых повышение было умеренным до 1,1-1,3 нормы, а у $20,0 \pm 5,4\%$ значительно повышенным до 1,4-1,8 нормы. Таким образом, выявленное повышение уровня серотонина (достоверно более выраженного у 60% взрослого контингента пациентов), может быть характерной чертой для стрессового ответа стресс-лимитирующего звена при течении патологического процесса – гипертензионно-гидроцефальный синдром.

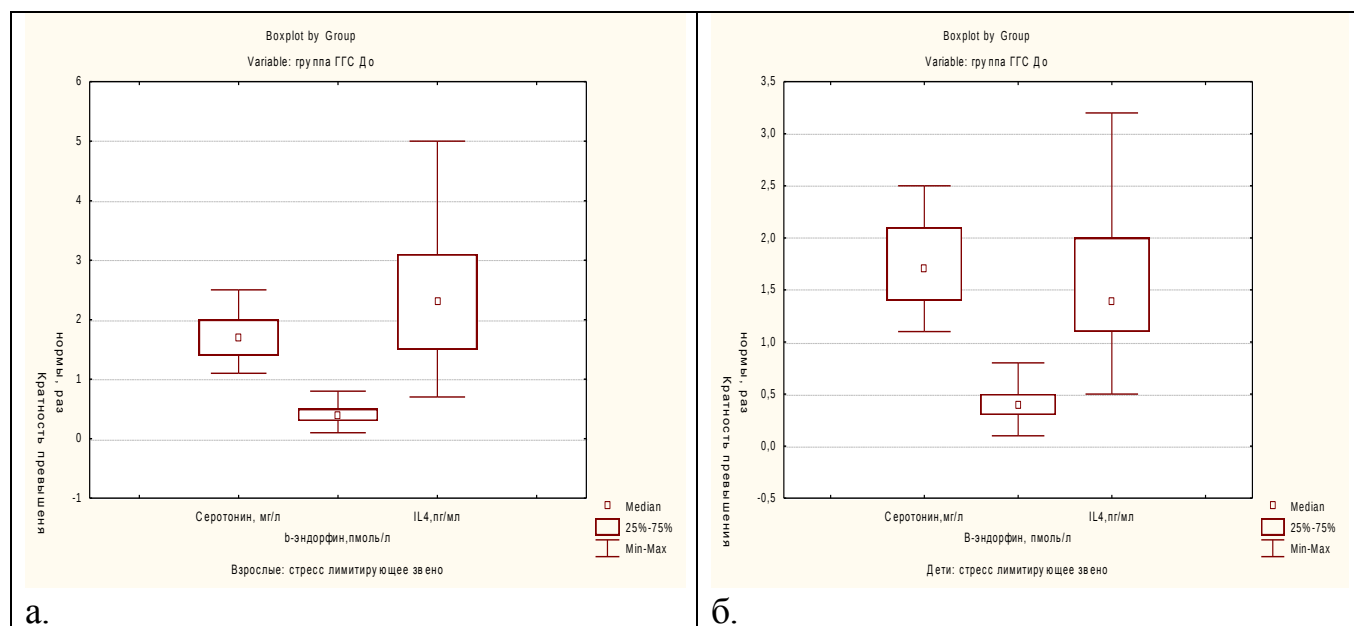


Рисунок 4.47. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе ГГС (а – взрослые, б – дети)

Средние значения уровня β -эндорфина (см. рис. 4.47, приложение Б, таблица Б81, Б82, приложение В, таблица В87, В88) составляли: $2,88 \pm 1,17$, $Me = 2,7$ (2,2-3,7) у взрослых и $2,88 \pm 1,19$, $Me = 2,7$ (2,2-3,7) у детей, что достоверно отличалось в сторону снижения от нормальных показателей и не отличалось от показателей группы БВЧГ. Однако при оценке группового распределения показателей было выявлено, что уровень β -эндорфина был в пределах нормы у $56,4 \pm 6,7\%$ взрослых и $56,4 \pm 4,0\%$ детей, снижен до 0,7-0,8 норму $29,1 \pm 6,1\%$ взрослых и $28,2 \pm 3,6\%$ детей; снижен до 0,5-0,6 норм у $5,5 \pm 3,1\%$ взрослых; снижен до 0,3-0,4 норм у $9,1 \pm 3,9\%$ взрослых и $15,4 \pm 2,9\%$ детей. Полученные данные характеризовали выраженное снижение активности стресс-лимитирующей системы у 45% взрослых и детей, что достоверно отличалось от показателей группы БВЧГ по степени снижения показателей.

Значения IL4 находились в пределах нормы.

Таким образом, у пациентов с гидроцефалией, стресс-лимитирующее звено стресс-системы характеризовалось как состояние дистресса (дисрегуляции), что характеризовалось: повышением уровня серотонина, достоверным снижением от нормальных показателей средних значений уровня β -эндорфина, нормальными средними значениями IL4.

Группа СубТНО. Средние значения уровня серотонина (мг/л) (см. рис. 4.48, приложение Б, таблица Б79, Б80, приложение В, таблица В85, В86) составляли: $936,7 \pm 376,9$, $Me=922,0$ (634,0-1200,0), у взрослых $936,2 \pm 376,4$, $Me=922,0$ (634,0-1200,0), что хотя и имело тенденцию к повышению от нормы, но демонстрировало самые низкие данные, по сравнению со всеми группами исследования. Уровень серотонина в пределах нормы находился у $65,2 \pm 4,1\%$ взрослых и у $94,9 \pm 2,9\%$ детей. Превышение показателя до 1,4-1,8 норм выявлено у $5,2 \pm 1,9\%$ взрослых; превышение до 1,1-1,3 норм у $24,4 \pm 3,7\%$ взрослых.

Уровень β -эндорфина (см. рис. 4.48, приложение Б, таблица Б81, Б82, приложение В, таблица В87, В88) не отличался от групп сравнения и был направлен в сторону снижения от нормальных показателей.

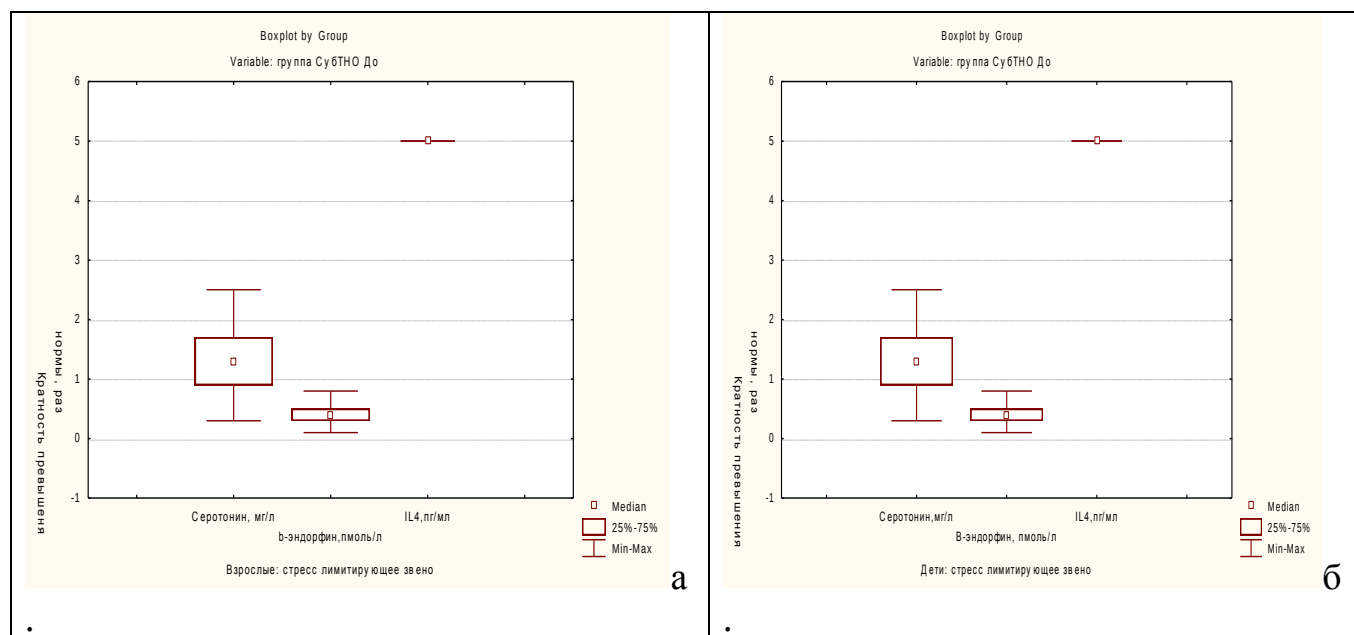


Рисунок 4.48. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СубТНО (а – взрослые, б – дети)

Средние значения составляли: $2,88 \pm 1,16$, $Me=2,7$ (2,4-3,7) у взрослых и $2,87 \pm 1,19$, $Me=2,7$ (2,2-3,7) у детей. При оценке внутригруппового распределения было выявлено, что в пределах возрастной нормы данный показатель был у $56,3 \pm 4,3\%$ взрослых и $55,9 \pm 6,5\%$ детей. Снижение до 0,3-0,4 норм у $9,6 \pm 2,5\%$ взрослых и $15,3 \pm 4,7\%$ детей; снижение до 0,5-0,6 норм у $4,4 \pm 1,8\%$ взрослых; снижение до 0,7-0,8 норм у $29,6 \pm 3,9\%$ взрослых и $24,2 \pm 5,3\%$ детей. Таким образом, было также выявлено выра-

женное снижение активности стресс-лимитирующей системы у 45% взрослых и детей, которое достоверно не отличалось от группы ГГС, и достоверно отличалось от всех исследуемых групп.

Достоверно (многократно) превышенные показатели IL4, говорили о активизации механизмов противовоспалительного, иммунокорригирующего и стресс-лимитирующего звеньев.

Таким образом, состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов с субтенториальными новообразованиями характеризовалось как дистресс (истощение), что проявлялось: самыми низкими данными, по сравнению со всеми группами исследования, уровня серотонина, сниженным уровнем β -эндорфина, превышенными показателями IL4.

Группа СупраТНО. Средний уровень серотонина (см. рис. 4.49, приложение Б, таблица Б79, Б80, приложение В, таблица В85, В86) не отличался от предыдущих групп и не отличался от нормы и составлял: $1099,6 \pm 315,4$, $Me=999,0$ (945,0-1217,0) у взрослых и $1084,9 \pm 311,6$, $Me=999,0$ (945,0-1187,0) у детей. В пределах нормы данный показатель находился у 70,2 $\pm$ 3,5% взрослых и 98,5 $\pm$ 1,4% детей. Превышение до 1,4-1,8 норм отмечалось 14,9 $\pm$ 2,7% взрослых; превышение до 1,1-1,3 норм у 14,9 $\pm$ 2,7% взрослых. Таким образом, по среднему уровню серотонина реакция стресс-лимитирующей системы может быть оценена как нормо-стрессовая, с преобладанием тенденции к лимитации у 30% взрослых (что является особенностью течения типового стрессового ответа у взрослых – благоприятная).

Средние значения β -эндорфина (см. рис. 4.49, приложение Б, таблица Б81, Б82, приложение В, таблица В87, В88) составляли: $2,95 \pm 0,96$, $Me=2,9$ (2,2-3,7) у взрослых и $3,0 \pm 0,95$, $Me=3,1$ (2,3-3,3), что находилось в границах нижнего предела нормы. Уровень β -эндорфина у 64,3 $\pm$ 3,7% взрослых и 66,7 $\pm$ 5,8% детей находился в пределах нормы. Снижение до 0,5-0,6 норм выявлено у 10,7 $\pm$ 2,4% взрослых и 9,1 $\pm$ 3,5% детей; снижение до 0,7-0,8 норм выявлено у 25,0 $\pm$ 3,3% взрослых и 24,2 $\pm$ 5,3% детей.

Таким образом, динамика изменения уровня β -эндорфина демонстрировала изменения, характерные для нормального стрессового ответа (типовой ответ), что проявлялось в умеренном сдерживании стресс-лимитирующего ответа для наработки адек-

ватного стресс-активирующего.

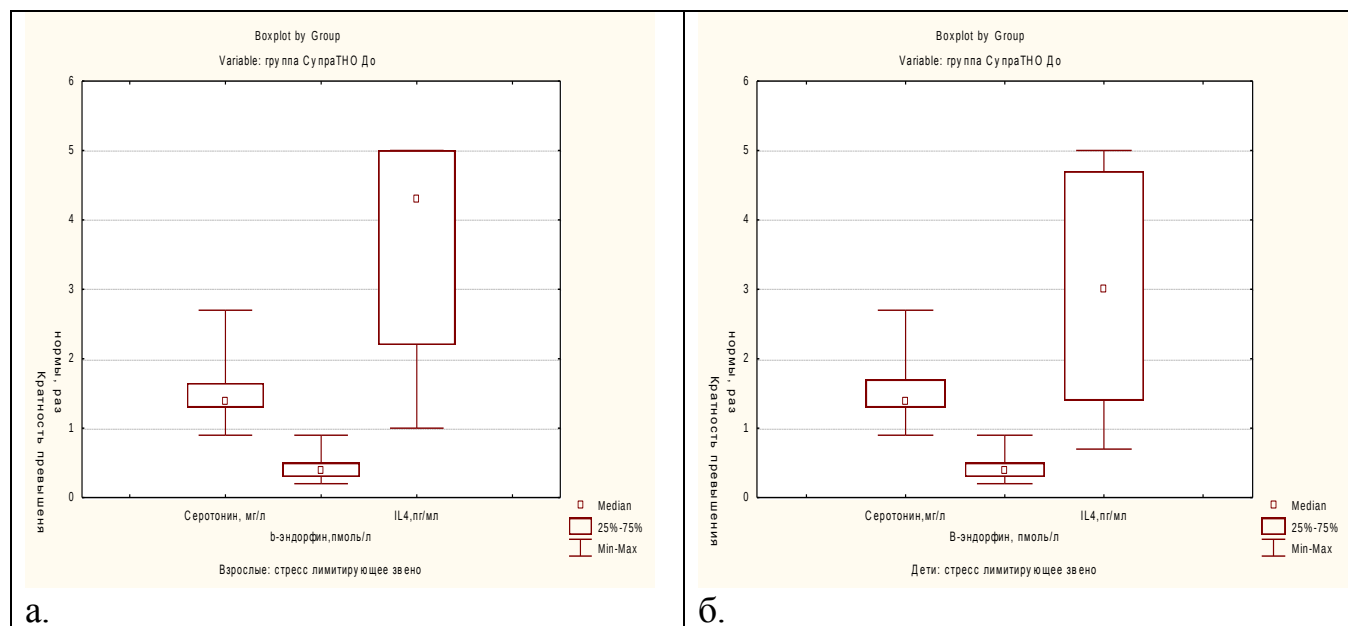


Рисунок 4.49. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

Средние значения IL4 достоверно превышали показатели нормы – налицо повышенная противовоспалительная и антистрессовая активность (стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы) у 75% взрослых и 70% детей.

Таким образом, состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов с супратенториальными новообразованиями характеризовалось как нормострессовая, что проявлялось: нормальным уровнем серотонина, нормальными (с тенденцией к снижению) значениями β-эндорфина, повышенными значениями IL4.

Группа ТЧМТ. Средние значения серотонина (см. рис. 4.50, приложение Б, таблица Б79, Б80, приложение В, таблица В85, В86) составляли: $1099,6 \pm 315,35$, $Me=999,0$ (345,0-1187,0) у взрослых и $1087,0 \pm 301,9$, $Me=999,0$ (940,0-1180,0). Уровень серотонина находился в пределах нормы у $71,2 \pm 3,0\%$ взрослых и $99,0 \pm 1,0\%$ детей. Превышение до 1,4-1,8 норм выявлено у $15,3 \pm 2,4\%$ взрослых; превышение до 1,1-1,3 норм у $13,5 \pm 2,3\%$ взрослых.

Средние значения β-эндорфина (см. рис. 4.50, приложение Б, таблица Б81, Б82, приложение В, таблица В87, В88) составляли: $3,0 \pm 0,98$, $Me=3,1$ (2,3-3,3) у взрослых и $2,96 \pm 0,98$, $Me=2,9$ (2,2-3,3).

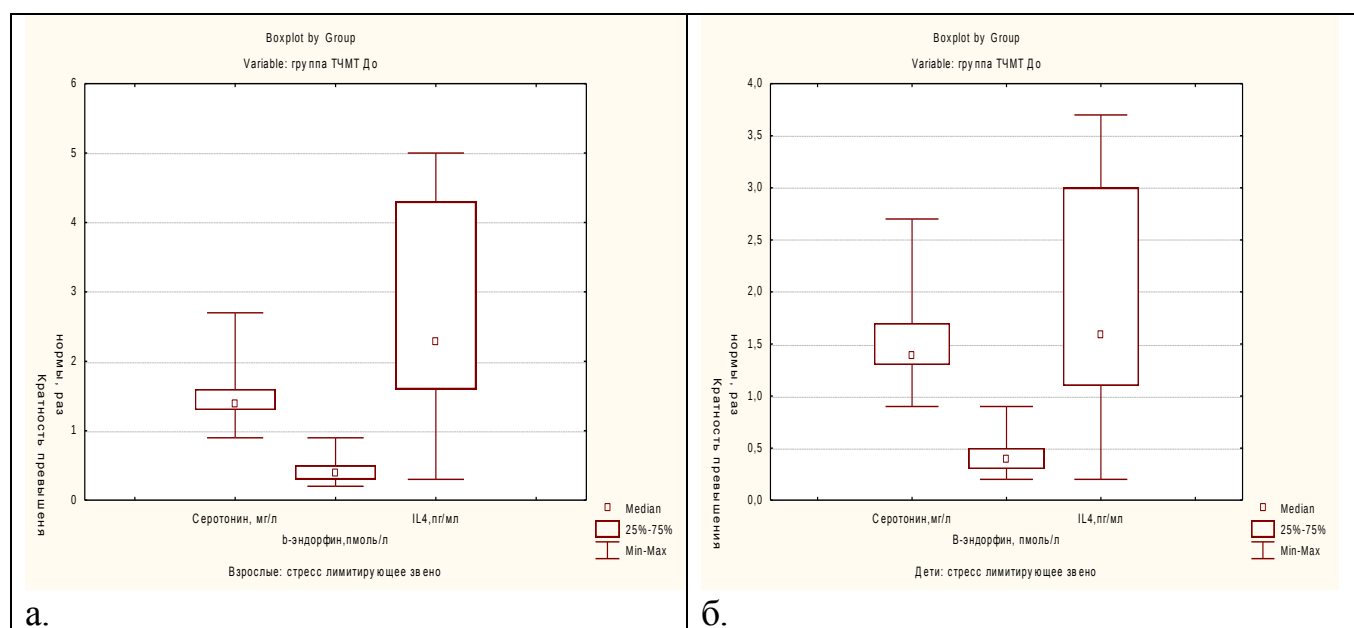


Рисунок 4.50. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых и детей в группе СупраТНО (а – взрослые, б – дети)

Уровень β-эндорфина (ммоль/л), также достоверно не изменился в группах исследования – $66,2 \pm 3,2\%$ взрослых и $63,9 \pm 4,9\%$ детей имели нормальные показатели. Умеренное снижение до 0,5-0,6 норм выявлено у $11,6 \pm 4,2\%$ взрослых и $10,3 \pm 3,1\%$ детей; снижение до 0,7-0,8 норм у $22,7 \pm 5,0\%$ взрослых и $25,8 \pm 4,4\%$ детей.

Таким образом, β-эндорфин и серотонин демонстрировали стабильную независимость от вида патологии, что может являться нормальным ответом стресс-лимитирующей системы на стресс.

Достоверно (многократно) превышенные показатели IL4, показывали направление стрессовой реакции, и говорило о механизмах противовоспалительного, иммунокорректирующего стресс-лимитирующего действия.

Таким образом, состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой демонстрировало «надежность» стресс-системы, с точки зрения отсутствия достоверных сдвигов в показателях и характеризующихся как «нормо-стресс», что проявлялось: нормальными средними показателями уровня серотонина, сниженными до нижних границ нормы показателями β-эндорфина, достоверно (многократно) превышенными показателями IL4.

РАЗДЕЛ 5

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТАНДАРТНЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ МЕТОДИК АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВНЫЕ ВИТАЛЬНЫЕ И НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПАТОЛОГИИ, ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРАЦИИ

Основной задачей данного раздела исследования было определение звеньев патологического процесса, на которые существует возможность повлиять анестезиолого-реанимационными мероприятиями, учитывая имеющиеся возможности и технологии в данный период времени. Выявить перспективы дальнейшего изучения проблемы, с учетом данных, полученных при описании «клинических моделей». Выявить особенности, связанные с хирургической тактикой, типовыми патофизиологическими процессами, возрастом пациентов.

С учетом выявленных изменений в работе основных систем организма (шкала SOFA, GCS, MMSE, MRS), включая иммунную и стрессовую, были разработаны варианты модифицированной анестезии (МА), включающей дополнительные компоненты премедикации, вводной и базовой анестезии, «ключевые» моменты в периоперационной подготовке (на основе выявленных рисков). Модификации проведены на основании проведенного литературного поиска (см. глава 1), проведенном эксперименте на лабораторных животных (см. глава 3), оценке исходного статуса пациентов (см. глава 4) и комплексной оценке положительных и отрицательных факторов, влияющих на осложнения, летальность и когнитивные нарушения в интра- и послеоперационном периодах.

Группа со стандартной анестезией (СА) была исходной в исследовании (2003-2006 гг.), именно тщательный анализ интра- и послеоперационных особенностей, осложняющих течение, как анестезии, так и послеоперационного периода, собственно и был одной из основных целей исследования (см. глава 4). Исследование проведено у 325 взрослых и 128 детей (таблица Г1 и Г2).

Пациенты группы с модифицированной анестезией (МА) включались в иссле-

дование по мере выявления закономерностей, поэтому набор группы проходил с 2006 по 2015 гг. в двух клинических учреждениях – ДОКТМО (г. Донецк) и Клиническая Рудничная больница («КРБ») (г. Макеевка). Исследование проведено у 333 взрослых и 336 детей (таблица Г3 и Г4).

Схема анестезии в группе стандартной анестезии (СА). Пациентам группы СА проводилась стандартная для нейрохирургии ТВВА. Премедикация в группах стандартной анестезии (СА) не отличалась и осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01 мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), 0,5% сибазон (0,015 мг/кг), фентанил 0,005% (1-1,5 мкг/кг) / промедол 1%, 2% (0,005 мг/кг), пантопразол/фамотидин. Интраоперационный мониторинг (хирургические мониторы Mindray) включал в себя неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее АД с интервалом 3-5 минут), ЭКГ мониторинг в 3-х отведениях, определение ЧСС, SpO₂ (97-99%), плетизмография, МАК, ретCO₂ (в выдыхаемой смеси, 32-38%), BIS мониторинг (целевой показатель 40-45). Вводная анестезия проводилась пропофолом 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанилом 0,005% – 5-7 мкг/кг (до достижения показаний BIS 45-40). Всем пациентам проводилась преоксигенация в течение 5-7 минут при FiO₂ 100%, интубация трахеи обеспечивалась применением пипекурония бромид (0,07-0,08 мг/кг) либо атракурия безилата (0,5-0,6 мг/кг), с последующим введением 0,3-0,6 мг/кг/час, проводили искусственную вентиляцию легких (наркозно-дыхательный аппарат «Leon», Heinen Lovenstaine) в режиме нормовентиляции (5-7 мл/кг). У взрослых пациентов и детей старше 15 лет перед интубацией проводили орошение слизистой ротоглотки 20% раствора лидокаина, интубационную трубку обрабатывали гелем с лидокаином. После интубации в обязательном порядке устанавливали назо/орогастральный зонд, уретральный катетер. Стандартным венозным доступом считалась пункция и катетеризация минимум 2-х периферических вен, исключением были пострадавшие с ТЧМТ, у которых в 20% случаев была произведена пункция и катетеризация центральной вены (подключичная, стандартным доступом).

Базис анестезия. Стандартная анестезия (СА) ТВВА у пациентов включала в себя: пропофол 1% (1,5-2,5 мг/кг/ч) в сочетании с фентанилом (5-7 мкг/кг/ч). Препараты вводились инфузоматом, при необходимости скорость введения изменялась.

Основной целью, являлись показатели BIS 40–45. ИВЛ проводилась в режиме нормо-вентиляции (ДО 5–7 мл/кг, petCO_2 38–42, FiO_2 40%).

Всем пациентам (кроме группы бВЧГ) проводился контроль ВЧД с расчетом ЦПД перед началом операции, на этапах операции. По окончании операции пациенты переводились в отделение нейрореанимации/реанимации для динамического мониторинга и контроля церебральной гемодинамики.

Обоснование выбора компонентов для многокомпонентной модификации стандартной ТВВА.

На этапе эксперимента (см. глава 3) было доказано, что в условиях хронической внутричерепной гипертензии, различные схемы анестезии могут влиять на неврологический статус. В наибольшей степени, нейродегенеративными способностями, в условиях ВЧГ, обладают стандартные схемы анестезии (ТВВА на основе тиопентала и фентанила). Анестезией, с чертами нейропротекции, следует признать схему: натрия оксибутират, пропофол, кетамин, клофелин в комбинации с фентанилом, в группе которой, достоверно снижался неврологический дефицит и летальность к 21-м суткам исследования. Для модели острой внутричерепной гипертензии, не было выявлено принципиального отличия вида анестезии в острейшем периоде тяжелой ЧМТ на выраженность неврологического дефицита. В тоже время, оценивая летальность животных в зависимости от вида анестезии, было выявлено, что в серии животных с анестезией на основе тиопентала – натрия и фентанила выявлена наибольшая летальность, которая достигала 40%.

Резюмируя данные литературного поиска (см. глава 1), можно сказать, что:

- опиоидные анальгетики обладают иммунодепрессивным действием, с сочетанным угнетением как стресс-активирующей, так и стресс-лимитирующей систем, повышением уровня ФНО;
- барбитураты (пропофол, тиопентал) – Т-иммуносупрессивным действием, с повышением В-лимфоцитов и провоспалительным действием, в виде повышения уровня ИЛ1, стимуляция стресс-лимитирующего звена, угнетение стресс-активирующего;
- ингаляционные анестетики (Севофлуран) – повышением уровня ИЛ6 в ней-

роткани, с развитием наркоз-индуцированного воспаления, стимуляция стресс-лимитирующего звена, угнетение стресс-активирующего;

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

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

- бензодиазепины и натрия оксibuтират – стимуляция стресс-лимитирующего звена стресс-системы, повышение уровня ИЛ1, при повышенной активности стресс-активирующего звена – иммунодепрессия.

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

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

ся на несколько порядков. Выявить которые является одной из задач исследования.

Таким образом, необходим подбор схем анестезии, исходя из исходных нарушений в иммунной и стресс-системах, с учетом той или иной модели повышенного внутричерепного давления. Как показывает клиническая практика, для анестезиолога в нейрохирургии основное значение имеет двух-этапность наркоза – до вскрытия твердой мозговой оболочки (ТМО) и после вскрытия. Основные интранаркозные «проблемы», влияющие на последующие периоды лечения, это вводная анестезия и базис анестезия в условиях повышенного ВЧД с последующим изменением внутричерепной гемодинамики после вскрытия ТМО, когда внутричерепное давление сравнивается с атмосферным. Поэтому, по большому счету, основные коррекции в схеме анестезии касаются именно этих этапов, тогда как дальнейшие этапы больше относятся к качеству предоперационной подготовки, стабилизации вегетативного равновесия в головном мозге (за счет правильного выбранного баланса СА и СЛ-звеньев анестезии) и послеоперационному выхаживанию пациентов.

Предлагаемые варианты коррекции не являются окончательными, а являются лишь возможными из существующих в арсенале анестезиолога. Основой являются выявленные нарушения и разработанные основные направления их коррекции, что является действенной моделью для совершенствования качества и адекватности анестезии у пациентов с внутричерепной гипертензией.

Схема многокомпонентной модификации ТВВА (МА). Премедикация в группах МА была изменена, по сравнению с группой сравнения (СА). Так, в премедикации, фентанил был заменен промедолом. Из стандарта премедикации были исключены бензодиазепины, которые включались в комплекс вводной анестезии только у пациентов с нормальной или сниженной активностью стресс-активирующего звена стресс-системы. С учетом выявленного нормального или повышенного уровня кортизола у пациентов исследуемых групп, для рутинного применения в премедикации и комплексе периоперационной ИТ, был исключен дексаметазон (исключением может быть группа пациентов с СубТНО, у которых диагностирован предоперационный дефицит кортизола, однако в группах исследования глюкокортикоиды не использовались). Для профилактики кислотно-аспирационного синдрома использовал-

ся фамотидин в дозе 20 мг у взрослых и 10 мг у детей, внутривенно, не менее, чем за 2 часа до операции. Обязательной, строгой рекомендацией, являлось проведение антибиотикопрофилактики, не менее, чем за 30 минут до операции (либо, по показаниям, антибиотикотерапии).

В унифицированном виде для подгрупп МА премедикация осуществлялась введением: в/в 0,1% атропин (0,01мг/кг), 1% супрастин (0,2 мг/кг), промедол (Trimeperedine) 1%, 2% (0,3-0,5 мкг/кг), фамотидин (10-20 мг). Интраоперационный мониторинг (хирургические мониторы Mindray, UTAS) включал в себя неинвазивное измерение АД (систолическое, диастолическое, среднее АД с интервалом 3-5 минут), ЭКГ мониторинг в 3-х отведениях, определение ЧСС, SpO₂ (97-99%), плетизмография, MAC, petCO₂ (в выдыхаемой смеси, 32-38%), BIS мониторинг (целевой показатель 40-45).

Также как и в группе СА, всем пациентам (кроме группы бВЧГ) проводился контроль ВЧД с расчетом ЦПД перед началом операции и на этапах операции. По окончании операции пациенты переводились в отделение нейрореанимации/реанимации для динамического мониторинга и контроля церебральной гемодинамики. Проводилось проспективное сравнение полученных результатов по времени пробуждения (таблица Г7 и Г8), времени пребывания на ИВЛ (таблица Г5 и Г6), времени до перевода в отделение (таблица Г9 и Г10), параметров системной и мозговой гемодинамики в группах исследования (СА и МА).

В зависимости от полученных исходных данных о состоянии стресс-системы, показателей системной и мозговой гемодинамики, у пациентов исследуемых групп изменяли компоненты анестезиологического обеспечения (модифицированная анестезия, МА):

1. Пациенты общехирургической группы (бВЧГ), условно объединенные в группу «без внутричерепной гипертензии». Группа эустресса, с превалированием СЛ-реакции.

- 1.1. Взрослые пациенты. Учитывая нормальную активность СА-звена, в схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопеницилли-

ны (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят кетамин 0,5% – 0,5-1,0 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% – 1,5-2,5 мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 3-5 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05 мг/кг/час (с ограничением суммарной дозы до 125 мг). Целевой показатель BIS 40-45.

1.2. Детский контингент пациентов. Приоритетным является дополнительная активизация СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят оксибутират натрия 20% – 5-10 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% 1,5-2,5 мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 1-3 мкг/кг/час, оксибутират натрия – 5-10 мг/кг/час (при длительности операции более 1 часа). Целевой показатель BIS 40-45.

2. Пациенты группы с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС), характеризующие длительную внутричерепную гипертензию и, соответственно, длительный (хронический) стресс (дистресс-анергия).

2.1. Взрослые пациенты. Необходима активизация, как СА, так и СЛ-звена. Премедикация не отличается от унифицированной. В схеме вводной анестезии целесообразно использовать α₂-адреномиметики (клонидин, дексметомедин). Как вариант вводной анестезии внутривенно вводят клофелин 0,01% 1-2 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг), через 10-15 минут, кетамин 0,5% – 0,5-1 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% до 1 мг/кг/час мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 1 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час (при длительности операции более 1 часа). Целевой показатель

BIS 40-45. Максимально использовали местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы и зон проведения шунта.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периоперационная антибиотикотерапия – цефалоспорины 3 поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: у взрослых пациентов L-лизина эсцинат применялся в дозировке 0,3 мг/кг (в среднем по 10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно) в пред- и интраоперационном периоде, при плановой ИТ – по 5,0-10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно 2 раза в сутки) (приложение Г, протокол 1).

2.2. Детский контингент пациентов. Учитывая тенденцию к исходной стимуляции СА-звена, необходимо избегать использования бензодиазепинов как в премедикации, так и в основном наркозе. Необходимо усиление активности СА-звена и стимуляция СЛ-звена. Премедикация не отличается от унифицированной. Как вариант вводной анестезии внутривенно вводят кетамин 0,5% – 0,5-1 мг/кг, пропофол 1% – 1-2 мг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя: постоянное введение пропофол 1% до 1 мг/кг/час мкг/кг/час, фентанил 0,005% – 1 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг). Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовали местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы и зон проведения шунта.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периоперационная антибиотикотерапия – ингибитор защищенные пенициллины (тикарциллина-клавулонат 75 мг/кг, пиперациллина-тазобактам 150 мг/кг). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления. Профилактика послеоперационных ишемических нарушений головного мозга – инфузионная терапия с поддержанием гипердинамического типа гемодинамики: разработана схема применения L-лизина эсцината в комплексе пред-, интра- и послеоперационной терапии. L-лизина эсцинат применяли за сутки до оперативного вмешательства в/в струйно или капельно 1-2 раза в сутки 0,15 мг/кг, интраоперационно после вводной анестезии до вскрытия твердой мозговой оболочки в дозировке 0,2 мг/кг и в послеоперацион-

ном периоде через 6-8 часов после окончания операции в дозе 0,15-0,2 мг/кг 2 раза в сутки (приложение Г, протокол 1).

3. Пациенты группы с субтенториальными новообразованиями ЦНС (Суб-ТНО), характеризующие длительную внутричерепную гипертензию, и наличие токсического и топического влияния новообразования, соответственно, длительный (хронический) стресс с эндотоксикозом.

3.1. Взрослые пациенты. Необходимо усилить активацию СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). В схеме вводной анестезии целесообразно использовать α 2-адреномиметики (клонидин, дексметомедин). Как вариант вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20% – 20 мг/кг, клофелин 0,01% 1-2 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг), через 10-15 минут, кетамин 0,5% – 0,5-1 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, petCO₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия (модифицированная тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора») включала в себя: постоянное введение фентанил 0,005% – 1-1,5 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы. Ингаляционная анестезия не является «анестезией выбора», избегать использования барбитуратов (пропофол, тиопентал-натрия, особенно на этапах до вскрытия твердой мозговой оболочки (ТМО)).

Необходимо использовать способ ранней регистрации патологических реакций ствола головного мозга и способ коррекции патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки (приложение Г, протокол 3) путем выявления «эпизодов тахикардии/тахикардии» с колебаниями BIS (от 30 до 60) во время удаления новообразования ЗЧЯ, что достоверно предшествовало известному ранее осложнению – «брадикардии/брадикардии», изменять тактику оперативного вмешательства с последующим введением клофелина (0,5-1,5 мкг/кг), что давало возможность улучшить микроциркуляцию ишемизированных участков ствола головного мозга и повысить качество и скорость проведения импульса в нейронах

головного мозга. Использовать методы коррекции постуральных реакций и профилактики ишемических нарушений в ВББ, путем использования протокола инфузионной терапии (приложение Г, протокол 2, 3). Обязательной является рекомендация в проведении не антибиотикопрофилактики, а периоперационной антибиотикотерапии с использованием АБ широкого спектра действия (меропенемы). Использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: у взрослых пациентов L-лизина эсцинат применялся в дозировке 0,3 мг/кг (в среднем по 10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно) в пред- и интраоперационном периоде, при плановой ИТ – по 5,0-10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно 2 раза в сутки) (приложение Г, протокол 1).

3.2. Детский контингент пациентов. Необходимо усилить активацию СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). В схеме вводной анестезии целесообразно использовать α 2-адреномиметики (клонидин, дексметомедин). Как вариант вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20% – 20 мг/кг, клофелин 0,01% – 1-2 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг), через 10-15 минут, кетамин 0,5% – 0,5-1 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия (модифицированная тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора») включала в себя: постоянное введение фентанил 0,005% – 1-1,5 мкг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, пропофол 1% – 1-1,5 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы. Ингаляционная анестезия не является «анестезией выбора». Отличием от взрослого контингента пациентов является использование в схеме базис анестезии пропофола вместо клофелина, в связи с отличающимся между группами балансом СА- и СЛ-звеньев.

Использовать способ ранней регистрации патологических реакций ствола головного мозга и способ коррекции патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки (приложение Г, протокол 3) путем выявления «эпизодов тахикардии/тахиаиритмии» с колебаниями BIS (от 30 до 60) во время удаления новообразования ЗЧЯ, что достоверно предшествовало известному

ранее осложнению – «брадикардии/брадиаритмии», изменять тактику оперативного вмешательства с последующим введением клофелина (0,5-1,5 мкг/кг), что давало возможность улучшить микроциркуляцию ишемизированных участков ствола головного мозга и повысить качество и скорость проведения импульса в нейронах головного мозга. Использовать методы коррекции постуральных реакций и профилактики ишемических нарушений в ВББ, путем использования протокола инфузионной терапии (приложение Г, протокол 2, 3). Обязательной является рекомендация в проведении не антибиотикопрофилактики, а периоперационной антибиотикотерапии с использованием АБ широкого спектра действия (меропенемы). Использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: схема применения L-лизина эсцината в комплексе пред-, интра- и послеоперационной терапии. L-лизина эсцинат применяли за сутки до оперативного вмешательства в/в струйно или капельно 1-2 раза в сутки 0,15 мг/кг, интраоперационно после вводной анестезии до вскрытия твердой мозговой оболочки в дозировке 0,2 мг/кг и в послеоперационном периоде через 6-8 часов после окончания операции в дозе 0,15-0,2 мг/кг 2 раза в сутки (приложение Г, протокол 1).

4. Пациенты группы с супратенториальными новообразованиями ЦНС (СупраТНО), характеризующие длительную внутричерепную гипертензию, и наличие токсического и топического влияния новообразования, соответственно, длительный (хронический) стресс без эндотоксикоза – по реакции – нормостресс.

4.1. Взрослые пациенты. Необходимо усилить активность СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 10-20 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя («анестезия выбора» ингаляционная анестезия): севофлуран (Севоран) 0,5-3 об% (MAC 0,5-2,0), фентанил 0,005% – 3-5 мкг/кг/час, при удлинении времени операции более 60 минут – натрия оксибутират 10 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-

45. Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия: фентанил 0,005% – 1- 1,5 мкг/кг/час, клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периоперационная антибиотикотерапия – цефалоспорины 3 поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: у взрослых пациентов L-лизина эсцинат применялся в дозировке 0,3 мг/кг (в среднем по 10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно) в пред- и интраоперационном периоде, при плановой ИТ – по 5,0-10,0 мл на 200,0 мл 0,9% NaCl капельно 2 раза в сутки) (приложение Г, протокол 1).

4.2. Детский контингент пациентов. Не отличался от взрослого, что говорит о том, что для данной патологии, при условии баланса СА- и СЛ-звеньев, возраст не имеет клинического значения для анестезиолога. Необходимо усилить активность СЛ-звена. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 10-20 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг). Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя («анестезия выбора» ингаляционная анестезия): севофлуран (Севоран) 0,5-3 об% (MAC 0,5-2,0), фентанил 0,005% – 3-5 мкг/кг/час, при удлинении времени операции более 60 минут – натрия оксибутират 10 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия: фентанил 0,005% – 1-1,5 мкг/кг/час, клофелин 0,01% – 0,5-1,2 мкг/кг/час. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Учитывая риск гнойно-септических осложнений, показана периоперационная антибиотикотерапия – цефалоспорины 3 поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам). Необходимо использовать метод коррекции повышенного внутричерепного давления: разработана схема применения L-лизина эсцината в комплексе

пред-, интра- и послеоперационной терапии. L-лизина эсцинат применяли за сутки до оперативного вмешательства в/в струйно или капельно 1-2 раза в сутки 0,15 мг/кг, интраоперационно после вводной анестезии до вскрытия твердой мозговой оболочки в дозировке 0,2 мг/кг и в послеоперационном периоде через 6-8 часов после окончания операции в дозе 0,15-0,2 мг/кг 2 раза в сутки (приложение Г, протокол 1).

5. Пациенты группы с тяжелой черепно-мозговой травмой, характеризующие острую внутричерепную гипертензию, по реакции – гипер-стресс.

5.1. Взрослые пациенты. Необходимо активизировать СА- и СЛ-звено.

В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% – 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20-50 мг/кг, пропофол 1% – 1,5-2,5 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг), кетамин 0,5% – 0,5-1 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции (ДО 5-7 мл/кг, рСО₂ 38-42, FiO₂ 40%). Базис анестезия включала в себя постоянное введение фентанил 0,005% – 3- 5-7 мкг/кг/час, натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, пропофол 1% – 1-1,5 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Базисом было коррекция инфузионной терапии, коррекция антибактериальной терапии (приложение Г, протокол 4), раннее оперативное вмешательство, либо дренирование боковых желудочков головного мозга.

5.2. Детский контингент пациентов. С учетом наличия высокого процента пациентов с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, возможно, целесообразно рекомендовать ограничение для использования барбитуратов (тиопентал натрия, пропофол) «вариантом выбора» признать ТВВА. В схему премедикации включение бензодиазепинов (сибазон 0,5% – 0,2-0,5 мг/кг). За 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам). В схему вводной анестезии внутривенно вводят натрия оксибутират 20-50 мг/кг, фентанил 0,005% – 1,5-2,5 мкг/кг (до 5-8 мкг/кг), кетамин 0,5% – 0,5-1 мг/кг. Преоксигенация 100% O₂, пипекуроний 0,1 мг/кг. ИВЛ в режиме нормо-

вентиляции (ДО 5-7 мл/кг, $p\text{CO}_2$ 38-42, FiO_2 40%). Базис анестезия включала в себя (модифицированная тотальная внутривенная анестезия, как «анестезия выбора»): постоянное введение фентанил 0,005% – 3-5-7 мкг/кг/час, натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45. Максимально использовать местную анестезию кожи, скальпа, надкостницы.

Как и в группе взрослых, базисом периоперационной терапии было: применять разработанные стандарты для оказания помощи пациентам, начиная с этапа приемного отделения (приложение Г, протокол 4). Использовать методику «малообъемной реанимации»; противоотечную терапию с использованием маннитола (манит 1-2 г/кг); схему инфузионной терапии: кристаллоиды 25-30 мл/кг; эритроцитарная масса 10-15 мл/кг; свежемороженая плазма 15-20 мл/кг; коллоиды до 20 мл/кг (10-20% р-р альбумина в дозе до 10 мл/кг); антибактериальная профилактика. Для антибиотикопрофилактики / антибиотикотерапии использовались защищенные аминопенициллины (аугментин, амоксиклав). Учитывая нормальные показатели иммунной системы, пациенты данной группы достаточно редко нуждались в усилении АБ терапии, и, как правило, это было связано с послеоперационными нагноительными процессами.

При оценке влияния как стандартных методов анестезии и интенсивной терапии, так и модифицированных, проводился анализ полученных данных с разделением влияния на интраоперационный и послеоперационный периоды.

Так, изменения в активности стресс-системы, под воздействием компонентов общей анестезии, в большей мере, имели влияние на интраоперационный период. Оценивались осложнения интраоперационного периода, характеризующие адекватность анестезии: колебания САД, вегетативные корреляты неадекватности (гипертермия, кровоточивость), эпизоды колебания биспектрального индекса (глубина анестезия, энцефалографическая активность).

Изменения в протоколах предоперационной и интраоперационной инфузионной терапии, в большей мере имели значения для оценки осложнений, связанных с интраоперационными нарушениями мозговой гемодинамики (САД, ВЧД, ЦПД). Однако необходимо сказать о том, что отдельно взятые изменения как в компонентах

анестезиологического обеспечения, так и инфузионной терапии не имели выраженного влияния на осложнения, в то время как их совместное применение имело влияние на снижение рисков этих осложнений. Так как, баланс СА и СЛ звеньев стресс-системы приводил и к нормализации тонуса мозговых сосудов, в этих условиях, коррекция инфузионных режимов имело максимальный эффект.

Для оценки послеоперационных осложнений, имели значение: интраоперационная вегетативная стабильность, выявление и коррекция интраоперационных рисков нарушения мозговой гемодинамики (ЦПД, САД, ВЧД).

Время пробуждения после операции, длительность послеоперационной ИВЛ и длительность пребывания в ОИТ (таблица Г5-Г10) зависело от интраоперационного баланса СА и СЛ-звеньев, стабильности показателей мозговой и центральной гемодинамики (ЦПД, ВЧД, САД).

Послеоперационные осложнения в виде повышения или снижения ВЧД, зависело от проведенной операции и хирургической ликвидации синдрома ВЧГ. В то время как послеоперационные нарушения мозговой гемодинамики (ЦПД), прежде всего риск ишемических нарушений (снижение ЦПД) зависело от баланса СА и СЛ звеньев стресс-системы, интраоперационных колебаний ЦПД и интра- и послеоперационной интенсивной терапии.

Послеоперационные гнойно-септические осложнения являлись следствием предоперационных изменений иммунной системы и интраоперационного воздействия операционного стресса и комбинаций препаратов для общей анестезии.

Интраоперационная коррекция вегетативного дисбаланса со стабилизацией глубины и адекватности анестезии, интраоперационная и послеоперационная стабильность церебральной гемодинамики имели влияние на изменение когнитивных и неврологических нарушений послеоперационного периода. При этом, степень неврологических дефицитов (MRS), в большей мере зависела от хирургического вмешательства, в то время как когнитивные нарушения (MMSE) и баланс нейроспецифических белков (S-100, CNTF), в большей мере от применяемых технологий анестезии и интенсивной терапии.

Все исследуемые показатели, но, в большей мере, показатели послеоперацион-

ных осложнений, оказывали свое влияние на повторную госпитализацию пациентов в ОИТ, раннюю и позднюю послеоперационную летальность.

5.1. Оценка состояния стресс-системы и риска интраоперационных осложнений

5.1.1. Стресс-система. Группа пациентов общехирургического профиля.

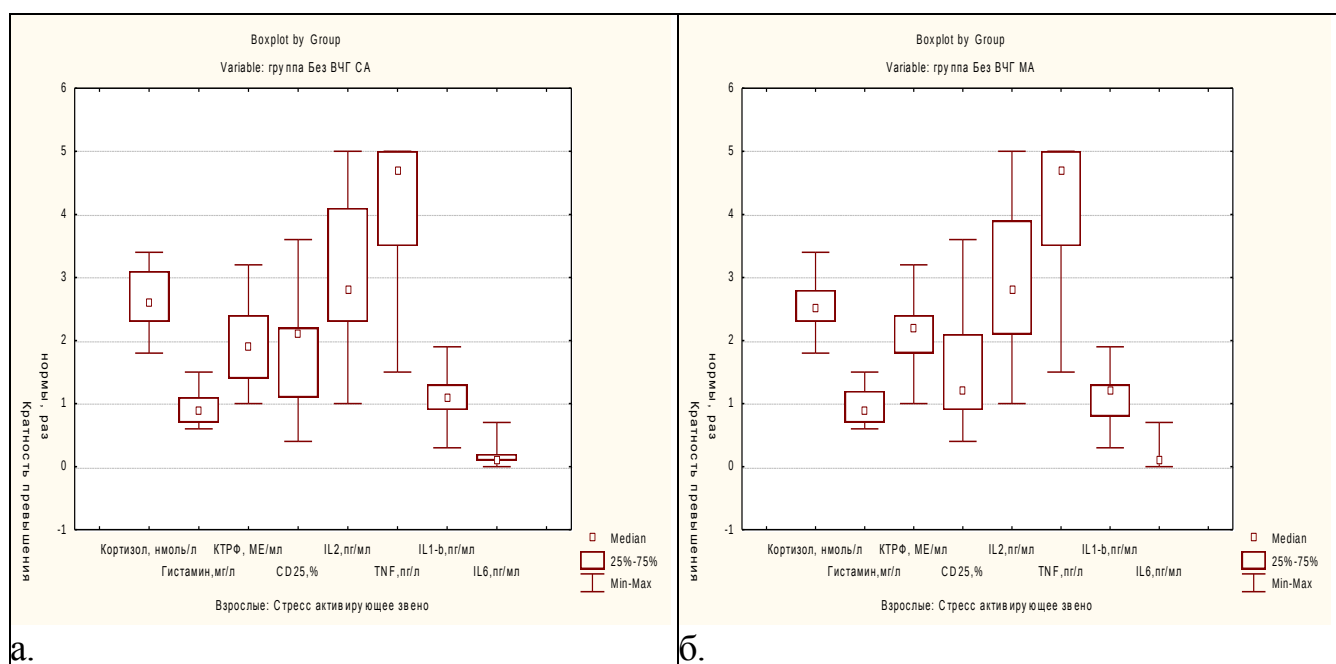


Рисунок 5.1. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов общехирургического профиля (а – после операции стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе взрослых пациентов общехирургического профиля (бВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.1, таблица Б73, таблица В79) составлял $1022,3 \pm 171,1$; Me=998,0 (685,0 – 1325,0) нмоль/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=80,4$, df=4, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень гистамина (рисунок 5.1, таблица Б77, таблица В83) составил $690,1 \pm 196,4$; Me=665,0 (412,0 – 1085,0) мг/л, с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=57,7$, df=3, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень КТРФ (рисунок 5.1, таблица Б75, таблица В81) составлял $62,15 \pm 19,83$; Me=59,0 (32,0 – 98,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержа-

ния от предоперационных данных ($\chi^2=44,3$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL2 (рисунок 5.1, таблица Б65, таблица В71) составлял $0,30\pm 0,14$; $Me=0,25$ ($0,09 - 0,70$) пг/мл, с достоверным повышением от нормы ($p<0,001$), без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения (СА). Уровень TNF (рисунок 5.1, таблица Б67, таблица В73) составлял $8,13\pm 3,95$; $Me=7,40$ ($2,40 - 17,70$) пг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=99,8$, $df=8$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL1-b (рисунок 5.1, таблица Б59, таблица В65) составил $2,70\pm 1,01$; $Me=2,70$ ($0,70 - 4,70$) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=57,7$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL6 (рисунок 5.1, таблица Б61, таблица В67) составил $0,47\pm 0,47$; $Me=0,33$ ($0,1 - 2,1$) пг/мл с достоверным снижением ниже нормы ($\chi^2=112,8$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА).

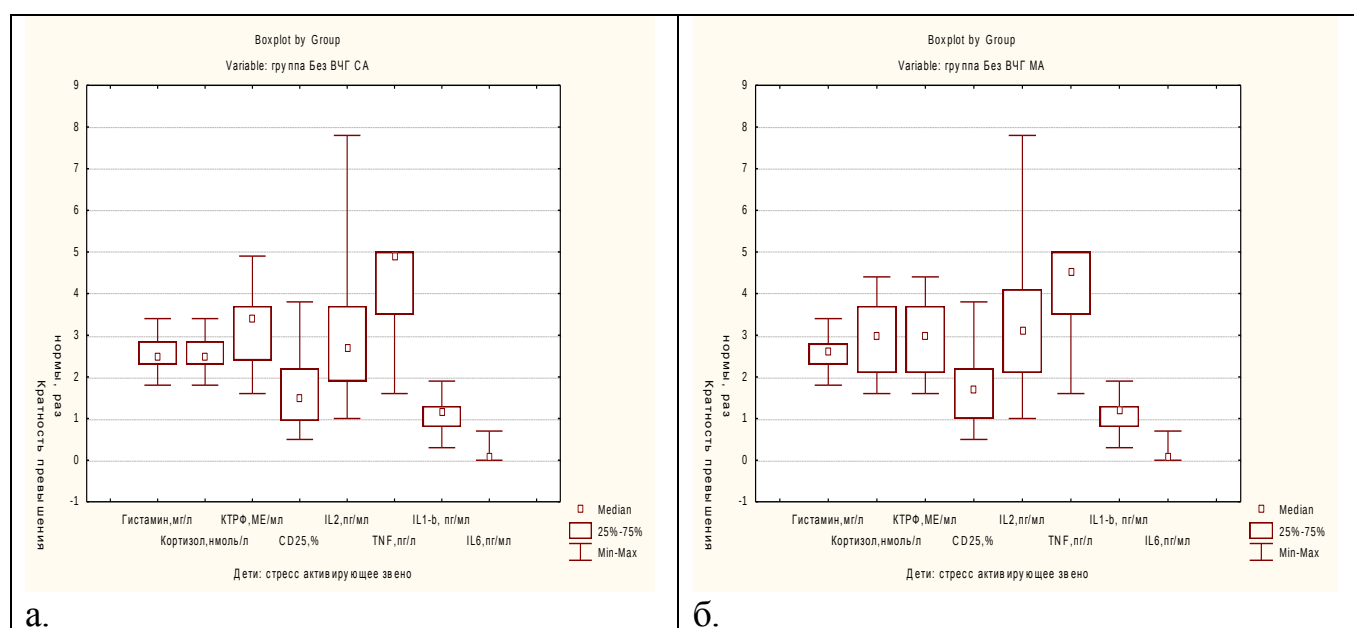


Рисунок 5.2. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей общехирургического профиля (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе детей общехирургического профиля (бВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.2, таблица Б74, таблица В80) составлял $988,6\pm 166,5$; $Me=962,0$ ($685,0 - 1325,0$) нмоль/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=89,3$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной раз-

ницы с группой сравнения (СА). Уровень гистамина (рисунок 5.2, таблица Б78, таблица В84) составил $708,3 \pm 190,4$; $Me=704,5$ ($412,0 - 1085,0$) мг/л, с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=76,8$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень КТРФ (рисунок 5.2, таблица Б76, таблица В82) составил $62,88 \pm 18,41$; $Me=68,0$ ($32,0 - 98,0$) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=51,7$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL2 (рисунок 5.2, таблица Б66, таблица В72) составил $0,26 \pm 0,14$; $Me=0,24$ ($0,09 - 0,70$) пг/мл, с достоверным повышением от нормы и от предоперационных данных ($\chi^2=7,99$, $df=3$, $p=0,046$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень TNF (рисунок 5.2, таблица Б68, таблица В74) составлял $8,40 \pm 3,93$; $Me=7,55$ ($2,40 - 17,70$) пг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=134,0$, $df=9$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL1-b (рисунок 5.2, таблица Б60, таблица В66) составил $2,64 \pm 1,15$; $Me=2,80$ ($0,70 - 4,70$) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=17,7$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL6 (рисунок 5.2, таблица Б62, таблица В68) составил $0,40 \pm 0,40$; $Me=0,28$ ($0,1 - 2,1$) пг/мл с достоверным снижением ниже нормы ($\chi^2=138,4$, $df=5$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА).

Таким образом, невзирая на различные числовые данные, отсутствие синдрома ВЧГ, характеризовало по направлению изменений реакцию стресс-активирующего звена стресс-системы как «типовую», без достоверных отличий в реакции по возрасту, между примененными видами анестезии и интенсивной терапии, которая проявлялась повышением уровня кортизола, повышением уровня КРГ, снижением уровня гистамина, снижением до нормы уровня IL1, снижением ниже нормы уровня IL6, высоким уровнем IL2, высоким уровнем ФНО. Что характеризовало реакцию как стресс-активирующую (гипер-стресс) – защитную.

В группе взрослых пациентов общехирургического профиля (бВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рисунок 5.3, таблица Б79, таблица В85) (средние значения $709,8 \pm 290,7$; $Me=747,0$ ($112,0 -$

999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=27,7$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (CA).

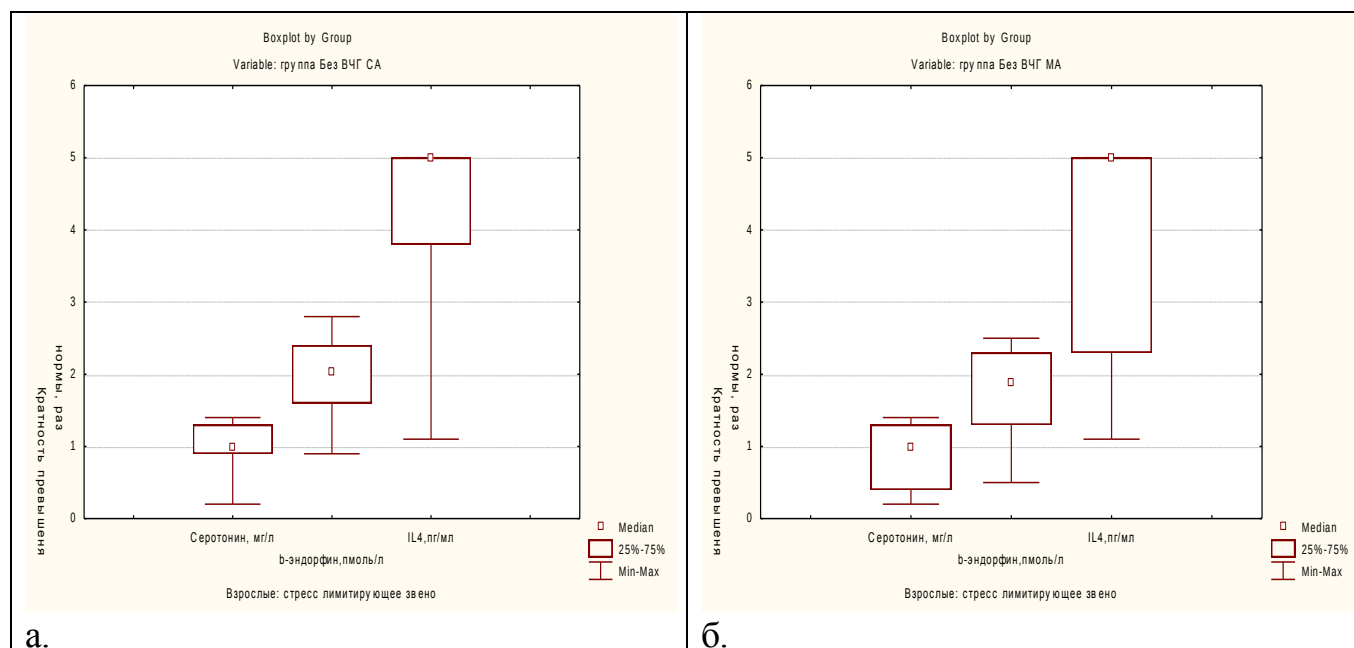


Рисунок 5.3. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена у взрослых пациентов общехирургического профиля (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень β -эндорфина (рисунок 5.3, таблица Б81, таблица В87) составил $14,39 \pm 3,90$; $Me=14,90$ (6,50 – 19,80) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=83,6$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (CA). Уровень IL4 (рисунок 5.3, таблица Б69, таблица В75) составил $4,96 \pm 2,48$; $Me=5,20$ (1,04 – 9,80) пг/мл с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=18,4$, $df=4$, $p=0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (CA).

В группе детей общехирургического профиля (бВЧГ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении уровня серотонина (рисунок 5.4, таблица Б80, таблица В86) (средние значения $673,1 \pm 311,2$; $Me=741,0$ (112,0 – 999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=23,0$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (CA).

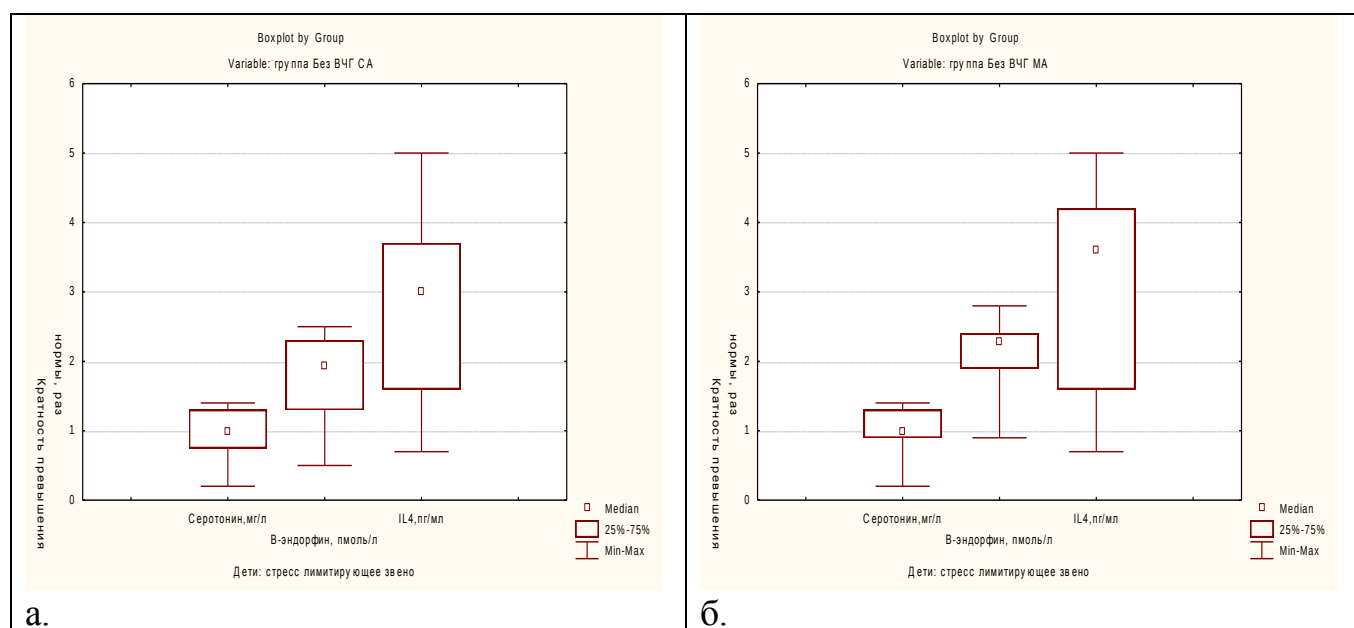


Рисунок 5.4. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена у детей общехирургического профиля (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень β -эндорфина (рисунок 5.4, таблица Б82, таблица В88) составил $12,38 \pm 4,04$; Me=13,65 (3,80 – 17,80) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=115,1$, df=4, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL4 (рисунок 5.4, таблица Б70, таблица В76) составил $4,88 \pm 2,17$; Me=5,20 (1,04 – 9,80) пг/мл с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=11,4$, df=5, $p=0,044$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА).

Таким образом, отсутствие синдрома ВЧГ, характеризовало реакцию стресс-лимитирующего звена стресс-системы как «типовую», без достоверных отличий в реакции между примененными видами анестезии и интенсивной терапии, что проявлялось снижением уровня серотонина (нарушение симпатико-парасимпатического взаимоотношения в сторону симпатикотонии), повышением уровня β -эндорфина, повышением уровня IL4. Что позволяло оценить реакцию, как стимуляцию СЛ-звена, тождественное стимуляции СА-звена, для нивелирования дестабилизирующего влияния СА-стимуляции.

Группа пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. В группе взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) в после-

операционном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.5, таблица Б73, таблица В79) составил $121,7 \pm 50,4$; $Me=116,0$ (58,0 – 240,0) нмоль/л, с достоверным снижением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=32,9$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницы с группой сравнения (СА) ($\chi^2=21,5$, $df=5$, $p=0,001$).

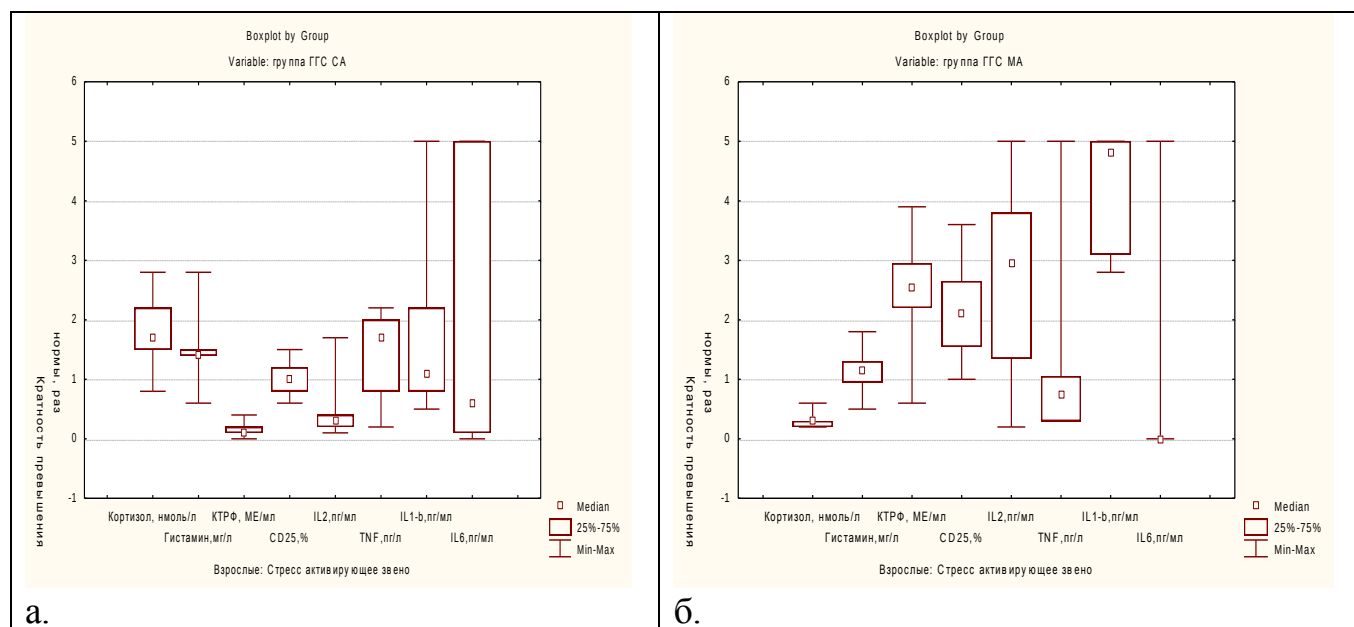


Рисунок 5.5. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень гистамина (рисунок 5.5, таблица Б77, таблица В83) составил $809,2 \pm 229,5$; $Me=817,0$ (366,0 – 1280,0) мг/л, с тенденцией к снижению до нормы, без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень КТРФ (рисунок 5.5, таблица Б75, таблица В81) составил $72,62 \pm 30,05$; $Me=77,5$ (18,7 – 118,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=64,5$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=47,4$, $df=6$, $p<0,001$). Уровень IL2 (рисунок 5.5, таблица Б65, таблица В71) составил $0,25 \pm 0,16$; $Me=0,27$ (0,02 – 0,70) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=48,7$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=30,4$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF (рисунок 5.5, таблица Б67, таблица В73) составил $15,96 \pm 50,28$; $Me=1,18$ (0,39 – 179,2) пг/л, без достоверного увеличения

от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=19,9$, $df=7$, $p<0,001$). Уровень IL1-b (рисунок 5.5, таблица Б59, таблица В65) составил $16,78\pm 10,27$; $Me=11,95$ (6,90 – 41,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=46,9$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=45,5$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL6 (рисунок 5.5, таблица Б61, таблица В67) составил $9,25\pm 22,97$; $Me=0,04$ (0,001 – 77,5) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=60,6$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=17,2$, $df=6$, $p=0,009$).

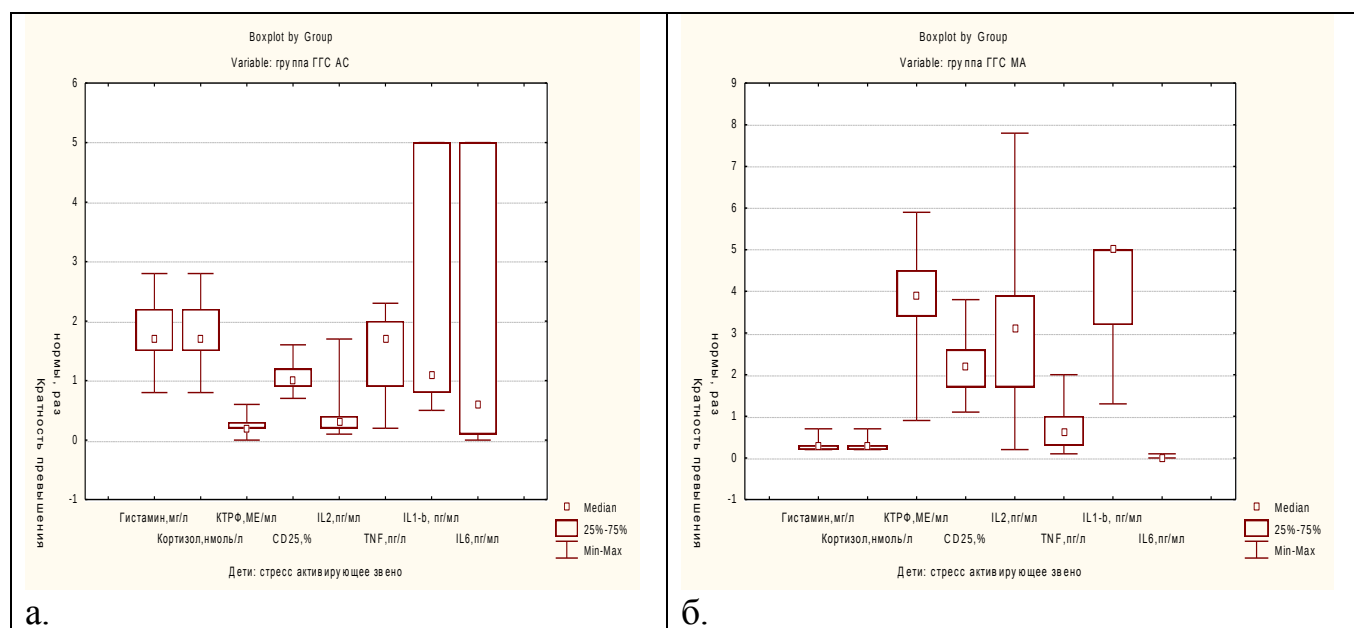


Рисунок 5.6. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.6, таблица Б74, таблица В80) составил $712,2\pm 223,4$; $Me=648,0$ (320,0 – 1100,0) нмоль/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=114,2$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень гистамина (рисунок 5.6, таблица Б78, таблица В84) составил $1057,7\pm 241,4$; $Me=1024,0$ (447,0 – 1990,0) мг/л, с досто-

верным снижением до нормы, без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень КТРФ (рисунок 5.6, таблица Б76, таблица В82) составил $4,48 \pm 2,47$; $Me=4,1$ (0,5 – 12,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=239,5$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=139,5$, $df=6$, $p<0,001$). Уровень IL2 (рисунок 5.6, таблица Б66, таблица В72) составил $0,03 \pm 0,03$; $Me=0,03$ (0,01 – 0,14) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=205,0$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=81,1$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF (рисунок 5.6, таблица Б68, таблица В74) составил $2,35 \pm 1,01$; $Me=2,8$ (0,35 – 3,5) пг/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=29,5$, $df=7$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=55,4$, $df=7$, $p<0,001$). Уровень IL1-b (рисунок 5.6, таблица Б60, таблица В66) составил $18,72 \pm 41,73$; $Me=2,80$ (1,2 – 160,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=179,7$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=79,6$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL6 (рисунок 5.6, таблица Б62, таблица В68) составил $10,01 \pm 14,54$; $Me=2,0$ (0,1 – 49,0) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=281,0$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=97,8$, $df=8$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде ГГС, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к тенденции к снижению уровня кортизола (достоверно повышен относительно нормы), тенденции к снижению уровня КРГ (достоверно снижен относительно нормы), тенденции к снижению уровня гистамина (достоверно повышен относительно нормы), тенденции к повышению уровня IL1 (нормальные показатели), снижением уровня IL6 (достоверно снижен относительно нормы), снижением уровня IL2 (достоверно снижен относительно нормы), повышением уровня ФНО (повышен относительно нормы), то есть усилению дистресса СА-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня кортизола (достоверно снижен относительно нормы), достоверному повышению уровня КРГ (достоверно повышен относительно нормы), нормализации уровня

гистамина, достоверному повышению уровня IL1 (достоверно повышен относительно нормы), снижению уровня IL6 (достоверно снижен относительно нормы), повышению уровня IL2 (достоверно повышен относительно нормы), снижению уровня ФНО (достоверно снижен относительно нормы), то есть стимуляции СА-звена стресс-системы (гипоталамический уровень).

Таким образом, ликвидация синдрома ВЧГ в группе ГГС приводила к повышению уровня IL1 и снижению уровня IL6. Остальные полученные изменения, связанные с применяемыми методиками анестезии и интенсивной терапии.

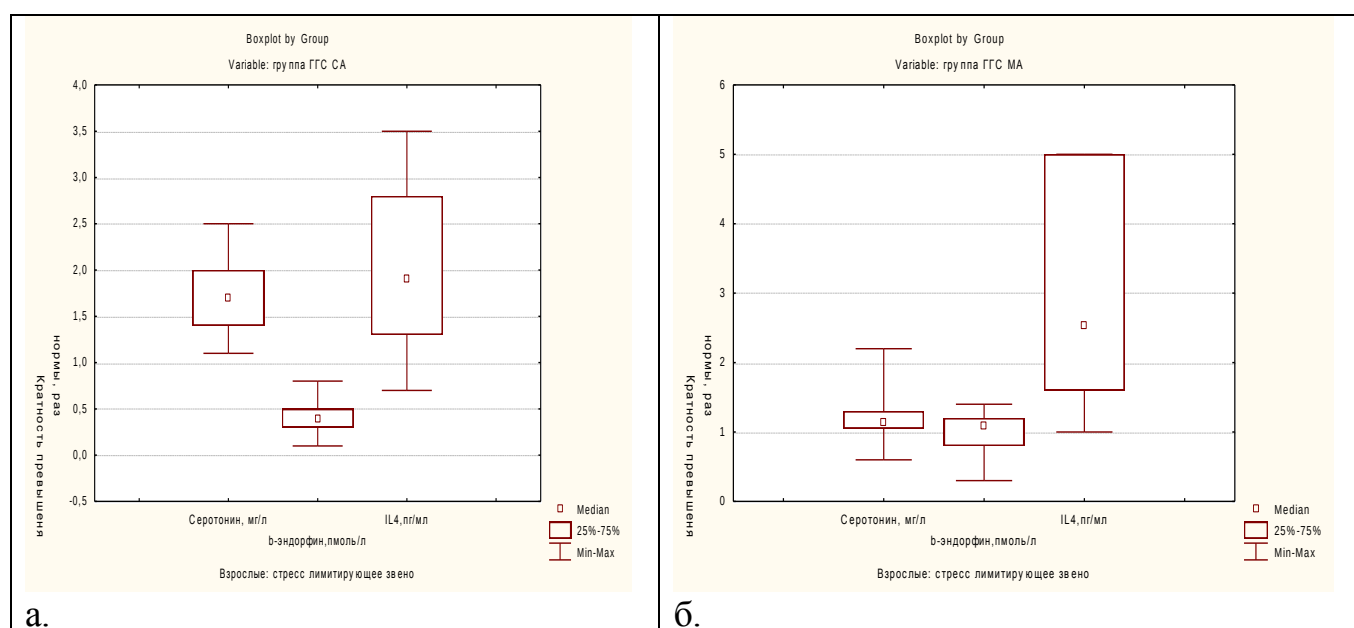


Рисунок 5.7. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рисунок 5.7, таблица Б79, таблица В85) (средние значения $838,2 \pm 225,4$; Me=825,5 (457,0 – 1600,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=21,5$, df=2, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=17,8$, df=2, $p<0,001$). Уровень β -эндорфина (рисунок 5.7, таблица Б81, таблица В87) составил $6,85 \pm 1,87$; Me=7,55 (2,20 – 9,50) пмоль/л, с достоверным превышением предопераци-

онных данных до нормы ($\chi^2=12,1$, $df=3$, $p=0,007$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=10,3$, $df=3$, $p=0,016$). Уровень IL4 (рисунок 5.7, таблица Б69, таблица В75) составил $28,39 \pm 58,63$; $Me=2,45$ (0,99 – 159,30) пг/мл с достоверным превышением нормы, без достоверной разницы с предоперационными данными и с группой сравнения (CA).

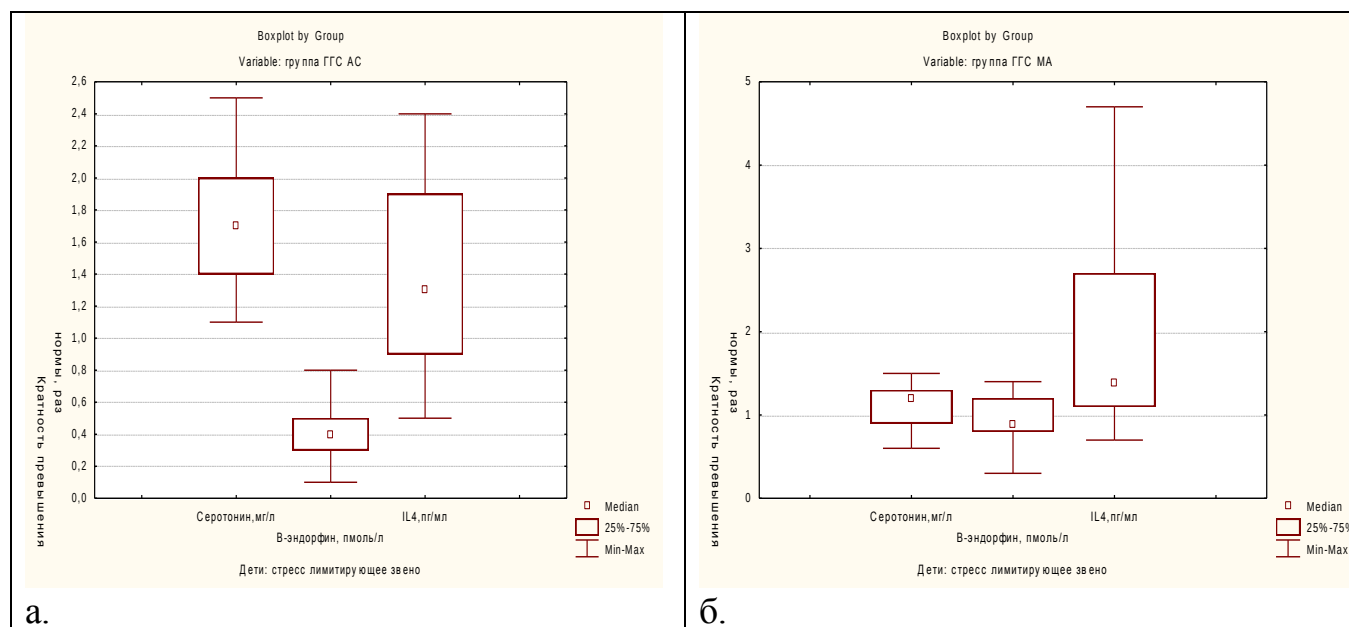


Рисунок 5.8. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГТС) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: нормальном уровне серотонина (рисунок 5.8, таблица Б80, таблица В86) (средние значения $1213,1 \pm 264,9$; $Me=1211,0$ (789,0 – 1777,0)), без динамики с предоперационными данными и с группой сравнения (CA). Уровень β -эндорфина (рисунок 5.8, таблица Б82, таблица В88) составил $2,95 \pm 1,17$; $Me=2,70$ (1,0 – 5,50) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных до нормы ($\chi^2=57,2$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=37,5$, $df=2$, $p<0,001$). Уровень IL4 (рисунок 5.8, таблица Б70, таблица В76) составил $1,98 \pm 0,75$; $Me=1,80$ (0,70 – 3,40) пг/мл, с достоверным превышением предоперацион-

ных данных до нормы ($\chi^2=22,1$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=11,6$, $df=4$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде ГГС, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к отсутствию изменений уровня серотонина (достоверно повышен от нормы, парасимпатикотония), отсутствием изменений уровня β -эндорфина (достоверно снижен от нормы), тенденцией к снижению уровня IL4 (достоверно повышен от нормы), то есть сохранении дистресса (анергии) СЛ-звена, с отсутствием достоверного ответа на ликвидацию ВЧГ и анестезию.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня серотонина (повышен от нормы, но тенденция к симпатикотонии), достоверному повышению уровня β -эндорфина (повышен от нормы), достоверному повышению уровня IL4 (повышен от нормы), то есть стимуляции СЛ-звена стресс-системы.

Таким образом, ликвидация синдрома ВЧГ у пациентов с ГГС не оказывала влияния на активность СЛ-звена стресс-системы. Полученные изменения связаны с применяемыми методиками анестезии и интенсивной терапии.

Группа пациентов с субтенториальными новообразованиями. В группе взрослых пациентов с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.9, таблица Б73, таблица В79) составил $133,4 \pm 66,7$; $Me=120,0$ ($58,0 - 280,0$) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=11,1$, $df=3$, $p=0,011$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА).

Уровень гистамина (рисунок 5.9, таблица Б77, таблица В83) составил $1247,1 \pm 296,4$; $Me=1366,0$ ($555,0 - 1687,0$) мг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=59,8$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=93,2$, $df=5$, $p<0,001$).

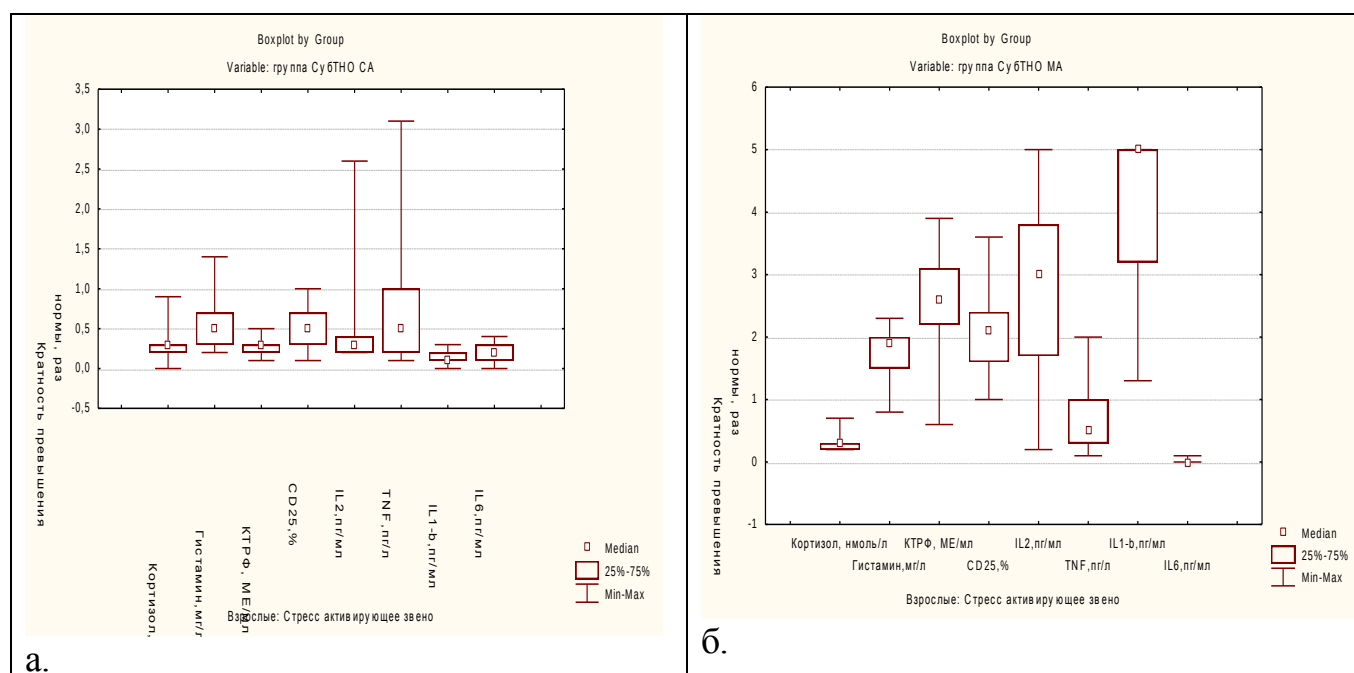


Рисунок 5.9. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с субтенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень КТРФ (рисунок 5.9, таблица Б75, таблица В81) составил $77,58 \pm 25,03$; $Me = 78,0$ (18,7 – 118,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 157,0$, $df = 6$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 101,8$, $df = 4$, $p < 0,001$). Уровень IL2 (рисунок 5.9, таблица Б65, таблица В71) составил $0,26 \pm 0,16$; $Me = 0,27$ (0,02 – 0,70) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 21,2$, $df = 4$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 69,9$, $df = 5$, $p < 0,001$). Уровень TNF (рисунок 5.9, таблица Б67, таблица В73) составил $1,05 \pm 0,76$; $Me = 0,77$ (0,22 – 3,16) пг/л, с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2 = 52,4$, $df = 7$, $p < 0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (CA). Уровень IL1-b (рисунок 5.9, таблица Б59, таблица В65) составил $17,84 \pm 10,41$; $Me = 19,0$ (3,30 – 41,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 20,6$, $df = 4$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 97,6$, $df = 3$, $p < 0,001$). Уровень IL6 (рисунок 5.9, таблица Б61, таблица В67) составил $0,04 \pm 0,05$; $Me = 0,03$ (0,001 – 0,22) пг/мл с достоверным снижением до нормы

($\chi^2=200,0$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=56,6$, $df=2$, $p<0,001$).

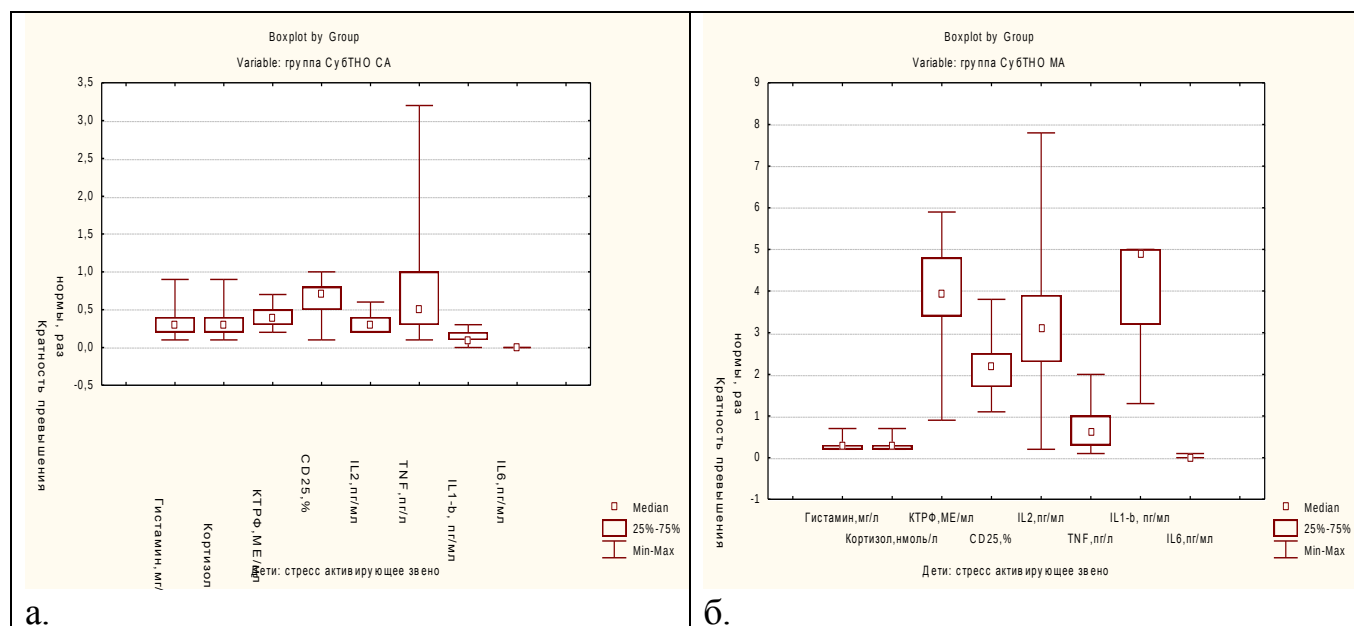


Рисунок 5.10. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с субтенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе детей с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.10, таблица Б74, таблица В80) составил $127,3 \pm 61,0$; $Me=120,0$ (58,0 – 280,0) нмоль/л, с достоверным снижением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=114,2$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=52,2$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень гистамина (рисунок 5.10, таблица Б78, таблица В84) составил $1240,4 \pm 277,3$; $Me=1314,0$ (555,0 – 1687,0) мг/л, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=25,2$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=35,0$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень КТРФ (рисунок 5.10, таблица Б76, таблица В82) составил $78,20 \pm 23,29$; $Me=79,0$ (18,7 – 118,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=82,0$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=37,2$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень IL2 (рисунок 5.10, таблица Б66, таблица В72) составил $0,28 \pm 0,15$; $Me=0,28$ (0,02 – 0,70) пг/мл, без динамики из-

менения содержания от предоперационных данных, с достоверным увеличением по сравнению с группой сравнения (СА) ($\chi^2=69,9$, $df=5$, $p<0,001$). Уровень TNF (рисунок 5.10, таблица Б68, таблица В74) составил $1,15\pm 0,81$; $Me=0,98$ ($0,22 - 3,16$) пг/л, с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2=25,5$, $df=7$, $p=0,002$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL1-b (рисунок 5.10, таблица Б60, таблица В66) составил $17,31\pm 10,13$; $Me=15,50$ ($3,30 - 41,0$) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=10,0$, $df=3$, $p=0,018$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=41,2$, $df=3$, $p<0,001$). Уровень IL6 (рисунок 5.10, таблица Б62, таблица В68) составил $0,05\pm 0,05$; $Me=0,03$ ($0,001 - 0,22$) пг/мл с достоверным снижением до нормы ($\chi^2=105,0$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверным превышением по сравнению с группой сравнения (СА) ($p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СубТНО, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к тенденции к повышению уровня кортизола (достоверно ниже нормы), тенденции к повышению КРГ (достоверно ниже нормы), снижению уровня гистамина (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL1 (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL6 (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL2 (достоверно ниже нормы), снижению уровня ФНО (достоверно ниже нормы), то есть о сохраняющемся дистрессе СА-звена стресс-системы, с тенденцией к стимуляции.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к повышению уровня кортизола (достоверно ниже нормы) у взрослых и снижению у детей, повышению уровня КРГ (достоверно выше нормы), повышению уровня гистамина (достоверно выше нормы) у взрослых (парасимпатическая реакция) и снижению у детей (симпатикотония), повышению уровня IL1 (достоверно выше нормы), снижению уровня IL6 (достоверно ниже нормы), повышению уровня IL2 (достоверно выше нормы), снижению уровня ФНО (достоверно ниже нормы), то есть к активации СА-звена стресс-системы.

Таким образом, ликвидация ВЧГ в виде СубТНО приводила к повышению уровня кортизола у взрослых и снижению у детей, повышению уровня КРГ, сниже-

нию уровня IL6 и ФНО. Остальные выявленные изменения были связаны с влиянием применяемых технологий анестезии и интенсивной терапии.

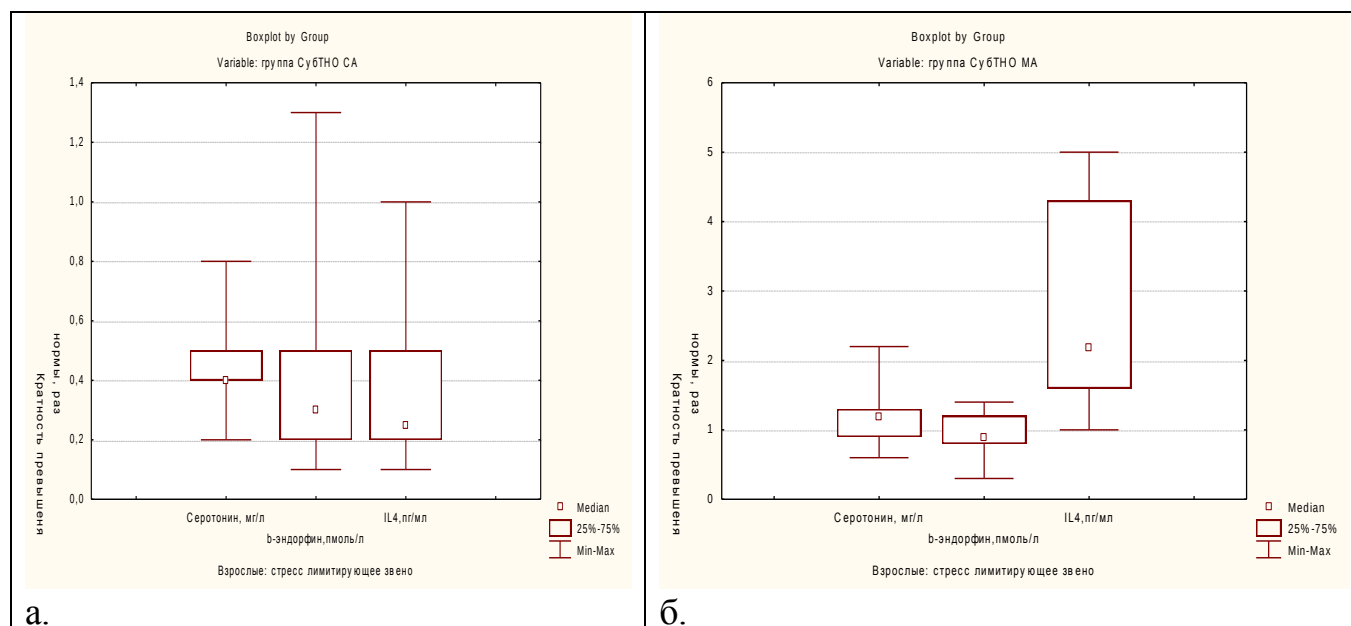


Рисунок 5.11. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых пациентов с субтенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе взрослых пациентов с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рисунок 5.11, таблица Б79, таблица В85) (средние значения $830,6 \pm 235,9$; Me=829,5 (457,0 – 1600,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=24,6$, df=3, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=26,5$, df=3, $p<0,001$). Уровень β -эндорфина (рисунок 5.11, таблица Б81, таблица В87) составил $6,62 \pm 1,84$; Me=6,30 (2,20 – 9,50) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных ($\chi^2=31,6$, df=3, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=46,2$, df=3, $p<0,001$). Уровень IL4 (рисунок 5.11, таблица Б69, таблица В75) составил $2,72 \pm 1,56$; Me=2,10 (0,99 – 6,60) пг/мл с достоверным превышением до нормы предоперационных данных ($\chi^2=182,1$, df=4, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=106,1$, df=6, $p<0,001$).

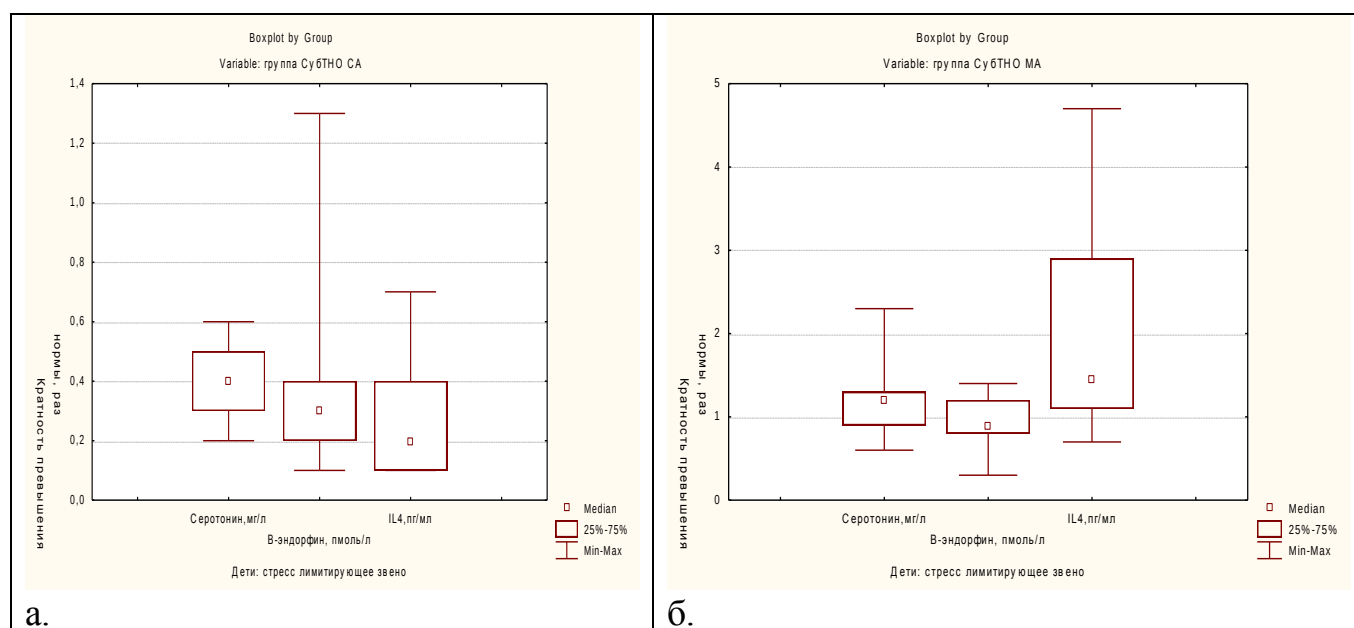


Рисунок 5.12. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с субтенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе детей с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: нормальном уровне серотонина (рисунок 5.12, таблица Б80, таблица В86) (средние значения $892,5 \pm 237,0$; Me=834,0 (457,0 – 1600,0)), без динамики сравнению с предоперационными данными, с достоверным увеличением по сравнению с группой сравнения (CA) ($\chi^2=23,6$, df=2, $p<0,001$). Уровень β-эндорфина (рисунок 5.12, таблица Б82, таблица В88) составил $6,74 \pm 1,86$; Me=6,30 (2,20 – 9,50) пмоль/л, с достоверным превышением предоперационных данных до нормы ($\chi^2=21,1$, df=2, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=31,8$, df=3, $p<0,001$). Уровень IL4 (рисунок 5.12, таблица Б70, таблица В76) составил $2,66 \pm 1,54$; Me=2,04 (0,99 – 6,60) пг/мл с достоверным снижением до нормы предоперационных данных ($\chi^2=98,9$, df=5, $p<0,001$), с достоверной разницей в сторону повышения по сравнению с группой сравнения (CA) ($\chi^2=48,1$, df=7, $p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СубТНО, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего

обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к снижению уровня серотонина (достоверно ниже нормы), снижению уровня β -эндорфина (достоверно ниже нормы), снижению уровня IL4 (достоверно ниже нормы), то есть усиливающемуся дистрессе СЛ-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня серотонина (тенденция к нормализации показателя), повышению уровня β -эндорфина (тенденция к нормализации показателя), повышению уровня IL4 (достоверно выше нормы), то есть активации СЛ-звена.

Группа пациентов с супратенториальными новообразованиями. В группе взрослых пациентов с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.13, таблица Б73, таблица В79) составил $984,5 \pm 166,8$; Me=974,5 (685,0 – 1325,0) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=155,6$, df=4p<0,001), без достоверной разницы с группой сравнения (СА).

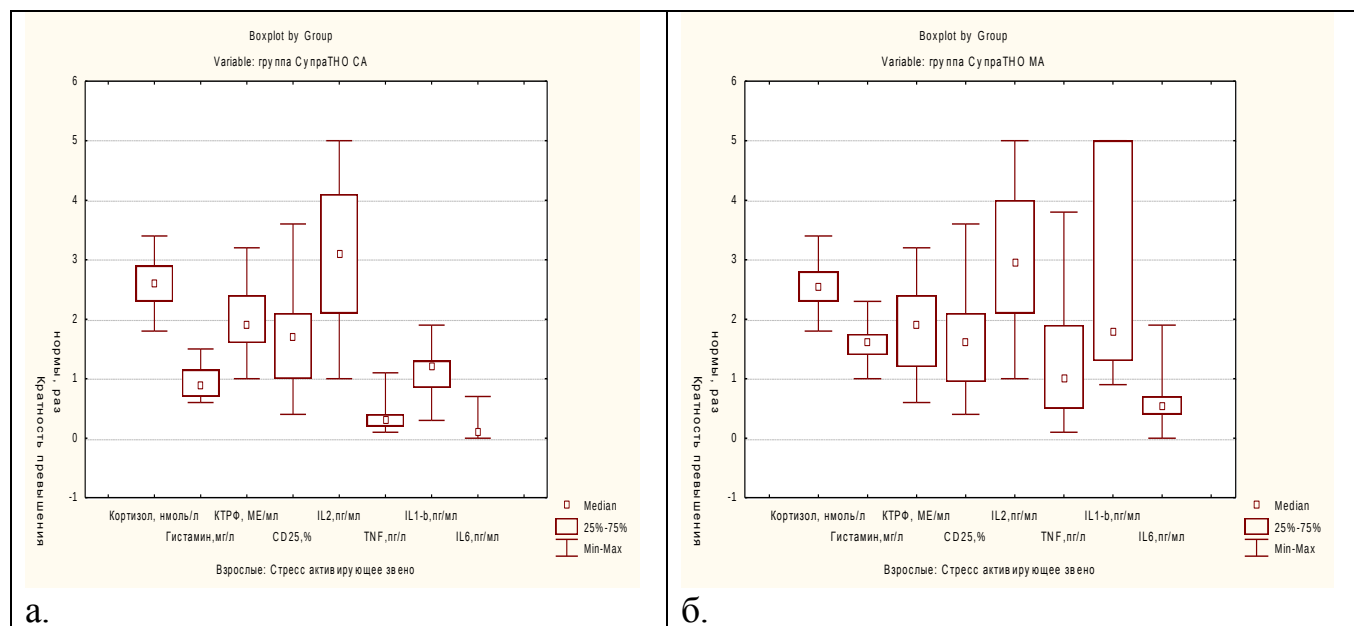


Рисунок 5.13. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с супратенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень гистамина (рисунок 5.13, таблица Б77, таблица В83) составил

1132,9±192,8; Me=1139,0 (735,0 – 1658,0) мг/л, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=77,1$, df=3, $p<0,001$). Уровень КТРФ (рисунок 5.13, таблица Б75, таблица В81) составил 56,26±21,53; Me=58,0 (19,0 – 98,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=79,9$, df=3, $p<0,001$), без достоверной разницей с группой сравнения (CA). Уровень IL2 (рисунок 5.13, таблица Б65, таблица В71) составил 0,29±0,14; Me=0,27 (0,09 – 0,70) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=13,8$, df=3, $p=0,003$), без достоверной разницей с группой сравнения (CA). Уровень TNF (рисунок 5.13, таблица Б67, таблица В73) составил 1,97±1,50; Me=1,50 (0,20 – 6,0) пг/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=23,1$, df=8, $p=0,003$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=77,7$, df=7, $p<0,001$). Уровень IL1-b (рисунок 5.13, таблица Б59, таблица В65) составил 44,96±84,66; Me=4,40 (2,20 – 250,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=52,1$, df=4, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=34,6$, df=4, $p<0,001$).

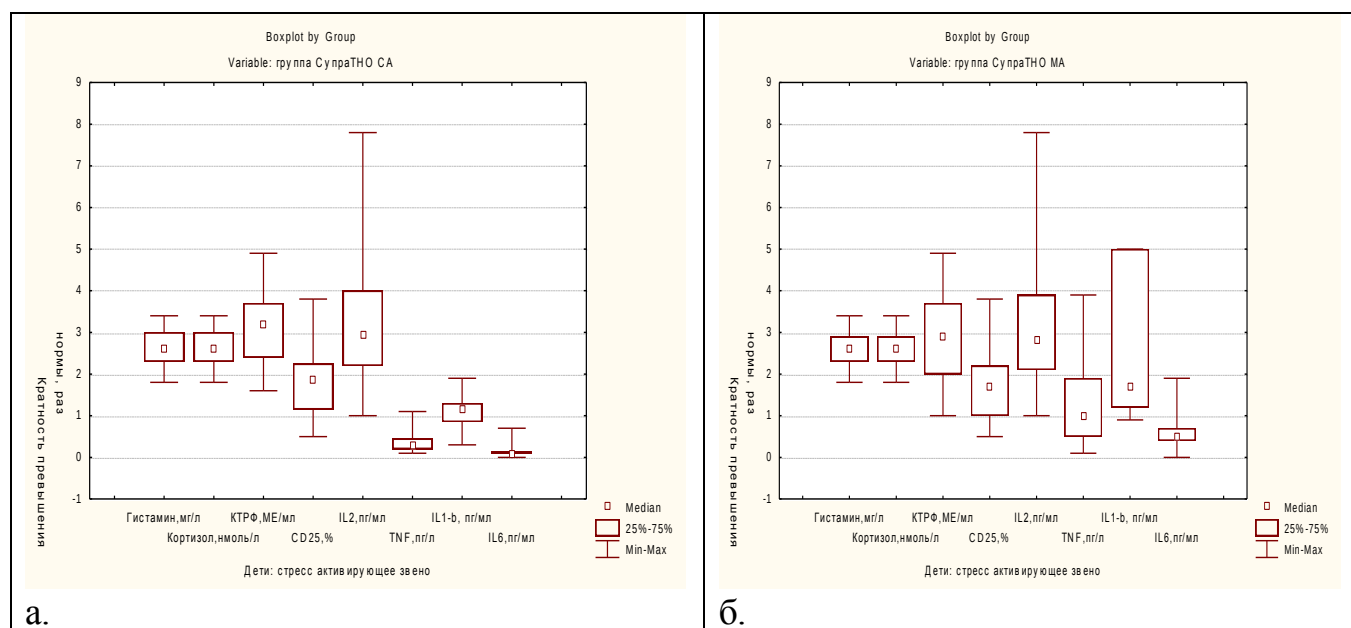


Рисунок 5.14. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с супратенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень IL6 (рисунок 5.13, таблица Б61, таблица В67) составил 2,01±1,3; Me=1,75 (0,1 – 6,0) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2=107,7$, df=5, $p<0,001$), с дос-

товерной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=121,4$, $df=4$, $p<0,001$).

В группе детей с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.14, таблица Б74, таблица В80) составил $994,7 \pm 164,8$; $Me=987,0$ ($685,0 - 1325,0$) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=63,5$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень гистамина (рисунок 5.14, таблица Б78, таблица В84) составил $1147,2 \pm 217,8$; $Me=1154,0$ ($735,0 - 1658,0$) мг/л, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=23,2$, $df=2$, $p<0,001$). Уровень КТРФ (рисунок 5.14, таблица Б76, таблица В82) составил $57,72 \pm 21,53$; $Me=58,0$ ($19,0 - 98,0$) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=34,9$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницей с группой сравнения (СА). Уровень IL2 (рисунок 5.14, таблица Б66, таблица В72) составил $0,28 \pm 0,14$; $Me=0,25$ ($0,09 - 0,70$) пг/мл, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, без достоверной разницей с группой сравнения (СА). Уровень TNF (рисунок 5.14, таблица Б68, таблица В74) составил $1,94 \pm 1,51$; $Me=1,50$ ($0,20 - 6,0$) пг/л без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=24,6$, $df=8$, $p=0,001$). Уровень IL1-b (рисунок 5.14, таблица Б60, таблица В66) составил $2,72 \pm 1,07$; $Me=2,8$ ($0,70 - 4,7$) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=22,3$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень IL6 (рисунок 5.14, таблица Б62, таблица В68) составил $0,44 \pm 0,43$; $Me=0,33$ ($0,1 - 2,1$) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2=37,5$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=40,6$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СупраТНО, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к повышению уровня кортизола (выше нормы), повышению уровня КРГ (выше нормы), снижению уровня гистамина (нормализация показателя), снижению уровня IL1 (нормализация показателя), снижению уровня IL6 (ниже нормы), снижению IL2 (выше нормы),

снижению ФНО (ниже нормы), то есть активации СА-звена с дискоординацией.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к ликвидации дискоординации в работе СА-звена, что характеризовалось повышением кортизола (выше нормы), повышением уровня КРГ (выше нормы), повышением уровня гистамина (выше нормы), повышением уровня IL2 (выше нормы), повышением уровня IL1 (выше нормы), снижением уровня IL6 (ниже нормы), повышению ФНО (выше нормы) у взрослых и снижению у детей, то есть активацией СА-звена.

Таким образом, ликвидация синдрома ВЧГ в группе СупраТНО приводила к повышению уровня кортизола и КРГ, снижению уровня IL6 и ФНО.

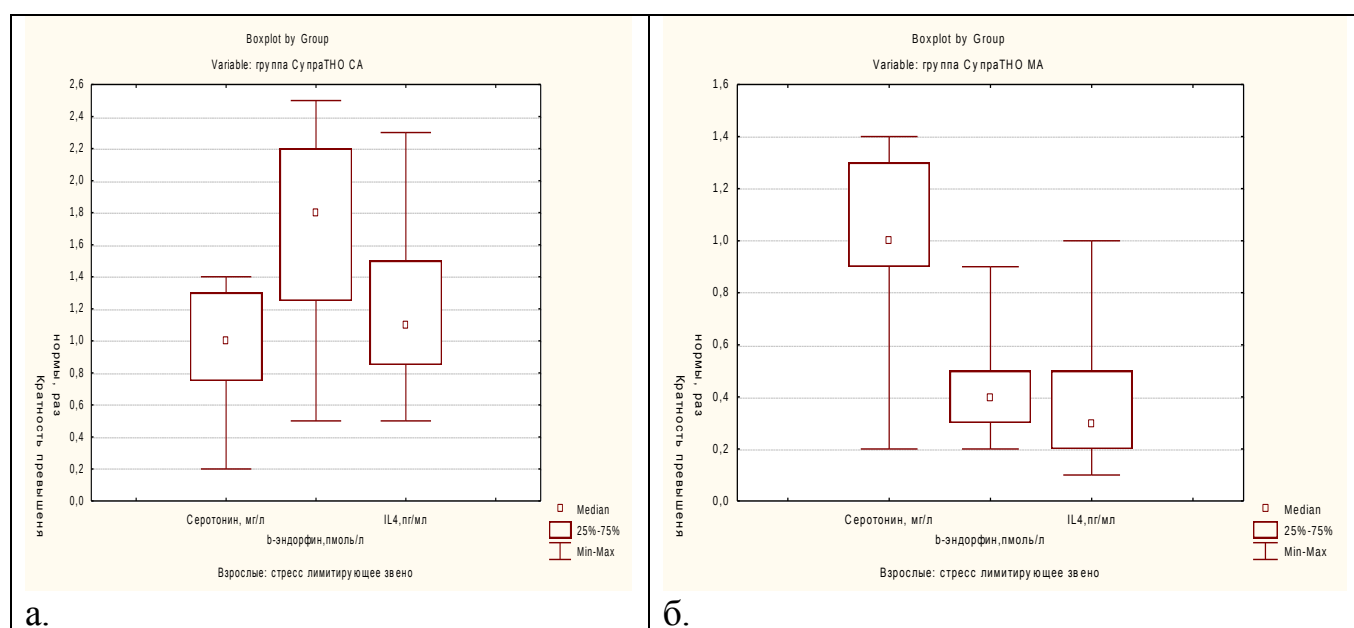


Рисунок 5.15. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых пациентов с супратенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе взрослых пациентов с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рисунок 5.15, таблица Б79, таблица В85) (средние значения $692,9 \pm 307,4$; Me=744,0 (112,0 – 999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=64,8$, df=4, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Уровень

β-эндорфина (рисунок 5.15, таблица Б81, таблица В87) составил $3,0 \pm 0,94$; $Me = 3,10$ ($1,38 - 6,0$) пмоль/л, без достоверной разницы от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 73,9$, $df = 4$, $p < 0,001$). Уровень IL4 (рисунок 5.15, таблица Б69, таблица В75) составил $0,40 \pm 0,25$; $Me = 0,32$ ($0,11 - 0,99$) пг/мл с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2 = 226,2$, $df = 9$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 93,3$, $df = 6$, $p < 0,001$).

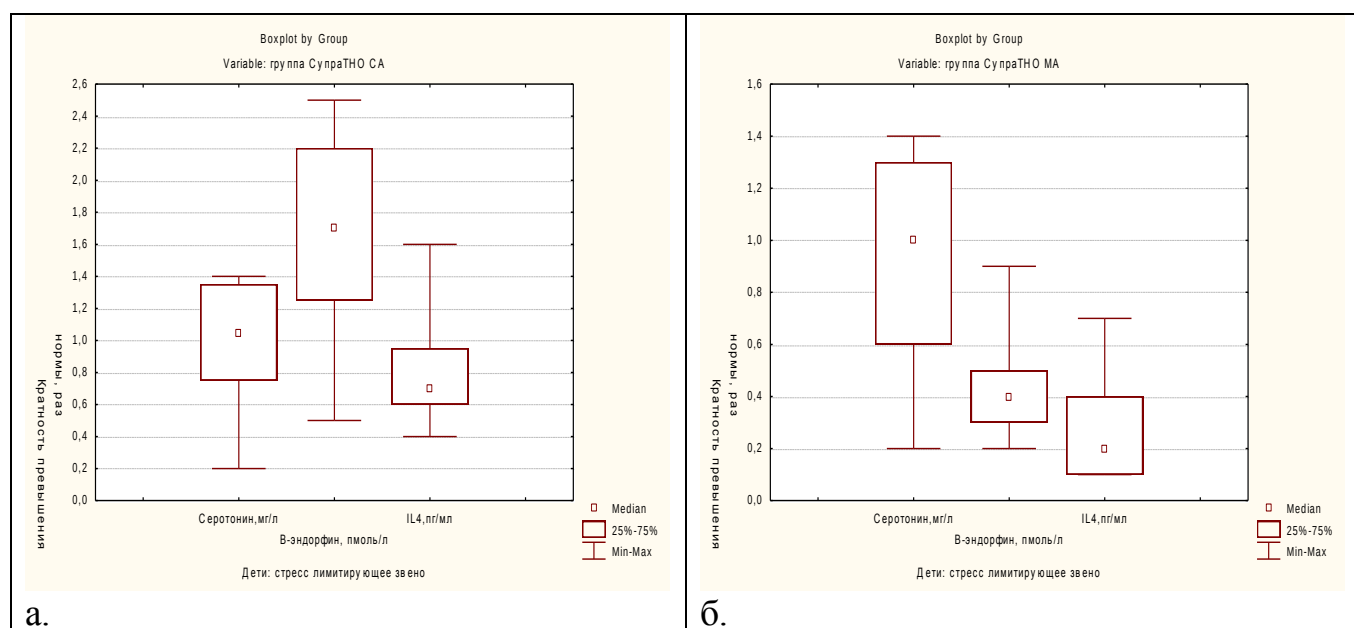


Рисунок 5.16. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с супратенториальными новообразованиями (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

В группе детей с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении уровня серотонина (рисунок 5.16, таблица Б80, таблица В86) (средние значения $668,9 \pm 311,3$; $Me = 741,0$ ($112,0 - 999,0$)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2 = 17,5$, $df = 2$, $p < 0,001$), без достоверной разницей с группой сравнения (CA). Уровень β-эндорфина (рисунок 5.16, таблица Б82, таблица В88) составил $3,02 \pm 0,93$; $Me = 3,10$ ($1,38 - 6,0$) пмоль/л, без достоверной разницы от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 29,9$, $df = 4$, $p < 0,001$). Уровень IL4 (рисунок 5.16, таблица Б70,

таблица В76) составил $0,38 \pm 0,25$; $Me = 0,24$ ($0,11 - 0,99$) пг/мл с достоверным снижением от предоперационных данных ($\chi^2 = 92,9$, $df = 10$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2 = 33,5$, $df = 6$, $p < 0,001$).

Таким образом, синдром ВЧГ в виде СупраТНО, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к снижению уровня серотонина (нормализация показателя), повышению уровня β -эндорфина (выше нормы), снижению уровня IL4 (нормализация показателя), то есть стимуляция СЛ-звена, с гиперреакцией, не соответствующей степени активации СА-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению уровня серотонина (нормализация показателя), снижению уровня β -эндорфина (ниже нормы), снижению уровня IL4 (ниже нормы), то есть сохраняющейся дискоординации работы СЛ-звена, с стресс-активирующей реакцией.

Группа пациентов с черепно-мозговой травмой. В группе взрослых пациентов с черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выражалась в: уровень кортизола (рисунок 5.17, таблица Б73, таблица В79) составил $993,7 \pm 169,8$; $Me = 987,5$ ($685,0 - 1325,0$) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 22,6$, $df = 4$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2 = 125,4$, $df = 4$, $p < 0,001$). Уровень гистамина (рисунок 5.17, таблица Б77, таблица В83) составил $1156,3 \pm 210,6$; $Me = 1154,0$ ($735,0 - 1658,0$) мг/л, с достоверным снижением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 7,3$, $df = 2$, $p = 0,026$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2 = 33,8$, $df = 4$, $p < 0,001$). Уровень КТРФ (рисунок 5.17, таблица Б75, таблица В81) составил $74,41 \pm 21,51$; $Me = 74,0$ ($32,0 - 114,0$) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 197,5$, $df = 3$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2 = 182,3$, $df = 6$, $p < 0,001$).

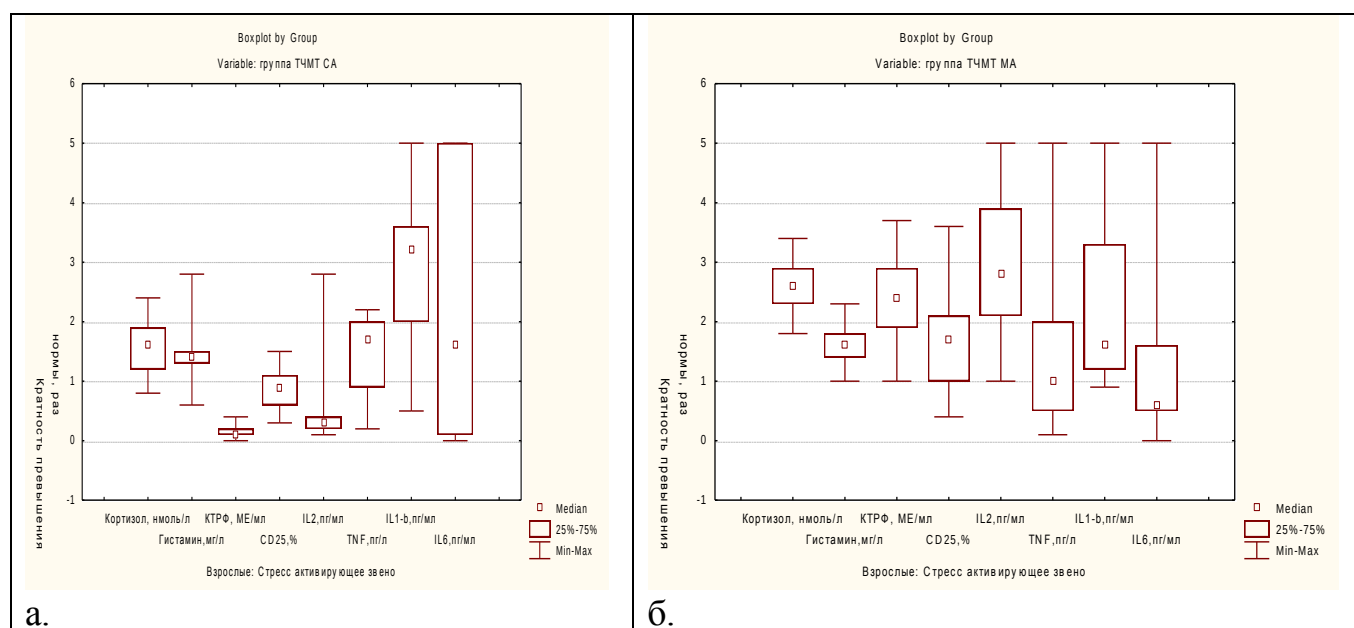


Рисунок 5.17. Изменение показателей стресс-активирующего звена у взрослых пациентов с черепно-мозговой травмой (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень IL2 (рисунок 5.17, таблица Б65, таблица В71) составил $0,29 \pm 0,14$; $Me = 0,25$ ($0,09 - 0,70$) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 21,8$, $df = 4$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 144,2$, $df = 5$, $p < 0,001$). Уровень TNF (рисунок 5.17, таблица Б67, таблица В73) составил $30,01 \pm 73,38$; $Me = 1,50$ ($0,20 - 287,3$) пг/л, с достоверным уменьшением от предоперационных данных ($\chi^2 = 62,8$, $df = 8$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 87,4$, $df = 8$, $p < 0,001$). Уровень IL1-b (рисунок 5.17, таблица Б59, таблица В65) составил $15,94 \pm 30,37$; $Me = 4,10$ ($2,20 - 110,3$) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2 = 46,7$, $df = 4$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 57,8$, $df = 4$, $p < 0,001$). Уровень IL6 (рисунок 5.17, таблица Б61, таблица В67) составил $12,85 \pm 29,76$; $Me = 1,9$ ($0,1 - 119,1$) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2 = 166,3$, $df = 7$, $p < 0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2 = 75,8$, $df = 7$, $p < 0,001$).

В группе детей с черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-активирующего звена стресс-системы выража-

лась в: уровень кортизола (рисунок 5.18, таблица Б74, таблица В80) составил $991,1 \pm 171,8$; Me=987,0 (685,0 – 1325,0) нмоль/л, с достоверным повышением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=13,7$, df=3, p=0,003), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=39,9$, df=3, p<0,001).

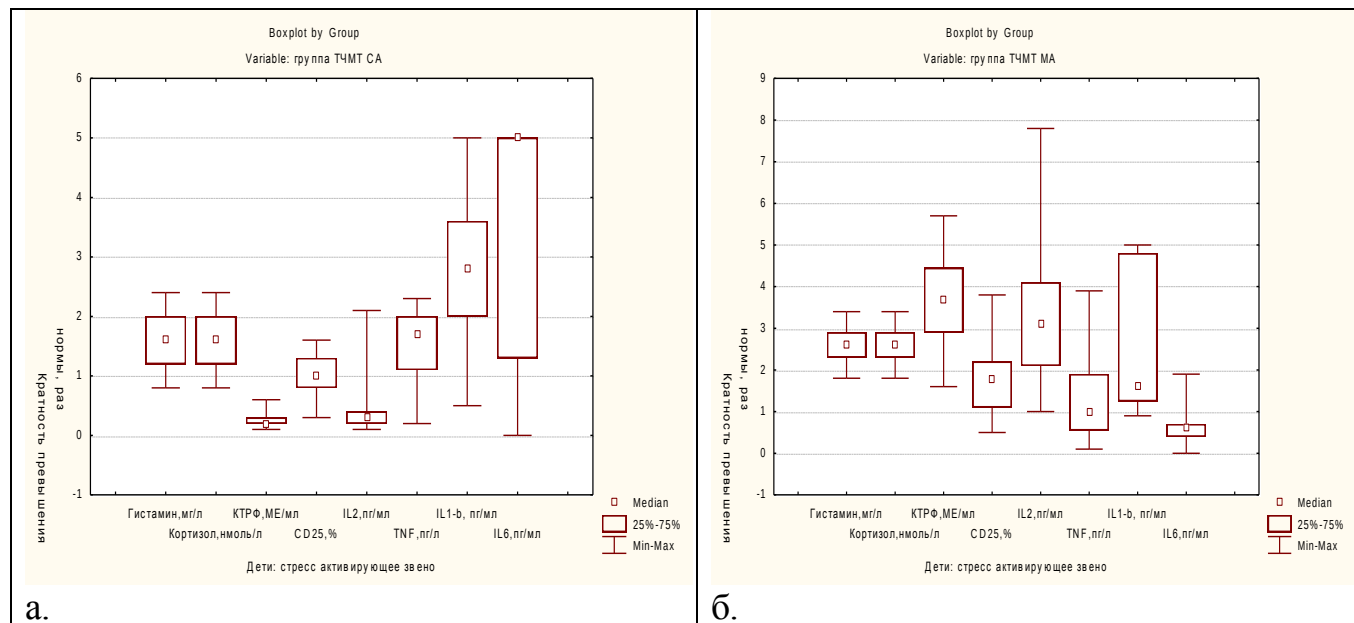


Рисунок 5.18. Изменение показателей стресс-активирующего звена у детей с черепно-мозговой травмой (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень гистамина (рисунок 5.18, таблица Б78, таблица В84) составил $1135,8 \pm 177,7$; Me=1154,0 (735,0 – 1658,0) мг/л, без достоверной разницы содержания от предоперационных данных, с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=9,18$, df=3, p=0,027). Уровень КТРФ (рисунок 5.18, таблица Б76, таблица В82) составил $73,21 \pm 21,69$; Me=74,0 (32,0 – 114,0) МЕ/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=87,5$, df=3, p<0,001), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=74,3$, df=6, p<0,001). Уровень IL2 (рисунок 5.18, таблица Б66, таблица В72) составил $0,29 \pm 0,14$; Me=0,28 (0,09 – 0,70) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=10,0$, df=4, p=0,039), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=71,7$, df=5, p<0,001). Уровень TNF (рисунок 5.18, таблица Б68, таблица В74) составил $1,89 \pm 1,40$; Me=1,50 (0,20 – 6,0) пг/л, с достоверным уменьшением от предоперационных данных

($\chi^2=20,1$, $df=9$, $p=0,017$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=19,8$, $df=8$, $p=0,011$). Уровень IL1-b (рисунок 5.18, таблица Б60, таблица В66) составил $37,04 \pm 77,26$; $Me=4,10$ (2,20 – 250,0) пг/мл, с достоверным увеличением содержания от предоперационных данных ($\chi^2=23,1$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=29,6$, $df=4$, $p<0,001$). Уровень IL6 (рисунок 5.18, таблица Б62, таблица В68) составил $19,10 \pm 17,03$; $Me=13,40$ (0,1 – 49,0) пг/мл с достоверным снижением ($\chi^2=47,5$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (СА) ($\chi^2=57,3$, $df=8$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром острой ВЧГ в виде ТЧМТ, приводил к изменению ответа стресс-активирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к уменьшению уровня кортизола (выше нормы), снижению уровня КРГ (ниже нормы), снижению уровня гистамина (нормализация показателя), повышению уровня IL1, увеличению уровня IL6 (выше нормы), снижению уровня IL2 (ниже нормы), повышению уровня ФНО (выше нормы), то есть дистрессу СА-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к повышению уровня кортизола (выше нормы), снижению уровня гистамина (выше нормы) у взрослых (симпатикотония) и повышению у детей (парасимпатикотония), повышению уровня КРГ (выше нормы), повышению уровня IL2 (выше нормы), уменьшением уровня ФНО (нормализация показателя), увеличением уровня IL1 (выше нормы), снижением уровня IL6 (ниже нормы), то есть активацией СА-звена – типовому процессу.

Таким образом, синдром внутричерепной гипертензии в большей мере оказывает влияние на активность стресс-активирующего звена стресс-системы, вызывая его дискоординацию. При этом, реакция зависит от вида ВЧГ, связанного с патологией и длительностью синдрома. Для пациентов с новообразованиями ЦНС (группа СубТНО и СупраТНО), ликвидация синдрома ВЧГ приводила к повышению уровня кортизола и КРГ, снижению уровня IL1 и ФНО. У взрослых, пациентов в группе ГГС и ТЧМТ приводила к снижению уровней кортизола и КРГ, повышению уровней IL1 и ФНО.

В группе взрослых пациентов с черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-

системы выражалась в: достоверном снижении до нормы уровня серотонина (рисунок 5.19, таблица Б79, таблица В85) (средние значения $689,2 \pm 307,4$; Me=744,0 (112,0 – 999,0)), по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=80,8$, df=4, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=104,2$, df=4, $p<0,001$).

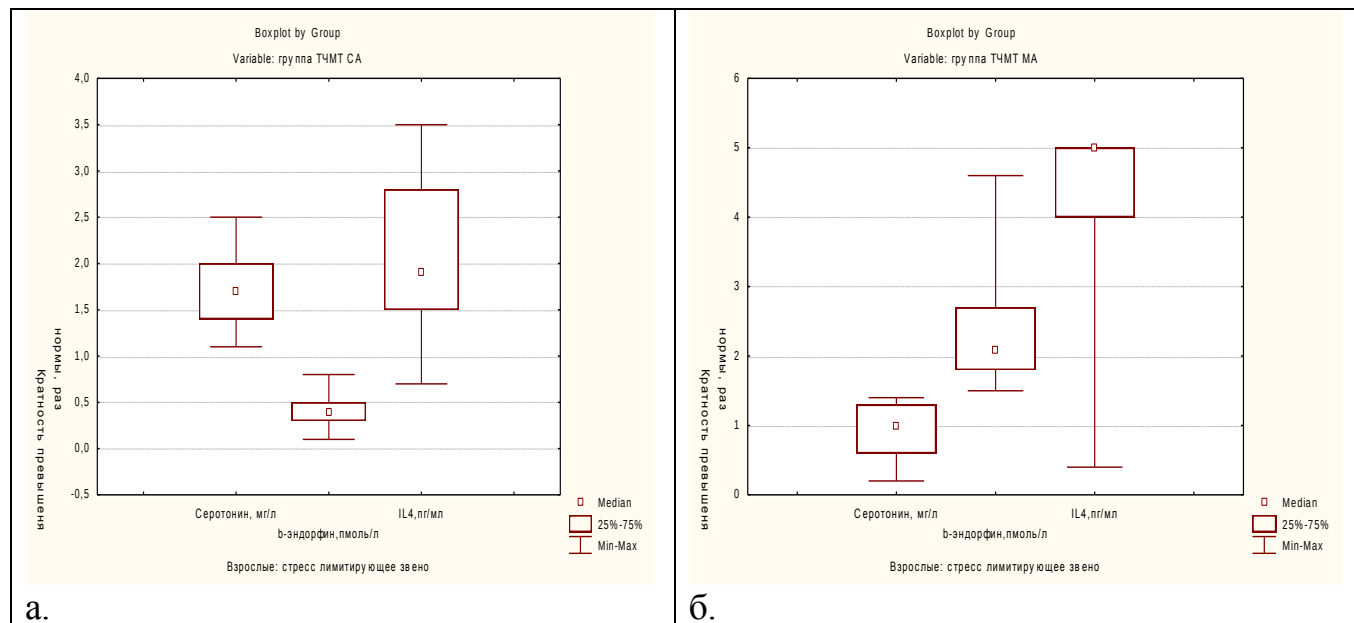


Рисунок 5.19. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у взрослых пациентов с черепно-мозговой травмой (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень β -эндорфина (рисунок 5.19, таблица Б81, таблица В87) составил $16,59 \pm 5,14$; Me=14,80 (10,20 – 32,0) пмоль/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=221,3$, df=5, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=142,1$, df=6, $p<0,001$). Уровень IL4 (рисунок 5.19, таблица Б69, таблица В75) составил $8,72 \pm 11,77$; Me=5,10 (0,41 – 52,30) пг/мл с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=119,0$, df=6, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=117,8$, df=6, $p<0,001$).

В группе детей с черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) в послеоперационном периоде (группа МА) реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы выражалась в: достоверном снижении уровня серотонина (рисунок 5.20, таблица Б80, таблица В86) (средние значения $716,9 \pm 303,4$; Me=747,0 (112,0 – 999,0)), по сравне-

нию с предоперационными данными ($\chi^2=22,5$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=10,0$, $df=2$, $p=0,007$). Уровень β -эндорфина (рисунок 5.20, таблица Б82, таблица В88) составил $15,89\pm 3,94$; $Me=14,80$ ($10,20 - 25,0$) пмоль/л, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=100,9$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=60,4$, $df=5$, $p<0,001$).

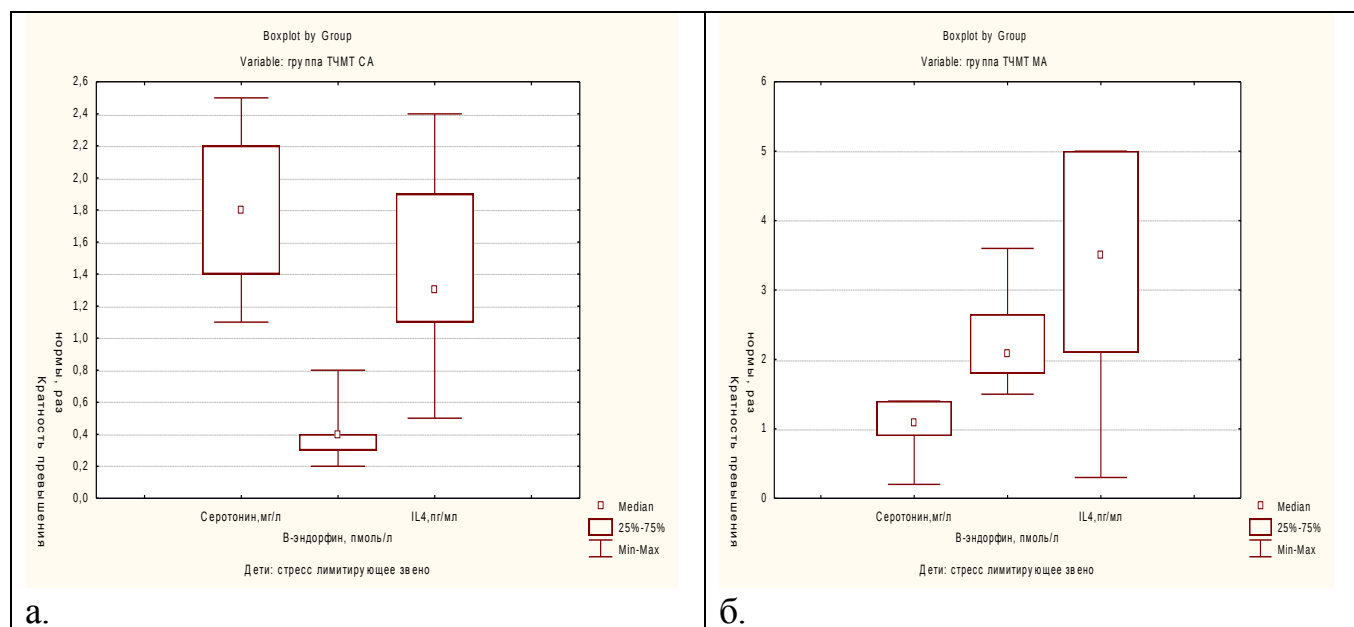


Рисунок 5.20. Изменение показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у детей с черепно-мозговой травмой (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Уровень IL4 (рисунок 5.20, таблица Б70, таблица В76) составил $5,40\pm 3,62$; $Me=4,90$ ($0,41 - 15,0$) пг/мл с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=43,3$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой сравнения (CA) ($\chi^2=48,2$, $df=6$, $p<0,001$).

Таким образом, синдром острой ВЧГ в виде ТЧМТ, приводил к изменению ответа стресс-лимитирующего звена стресс-системы на операцию и компоненты общего обезболивания. При использовании стандартных схем анестезии это приводило к повышению уровня серотонина (выше нормы, парасимпатикотония), снижению уровня β -эндорфина (ниже нормы), снижением уровня IL4 (выше нормы), то есть дистрессе СЛ-звена.

Использование модифицированных схем анестезии приводило к снижению

уровня серотонина (нормализация показателя, симпатикотония), повышению уровня β -эндорфина (выше нормы), повышению уровня IL4 (выше нормы), то есть к активации СЛ-звена.

Таким образом, препараты для общей анестезии (и их комбинации) влияют в большей мере на активность стресс-лимитирующего звена стресс-системы и потенцируют изменения в стресс-активирующем звене после ликвидации ВЧГ. Стандартные комбинации препаратов для общей анестезии в условиях синдрома ВЧГ вызывают снижение уровней IL2, гистамина, β -эндорфина и IL4. Что проявляется дискоординацией равновесия СА- и СЛ-звеньев стресс-системы (с усилением исходных дефицитов).

Использование модифицированных схем анестезии с вегетативной стабилизацией (стресс-лимитирующая анестезия) приводит к ответу стресс-системы, приближенному к «типовому» (группа бВЧГ), что проявляется повышением уровней IL2, IL1, гистамина, ФНО, β -эндорфина и IL4, нормализацией показателей серотонина (симпатико-парасимпатическое равновесие). Усиливает увеличение уровней кортизола, КРГ и β -эндорфина.

5.1.2. Оценка интраоперационных осложнений и снижение риска их развития.

5.1.2.1. Осложнения, связанные с дисбалансом активности стресс-системы и воздействием препаратов для общей анестезии. Проведенное исследование позволило оценить интраоперационные осложнения у взрослых и детей с синдромом внутричерепной гипертензии различного генеза, и выявить группу осложнений, которые зависят от дисбаланса стресс-системы (эпизоды изменения глубины анестезии и вегетативной нестабильности). Коррекция данных осложнений, в большей мере, зависит от комбинации препаратов для общей анестезии и опосредовано, от коррекции/поддержания церебральной гемодинамики.

Как видно из таблицы 5.1 (таблица Д1), у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов колебаний BIS-индекса.

Таблица 5.1

Расчет риска развития интраоперационных колебаний BIS в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (CA–MA)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
БВЧГ	n=31 7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	n=47 2/4,3±2,9 (0,0 – 10,0)	$\varphi=2,48$ $p=0,005$	18,3	5,3	29,2	4,4	6,6
ГГС	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	0,8 (0,0 – 10,1)	–	–	–	–	–
СубТНО	n=70 18/25,7±5,2 (15,5 – 36,0)	n=65 5/7,7±3,3 (1,2 – 14,2)	$\varphi=2,91$ $p<0,001$	18,0	3,3	34,6	8,3	4,2
СупраТНО	n=80 10/12,5±3,7 (5,3 – 19,7)	n=88 2/2,3±1,6 (0,0 – 5,4)	$\varphi=2,72$ $p=0,002$	10,2	5,5	14,3	2,3	6,1
ТЧМТ	n=113 23/20,4±3,8 (12,9 – 27,8)	n=109 7/6,4±2,3 (1,8 – 11,0)	$\varphi=3,16$ $p<0,001$	13,9	3,2	25,6	6,9	3,7

Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа бВЧГ) (таблица 5.1, таблица Д1) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $4,3 \pm 2,9\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,48$, $p=0,005$, уменьшение абсолютного риска составило $18,3\%$, относительный риск развития колебаний BIS-индекса снизился в 5,3 раз, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 6,6 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (таблица 5.1, таблица Д1) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса было невозможно оценить в связи с отсутствием таких эпизодов.

Для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.1, таблица Д1), абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $3,8 \pm 3,7\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,91$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило $18,0\%$, относительный риск развития колебаний BIS-индекса снизился в 3,3 раз, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 4,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (таблица 5.1, таблица Д1), абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $2,3 \pm 1,6\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,72$, $p=0,002$, уменьшение абсолютного риска составило $10,2\%$, относительный риск развития колебаний BIS-индекса снизился в 5,5 раз, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 6,1 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов с ТЧМТ (таблица 5.1, таблица Д1) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $6,4 \pm 2,3\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,72$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило $13,9\%$, относительный риск развития колебаний BIS-индекса снизился в 3,2 раз, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,7 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Таблица 5.2

Расчет риска развития интраоперационных колебаний BIS в группах детей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=24 1/4,2±4,1 (0,0 – 12,2)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	2,6 (0,0 – 11,2)					
ГГС	n=31 4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	n=125 0/0,8±0,8 (0,0 – 2,3)	12,1 (0,2 – 24,0)					
СубТНО	n=13 5/38,5±6,2 (30,0 – 62,9)	n=46 4/8,7±4,2 (0,6 – 16,8)	φ=2,35 p=0,008	29,8	4,4	62,5	9,5	6,6
СупраТНО	n=20 2/10,5±7,0 (0,0 – 24,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	8,4 (0,0 – 22,8)					
ТЧМТ	n=41 1/2,4±2,4 (0,0 – 7,2)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	0,7 (0,0 – 6,5)					

Как видно из таблицы 5.2 (таблица Д2), у детей проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов колебаний BIS-индекса. Так, для детей общехирургического профиля (группа БВЧГ) (таблица 5.2, таблица Д2) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил 2,6%.

Для детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (таблица 5.2, таблица Д2) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса снизился и составил $0,8 \pm 0,8\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил 12,1%.

Для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.2, таблица Д2), абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $8,7 \pm 4,2\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\chi^2=2,35$, $p=0,008$, уменьшение абсолютного риска составило 29,8%, относительный риск развития колебаний BIS-индекса снизился в 4,4 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 6,6 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Таким образом, для детей с СубТНО шанс интранаркозных колебаний BIS-индекса составляет 62,5%, при использовании модифицированных технологий интенсивной терапии и анестезии этот риск снижается до 9,5%.

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (таблица 5.2, таблица Д2), абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил 8,4%.

Для детей с ТЧМТ (таблица 5.2, таблица Д2) абсолютный риск развития колебаний BIS-индекса составил $1,7 \pm 1,1\%$. Без значимых различий с группой сравнения (СА-стандартная анестезия).

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска колебаний BIS-индекса у взрослых пациентов в 4-х группах.

Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп бВЧГ, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. Для группы ГГС не было получено данных.

В группах детей, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска колебаний BIS-индекса в 2-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса развития для групп СубТНО и ГГС. Для группы СупраТНО получена значимость различий.

Как видно из таблицы 5.3 (таблица Д3), у взрослых пациентов проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов кровоточивости, как проявления вегетативного дисбаланса.

Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа бВЧГ) (таблица 5.3, таблица Д3), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $2,1 \pm 2,1\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), относительный риск развития эпизодов кровоточивости снизился в 1,5 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,5 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (таблица 5.3, таблица Д3) абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $12,5 \pm 6,8\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), относительный риск развития эпизодов кровоточивости снизился в 1,5 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,7 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.3, таблица Д3), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $18,5 \pm 4,8\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=3,30$ $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило 25,8%, относительный риск развития эпизодов кровоточивости снизился в 2,4 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,5 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Таблица 5.3

Расчет риска развития интраоперационной кровотоочивости (как признака вегетативной нестабильности)
в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=31 1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	$\varphi=0,30$ $p>0,05$	1,1	1,5	3,3	2,2	1,5
ГГС	n=31 6/19,4±7,1 (5,4 – 33,3)	n=24 3/12,5±6,8 (0,0 – 25,7)	$\varphi=0,69$ $p>0,05$	6,9	1,5	24,0	14,3	1,7
СубТНО	n=70 31/44,3±5,9 (32,6 – 55,9)	n=65 12/18,5±4,8 (9,0 – 27,9)	$\varphi=3,30$ $p<0,001$	25,8	2,4	79,5	22,6	3,5
СупраТНО	n=80 4/5,0±2,4 (0,2 – 9,8)	n=88 1/1,1±1,1 (0,0 – 3,4)	$\varphi=1,54$ $p=0,062$	3,9	4,4	5,3	1,1	4,6
ТЧМТ	n=113 15/13,3±3,2 (7,0 – 19,5)	n=109 5/4,6±2,0 (0,7 – 8,5)	$\varphi=2,34$ $p=0,008$	8,7	2,9	15,3	4,8	3,2

Для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (таблица 5.3, таблица Д3), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $1,1 \pm 1,1\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), уменьшение абсолютного риска составило $3,9\%$, относительный риск развития эпизодов кровоточивости снизился в 4,4 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 4,6 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов с ТЧМТ (таблица 5.3, таблица Д3) абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $4,6 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,34$, $p=0,008$, уменьшение абсолютного риска составило $8,7\%$, относительный риск развития эпизодов кровоточивости снизился в 2,9 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Как видно из таблицы 5.4 (см. таблица Д4), у детей вегетативная нестабильность с эпизодами кровоточивости – были не характерны, кроме группы СубТНО.

Для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.4, таблица Д4), абсолютный риск развития эпизодов кровоточивости составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $28,7\%$.

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по стабилизации интраоперационного вегетативного равновесия в виде снижения риска развития эпизодов кровоточивости у взрослых пациентов во всех группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп СубТНО и ТЧМТ (таблица 5.4, таблица Д4). Снижение ОР и ОШ для групп бВЧГ, СупраТНО и ГГС (таблица 5.4, таблица Д4).

У детей же, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска развития эпизодов вегетативной нестабильности в виде кровоточивости у детей для группы СубТНО.

Как видно из таблицы 5.5 (таблица Д5), у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии,

Таблица 5.4

Расчет риска развития интраоперационной кровотоочивости в группах детей
(как признака вегетативной нестабильности)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	6,8 (0,0 – 18,2)					
ГГС	n=31 1/3,2±3,2 (0,0 – 9,4)	n=125 7/5,6±2,1 (1,6 – 9,6)	φ=0,58 p>0,05	-2,4	0,6	3,3	5,9	0,6
СубТНО	n=13 4/30,8±12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	28,7 (3,3 – 54,1)					
СупраТНО	n=20 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	3,2 (0,0 – 14,0)					
ТЧМТ	n=41 0/2,3±2,3 (0,0 – 6,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	0,6 (0,0 – 6,2)					

Таблица 5.5

Расчет риска развития интраоперационной гипертермии/дрожания
(как признака вегетативной нестабильности) в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=78 0/1,3±1,2 (0,0 – 3,7)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	φ=3,9 p<0,001	30,1	15,2	47,6	2,2	21,9
ГГС	n=55 38/69,1±6,2 (56,9 – 81,3)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 3/12,5±6,8 (0,0 – 25,7)	φ=1,78 p=0,038	19,8	2,6	47,6	14,3	3,3
СубТНО	n=135 94/69,6±4,0 (61,9 – 77,4)	n=70 10/14,3±4,2 (6,1 – 22,5)	n=65 9/13,8±4,3 (5,4 – 22,2)	φ=0,07 p=0,89	0,4	1,0	16,7	16,1	1,0
СупраТНО	n=168 117/69,6±3,5 (62,7 – 76,6)	n=80 12/15,0±4,0 (7,2 – 22,8)	n=88 12/13,6±3,7 (6,5 – 20,8)	φ=0,25 p=0,46	1,4	1,1	17,6	15,8	1,1
ТЧМТ	n=222 153/68,9±3,1 (62,8 – 75,0)	n=113 24/21,2±3,8 (13,7 – 28,8)	n=109 15/13,8±3,3 (7,3 – 20,2)	φ=1,47 p=0,071	7,5	1,5	27,0	16,0	1,7

привели к стабилизации интранаркозного периода в виде снижения эпизодов гипертермии – «unspecified fever» – дрожь, лихорадка, гипертермия неуточненного генеза, которая также является проявлением вегетативного дисбаланса. Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа бВЧГ) (таблица 5.5, таблица Д5) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $2,1 \pm 2,1\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=3,9$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило $30,1\%$, относительный риск развития эпизодов гипертермии снизился в $15,2$ раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в $21,9$ раз при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (таблица 5.5, таблица Д5) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $12,5 \pm 6,8\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=1,78$, $p=0,038$, уменьшение абсолютного риска составило $19,8\%$, относительный риск развития эпизодов гипертермии снизился в $2,6$ раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в $3,3$ раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.5, таблица Д5), абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $13,8 \pm 4,3\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) уменьшение абсолютного риска, относительного риска и отношение шансов развития. Также не было выявлено достоверной разницы с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды гипертермии, возможно, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от $14,3$ до $16,0\%$.

Для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (таблица 5.5, таблица Д5), абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $13,6 \pm 3,7\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) уменьшение абсолютного риска, относительного риска и отношение шан-

сов развития. Также не было выявлено достоверной разницы с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды гипертермии, возможно, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от 14,3 до 16,0%.

Для пациентов с ТЧМТ (таблица 5.5, таблица Д5) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $13,8 \pm 3,3\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), уменьшение абсолютного риска составило 7,5%, относительный риск развития эпизодов гипертермии снизился в 1,5 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,7 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Как видно из таблицы 5.6 (см. таблица Д6), у детей эпизоды гипертермии («unspecified fever», дрожь, лихорадка, гипертермия неуточненного генеза), с которой связывают неадекватную вегетативную реакцию, выявляется в интраоперационном/интранаркозном периоде чаще, чем у взрослых, демонстрируя лабильность стрессовой системы, что объясняется превалирующей парасимпатической реакцией.

Так, для детей общехирургического профиля (группа бВЧГ) (таблица 5.6, таблица Д6) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составила 15,1%. Выявлено, что риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 16,7%, на фоне разработанных технологий он снижается до 1,5%. Для детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (таблица 5.6, таблица Д6) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составлял $11,2 \pm 2,8\%$. Без значимости различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия). Выявлено, что риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 9,7 – 11,2%, несмотря на используемую терапию. Для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.6, таблица Д6), абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $21,7 \pm 6,1\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), уменьшение абсолютного риска составило 9,9%, относительного риска в 1,4 раза и отношение шансов развития уменьшилось в 1,6 раза. Дети с СубТНО имеют

Таблица 5.6

Расчет риска развития интраоперационной гипертермии/дрожания в группах детей
(как признака вегетативной нестабильности)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=87 0/1,1±1,1 (0,0 – 3,3)	n=24 4/16,7±7,6 (1,8 – 31,6)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	15,1 (0,0 – 30,3)	–	–	–	–	–
ГГС	n=156 120/76,9±3,4 (70,3 – 83,5)	n=31 3/9,7±5,3 (0,0 – 20,1)	n=125 14/11,2±2,8 (5,7 – 16,7)	$\varphi=0,25$ $p>0,05$	-1,5	0,9	10,7	12,6	0,8
СубТНО	n=59 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	n=13 4/30,8±12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 10/21,7±6,1 (9,8 – 33,7)	$\varphi=0,66$ $p>0,05$	9,0	1,4	44,4	27,8	1,6
СупраТНО	n=55 52/78,8±5,0 (68,9 – 88,7)	n=19 12/63,2±11,1 (41,5 – 84,8)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	61,1 (39,0 – 83,1)	–	–	–	–	–
ТЧМТ	n=97 82/84,5±3,7 (77,3 – 91,7)	n=41 4/9,8±4,6 (0,7 – 18,8)	n=56 12/21,4±5,5 (10,7 – 32,2)	$\varphi=1,59$ $p=0,056$	-11,7	0,5	10,8	27,3	0,4

шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде в 44,4%, на фоне разработанных технологий он снижается до 27,8%, демонстрируя постоянный высокий риск. Для детей группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (таблица 5.6, таблица Д6), абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составила 61,1%. Выявлено, что риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 63,2%, на фоне разработанных технологий он снижается до 2,1%.

Для детей с ТЧМТ (таблица 5.6, таблица Д6) абсолютный риск развития эпизодов гипертермии составил $21,4 \pm 5,5\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), демонстрируя постоянный риск у 9,8-21,4% пациентов.

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по стабилизации интраоперационного вегетативного баланса за счет снижения риска развития эпизодов гипертермии у взрослых пациентов в 3-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп БВЧГ и ГГС, уменьшение АР, ОР и ОШ для группы ТЧМТ. Для групп СубТНО и СупраТНО не было получено изменений от группы сравнения. Не было выявлено достоверной разницы в риске развития эпизодов гипертермии с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды гипертермии, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от 14,3% до 16,0%.

Для групп детей, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска развития вегетативного дисбаланса в виде эпизодов гипертермии в 3-х группах. Достоверная значимость различий получена в группе СупраТНО, снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса в группе СубТНО, что говорило о том, что эпизоды гипертермии, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений. Пациенты всех групп детей (возрастная особенность) имеют шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде.

5.1.2.2. Осложнения, связанные с нарушением церебральной гемодинамики и воздействием технологий инфузионно-трансфузионной терапии. Группа интраоперационных осложнений, связанных с нарушением церебральной гемодинамики (гемодинамическая нестабильность, повышение/снижение САД, ВЧД, ЦПД) в большей мере зависят от инфузионно-трансфузионной тактики, хирургической коррекции синдрома ВЧГ, и, опосредовано, от активности стресс-системы (за счет поддержания тонуса мозговых сосудов). В данной группе осложнений, более выражены возрастные различия.

Как видно из таблицы 5.7 (таблица Д7), у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, с учетом выявленных нарушений в стресс-системе, привели к стабилизации интранаркозного периода по влиянию на эпизоды гемодинамической нестабильности.

Так, для взрослых пациентов общехирургического профиля (группа бВЧГ) (таблица 5.7, таблица Д7) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составил $2,1 \pm 2,1\%$. Значимость различия с группой сравнения (Стандартная анестезия) составил $\phi=3,01$, $p<0,001$, относительный риск развития гемодинамической нестабильности снизился в 10,6 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 13,4 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (таблица 5.7, таблица Д7) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $8,3 \pm 5,6\%$. Значимость различия с группой сравнения (Стандартная анестезия) составил $\phi=2,29$, $p=0,011$, относительный риск развития гемодинамической нестабильности снизился в 3,9 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 5,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.7, таблица Д7), все предпринятые терапевтические мероприятия не привели к достоверному улучшению, и абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $24,6 \pm 5,3\%$. Без достоверной разницы с группой сравнения (СА). Поэтому, одним из важных выводов следует сделать о том, что гемодинамиче-

Таблица 5.7

Расчет риска развития гемодинамической нестабильности в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА			при СА	при МА	
бВЧГ	n=31 7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	φ=3,01 p<0,001	10,6	29,2	2,17	13,4
ГГС	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	φ=2,29 p=0,011	3,9	47,6	9,1	5,2
СубТНО	n=70 17/24,3±5,1 (14,2 – 34,3)	n=65 16/24,6±5,3 (14,1 – 35,1)	φ=0,04 p>0,05	1,0	32,1	32,7	1,0
СупраТНО	n=80 21/26,3±4,9 (16,6 – 35,9)	n=88 15/17,0±4,0 (9,2 – 24,9)	φ=1,45 p=0,074	1,5	35,6	20,6	1,7
ТЧМТ	n=113 20/17,7±3,6 (10,7 – 24,7)	n=109 17/15,6±3,5 (8,8 – 22,4)	φ=0,42 p>0,05	1,1	21,5	18,5	1,2

ская нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития не менее, чем у 30% взрослых, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике. Для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (таблица 5.7, таблица Д7), также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $17,0 \pm 4,0\%$. Без достоверной разницы с группой сравнения (СА), хотя отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,7 раза. Что характеризует выполненную задачу исследования. Также, следует помнить о том, что гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития не менее, чем у 20% взрослых, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Для пациентов с ТЧМТ (таблица 5.7, таблица Д7) также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $15,6 \pm 3,5\%$. Без достоверной разницы с группой сравнения (СА), хотя отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 1,2 раза. Что характеризует выполненную задачу исследования. Также, следует помнить о том, что гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития не менее, чем у 18,5% взрослых, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Как видно из таблицы 5.8 (см. таблица Д8), у детей проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, привели к стабилизации интранаркозного периода по влиянию на эпизоды гемодинамической нестабильности.

Так, для детей общехирургического профиля (группа бВЧГ) (таблица 5.8, таблица Д8) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил 11%.

Для детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (таблица 5.8, таблица Д8) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $5,6 \pm 2,1\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная

Таблица 5.8

Расчет риска развития гемодинамической нестабильности в группах детей

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=24 3/12,5±6,8 (0,0 – 25,7)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	11,0 (0,0 – 24,5)					
ГГС	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=125 7/5,6±2,1 (1,6 – 9,6)	φ=1,74 p=0,041	10,5	2,9	19,2	5,9	3,2
СубТНО	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 5/10,9±4,6 (1,9 – 19,9)	φ=1,1 p>0,05	12,2	2,1	30,0	12,2	2,5
СупраТНО	n=20 6/30,0±10,2 (9,9 – 50,1)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	29,5 (8,2 – 50,8)					
ТЧМТ	n=41 5/12,2±5,1 (2,2 – 22,2)	n=56 9/16,1±4,9 (6,5 – 25,7)	φ=0,54 p>0,05	-3,9	0,8	13,9	19,1	0,7

анестезия) составил $\phi=1,74$, $p=0,041$, уменьшение абсолютного риска составило 10,5%, относительный риск развития гемодинамической нестабильности снизился в 2,9 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 3,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Таким образом, риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с ГГС составляет 19,2%, применение разработанных технологий позволяют снизить шанс развития данного осложнения до 5,9%.

Для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (таблица 5.8, таблица Д8), абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $10,9 \pm 4,6\%$. уменьшение абсолютного риска составило 12,2%, относительный риск развития гемодинамической нестабильности снизился в 2,1 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 2,5 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Таким образом, риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с СубТНО составляет 30,0%, применение разработанных технологий позволяют снизить шанс развития данного осложнения до 12,2%, но, гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (таблица 5.8, таблица Д8), абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА), составила 29,5. Таким образом, риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с СупраТНО составляет 30,0%, применение разработанных технологий позволяют уменьшить процент развития данного осложнения на 29,5%.

Для детей с ТЧМТ (таблица 5.8, таблица Д8) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $16,1 \pm 4,9\%$. Без достоверной разницы с группой сравнения (СА), следует помнить о том, что интраоперационная гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития у 13,9 до 19,1% детей, и, вероятно, относится больше к патофизиологии процесса и хирургической тактике.

Таким образом, удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска гемодинамической нестабильности у взрослых пациентов в 3-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп БВЧГ и ГГС. Снижение относительного риска и шанса

развития для группы СупраТНО. Недостоверные изменения для групп СубТНО и ТЧМТ.

В группе детей удалось выполнить задачу исследования по снижению интраоперационного риска гемодинамической нестабильности в 4-х группах. Достоверное снижение абсолютного риска, относительного риска и снижения шанса для групп СупраТНО и ГГС. Снижение относительного риска и шанса развития для группы СубТНО. Недостоверные изменения для группы ТЧМТ.

Как видно из таблицы 5.9 (таблица Д9), у взрослых проведенные изменения в протоколе проведения анестезии и схеме периоперационной интенсивной терапии, не привели к достоверному уменьшению рисков и шансов развития подъема уровня ВЧД в интранаркозном периоде, имея даже тенденцию к ухудшению прогноза при МА для группы СупраТНО, по сравнению с СА ($\phi=2,37$, $p=0,008$), так как это является хирургической прерогативой.

Динамическое интраоперационное наблюдение за уровнем ВЧД выявило, что после хирургической ликвидации ВЧГ, у $12,5 \pm 6,8\%$ пациентов группы ГГС МА (таблица Д9) интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы, у $87,5 \pm 6,8\%$ превышали норму в 1,2-1,5 раза (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=71,1$, $df=4$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=46,3$, $df=3$, $p<0,001$), у $86,2 \pm 4,3\%$ пациентов группы СубТНО МА (таблица Д9) интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=77,3$, $df=5$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=17,6$, $df=2$, $p<0,001$), у $4,5 \pm 2,2\%$ пациентов группы СупраТНО МА интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (таблица Д9), у $81,8 \pm 4,1\%$ превышали норму в 1,2-1,5 раза (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=66,4$, $df=3$, $p<0,001$) с достоверной разницей с группой СА (лучше в группе СА: $\chi^2=12,3$, $df=2$, $p<0,001$), у $5,5 \pm 2,2\%$ пациентов группы ТЧМТ МА интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (таблица Д9), у $62,4 \pm 4,6\%$ было превышено в 1,2-1,5 раза (достоверно ниже от исходных

Таблица 5.9

Расчет риска интранаркозного повышенного ВЧД в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 55/98,2±1,7 (94,9 – 100,0)	n=31 27/87,1±6,0 (75,3 – 98,9)	n=24 21/87,5±6,8 (74,3 – 100,0)	$\varphi=0,04$ $p>0,05$	-0,4	1,0	675,0	700,0	1,0
СубТНО	n=135 135/99,3±0,7 (97,8 – 100,0)	n=70 57/81,4±4,6 (72,3 – 90,5)	n=65 56/86,2±4,3 (77,8 – 94,6)	$\varphi=0,75$ $p>0,05$	-4,7	0,9	438,5	622,2	0,7
СупраТНО	n=168 158/94,0±1,8 (90,5 – 97,6)	n=80 68/85,0±4,0 (77,2 – 92,8)	n=88 84/95,5±2,2 (91,1 – 99,8)	$\varphi=2,37$ $p=0,008$	-10,5	0,9	566,7	2100,0	0,3
ТЧМТ	n=222 222/99,6±0,4 (98,7 – 100,0)	n=113 102/90,3±2,8 (84,8 – 95,7)	n=109 103/94,5±2,2 (90,2 – 98,8)	$\varphi=1,20$ $p>0,05$	-4,2	1,0	927,3	1716,7	0,5

показателей: $\chi^2=214$, $df=5$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=10,9$, $df=4$, $p=0,008$). Таким образом, невзирая на высокие риски и шансы интраоперационного повышения ВЧД, модифицированные варианты анестезии и ИТ (МА) приводили к достоверному улучшению показателей интраоперационного ВЧД в группах ГГС, СубТНО и ТЧМТ у взрослых пациентов, с достоверной разницей с группой СА.

Как видно из таблицы 5.10 (таблица Д10), у детей, в отличие от группы взрослых пациентов, получена положительная динамика рисков и шанса интраоперационного подъема ВЧД для групп ГГС МА ($\phi=3,9$, $p<0,001$) и ТЧМТ МА ($\phi=5,3$, $p<0,001$), по сравнению с СА, со снижением относительного риска в 1,2 раза для группы ГГС и 1,4 раза для группы ТЧМТ.

Динамическое интраоперационное наблюдение за уровнем ВЧД выявило, что после хирургической ликвидации ВЧГ, у $14,4\pm 3,1\%$ пациентов группы ГГС МА (см. таблица Д10) интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=281,8$, $df=5$, $p<0,001$) у 85% отмечалось повышение в 1,2-2,0 раза, без разницы с группой СА, у $9,5\pm 4,5\%$ пациентов группы СубТНО МА (см. таблица Д10) интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=93,2$, $df=5$, $p<0,001$) с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=14,8$, $df=2$, $p<0,001$), у $10,9\pm 4,6\%$ пациентов группы СупраТНО МА (см. таблица Д10) интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=65,9$, $df=3$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=7,9$, $df=2$, $p=0,003$), у $16,7\pm 5,1\%$ группы ТЧМТ МА (см. таблица Д10) интраоперационные значения ВЧД находились в пределах нормы (достоверно ниже от исходных показателей: $\chi^2=92,8$, $df=6$, $p<0,001$) с достоверной разницей в сторону уменьшения с группой СА ($\chi^2=18,0$, $df=4$, $p<0,001$).

Таким образом, невзирая на высокие риски и шансы интраоперационного повышения ВЧД, модифицированные варианты анестезии и ИТ (МА) приводили к улучшению показателей ВЧД по сравнению с предоперационными данными в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, интраоперационного достоверного отличия с

Таблица 5.10

Расчет риска интранаркозного повышенного ВЧД в группах детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	–	–	–	–					
ГГС	n=156 156/99,4±0,6 (98,1 – 100,0)	n=31 31/97,0±29 (91,2 – 100,0)	n=125 107/85,6±3,1 (79,4 – 91,8)	$\varphi=3,9$ $p<0,001$	14,4	1,2			
СубТНО	n=59 59/98,4±1,6 (95,2 – 100,0)	n=13 11/84,6±10,0 (65,0 – 100,0)	n=46 38/82,6±5,6 (71,7 – 93,6)	$\varphi=0,17$ $p>0,05$	2,0	1,0	550,0	475,0	1,2
СупраТНО	n=66 63/95,5±2,6 (90,4 – 100,0)	n=20 18/90,0±6,7 (76,9 – 100,0)	n=46 41/89,1±4,6 (80,1 – 98,1)	$\varphi=0,11$ $p>0,05$	0,9	1,0	900,0	820,0	1,1
ТЧМТ	n=97 87/89,7±3,1 (83,6 – 95,7)	n=41 41/97,7±2,3 (93,2 – 100,0)	n=56 41/73,2±5,9 (61,6 – 84,8)	$\varphi=5,3$ $p<0,001$	26,8	1,4			

группами СА для групп СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ у детей. В таблице 5.11 (таблица Д11) представлены данные, которые демонстрировали сразу несколько процессов, характерных для взрослых пациентов. Во-первых, риск развития интранаркозных ишемических нарушений в ЦНС на фоне высоких показателей ВЧД, во-вторых, адекватность выбранных режимов инфузионной терапии.

У взрослых пациентов группы бВЧГ (см. таблица 5.10, таблица Д11) снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов снижения САД составил $2,1 \pm 2,1\%$. У $74,5 \pm 6,4\%$ пациентов группы МА САД находился в пределах нормальных показателей, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=19,4$, $df=2$, $p<0,001$). Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=3,9$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило $30,1\%$, относительный риск развития эпизодов снижения САД снизился в $15,2$ раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в $21,9$ раза при использовании модифицированной анестезии (МА).

Для взрослых пациентов группы ГГС (см. таблица Д11) интранаркозного снижение САД от нормы, не было выявлено (средние значения составляли $107,0 \pm 15,0$; $Me=107,0$ мм рт. ст.). У $37,5 \pm 9,9\%$ пациентов группы МА САД находился в пределах нормальных показателей, у $62,5 \pm 9,9\%$ превышал показатель в $1,2-1,5$ раза, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=9,6$, $df=1$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для взрослых пациентов группы СубТНО (см. таблица Д11) интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=3,1$, $p<0,001$, уменьшение абсолютного риска составило $12,7\%$, относительный риск развития эпизодов снижения САД снизился в $9,3$ раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в $10,7$ раза при использовании модифицированной анестезии (МА) (средние значения составляли $103,8 \pm 13,2$; $Me=100,0$ мм рт. ст.). У $33,8 \pm 5,9\%$ пациентов группы МА САД находился в пределах нормальных показателей, у $64,6 \pm 5,9\%$ превышал показатель в $1,2-1,5$ раза, с достоверным увеличением от предоперационных данных ($\chi^2=66,9$, $df=3$, $p<0,001$), с достовер-

Таблица 5.11

Расчет риска интранаркозного снижения САД в группах взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	–	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=47 1/2,1±2,1 (0,0 – 6,3)	$\varphi=3,9$ $p<0,001$	30,1	15,2	47,6	2,2	21,9
ГГС	–	–	–						
СубТНО	n=135 35/25,9±3,8 (18,5 – 33,3)	n=70 10/14,3±4,2 (6,1 – 22,5)	n=65 1/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	$\varphi=3,1$ $p<0,001$	12,7	9,3	16,7	1,6	10,7
СупраТНО	n=168 32/19,0±3,0 (13,1 – 25,0)	n=80 0/1,2±1,2 (0,0 – 3,6)	n=88 15/17,0±4,0 (9,2 – 24,9)	15,8 (7,6 – 24,0)	–	–	–	–	–
ТЧМТ	n=222 200/90,1±2,0 (86,2 – 94,0)	n=113 30/26,5±4,2 (18,4 – 34,7)	n=109 14/12,8±3,2 (6,6 – 19,1)	$\varphi=2,6$ $p=0,003$	13,7	2,1	36,1	14,7	2,5

ной разницей с группой СА в сторону увеличения САД ($\chi^2=41,3$, $df=3$, $p<0,001$). Для взрослых пациентов группы СупраТНО (см. таблица Д11) интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $17,0\pm4,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил 15,8, что говорило о риске развития интранаркозного снижения САД при использовании модифицированной анестезии (МА). Хотя $73,9\pm4,7\%$ пациентов находились в пределах нормальных показателей (средние значения составляли $113,4\pm18,7$; $Me=110,0$ мм рт. ст.) с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=10,2$, $df=3$, $p=0,021$), но достоверно ниже, чем в группе СА ($\chi^2=38,1$, $df=3$, $p<0,001$).

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (см. таблица Д11) интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $12,8\pm3,2\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,6$, $p=0,003$, уменьшение абсолютного риска составило 13,7%, относительный риск развития эпизодов снижения САД снизился в 2,1 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 2,5 раза при использовании модифицированной анестезии (МА) (средние значения составляли $75,0\pm25,0$; $Me=73,0$ мм рт. ст.). У $68,8\pm4,4\%$ пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=209,9$, $df=4$, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=19,6$, $df=4$, $p<0,001$).

Таким образом, разработанные методики коррекции ВЧГ, инфузионной терапии и модифицированной анестезии позволили достичь достоверного улучшения показателей САД, по сравнению с предоперационными данными у взрослых в группах бВЧГ, ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, с достоверной разницей с группой СА для групп бВЧГ, СубТНО и ТЧМТ. Вероятность достижения гипердинамического типа гемодинамики (риск повышения САД интраоперационно), (см. таблица Д13) при МА достоверно выше для групп бВЧГ ($\phi=2,36$, $p=0,008$) и СубТНО ($\phi=2,6$, $p<0,001$), и достоверно ниже для СупраТНО ($\phi=6,3$, $p<0,001$).

В таблице 5.12 (см. таблица Д12) представлены данные, которые демонстри-

ровали сразу несколько процессов, характерных для интранаркозного периода у детей. Во-первых, риск развития интранаркозных ишемических нарушений в ЦНС, во-вторых, адекватность выбранных режимов инфузионной терапии.

У детей группы БВЧГ снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов снижения САД составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составила $2,7\%$.

Для детей группы ГГС (см. таблица 5.12, таблица Д12) абсолютный риск интранаркозного снижения САД от нормы составил $8,0 \pm 2,4\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА) составила $\phi=1,26$, уменьшение абсолютного риска составило $8,1\%$, относительный риск развития эпизодов снижения САД снизился в 2,0 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 2,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Показатели в данной группе отличались от показателей у взрослых с ГГС, в связи с выявленным риском развития интраоперационной гипотонии у $19,2\%$, который достоверно снижался на фоне разработанных методик ИТ до $8,7\%$ (метод коррекции повышенного ВЧД). У $76,0 \pm 3,8\%$ пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=140,9$, $df=4$, $p<0,001$), у $16,0 \pm 3,3\%$ отмечалось увеличение САД до 1,2-1,5 от нормы, без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы СубТНО (см. таблица 5.12, таблица Д12) интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составлял $4,3 \pm 3,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составлял $\phi=2,41$, $p=0,006$, уменьшение абсолютного риска составило $26,4\%$, относительный риск развития эпизодов снижения САД снизился в 7,1 раза, отношение шансов развития данного осложнения показывало, что риск меньше в 9,8 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Риск развития интраоперационной гипотонии составляет $44,4\%$, который достоверно снижался на фоне разработанных методик ИТ до $4,5\%$ (метод коррекции повышенного ВЧД). У $47,8 \pm 7,4\%$ пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=62,1$, $df=4$, $p<0,001$), у $43,5 \pm 7,3\%$ отмечалось увеличение САД до 1,2-1,5 от нормы, с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=11,5$, $df=3$, $p<0,001$).

Таблица 5.12

Расчет риска интранаркозного снижения САД в группах детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=87 0/1,1±1,1 (0,0 – 3,3)	n=24 1/4,2±4,1 (0,0 – 12,2)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	2,6 (0,0 – 11,2)					
ГГС	n=156 108/69,2±3,7 (62,0 – 76,5)	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=125 10/8,0±2,4 (3,2 – 12,8)	φ=1,26 p>0,05	8,1	2,0	19,2	8,7	2,2
СубТНО	n=59 47/79,7±5,2 (69,4 – 89,9)	n=13 4/30,8±12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	φ=2,41 p=0,006	26,4	7,1	44,4	4,5	9,8
СупраТНО	n=66 25/37,9±6,0 (26,2 – 49,6)	n=20 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	4,9 (0,0 – 13,3)					
ТЧМТ	n=97 35/36,1±4,9 (26,5 – 45,6)	n=41 0/2,3±2,3 (0,0 – 6,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	2,3 (0,0 – 6,2)					

Для детей группы СупраТНО (см. таблица 5.12, таблица Д12) интранаркозное снижение САД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $3,2\%$. У $87,0 \pm 5,0\%$ пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=23,7$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ТЧМТ (см. таблица 5.12, таблица Д12) интранаркозное снижение САД благодаря проводимой предоперационной подготовке, было не характерно. У $71,4 \pm 6,0\%$ пациентов значения САД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=34,2$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, разработанные методики коррекции ВЧГ, инфузионной терапии и модифицированной анестезии позволили достичь достоверного улучшения показателей САД, по сравнению с предоперационными данными у детей в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, с достоверной разницей с группой СА для группы СубТНО. Вероятность достижения гипердинамического типа гемодинамики (риск повышения САД интраоперационно, см. таблица Д14) при МА достоверно выше для групп СубТНО ($\phi=3,1$, $p<0,001$) и ТЧМТ ($\phi=1,67$, $p=0,047$).

В таблице 5.13 (см. таблица Д15) представлены данные, которые демонстрировали риск интраоперационного снижения ЦПД у взрослых пациентов, что говорило о возможных рисках ишемических поражений головного мозга.

Для взрослых пациентов группы ГГС (см. рисунок 5.13, таблица Д15) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $20,8 \pm 8,3\%$. Что достоверно отличалось от предоперационных данных и не различалось с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) (средние значения составляли $65,6 \pm 9,1$; $Me=65,0$ мм рт. ст.). Полученные данные говорили о сохраняющемся высоком риске развития ишемических нарушений головного мозга, невзирая на принятые меры и характеризовали постоянный риск для данной группы пациентов. У $83,9 \pm 6,6\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=40,8$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таблица 5.13

Расчет риска интранаркозного снижения ЦПД в группах взрослых пациентов
(риск ишемических нарушений ЦНС)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 50/90,9±3,9 (83,3 – 98,5)	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=24 5/20,8±8,3 (4,6 – 37,1)	φ=0,45 p>0,05	-4,7	0,8	19,2	26,3	0,7
СубТНО	n=135 130/96,3±1,6 (93,1 – 99,5)	n=70 5/7,1±3,1 (1,1 – 13,2)	n=65 5/7,7±3,3 (1,2 – 14,2)	φ=0,12 p>0,05	-0,5	0,9	7,7	8,3	0,9
СупраТНО	n=168 73/43,5±3,8 (36,0 – 50,9)	n=80 5/6,3±2,7 (0,9 – 11,6)	n=88 1/1,1±1,1 (0,0 – 3,4)	φ=1,89 p=0,029	5,1	5,5	6,7	1,1	5,8
ТЧМТ	n=222 211/95,0±1,5 (92,2 – 97,9)	n=113 20/17,7±3,6 (10,7 – 24,7)	n=109 5/4,6±2,0 (0,7 – 8,5)	φ=3,3 p<0,001	13,1	3,9	21,5	4,8	4,5

Для взрослых пациентов группы СубТНО (см. таблица 5.13, таблица Д15) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $7,7 \pm 3,3\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), но достоверно отличавшегося от предоперационных данных, и показывало, что риск события интранаркозной ишемии головного мозга при использовании модифицированной анестезии (МА) и при стандартной анестезии (СА) минимален (средние значения составляли $53,7 \pm 9,2$; $Me=54,0$ мм рт. ст.). У $78,6 \pm 4,9\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=157,9$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (см. таблица 5.13, таблица Д15) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,1 \pm 1,1\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=1,89$, $p=0,029$. Уменьшение абсолютного риска составило $5,1\%$, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 5,5 раз, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 5,8 раз при использовании модифицированной анестезии (МА) (средние значения составляли $85,3 \pm 5,1$; $Me=85,0$ мм рт. ст.). Что говорило о достигнутой задаче исследования в данной группе пациентов. У $87,5 \pm 3,7\%$ пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=53,5$, $df=2$, $p<0,001$), но достоверно ниже, чем в группе СА ($\chi^2=5,99$, $df=2$, $p=0,005$).

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (см. таблица 5.13, таблица Д15) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $4,6 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=3,3$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило $13,1\%$, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 3,9 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 4,5 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Что говорило о достигнутой задаче исследования в данной группе пациентов (средние значения составляли

30,5±8,2; Me=30,0 мм рт. ст.). У 66,4±4,4% пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=265,0$, df=3, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=14,3$, df=2, $p<0,001$).

Таким образом, на фоне хирургической коррекции ВЧГ, инфузионной терапии, терапии ВЧГ и модификации анестезии, повышение показателей ЦПД, по сравнению с предоперационными данными, у взрослых выявлено в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. С достоверным улучшением показателей по сравнению с группой СА для группы ТЧМТ. Вероятность развития отека мозга в интраоперационном периоде (риск повышения ЦПД интраоперационно, см. таблица Д16) при МА достоверно ниже для групп ТЧМТ ($\phi=1,77$, $p=0,038$) и СубТНО ($\phi=2,45$, $p=0,006$).

В таблице 5.14 (см. таблица Д17) представлены данные, которые демонстрировали риск интраоперационного снижения ЦПД у детей, что говорило о возможных рисках ишемических поражений головного мозга.

Для детей группы ГГС (см. таблица 5.14, таблица Д17) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 12,8±3,0%. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=4,7$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило 42,0%, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 4,3 раз, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 8,3 раз при использовании модифицированной анестезии (МА). Полученные данные говорили о высоком риске развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей с ГГС, с шансом развития при стандартных методах терапии 121,4% и характеризовали постоянный риск для данной группы пациентов, на фоне проведенных модификаций в интенсивной терапии и анестезии, этот риск снизился до 14,7%. У 92,0±2,4% пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=228,4$, df=3, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=17,2$, df=2, $p<0,001$). Для детей группы СубТНО (см. таблица 5.14, таблица Д17) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 4,3±3,0%.

Таблица 5.14

Расчет риска интранаркозного снижения ЦПД в группах детей (риск ишемии ЦНС)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=156 150/96,2±1,5 (93,1 – 99,2)	n=31 17/54,8±8,9 (37,3 – 72,4)	n=125 16/12,8±3,0 (6,9 – 18,7)	φ=4,7 p<0,001	42,0	4,3	121,4	14,7	8,3
СубТНО	n=59 56/94,9±2,9 (89,3 – 100,0)	n=13 5/38,5±13,2 (12,0 – 64,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	φ=2,92 p<0,001	34,1	8,8	62,5	4,5	13,8
СупраТНО	n=66 34/51,5±6,2 (39,5 – 63,6)	n=20 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	2,9 (0,0 – 13,3)					
ТЧМТ	n=97 85/87,6±3,3 (81,1 – 94,2)	n=41 0/2,3±2,3 (0,0 – 6,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	0,6 (0,0 – 6,2)					

Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,92$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило 34,1%, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 8,8 раз, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 13,8 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Полученные данные говорили о высоком риске развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей с СубТНО, с шансом развития при стандартных методах терапии 62,5% и характеризовали постоянный риск для данной группы пациентов. На фоне проведенных модификаций в интенсивной терапии и анестезии, этот риск снизился до 4,5%. У $87,0\pm5,0\%$ пациентов значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=86,2$, $df=3$, $p<0,001$), достоверно выше, чем в группе СА ($\chi^2=7,4$, $df=2$, $p=0,022$).

Для детей группы СупраТНО (см. таблица 5.14, таблица Д17) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $2,1\pm2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составило 2,9%. У $97,9\pm2,0\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=40,1$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ТЧМТ (см. таблица 5.14, таблица Д17) интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,7\pm1,7\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) 0,6%. У $96,4\pm2,5\%$ пациентов интраоперационные значения ЦПД находились в пределах нормальных показателей с достоверной разницей в сторону увеличения от предоперационных данных ($\chi^2=136,3$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, на фоне хирургической коррекции ВЧГ, инфузионной терапии, терапии ВЧГ и модификации анестезии, повышение показателей ЦПД, по сравнению с предоперационными данными, у детей выявлено в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. С достоверным улучшением показателей по сравнению с груп-

пой СА для группы ГГС и СубТНО. Вероятность развития отека мозга в интраоперационном периоде (риск повышения ЦПД интраоперационно, см. таблица Д18) при МА достоверно выше для групп ГГС (ЗР 13), СупраТНО ($\phi=2,41$, $p=0,006$) и ТЧМТ ($\phi=3,2$, $p<0,001$).

Таким образом, применение разработанных схем анестезиологического обеспечения и методик периоперационной интенсивной терапии привело к повышению качества проводимого анестезиологического обеспечения (адекватности) у пациентов, за счет снижения риска интраоперационных осложнений при модифицированных методиках (МА), по сравнению со стандартной анестезией (СА).

Однако, было ряд групп и показателей, на которые не было возможности оказать влияние, что определяло их как постоянные риски для конкретной патологии и возраста. Такими пациентами и показателями являлись:

- для детей с общехирургической патологией риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет 16,7%;

- для взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС): пациенты имеют шанс развития вегетативного дисбаланса в интранаркозном периоде от 14,3 до 16,0 %; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения; интранаркозное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $20,8 \pm 8,3\%$, что говорило о сохраняющемся высоком риске развития ишемических нарушений головного мозга (без отличия от группы СА);

- для детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС): пациенты имеют шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде от 9,7 до 11,2%; полученные данные говорили о высоком риске развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей с ГГС, с шансом развития при стандартных методах терапии 121,4%;

- для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $24,6 \pm 5,3\%$, без достоверной разницы с группой сравнения (СА); абсолютный риск развития эпи-

зодов вегетативной нестабильности составлял $13,8 \pm 4,3\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) УР, ОР и ОШ развития. Также не было выявлено достоверной разницы с группами ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, что говорило о том, что эпизоды вегетативной нестабильности, имеют связь с синдромом повышенного ВЧД и нарушением симпатико-парасимпатико-иммунных взаимоотношений, и имеют шанс развития в интранаркозном периоде от $14,3\%$ до $16,0\%$; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения.

- для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО): риск развития интраоперационной гемодинамической нестабильности для детей с СубТНО составляет $30,0\%$; дети имеют шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде у $44,4\%$, демонстрируя постоянный высокий риск; высокий риск развития интраоперационных ишемических нарушений головного мозга у детей, с шансом развития при стандартных методах терапии $62,5\%$;

- для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО), также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $17,0 \pm 4,0\%$ с риском развития не менее, чем у 20% взрослых; пациенты имеют шанс развития вегетативной нестабильности в интранаркозном периоде от $14,3\%$ до $16,0\%$; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения.

- для детей группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО): риск неадекватной вегетативной реакции у детей составляет $63,2\%$.

- для пациентов с ТЧМТ также абсолютный риск развития гемодинамической нестабильности составлял $15,6 \pm 3,5\%$. Без достоверной разницы с группой сравнения (СА) с риском развития не менее, чем у $18,5\%$ взрослых; пациенты имеют шанс развития вегетативной нестабильности в интранаркозном периоде от $14,3\%$ до $16,0\%$; имелся высокий абсолютный риск интраоперационного повышенного ВЧД, без достоверной разницы с предоперационными данными и группой сравнения.

- для детей с ТЧМТ интраоперационная гемодинамическая нестабильность является стойким, трудно поддающимся профилактике признаком с риском развития

у 13,9% до 19,1% детей; шанс развития неадекватных вегетативных реакций в интранаркозном периоде от 9,8-21,4% пациентов.

5.2. Оценка риска послеоперационных осложнений и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии

5.2.1. Оценка риска послеоперационных нарушений мозговой гемодинамики, когнитивных расстройств, неврологического дефицита и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии. Послеоперационный период, как правило, является продолжением наркоза/операции и характеризует собой, насколько изменились предоперационные показатели. Благодаря внедрению методик периоперационной терапии повышенного внутричерепного давления и коррекции анестезиологического обеспечения, исходя из идеи о том, что препараты для анестезии влияют больше, чем просто на «наркоз», удалось получить изменения в группах, связанные не только с оперативной техникой.

Показатели церебральной гемодинамики. Послеоперационная динамика показателей ВЧД и САД представлена в таблицах Е1-12.

У взрослых пациентов группы ГГС (приложение Е, таблица Е1-3) в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $91,7 \pm 5,6\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=79,2$, $df=4$, $p<0,001$) и у $87,1 \pm 6,0\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=86,0$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами.

У взрослых пациентов группы СубТНО (приложение Е, таблица Е1-3) в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $86,2 \pm 4,3\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=178,3$, $df=6$, $p<0,001$) и у $60,0 \pm 5,9\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=162,2$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=11,9$, $df=2$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск как снижения ВЧД ($\phi=2,00$, $p=0,023$), так и повышения ВЧД ($\phi=2,66$, $p=0,003$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У взрослых пациентов группы СупраТНО (приложение Е, таблица Е1-3) в

послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $81,8 \pm 4,1\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=174,4$, $df=4$, $p<0,001$) и у $70,8 \pm 4,1\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=182,9$, $df=4$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА, в которой также достоверно выше риск как снижения ВЧД ($\phi=2,37$, $p=0,007$), так и повышения ВЧД ($\phi=2,07$, $p=0,019$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У взрослых пациентов группы ТЧМТ (приложение Е, таблица Е1-3) в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $62,4 \pm 4,6\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=192,8$, $df=6$, $p<0,001$) и только у $3,9 \pm 1,9\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=146,2$, $df=6$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=94,5$, $df=4$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск повышения ВЧД ($\phi=8,4$, $p<0,001$) на этапах раннего послеоперационного периода.

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ привела к достоверному снижению уровня ВЧГ во всех группах исследования у взрослых, выявив преимущества разработанных методик анестезии и ИТ для групп СубТНО (МА), СупраТНО (МА) и ТЧМТ (МА).

У детей группы ГГС (приложение Е, таблица Е4-6) в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $82,4 \pm 3,4\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=281,0$, $df=6$, $p<0,001$) и $74,2 \pm 7,9\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=181,0$, $df=5$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=14,4$, $df=2$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск снижения ВЧД ($\phi=7,9$, $p<0,001$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У детей группы СубТНО (приложение Е, таблица Е4-6) в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $82,6 \pm 5,6\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=94$, $df=6$, $p<0,001$) и $53,8 \pm 13,8\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=61,2$, $df=6$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА, в которой достоверно выше риск снижения ВЧД ($\phi=1,84$, $p=0,033$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У детей группы СупраТНО (приложение Е, таблица Е4-6) в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $10,9 \pm 4,6\%$ при МА (досто-

верно ниже, чем до операции $\chi^2=74,9$, $df=4$, $p<0,001$, но повышен до 1,2-1,5 норм у $89,1\pm4,6\%$) и у $78,9\pm9,4\%$ при СА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=30,4$, $df=4$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой уровень ВЧД меньше ($\chi^2=33,3$, $df=2$, $p<0,001$), при этом в группе СА (дети) выше риск снижения ВЧД (ЗР 7,9), но ниже риск повышения ВЧД ($\phi=6,3$, $p<0,001$) на этапах раннего послеоперационного периода.

У детей группы ТЧМТ (приложение Е, таблица Е4-6) в послеоперационном периоде уровень ВЧД находился в пределах нормы у $39,3\pm6,5\%$ при МА (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=101,3$, $df=6$, $p<0,001$). При СА у 89% детей отмечалось повышение ВЧД до 1,2-2,0 норм (достоверно ниже, чем до операции $\chi^2=97,5$, $df=6$, $p<0,001$). В группе МА отмечена достоверная разница с группой СА ($\chi^2=39,1$, $df=3$, $p<0,001$), в которой достоверно выше риск повышения ВЧД ($\phi=6,4$, $p<0,001$), в группе МА выше риск снижения ВЧД ($\phi=2,2$, $p=0,014$) на этапах раннего послеоперационного периода.

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ привела к достоверному снижению уровня ВЧГ во всех группах исследования у детей, выявив преимущества разработанных методик анестезии и ИТ для групп ГГС (МА) и ТЧМТ (МА).

Повышение уровня САД (приложение Е, таблица Е7-9) у взрослых в послеоперационном периоде, с оценкой по гипердинамическому типу кровообращения выявлено при МА у $20,8\pm8,3\%$ группы ГГС (без разницы с группой СА), у $15,4\pm4,5\%$ группы СубТНО (без разницы с группой СА), у $10,5\pm4,0\%$ группы СупраТНО (с достоверной разницей с группой СА, в сторону нормализации показателей $\chi^2=8,2$, $df=3$, $p=0,031$) и у $18,3\pm3,7\%$ группы ТЧМТ (с достоверной разницей с группой СА, в которой у $31,0\pm4,3\%$ отмечено снижение САД до 0,7-0,8 норм, $\chi^2=24,9$, $df=3$, $p<0,001$). С достоверным снижением риска снижения САД для группы ТЧМТ (МА) ($\phi=4,7$, $p<0,001$) и повышением риска послеоперационного подъема САД для группы СупраТНО (СА) ($\phi=2,77$, $p=0,002$).

В группах детей отмечена нормализация показателей гемодинамики при МА (приложение Е, таблица Е10-12), что проявлялось уровнем САД в пределах нормы у $85,6\pm3,1\%$ группы ГГС (с достоверной разницей с группой СА, в которой у

31,0±8,6% отмечено снижение САД до 0,7-0,8 норм, $\chi^2=16,1$, $df=2$, $p<0,001$), у 84,8±5,3% группы СубТНО (без разницы с группой СА), у 97,9±2,0% группы СупраТНО (с достоверной разницей с группой СА, в которой выявлено увеличение показателей у 26,3±10,1% до 1,2-1,5 норм, $\chi^2=25,3$, $df=2$, $p<0,001$) и у 89,3±4,1% группы ТЧМТ (без разницы с группой СА). С достоверным снижением риска снижения САД для группы детей ГГС (МА) ($\phi=3,3$, $p<0,001$), СубТНО ($\phi=1,85$, $p=0,032$) и СупраТНО (ЗР 8,9) и повышением риска послеоперационного подъема САД для группы СупраТНО (СА) (ЗР 24,2) и ТЧМТ (СА) ($\phi=2,39$, $p=0,006$).

Итогом проводимого исследования является выявление риска развития послеоперационных осложнений, в данном случае снижения ЦПД (приложение Е, таблица Е13-14) с развитием вторичных ишемических нарушений головного мозга, и разработки методик коррекции выявленных нарушений с оценкой их эффективности.

Для взрослых пациентов группы ГГС (таблица 5.15, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 8,3±5,6%. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,03$, $p=0,021$. Уменьшение абсолютного риска составило 20,7%, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 3,5 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 4,5 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с ГГС составляет 40,9%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. ЦПД в пределах нормы определялось у 83,3±7,6% пациентов ГГС (МА) (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=51,3$, $p<0,001$) без достоверной разницы с группой СА, хотя у 29,0±8,2% пациентов выявлено снижение до 0,7-0,8 норм.

Для взрослых пациентов группы СубТНО (таблица 5.15, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил 1,5±1,5%. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=6,3$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило 37,0%, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 25,1 раза, отношение шансов развития данного события показывало,

Таблица 5.15

Расчет развития риска послеоперационного снижения ЦПД
у взрослых пациентов (риск развития ишемии головного мозга)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				При СА	При МА	
бВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 50/90,9±3,9 (83,3 – 98,5)	n=31 9/29,0±8,2 (13,1 – 45,0)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	φ=2,03 p=0,021	20,7	3,5	40,9	9,1	4,5
СубТНО	n=135 130/96,3±1,6 (93,1 – 99,5)	n=70 27/38,6±5,8 (27,2 – 50,0)	n=65 1/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	φ=6,3 p<0,001	37,0	25,1	62,8	1,6	40,2
СупраТНО	n=168 73/43,5±3,8 (36,0 – 50,9)	n=80 10/12,5±3,7 (5,3 – 19,7)	n=88 4/4,5±2,2 (0,2 – 8,9)	φ=1,90 p=0,028	8,0	2,8	14,3	4,8	3,0
ТЧМТ	n=222 211/95,0±1,5 (92,2 – 97,9)	n=113 13/11,5±3,0 (5,6 – 17,4)	n=109 4/3,7±1,8 (0,1 – 7,2)	φ=2,28 p=0,011	7,8	3,1	13,0	3,8	3,4

что риск меньше в 40,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с СубТНО составляет 62,8%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СубТНО МА находился у $96,9 \pm 2,1\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=174,0$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой 38,5% пациентов имели послеоперационное снижение ЦПД до 0,3-0,8 норм ($\chi^2=37,5$, $p<0,001$).

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (таблица 5.15, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $4,5 \pm 2,2\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=1,9$, $p=0,028$. Уменьшение абсолютного риска составило 8,0%, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 2,8 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 3,0 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с СупраТНО составляет 14,3%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СупраТНО МА находился у $90,9 \pm 3,1\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=42,6$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (таблица 5.15, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $3,7 \pm 1,8\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,28$, $p=0,011$. Уменьшение абсолютного риска составило 7,8%, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 3,1 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 3,4 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с ТЧМТ составляет 13,0%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов ТЧМТ МА находился у $87,2 \pm 3,2\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=269,1$, $p<0,001$), без

достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ГГС (таблица 5.16, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $6,4 \pm 2,2\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,39$, $p=0,007$. Уменьшение абсолютного риска составило $16,2\%$, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 3,5 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 4,3 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития вторичных ишемических нарушений у детей с ГГС составляет $29,2\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до $6,8\%$. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов ГГС МА находился у $92,0 \pm 2,4\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=228,4$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой $22,6 \pm 7,5\%$ пациентов имели послеоперационное снижение ЦПД до 0,7-0,8 норм ($\chi^2=17,2$, $df=2$, $p<0,001$).

Для детей группы СубТНО (таблица 5.16, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $4,3 \pm 3,0\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=1,85$, $p=0,032$. Уменьшение абсолютного риска составило $18,7\%$, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 5,3 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 6,6 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития вторичных ишемических нарушений у пациентов с СубТНО составляет $30,0\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до $4,5\%$. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СубТНО МА находился у $87,0 \pm 5,0\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=86,2$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА, в которой $23,1 \pm 11,7\%$ пациентов имели послеоперационное снижение ЦПД до 0,7-0,8 норм ($\chi^2=7,4$, $df=2$, $p=0,022$).

Для детей группы СупраТНО (таблица 5.16, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $2,1 \pm 2,0\%$. Значимость различия с группой сравнения

Таблица 5.16

Расчет развития риска послеоперационного снижения ЦПД
у детей (риск развития ишемии головного мозга)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
БВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=156 150/96,2±1,5 (93,1 – 99,2)	n=31 7/22,6±7,5 (7,9 – 37,3)	n=125 8/6,4±2,2 (2,1 – 10,7)	φ=2,39 p=0,007	16,2	3,5	29,2	6,8	4,3
СубТНО	n=59 56/94,9±2,9 (89,3 – 100,0)	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	φ=1,85 p=0,032	18,7	5,3	30,0	4,5	6,6
СупраТНО	n=66 34/51,5±6,2 (39,5 – 63,6)	n=19 0/4,8±4,5 (0,0 – 13,7)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	2,7 (0,0 – 12,4)					
ТЧМТ	n=97 85/87,6±3,3 (81,1 – 94,2)	n=41 2/4,9±3,4 (0,0 – 11,5)	n=56 2/3,6±2,5 (0,0 – 8,4)	φ=0,32 p>0,05	1,3	1,4	5,1	3,7	1,4

(СА-стандартная анестезия) составил 2,7%. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов СупраТНО МА находился у $97,9 \pm 2,0\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=17,3$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы ТЧМТ (таблица 5.16, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное снижение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $3,6 \pm 2,5\%$. Без значимых различий с группой сравнения (СА-стандартная анестезия). Уменьшение абсолютного риска составило 1,3%, относительный риск развития эпизодов снижения ЦПД меньше в 1,4 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 1,4 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития вторичных ишемических нарушений у детей с ТЧМТ составляет 5,1%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 3,7%. В пределах нормы показатель ЦПД у пациентов ТЧМТ МА находился у $96,4 \pm 2,5\%$ (с достоверным увеличением от предоперационных данных, $\chi^2=136,3$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, проведенная хирургическая коррекция ВЧГ приводила к достоверному улучшению показателей ЦПД у взрослых и детей всех групп исследования. Достоверное улучшение показателей ЦПД на фоне разработанных методов анестезии и ИТ привели к достоверному улучшению в группах СубТНО взрослые и ГГС и СубТНО – дети. При стандартных методиках анестезии и интенсивной терапии (группа СА) риск развития послеоперационных ишемических нарушений головного мозга составляет: у взрослых от 11 до 38% для всех нозологических групп, у детей до 23% для групп ГГС и СубТНО. Применение модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии (группа МА) позволили снизить риски развития ишемии головного мозга: у взрослых от 1,5 до 8% для всех нозологических групп, у детей до 4,3-6,4% для групп СубТНО и ГГС.

Для взрослых пациентов группы ГГС (таблица 5.17, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $8,3 \pm 5,6\%$. Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) составляет от 6,9 до 9,1% (без разницы от используемых методик терапии).

Таблица 5.17

Расчет развития риска послеоперационного повышения ЦПД у взрослых пациентов
(риск развития отека головного мозга, п/о гематомы)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	–	–	–						
ГГС	–	n=31 2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\varphi=0,27$ $p>0,05$	-1,9	0,8	6,9	9,1	0,8
СубТНО	–	n=70 8/11,4±3,8 (4,0 – 18,9)	n=65 1/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	$\varphi=2,56$ $p=0,004$	9,9	7,4	12,9	1,6	8,3
СупраТНО	n=168 8/4,8±1,6 (1,5 – 8,0)	n=80 5/6,3±2,7 (0,9 – 11,6)	n=88 4/4,5±2,2 (0,2 – 8,9)	$\varphi=0,49$ $p>0,05$	1,7	1,4	6,7	4,8	1,4
ТЧМТ	–	n=113 15/13,3±3,2 (7,0 – 19,5)	n=109 10/9,2±2,8 (3,8 – 14,6)	$\varphi=0,97$ $p>0,05$	4,1	1,4	15,3	10,1	1,5

Для взрослых пациентов группы СубТНО (таблица 5.17, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,5 \pm 1,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=2,56$, $p=0,004$. Уменьшение абсолютного риска составило $9,9\%$, относительный риск развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 7,4 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 8,3 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у пациентов с СубТНО составляет $12,9\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения.

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (таблица 5.17, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $4,5 \pm 2,2\%$. Без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило $1,7\%$, относительный риск развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 1,4 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 1,4 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у пациентов с СупраТНО составляет $6,7\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения.

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (таблица 5.17, приложение Е, таблица Е13) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $9,2 \pm 2,8\%$. Без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило $4,1\%$, относительный риск развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 1,4 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 1,5 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у пациентов с СупраТНО составляет $15,3\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения.

Таблица 5.18

Расчет развития риска послеоперационного повышения ЦПД
у детей (риск развития отека головного мозга, п/о гематомы)

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
БВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=156 0/0,6±0,6 (0,0 – 1,9)	n=31 4/12,9±6,0 (1,1 – 24,7)	n=125 2/1,6±1,1 (0,0 – 3,8)	φ=2,40 p=0,007	11,3	8,1	14,8	1,6	9,1
СубТНО	n=59 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 4/8,7±4,2 (0,6 – 16,8)	φ=1,28 p=0,010	14,4	2,7	30,0	9,5	3,2
СупраТНО	n=66 4/6,1±2,9 (0,3 – 11,8)	n=19 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	3,2 (0,0 – 14,0)					
ТЧМТ	n=97 0/1,0±1,0 (0,0 – 3,0)	n=41 4/9,8±4,6 (0,7 – 18,8)	n=56 0/1,7±1,7 (0,0 – 5,0)	8,0 (0,0 – 17,7)					

Для детей группы ГГС (таблица 5.18, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,6 \pm 1,1\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\varphi=2,4$, $p=0,007$. Уменьшение абсолютного риска составило $11,3\%$, относительный риск развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 8,1 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 9,1 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у детей с ГГС составляет $14,8\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до $1,6\%$.

Для детей группы СубТНО (таблица 5.18, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $8,7 \pm 4,2\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\varphi=1,28$, $p=0,010$. Уменьшение абсолютного риска составило $14,4\%$, относительный риск развития эпизодов повышения ЦПД меньше в 2,7 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 3,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде отека головного мозга (с риском послеоперационного кровотечения) у детей с СубТНО составляет $30,0\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до $9,5\%$.

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (таблица 5.18, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $2,1 \pm 2,0\%$. Без достоверной разницы с группой СА.

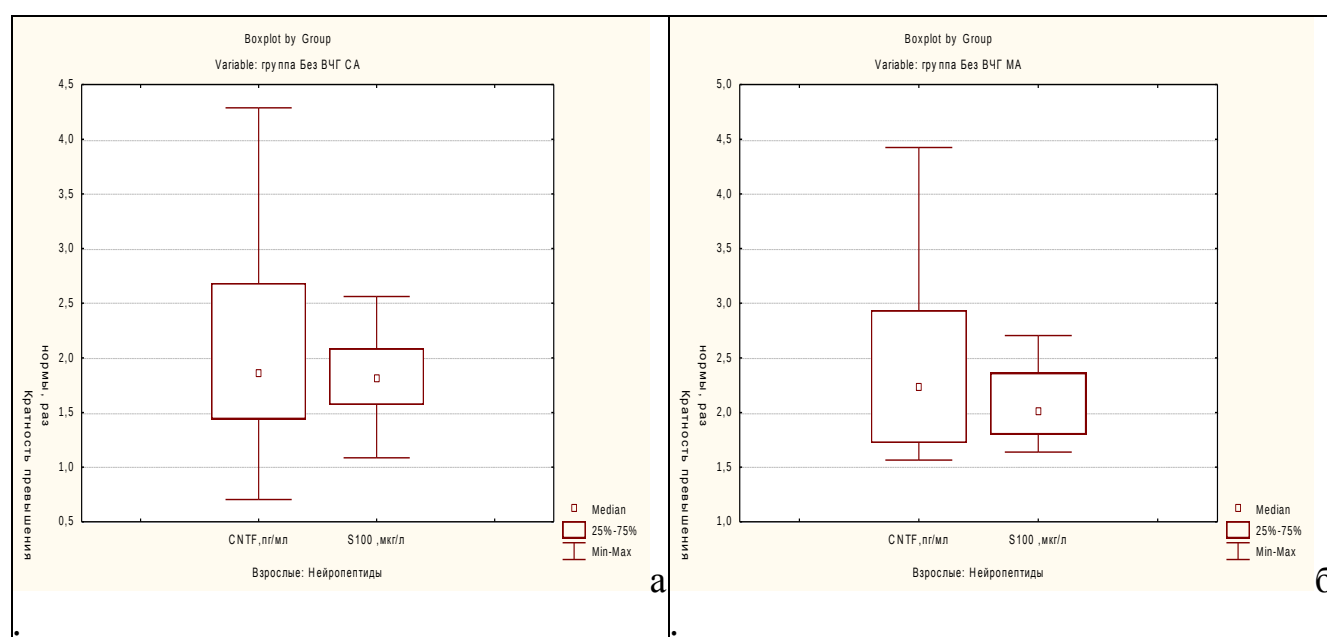
Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (таблица 5.18, приложение Е, таблица Е14) послеоперационное повышение ЦПД от нормы, то есть абсолютный риск развития эпизодов составил $1,7 \pm 1,7\%$. Без достоверной разницы с группой СА. Значимость различий составила 8,0.

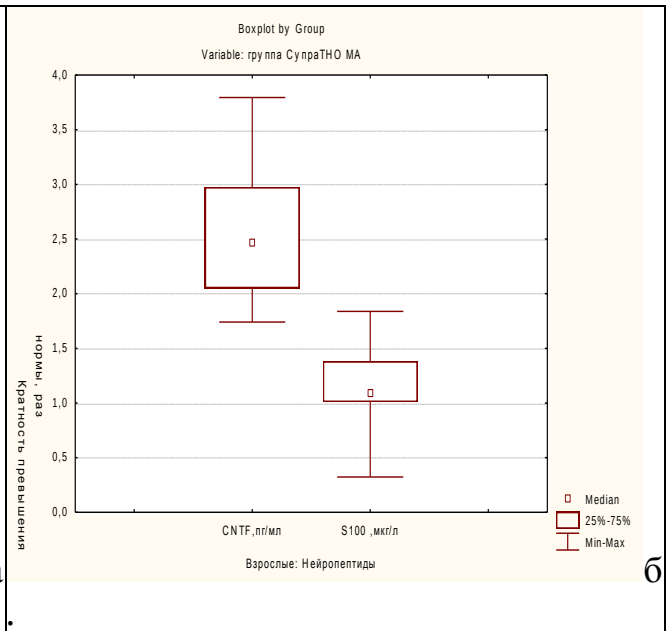
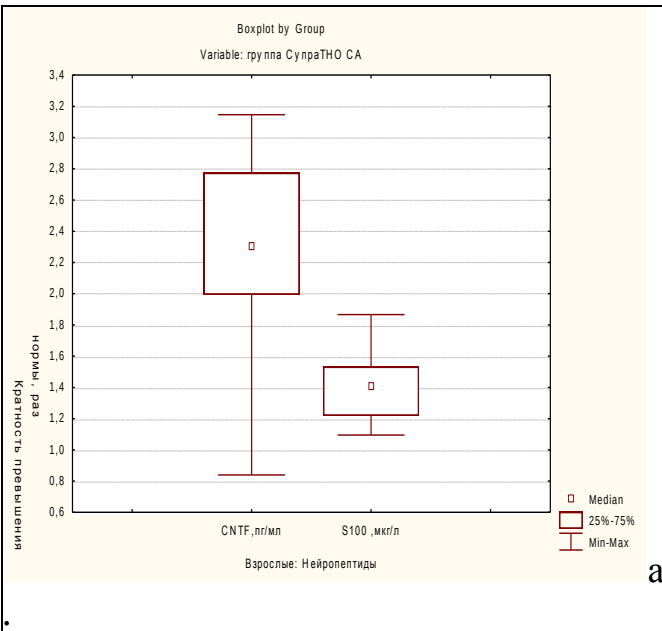
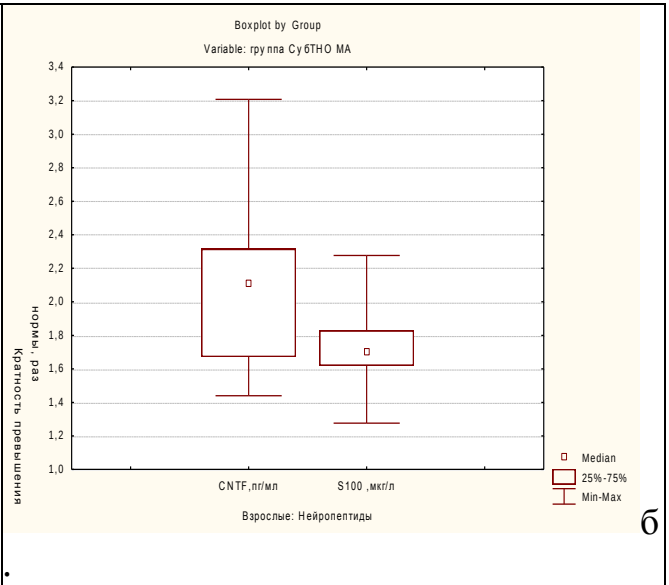
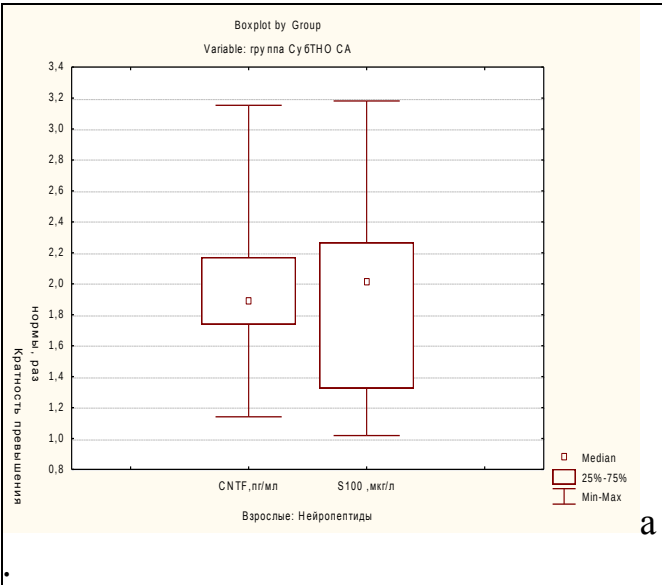
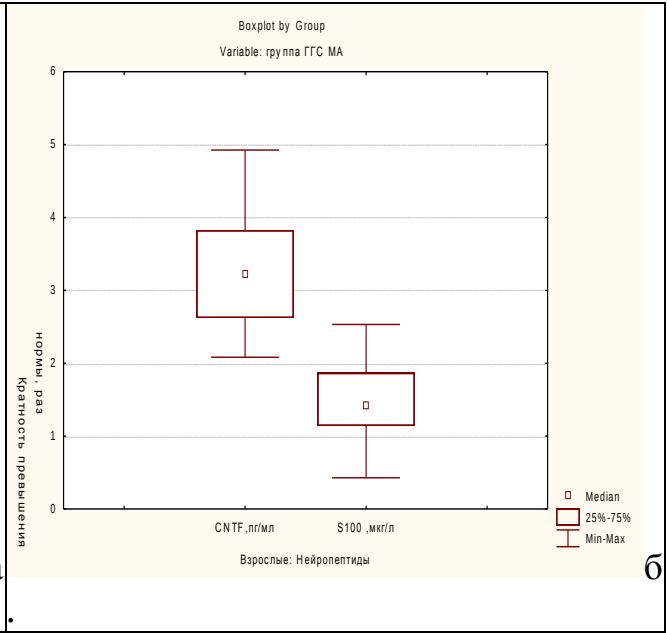
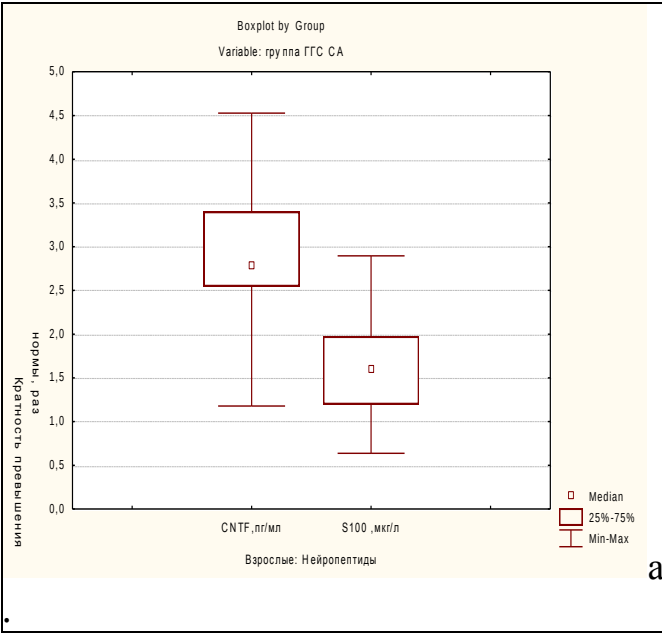
Таким образом, риск развития послеоперационного повышения ЦПД при стандартных методиках анестезии и интенсивной терапии составляет: от 6 до 15% у взрослых и от 5 до 25% у детей. Применение модифицированных методик анестезии

и интенсивной терапии снижает риск развития до 2,1-6,4% у взрослых (достоверное снижение для группы СубТНО), у детей до 1,5-8,7% (достоверное снижение для групп ГГС и СубТНО).

Динамика нейроспецифических белков. Для оценки влияния комбинации препаратов для общей анестезии на протективные или дегенеративные процессы в нейроткани необходима оценка нейроспецифичных белков (таблица 5.19, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), которая поможет выявить процессы, связанные с механической деструкцией во время операции и непосредственно связанные с воздействием препаратов для общей анестезии (с возрастными особенностями).

Так, уровень белка S 100 (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.) у взрослых, достоверно увеличивался у пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, на фоне проведения стандартных методов терапии ($\varphi=3,27$, $p<0,001$), при проведении модифицированных вариантов анестезии и интенсивной терапии, уровень белка S 100 у взрослых был достоверно ниже, чем при СА, и стремился к показателям нормы ($\varphi=3,27$, $p<0,001$). Данная динамика демонстрировала эффективность разработанных методик МА для группы ГГС, с целью снижения нейродегенеративного воздействия операции и анестезии.





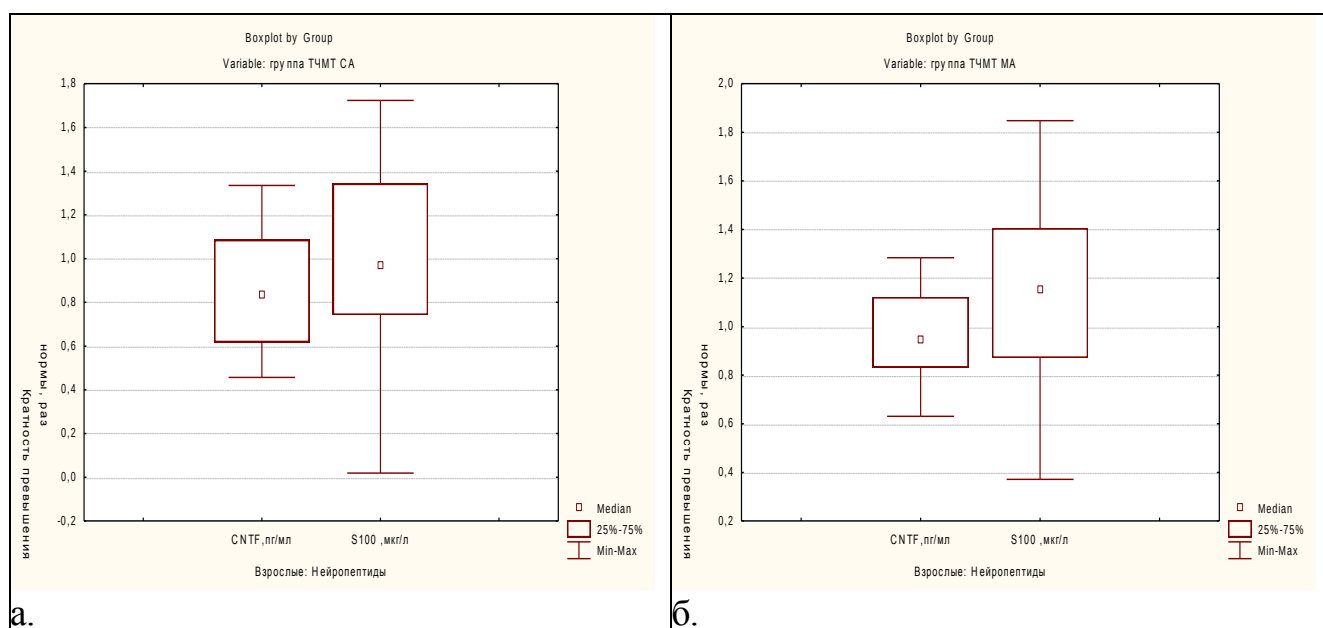


Рисунок 5.21. Динамика изменения средних значений нейроспецифичных белков (уровня белка S100 (степень нейродегенерации) и CNTF (степень нейрорегенерации)) у взрослых во всех группах исследования (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Для группы пациентов взрослых с субтенториальными новообразованиями (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень белка S100 достоверно снижался от предоперационных данных, в группе СА ($\varphi=2,91$, $p<0,001$) и в группе МА ($\varphi=1,99$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами.

Для групп БВЧГ, СупраТНО и ТЧМТ не выявлено различий с предоперационными данными (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.).

Если уровень нейродегенерации в большей мере зависит от травматичности самой операции, то уровень нейрорегенерации, в большей мере, зависит от активности и способности головного мозга к стимуляции роста нейронов (нейрорегенерации), который определяли с помощью CNTF.

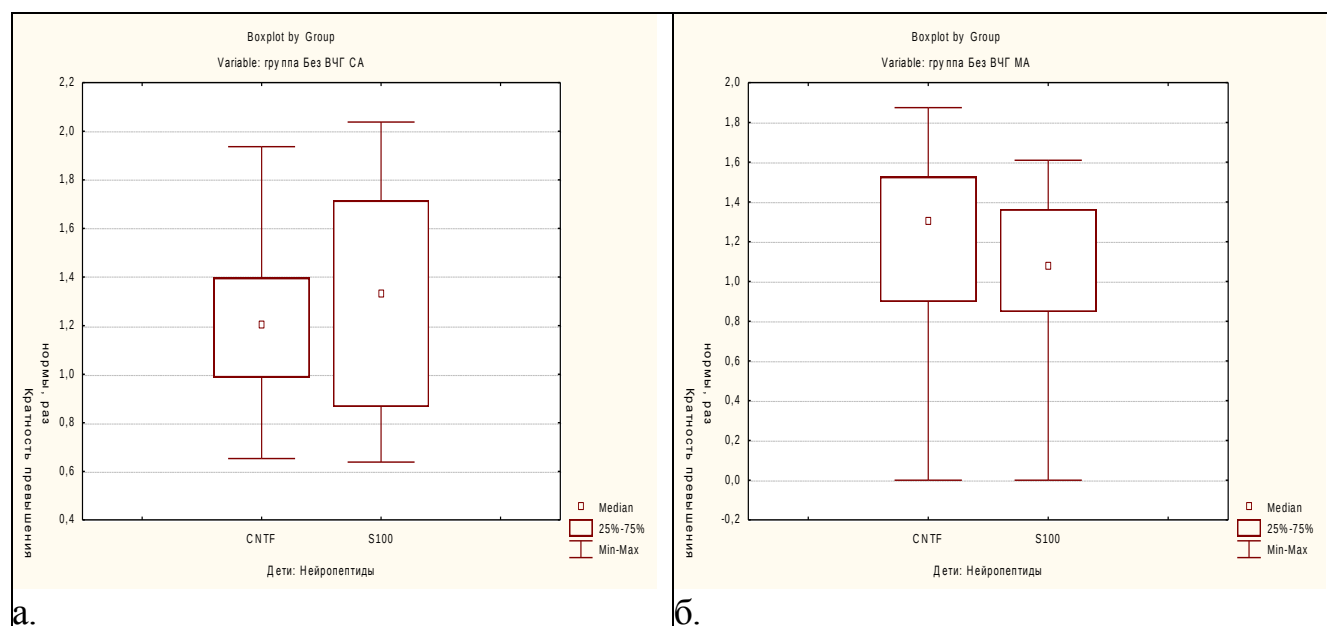
В группе взрослых пациентов общехирургического профиля (БВЧГ) (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), хотя и получили тенденцию к увеличению уровня CNTF на фоне модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии, как от предоперационного уровня, так и от уровня в группе СА, но эти изменения не имели достоверности.

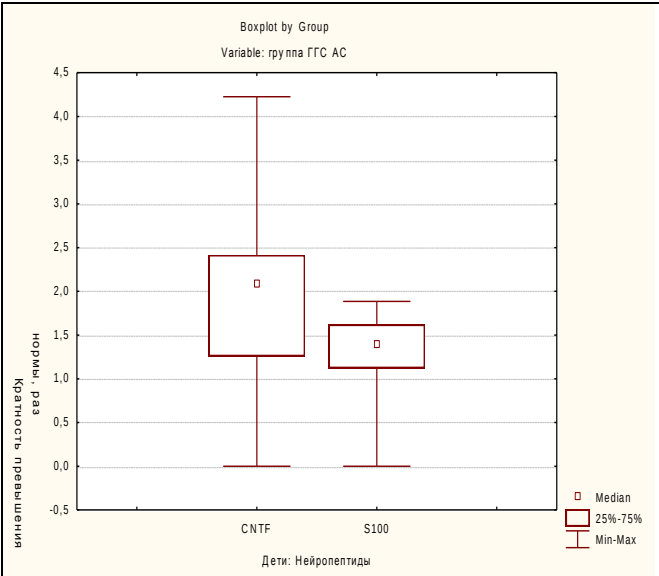
Так уровень CNTF у взрослых достоверно уменьшался у пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), на фоне проведения стандартных методов терапии ($\chi^2=13,3$, $df=2$, $p<0,001$), при проведении модифицированных вариантов анестезии и интенсивной терапии, уровень белка CNTF у взрослых достоверно не отличался от предоперационных данных, но достоверно отличался от группы СА ($\chi^2=16,8$, $df=2$, $p<0,001$). Данная динамика демонстрировала нейродегенеративное воздействие операции, которое может усиливаться под влиянием общей анестезии.

Для группы пациентов взрослых с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень CNTF достоверно увеличивался от предоперационных данных в группе МА ($\chi^2=11,1$, $df=1$, $p=0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=11,7$, $df=2$, $p<0,001$).

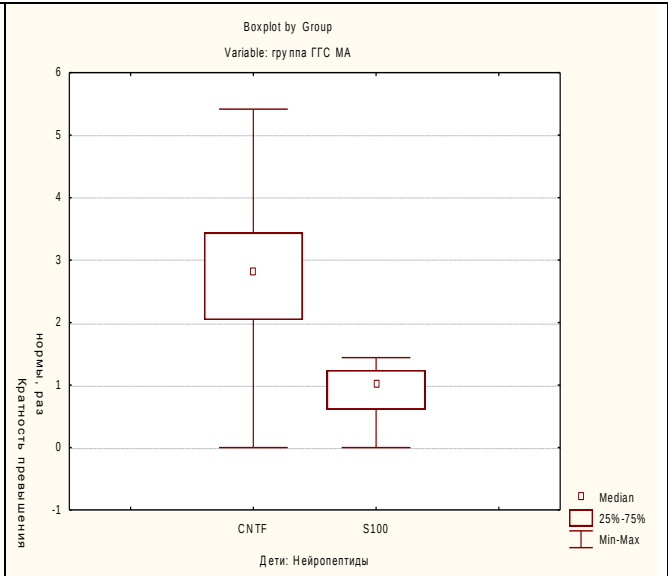
Для группы взрослых пациентов с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень CNTF достоверно отличался в сторону увеличения ($\phi=2,88$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой сравнения.

Для группы взрослых пациентов с ТЧМТ (см. рисунок 5.21, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень CNTF достоверно отличался в сторону увеличения в группе МА ($\chi^2=17,5$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=22,3$, $df=2$, $p<0,001$).

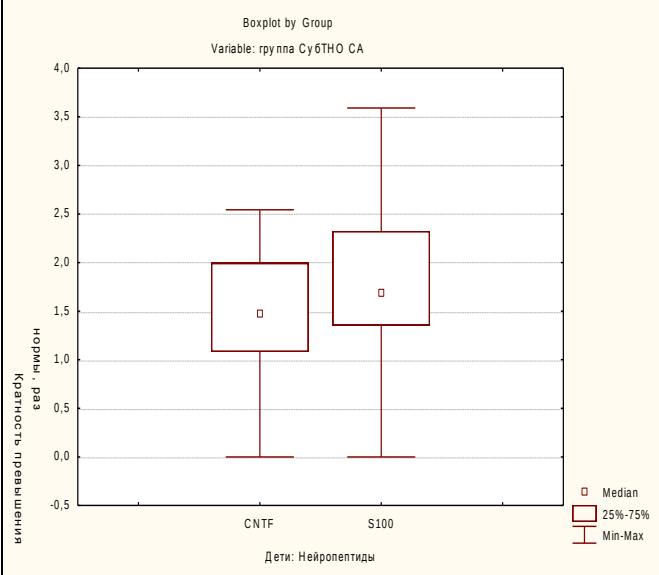




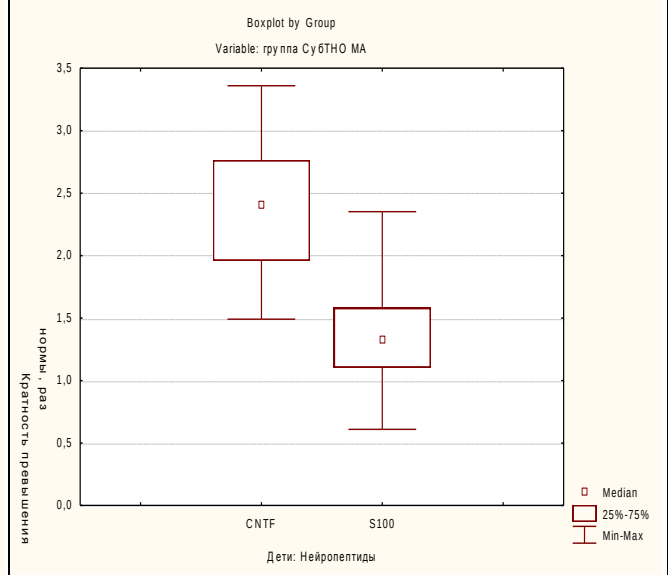
а.



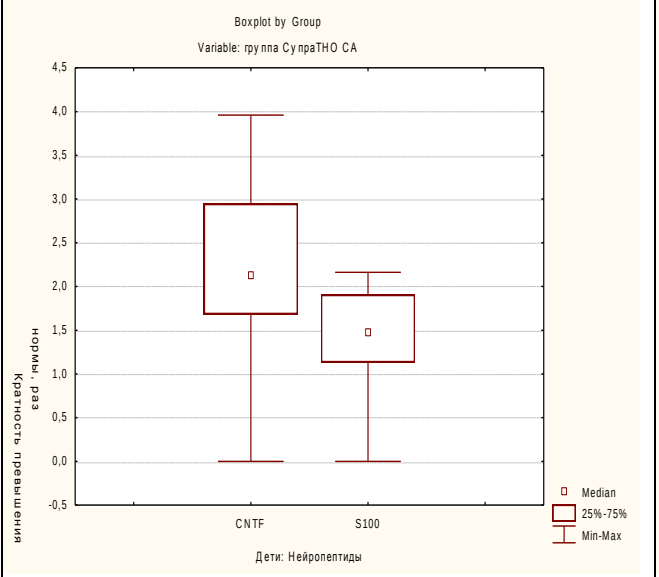
б.



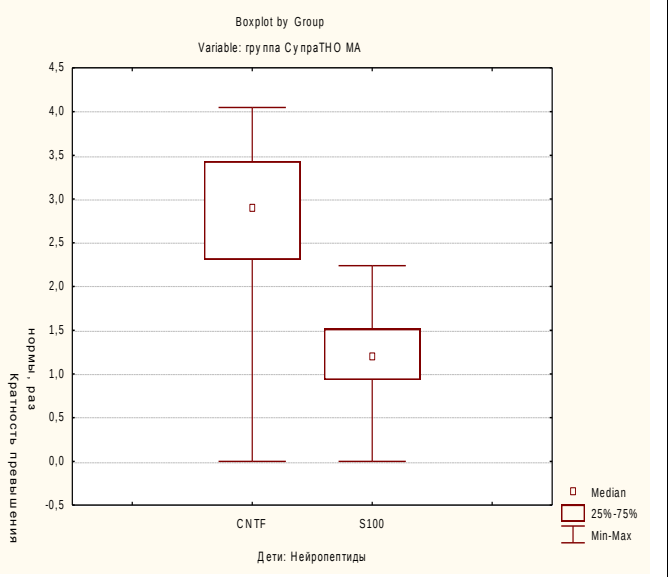
а.



б.



а.



б.

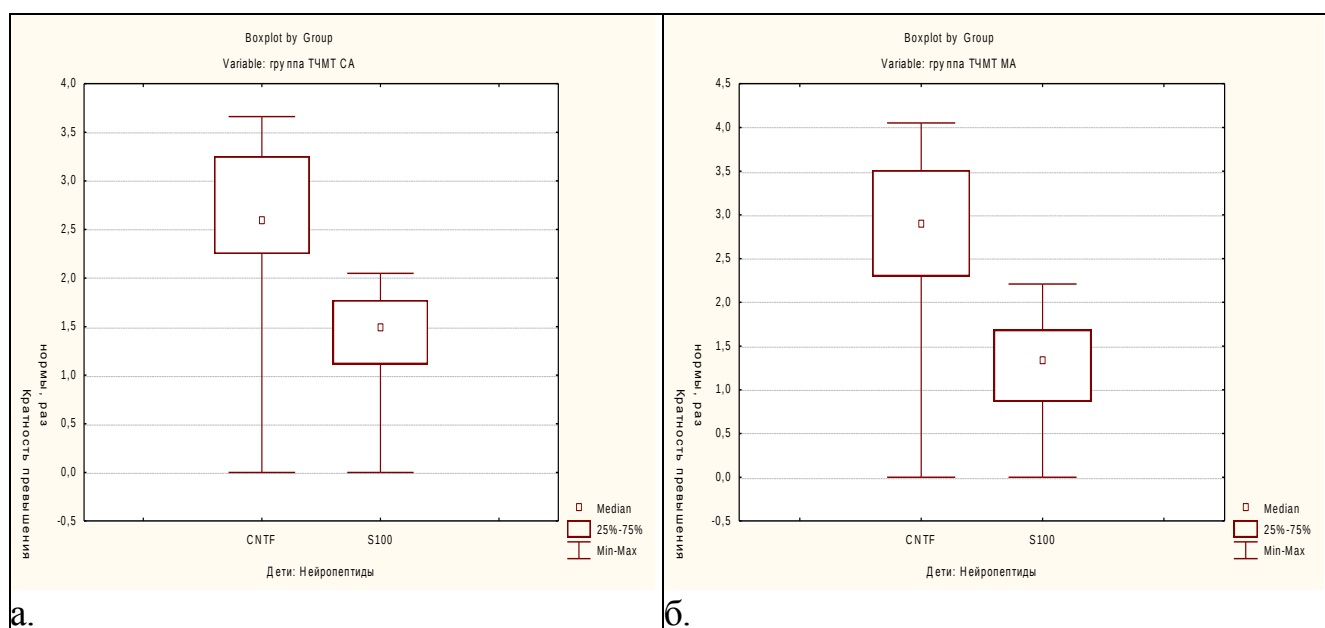


Рисунок 5.22. Динамика изменения средних значений нейроспецифичных белков (уровня белка S100 (степень нейродегенерации) и CNTF (степень нейрорегенерации)) у детей во всех группах исследования (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Так уровня белка S 100 у детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), при проведении модифицированных вариантов анестезии и интенсивной терапии, был достоверно ниже, чем до операции ($\varphi=1,65$, $p=0,049$) и, чем при СА, и стремился к показателям нормы ($\varphi=2,9$, $p<0,001$). Данная динамика демонстрировала эффективность разработанных методик МА для группы ГГС, с целью снижения нейродегенеративного воздействия операции и анестезии.

Для группы пациентов детей с субтенториальными новообразованиями (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень белка S 100 достоверно повышался от предоперационных данных, в группе СА ($\varphi=2,4$, $p=0,007$).

Для группы пациентов детей с супратенториальными новообразованиями (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень белка S 100 достоверно снижался от предоперационных данных ($\varphi=1,64$, $p=0,005$), без достоверной разницы с группой СА.

Для группы пациентов детей с ТЧМТ (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, при-

ложение 3, табл.13-16.) уровень белка S 100 достоверно снижался от предоперационных данных ($\phi=3,6$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

В группе детей общехирургического профиля (бВЧГ) (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), не получили изменения уровня CNTF.

У детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень CNTF достоверно не отличался от предоперационных данных, но достоверно отличался от группы СА ($\chi^2=8,72$, $df=2$, $p=0,031$), имея тенденцию к увеличению.

Для группы детей с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень CNTF не имел достоверных изменений.

Для детей с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень белка CNTF достоверно не отличался от предоперационных данных, но достоверно отличался от группы СА ($\chi^2=6,24$, $df=2$, $p=0,03$), имея тенденцию к увеличению.

Для детей с ТЧМТ (см. рисунок 5.22, таблица Б11-14, приложение 3, табл.13-16.), уровень CNTF достоверно отличался в сторону увеличения в группе МА ($\chi^2=12,2$, $df=2$, $p=0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, применяемые технологии анестезии и интенсивной терапии обладали чертами нейропротекции: в группе взрослых пациентов выявлено достоверное снижение уровня белка S100 в послеоперационном периоде у пациентов группы ГГС и повышение уровня CNTF в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ на фоне модифицированных технологий (группа МА). В группе детей выявлено достоверное снижение уровня белка S100 в послеоперационном периоде у пациентов группы ГГС, СупраТНО и ТЧМТ и повышение уровня CNTF в группах ГГС, СупраТНО и ТЧМТ на фоне модифицированных технологий (группа МА).

Детский контингент является более устойчивым к нейродегенеративным процессам (ни в одной группе не было выявлено достоверного снижения CNTF, по сравнению с предоперационными данными), в отличие от взрослых, у которых в группах ГГС и ТЧМТ выявлено снижение нейрорегенеративного потенциала на фо-

не стандартных методик анестезии (группа СА).

Таким образом, полученные данные по исследованию динамики изменения белка S 100 и CNTF, подтвердило во многом данные, о том, что любые стрессовые и оперативные вмешательства (включая анестезию) имеют разную степень как нейродегенеративного, так и нейрорегенеративного характера. При этом, зависят от характера основной патологии и степени выраженности и длительности синдрома ВЧГ. Во-вторых, доказана возможность воздействия на нейрорегенеративный потенциал и степень выраженности нейродегенерации, путем изменения компонентов анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии. Данные положительные изменения не возможны без хирургической коррекции синдрома ВЧД. В-третьих, дети, в отличие от взрослых имеют более высокий «нейрорегенеративный потенциал», но, с другой стороны, отсутствие достоверных изменений в уровне CNTF в послеоперационном периоде (кроме группы ТЧМТ) может говорить об исходном риске анестезии для детского контингента пациентов, в связи с инертным ответом нейрорегенеративных процессов.

Когнитивные нарушения. Для взрослых пациентов с обще-хирургической патологией (группа бВЧГ) (см. приложение Е, таблица Е15): в послеоперационном периоде, как правило, не отмечались когнитивные расстройства. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития когнитивной дисфункции легкой степени составлял до 12%, что требует повышенного внимания.

Для взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (см. приложение Е, таблица Е15): степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=54,8$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=9,86$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, обращало на себя внимание наличие $75\pm 8,8\%$ пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с $35,5\pm 8,6\%$ в группе СА).

Для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. приложение Е, таблица Е15): степень выраженности когнитивной дисфункции

(увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=91,5$, $p<0,001$), без разницы с группой СА, то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ не влияли на изменение степени когнитивной дисфункции, но достоверно отличались в сторону улучшения от предоперационных показателей (нет нарушений у $70,0\pm 5,5\%$ в группе СА и $76,9\pm 5,2\%$ в группе МА).

Для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. приложение Е, таблица Е15): степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=180,9$, $p<0,001$), без разницы с группой СА, то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ не влияли на изменение степени когнитивной дисфункции, но достоверно отличались в сторону улучшения от предоперационных показателей (нет нарушений у $61,3\pm 5,4\%$ в группе СА и $73,9\pm 4,7\%$ в группе МА).

Для пациентов с ТЧМТ (см. приложение Е, таблица Е15): степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=237,4$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=99,1$, $df=3$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, обращало на себя внимание наличие $74,3\pm 4,2\%$ пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с $8,8\pm 2,7\%$ в группе СА).

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ приводила к регрессии когнитивных нарушений у взрослых всех групп исследования, при этом достоверное влияние модифицированных методик анестезии и ИТ отмечено для групп ГГС МА взрослые и ТЧМТ МА взрослые.

Для детей с обще-хирургической патологией (группа бВЧГ) (см. приложение Е, таблица Е16): в послеоперационном периоде, как правило, не отмечались когнитивные расстройства, что достоверно отличалось от предоперационных данных ($\phi=3,5$, $p<0,010$) и данных группы сравнения (СА) ($\chi^2=29,6$, $df=3$, $p<0,001$). Выявлен-

ным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития когнитивной дисфункции легкой степени составлял до 29,2%, что требует повышенного внимания. Обращало на себя внимание наличие 98,5±1,5% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 58,3±10,1% в группе СА).

Для детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (см. приложение Е, таблица Е16): степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=114,5$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=47,6$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, с наличием 48,0±4,5% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 19,4±7,1% в группе СА).

Для детей с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. приложение Е, таблица Е16): степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=105,5$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=13,3$, $df=3$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ влияли на регрессию когнитивной дисфункции, что проявлялось наличием 97,9±2,0% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 38,5±13,5% в группе СА).

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. приложение Е, таблица Е16): степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=112,0$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=47,2$, $df=3$, $p<0,001$), то есть в данной группе модифицированная анестезия и ИТ также положительно влияли на регрессию когнитивной дисфункции, что выражалось наличием 97,9±2,0% пациентов группы МА без когнитивных нарушений (по сравнению с 21,1±9,4% в группе СА).

Для детей с ТЧМТ (см. приложение Е, таблица Е16): степень выраженности когнитивной дисфункции (увеличение оценки в баллах и «миграция» в группу «нет

нарушений») по MMSE достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=120,9$, $df=3$, $p<0,001$), без достоверной разницы с группой СА.

Таким образом, выполнено задание исследования по снижению степени когнитивной дисфункции для групп детей во всех группах исследования, с достоверным улучшением показателя степени когнитивной дисфункции по MMSE в группах БВЧГ, ГГС, СубТНО и СупраТНО. Что подтверждает более высокий нейрорегенеративный потенциал у детей, полученный при исследовании нейроспецифичных белков.

У взрослых пациентов группы ГГС (таблица 5.19, приложение Е, таблица Е 15): послеоперационные когнитивные нарушения средней степени тяжести выявлялись достоверно реже чем до операции, абсолютный риск развития эпизодов составили $8,3\pm 5,6\%$ (выявлена зависимость для данной группы от превышения и снижения ЦПД от нормы, без четкой рандомизации). Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=1,77$, $p=0,038$. Уменьшение абсолютного риска составило $17,5\%$, относительный риск развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 3,1 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 3,8 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с ГГС составляет $34,8\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до $9,1\%$. Снижение ОШ в 3,8 раза при МА.

Для взрослых пациентов группы СубТНО (таблица 5.19, приложение Е, таблица Е 15) абсолютный риск развития эпизодов послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составлял $9,2\pm 3,6\%$. Без достоверного различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия), Уменьшение абсолютного риска, относительный риска и изменения отношения шансов при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с СубТНО составляет $10,2-11,1\%$, разработанные методики позволяют не увеличивать вероятность развития данного осложнения.

Таблица 5.19

Расчет развития риска послеоперационных когнитивных нарушений средней степени
(21-25 баллов MMSE) у взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
БВЧГ	–	–	–						
ГГС	n=55 33/60,0±6,6 (47,1 – 72,9)	n=31 8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\varphi=1,77$ $p=0,038$	17,5	3,1	34,8	9,1	3,8
СубТНО	n=135 97/71,9±3,9 (64,3 – 79,4)	n=70 7/10,0±3,6 (3,0 – 17,0)	n=65 6/9,2±3,6 (2,2 – 16,3)	$\varphi=0,15$ $p>0,05$	0,8	1,1	11,1	10,2	1,1
СупраТНО	n=168 129/76,8±3,3 (70,4 – 83,2)	n=80 16/20,0±4,5 (11,2 – 28,8)	n=88 9/10,2±3,2 (3,9 – 16,6)	$\varphi=1,79$ $p=0,037$	9,8	2,0	25,0	11,4	2,2
ТЧМТ	n=222 22/9,9±2,0 (6,0 – 13,8)	n=113 34/30,1±4,3 (21,6 – 38,5)	n=109 11/10,1±2,9 (4,4 – 15,7)	$\varphi=3,83$ $p<0,001$	20,0	3,0	43,0	11,2	3,8

Для взрослых пациентов группы СупраТНО (таблица 5.19, приложение Е, таблица Е 15) абсолютный риск развития эпизодов послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составлял $10,2 \pm 3,2\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составила $\phi=1,79$, $p=0,037$. Уменьшение абсолютного риска составило $9,8\%$, относительный риск развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 2,0 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 2,2 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с СупраТНО составляет $25,0\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до $11,4\%$. Снижение ОШ в 2,2 раза при МА.

Для взрослых пациентов группы ТЧМТ (таблица 5.19, приложение Е, таблица Е 15) послеоперационные когнитивные нарушения средней степени тяжести достоверно не отличались от предоперационных данных, абсолютный риск развития эпизодов составили $10,1 \pm 2,9\%$, но значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=3,83$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило $20,0\%$, относительный риск развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 3,0 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 3,8 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у пациентов с ТЧМТ составляет $43,0\%$, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до $11,2\%$. Снижение ОШ в 3,8 раза при МА.

Для детей общехирургического профиля (таблица 5.20, приложение Е, таблица Е 16) абсолютный риск послеоперационных когнитивных нарушений средней степени составил $1,5 \pm 1,5\%$, со значимостью различия с группой сравнения (СА) $6,8\%$.

Для детей группы ГГС (таблица 5.20, приложение Е, таблица Е 16): абсолютный риск послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $19,2 \pm 3,5\%$. Значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=3,2$, $p<0,001$. Уменьшение абсолютного риска составило $29,2\%$,

Таблица 5.20

Расчет развития риска послеоперационных когнитивных
нарушений средней степени (21-25 баллов MMSE) у детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=87 7/8,0±2,9 (2,3 – 13,8)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	n=63 0/1,5±1,5 (0,0 – 4,5)	6,8 (0,0 – 18,2)					
ГГС	n=156 53/42,7±4,4 (34,0 – 51,4)	n=31 15/48,4±9,0 (30,8 – 66,0)	n=125 24/19,2±3,5 (12,3 – 26,1)	φ=3,2 p<0,001	29,2	2,5	93,8	23,8	3,9
СубТНО	n=59 55/93,2±3,3 (86,8 – 99,6)	n=13 2/15,4±10,0 (0,0 – 35,0)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	13,3 (0,0 – 33,3)					
СупраТНО	n=66 58/87,9±4,0 (80,0 – 95,8)	n=19 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	3,2 (0,0 – 14,0)					
ТЧМТ	n=97 19/19,6±4,0 (11,7 – 27,5)	n=41 6/14,6±5,5 (3,8 – 25,5)	n=56 6/10,7±4,1 (2,6 – 18,8)	φ=0,57 p>0,05	3,9	1,4	17,1	12,0	1,4

относительный риск развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 2,5 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 3,9 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у детей с ГГС составляет 93,8%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 23,8%. Снижение ОШ в 3,9 раза при МА.

Для детей группы СубТНО (таблица 5.20, приложение Е, таблица Е 16) абсолютный риск развития послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $2,1 \pm 2,0\%$, со значимостью различия с группой сравнения (СА) 13,3%.

Для детей группы СупраТНО (таблица 5.20, приложение Е, таблица Е 16) абсолютный риск развития послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $2,1 \pm 2,0\%$, со значимостью различия с группой сравнения (СА) 3,2%.

Для детей группы ТЧМТ (таблица 5.20, приложение Е, таблица Е 16) абсолютный риск развития послеоперационных когнитивных нарушений средней степени тяжести составил $10,7 \pm 4,1\%$, значимость различия с группой сравнения (СА-стандартная анестезия) составил $\phi=0,57$. Уменьшение абсолютного риска составило 3,9%, относительный риск развития когнитивных нарушений средней степени тяжести меньше в 1,4 раза, отношение шансов развития данного события показывало, что риск меньше в 1,4 раза при использовании модифицированной анестезии (МА). Шанс развития в послеоперационном периоде когнитивных нарушений средней степени тяжести у детей с ТЧМТ составляет 17,1%, разработанные методики позволяют снижать вероятность развития данного осложнения до 12,0%. Снижение ОШ в 1,4 раза при МА.

Таким образом, при длительном синдроме ВЧГ (ГГС, СупраТНО, СубТНО) развиваются когнитивные расстройства как тяжелой, так и средней степени тяжести. На фоне проведенного оперативного лечения и интенсивной терапии, когнитивные расстройства средней степени достоверно регрессируют (то есть являются целью разработанных методов лечения) – получены достоверные данные по снижению вероятности развития, рисков и шансов на фоне модифицированных методик, как у взрослых, так и у детей, по сравнению с предоперационными данными.

Достоверное снижение ОШ развития когнитивной дисфункции средней степени тяжести (21-25 баллов MMSE) получено у взрослых в группах ГГС, СупраТНО и ТЧМТ, у детей в группах ГГС и ТЧМТ. Что косвенно может говорить о том, что восстановление нормального ЦПД не всегда полностью коррелирует со степенью регрессии когнитивной дисфункции и зависит от длительных биологических механизмов восстановления.

Когнитивные расстройства тяжелой степени, выявленные уже в предоперационном периоде, достаточно тяжело поддаются терапии (и являются выявленным стабильным риском послеоперационного периода). Абсолютный риск развития тяжелых когнитивных тяжелой степени у взрослых (приложение Е, таблица Е 17) составляет $8,3 \pm 5,6\%$ для ГГС, $4,6 \pm 2,6\%$ для СубТНО (снижение ОШ в 1,3 раза для МА), $5,7 \pm 2,5\%$ для СупраТНО, $5,5 \pm 2,2\%$ для ТЧМТ (с достоверным уменьшением от СА $\phi=2,41$, $p=0,007$ и снижением ОШ в 3,0 раза для МА).

Абсолютный риск развития тяжелых когнитивных тяжелой степени у детей (приложение Е, таблица Е 18), составляет $16,8 \pm 3,3\%$ для ГГС, $2,1 \pm 2,0\%$ для СубТНО, $2,1 \pm 2,0\%$ для СупраТНО, $5,4 \pm 3,0\%$ для ТЧМТ (снижение ОШ в 1,9 раза для МА).

Неврологические дефицит. Проблема влияния операции, анестезии и интенсивной терапии на регрессию неврологических дефицитов является не менее актуальным, чем регрессия когнитивных.

Для взрослых пациентов с обще-хирургической патологией (группа бВЧГ) (см. рисунок 5.22, приложение Е, таблица Е 19): в послеоперационном периоде, не отмечались неврологические расстройства (MRS 1 балл у $98,0 \pm 2,0\%$, по сравнению с $77,4 \pm 7,5\%$ пациентов группы СА). Риск развития неврологических дефицитов легкой степени (MRS 2 балла) составлял до $22,6 \pm 7,5\%$ при СА, который достоверно снижался при МА ($\chi^2=11,7$, $p<0,001$). Выявлено также достоверное снижение относительно предоперационных данных ($\chi^2=7,99$, $df=1$, $p<0,005$). Что говорило о перспективности применения разработанных методик анестезии и интенсивной терапии для пациентов.

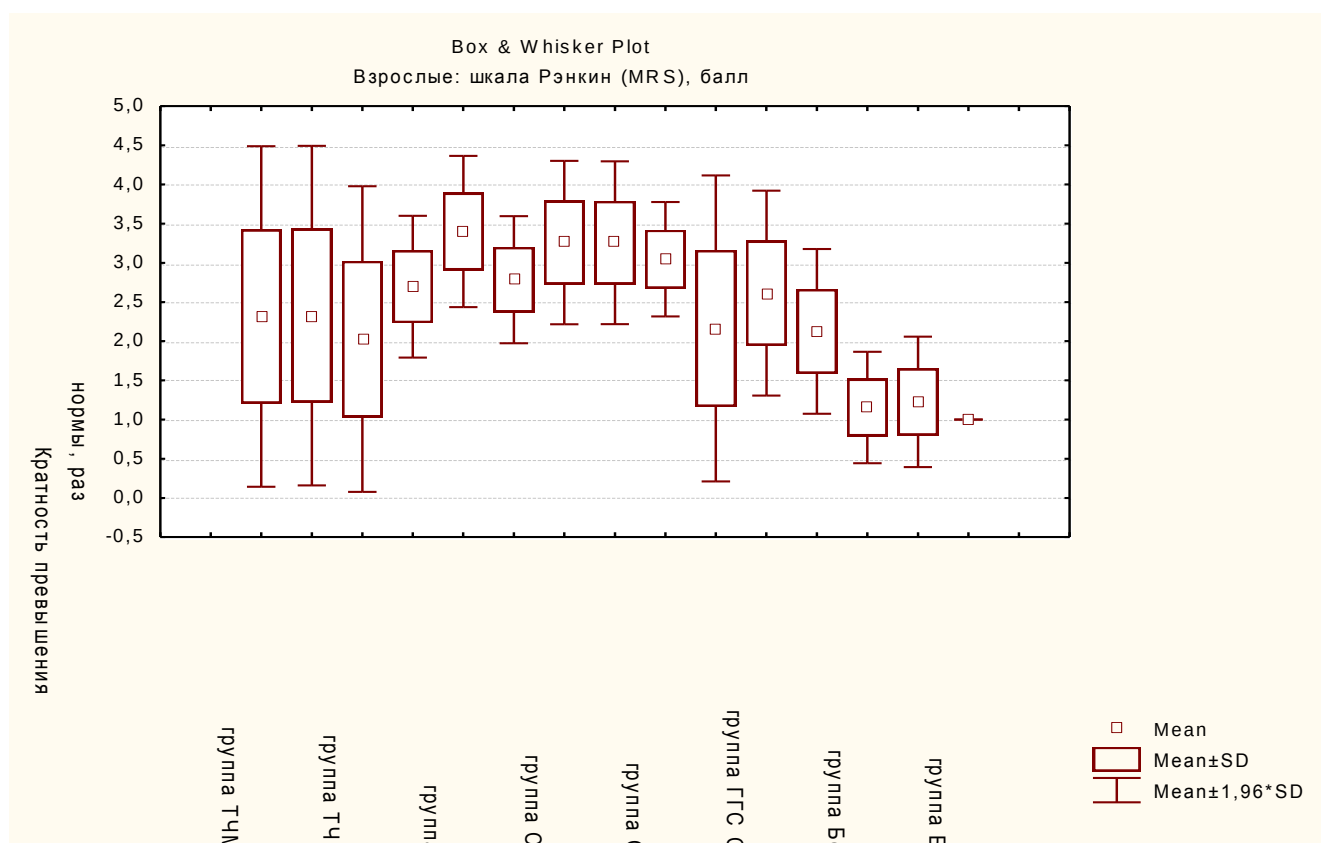


Рисунок 5.22. Динамика изменения степени неврологических дефицитов в послеоперационном периоде у взрослых пациентов (модифицированная шкала Рэнкина оценки степени неврологических дефицитов – The Modified Rankin Scale – MRS)

Для взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГТС) (см. рисунок 5.22, приложение Е, таблица Е 19): при МА степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=11,8$, $df=3$, $p=0,008$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=7,9$, $df=3$, $p=0,048$). Для пациентов группы СА в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял 9,7%, который на фоне проводимой терапии (группа МА) регрессировал до 3,8%.

Для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. рисунок 5.22, приложение Е, таблица Е 19): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня в группе МА ($\chi^2=11,0$, $df=2$, $p=0,004$), без достоверной

разницы с группой СА. Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составляя $30,0 \pm 5,5\%$, которые на фоне применяемых модификаций анестезии и ИТ (группа МА) снижались до $9,2 \pm 3,6\%$.

Для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. рисунок 5.22, приложение Е, таблица Е 19): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) для группы МА, достоверно не отличалось от предоперационного уровня, зато достоверно отличалось от группы СА ($\chi^2=54,5$, $df=2$, $p<0,001$), в которой было получено достоверное послеоперационное ухудшение ($\chi^2=92,2$, $df=2$, $p<0,001$). Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $40 \pm 5,5\%$ для группы СА, которые на фоне разработанных методик (группа МА) регрессировал до $1,1 \pm 1,1\%$. Для данной группы пациентов, разработанные методики достоверно снизили риски послеоперационных неврологических осложнений.

Для пациентов с ТЧМТ (см. рисунок 5.22, приложение Е, таблица Е 19): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=15,2$, $df=3$, $p=0,002$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=12,3$, $p=0,007$). Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составляя $17,7 \pm 3,6\%$, которые на фоне проводимой терапии регрессировал до $4,6 \pm 2,0\%$.

Таким образом, хирургическая ликвидация ВЧГ привела к регрессии неврологических дефицитов по шкале Рэнкин во всех группах исследования у взрослых. Для групп ГГС МА, СупраТНО МА и ТЧМТ МА получено достоверное улучшение, по сравнению с группой СА. Что говорит о влиянии разработанных методик модифицированной анестезии и ИТ на регрессию неврологических дефицитов у взрослых.

У детей с общехирургической патологией (группа бВЧГ) (см. рисунок 5.23, приложение Е, таблица Е 20): в послеоперационном периоде, не отмечались неврологические дефициты.

У детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (см. ри-

сунок 5.23, приложение Е, таблица Е 20): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалась, по сравнению с предоперационным уровнем ($\chi^2=42,3$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=32,5$, $df=3$, $p<0,001$).

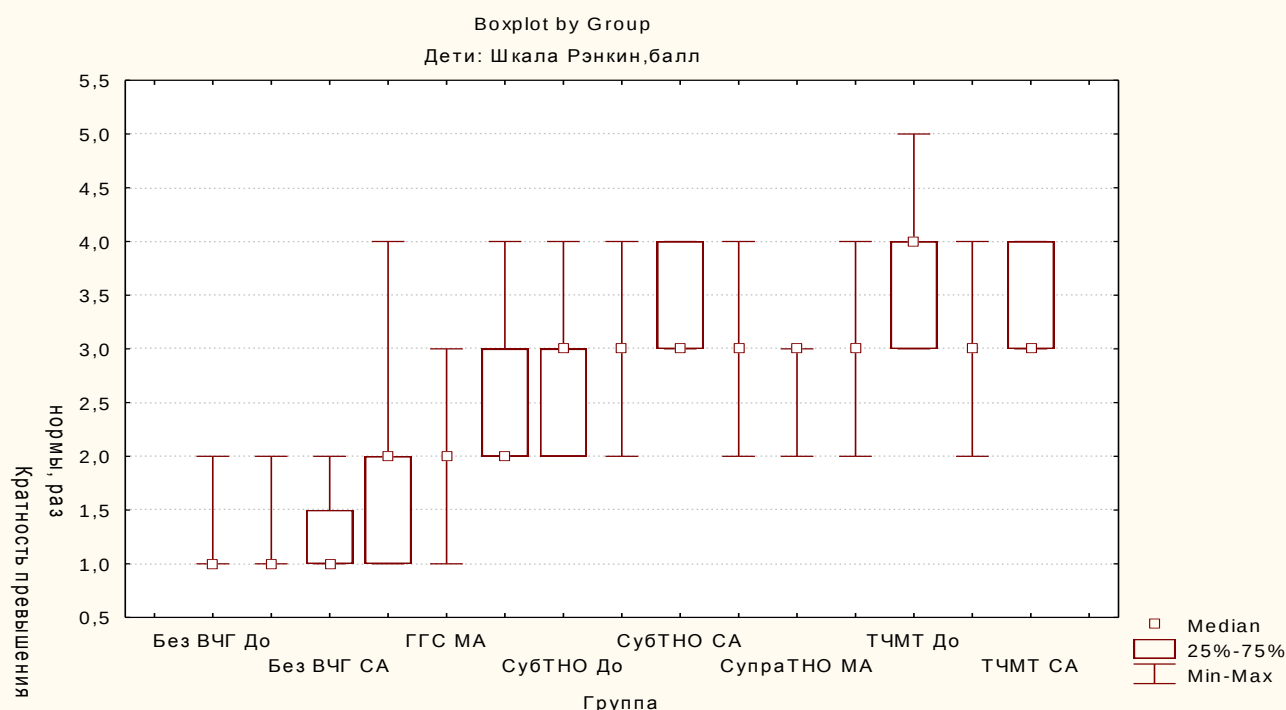


Рисунок 5.23. Динамика изменения степени неврологических дефицитов в послеоперационном периоде у детей

(модифицированная шкала Рэнкина оценки степени неврологических дефицитов – The Modified Rankin Scale – MRS)

Для данной группы пациентов в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 3-4 балла) составлял $38,8 \pm 6,6\%$. На фоне разработанных модифицированных методик анестезии и ИТ степень недостаточности регрессировала до MRS (3 балла) у $4,8 \pm 1,9\%$. Для данной группы пациентов, разработанные методики достоверно снизили риски послеоперационных неврологических осложнений.

У детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. рисунок 5.23, приложение Е, таблица Е 20): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=17,2$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА

($\chi^2=7,3$, $df=2$, $p=0,027$). Для пациентов группы СА, в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $38,5\pm 13,5\%$. В группе МА данный показатель составлял $8,7\pm 4,2\%$. Для данной группы пациентов, разработанные методики также достоверно снизили риски послеоперационных неврологических осложнений.

У детей группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. рисунок 5.23, приложение Е, таблица Е 20): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно не снижалось от предоперационного уровня, зато достоверно отличалось от группы СА ($\chi^2=9,8$, $df=2$, $p<0,001$). Для пациентов группы СА в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $20\pm 8,9\%$. В группе МА MRS (4 балла) выявлялось только у $2,1\pm 2,0\%$ пациентов. Для данной группы пациентов, разработанные методики позволили достоверно снизить риски послеоперационных неврологических осложнений.

Для пациентов с ТЧМТ (см. рисунок 5.23, приложение Е, таблица Е 20): степень выраженности неврологических дефицитов (увеличение оценки в баллах) по MRS достоверно снижалось от предоперационного уровня ($\chi^2=40,7$, $df=3$, $p<0,001$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=21,1$, $df=2$, $p<0,001$). Для пациентов группы СА, в послеоперационном периоде риск неврологических дефицитов тяжелой степени (MRS 4 балла) составлял $48,8\pm 7,8\%$. В группе МА – $10,7\pm 4,1\%$.

Таким образом, в группе детей выявлены возрастные особенности в виде отсутствия снижения степени неврологических дефицитов по Рэнкин после хирургической ликвидации ВЧГ, что характеризовалось отсутствием достоверных изменений, по сравнению с предоперационными данными в группах СубТНО СА, СупраТНО СА и ТЧМТ СА. Внедрение разработанных модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии доказало положительное влияние анестезии на снижение степени неврологических дефицитов, по сравнению с исходными данными, у детей в группах ГГС МА, СубТНО МА и ТЧМТ МА, с достоверным улучшением, по сравнению с группой СА для групп ГГС МА, СубТНО МА, СупраТНО МА и ТЧМТ МА.

5.2.2. Оценка риска послеоперационных нарушений иммунного статуса и гнойно-септических осложнений, и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии. Благодаря проведенному исследованию, появилась возможность оценить влияние операции, анестезии и выбранных вариантов интенсивной терапии на активность звеньев иммунной и стресс – систем, с выявлением типовых реакций (не зависящих от вида терапии) на операцию/анестезию и определением звеньев, на которые существует возможность влияния у пациентов всех групп (взрослых и детей) компонентами анестезии и интенсивной терапии.

1. Реакция у взрослых общехирургической группы (см. рисунок 5.24 – 5.26) на вид обезболивания характеризовалась: отсутствием реакции от предоперационных данных Т-общих лейкоцитов (%) (см. рисунок 5.24, таблица В29, 31), Т-супрессоров (см. рисунок 5.24, таблица В37, 39), ИИ (см. рисунок 5.24, таблица В41) (без разницы с СА – общий процесс).

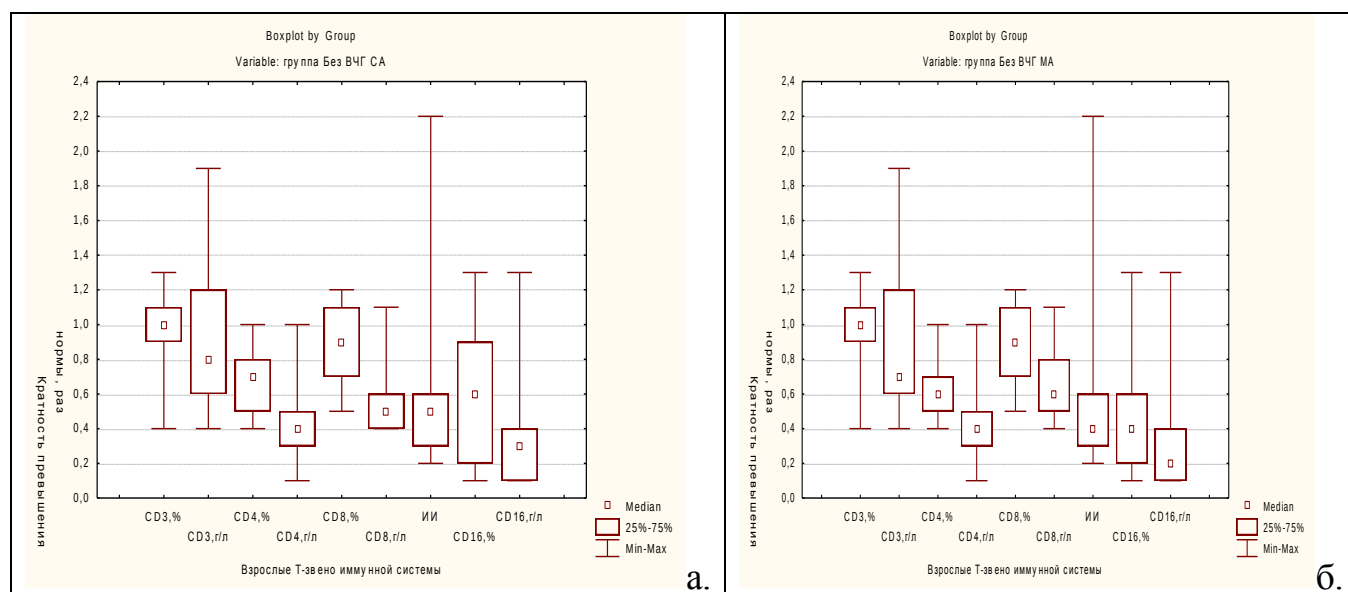


Рисунок 5.24. Изменение показателей Т-звена иммунной системы

у взрослых пациентов общехирургической группы

(а – после операции, стандартная анестезия,

б – после операции, модифицированная анестезия,

где 1 – средние значения нормальных показателей)

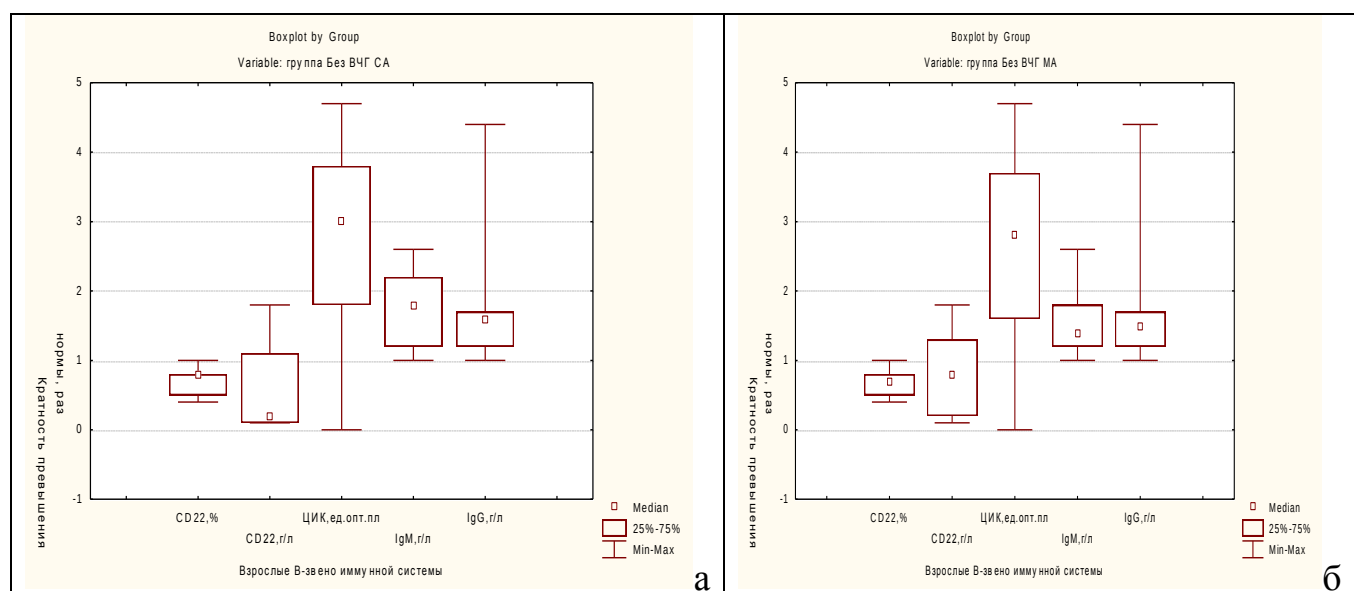


Рисунок 5.25. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов общехирургической группы (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

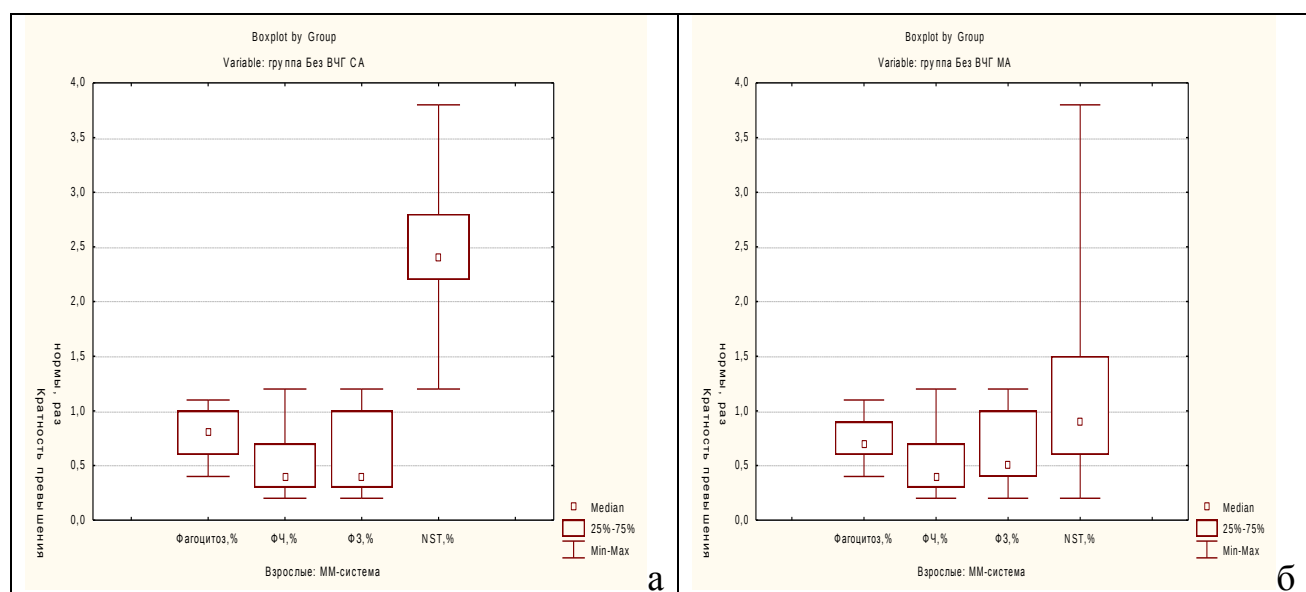


Рисунок 5.26. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов общехирургической группы (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Достоверным увеличением Т-хелперов (г/л) (см. рисунок 5.24, таблица В35), по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=15,6$, $df=4$, $p=0,004$), СА ($\chi^2=10,9$, $df=4$, $p=0,027$) (без разницы с СА – общий процесс), достоверным снижением уровня НК (г/л) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=11,1$, $df=4$, $p=0,025$) (см. рисунок 5.24, таблица В 43, 45) (без разницы с СА), достоверным увеличением В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.25, таблица В47,49) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=7,35$, $df=2$, $p=0,021$), СА ($\chi^2=8,59$, $df=2$, $p=0,016$) (без разницы с СА – общий процесс), повышением до нормы уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.25, таблица В53) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=16,6$, $df=3$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=9,55$, $df=3$, $p=0,022$) (без разницы с СА – общий процесс), IgG (г/л) (см. рисунок 5.25, таблица В55) до нормы по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=30,2$, $df=4$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=21,4$, $df=4$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс), достоверным снижением фагоцитоза (%) (см. рисунок 5.26, таблица В57) по сравнению с предоперационными данными: СА ($\chi^2=8,7$, $df=2$, $p=0,013$) (без разницы с МА – общий процесс угнетение), снижением ФЧ (%) (см. рисунок 5.26, таблица В59) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=19,8$, $df=3$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=13,9$, $df=3$, $p=0,003$) (без разницы с СА – общий процесс угнетение), снижением ЗФ (%) (см. рисунок 5.26, таблица В61) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=59,9$, $df=2$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=50,7$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс угнетение), достоверным увеличением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.26, таблица В63) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=91,2$, $df=5$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=17,0$, $df=5$, $p<0,001$) (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=36,3$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, у взрослых пациентов группы бВЧГ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p<0,005$), со стимуляцией Т- и В-системы ($p<0,005$), угнетением ММС ($p<0,005$): увеличением абсолютного содержания (г/л) Т-хелперов, абсолютного содержания (г/л) НК-клеток, абсолютного содержания (г/л) В-лимфоцитов, IgM (г/л), IgG (г/л), угнетением фагоцитоза (%), ФЧ (%), ЗФ (%), активацией НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на увеличение НК-клеток и НСТ-теста.

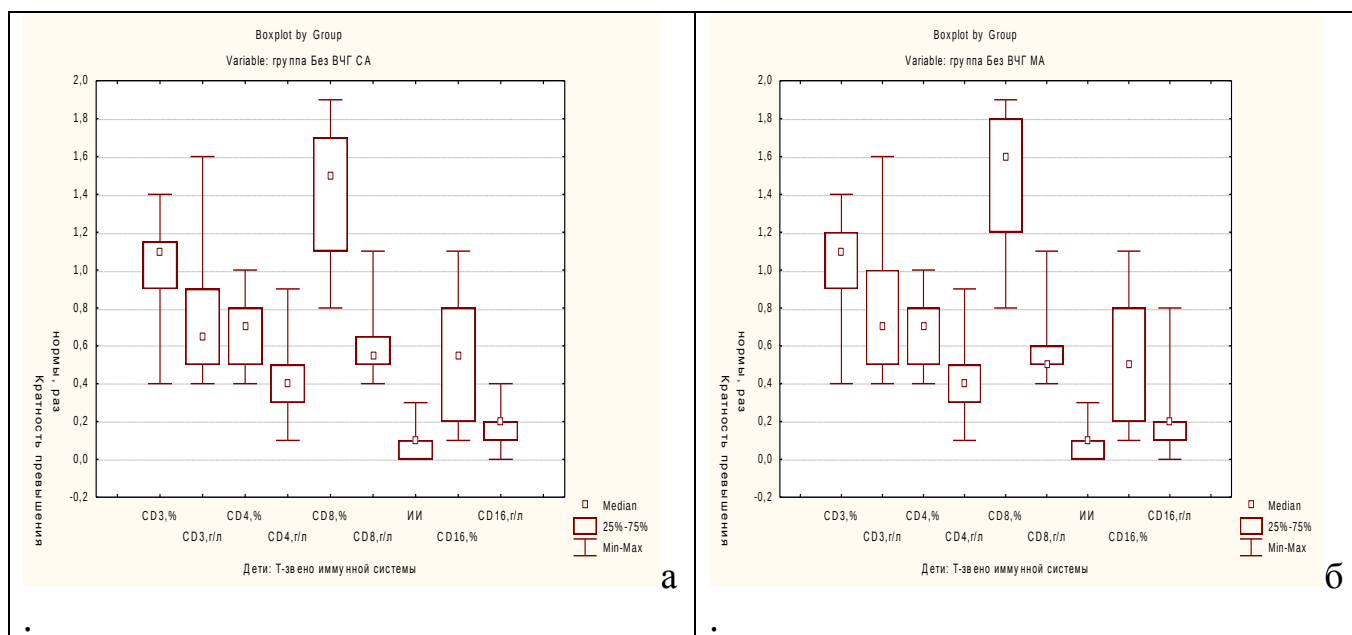


Рисунок 5.27. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей общехирургической группы
(а – после операции, стандартная анестезия,
б – после операции, модифицированная анестезия,
где 1 – средние значения нормальных показателей)

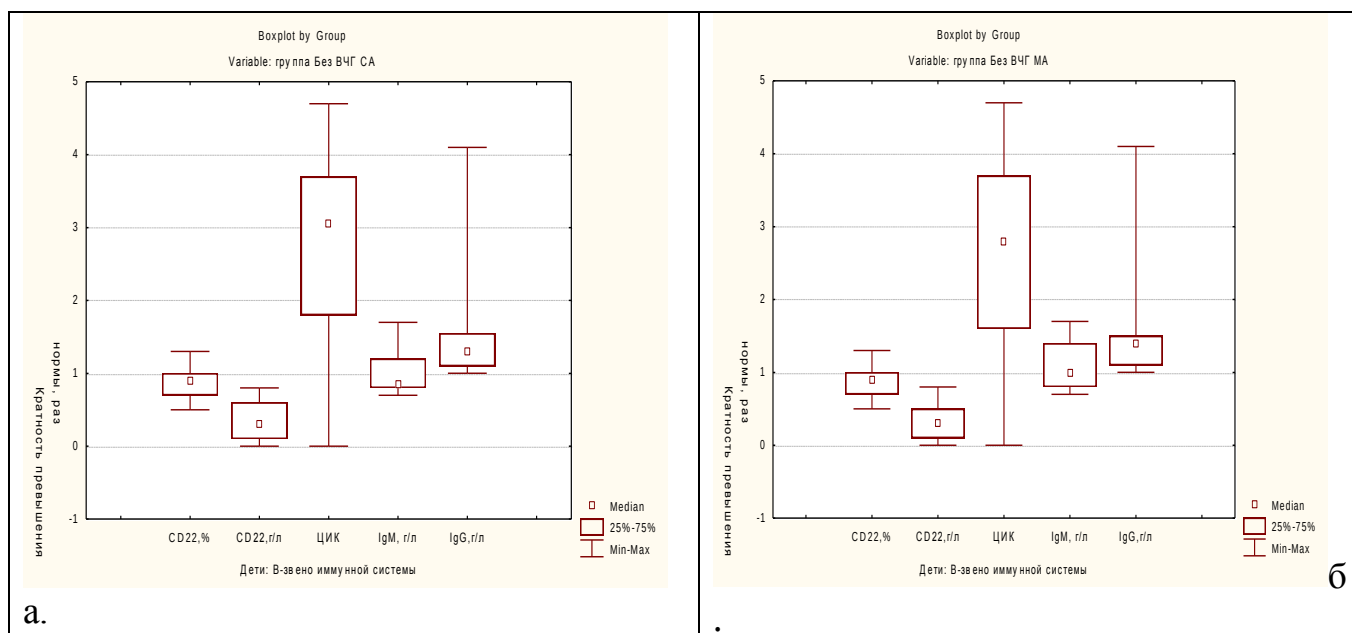


Рисунок 5.28. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей общехирургической группы
(а – после операции, стандартная анестезия,
б – после операции, модифицированная анестезия,
где 1 – средние значения нормальных показателей)

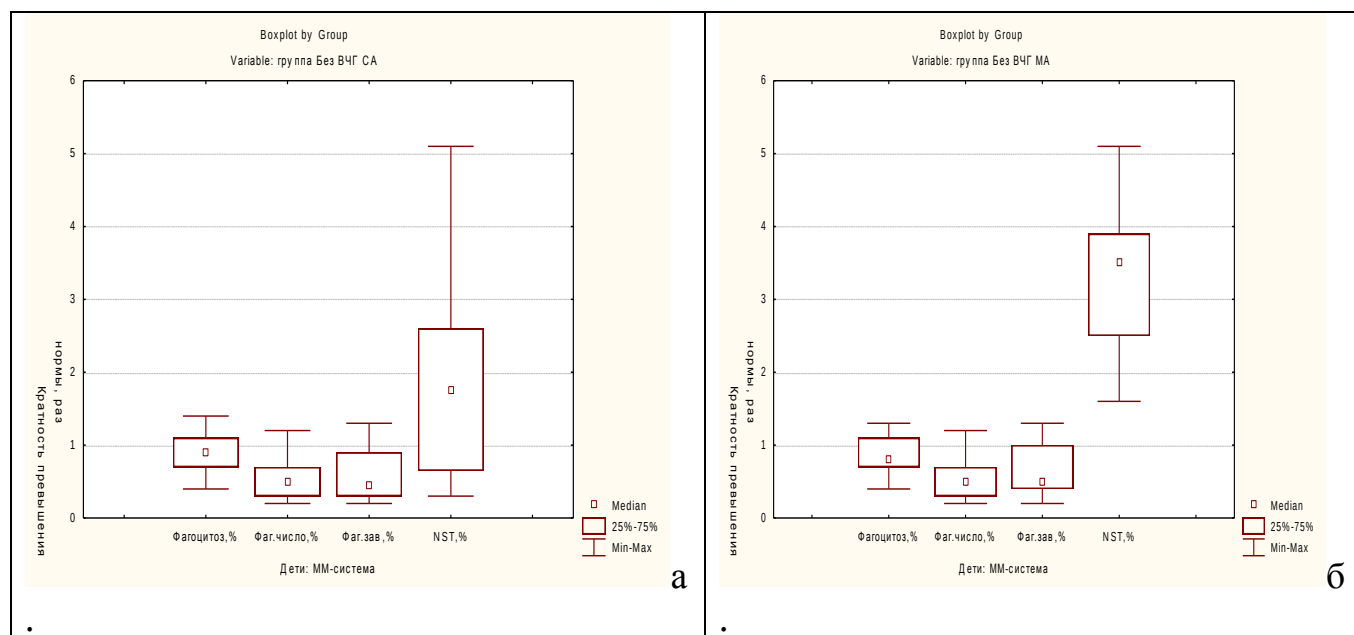


Рисунок 5.29. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей общехирургической группы
(а – после операции, стандартная анестезия,
б – после операции, модифицированная анестезия,
где 1 – средние значения нормальных показателей)

2. Реакция у детей обще-хирургической группы (см. рисунок 5.27-5.29) на вид обезболивания характеризовалась: отсутствием реакции от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.27, таблица В30, 32), Т-хелперов (см. рисунок 5.27, таблица В34, 36), Т-супрессоров (см. рисунок 5.27, таблица В38, 40), NK (см. рисунок 5.27, таблица В44, 46) (без разницы с СА-активация), ИИ (см. рисунок 5.27, таблица В42), В-лимфоцитов (см. рисунок 5.28, таблица В48, 50) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), ЦИК (ед. опт. пл.) (см. рисунок 5.28, таблица В52).

Повышением до нормы уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.28, таблица В54) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=111,2$, $df=3$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=70,7$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс), IgG (г/л) (см. рисунок 5.28, таблица В56) до нормы по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=44,4$, $df=4$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=21,2$, $df=4$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс), достоверным снижением фагоцитоза (%) (см. рисунок 5.29, таблица В58) по

сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=10,7$, $df=3$, $p=0,013$) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), снижением ФЧ (%) (см. рисунок 5.29, таблица В60) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=21,9$, $df=2$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=23,7$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы с СА – общий процесс угнетение), снижением ЗФ (%) (см. рисунок 5.29, таблица В62), достоверным увеличением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.29, таблица В64) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=102,1$, $df=5$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=23,2$, $df=5$, $p<0,001$) (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=31,9$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, у детей группы БВЧГ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p<0,001$), со стимуляцией В-системы (возрастная особенность, $p<0,001$), угнетением ММС ($p<0,001$): повышением до нормы уровней IgM (г/л), IgG (г/л), угнетением фагоцитоза (%), ФЧ (%), ЗФ (%), активацией НСТ-теста (типовой процесс для взрослых и детей на ликвидацию операционного и хирургического стресса). Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на увеличение НСТ-теста (типовой процесс для взрослых и детей на модификацию анестезии и ИТ).

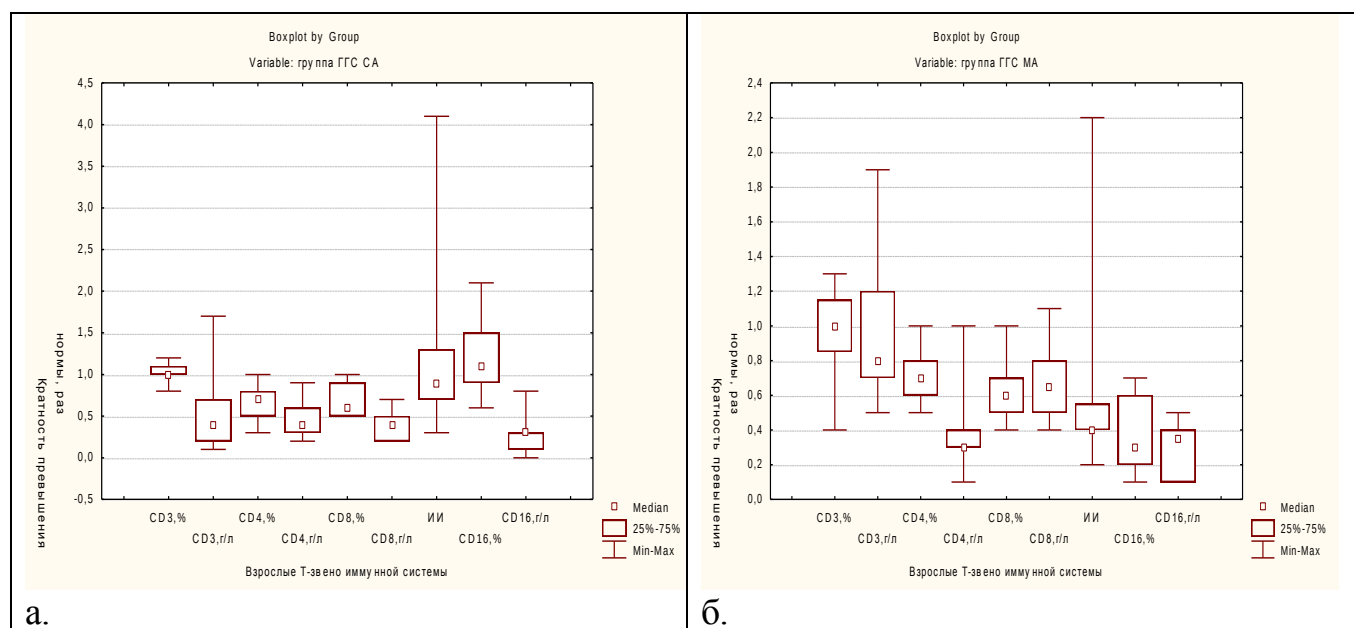


Рисунок 5.30. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

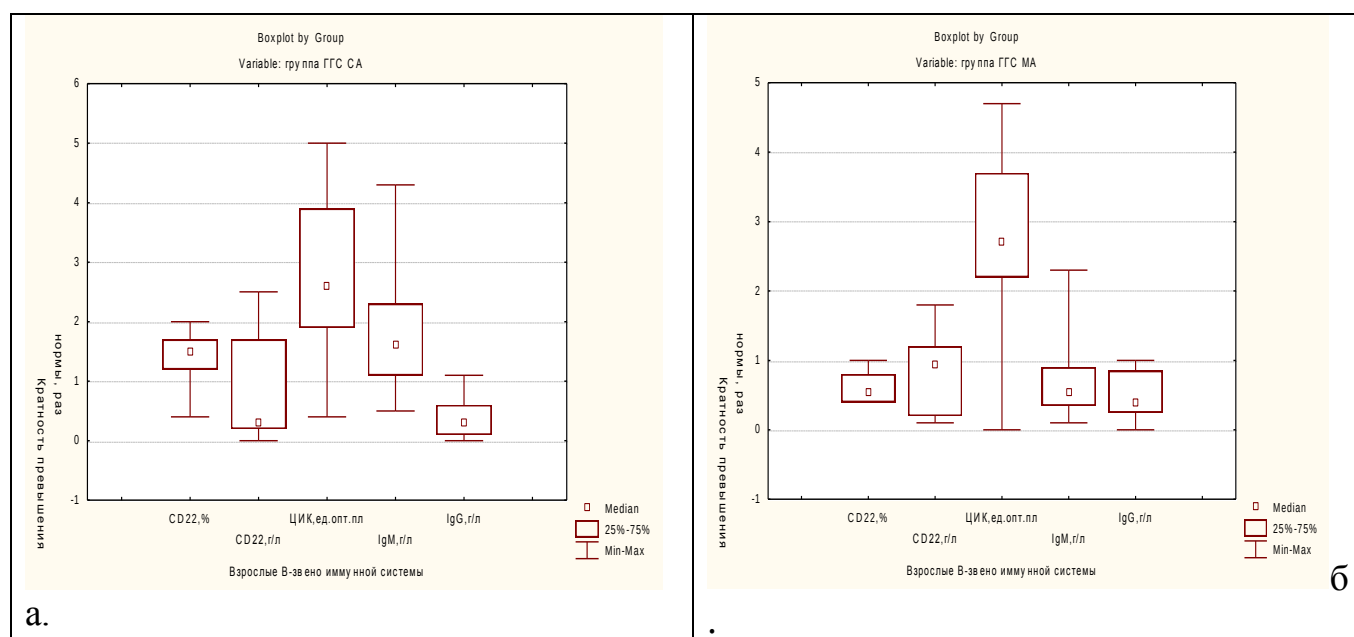


Рисунок 5.31. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

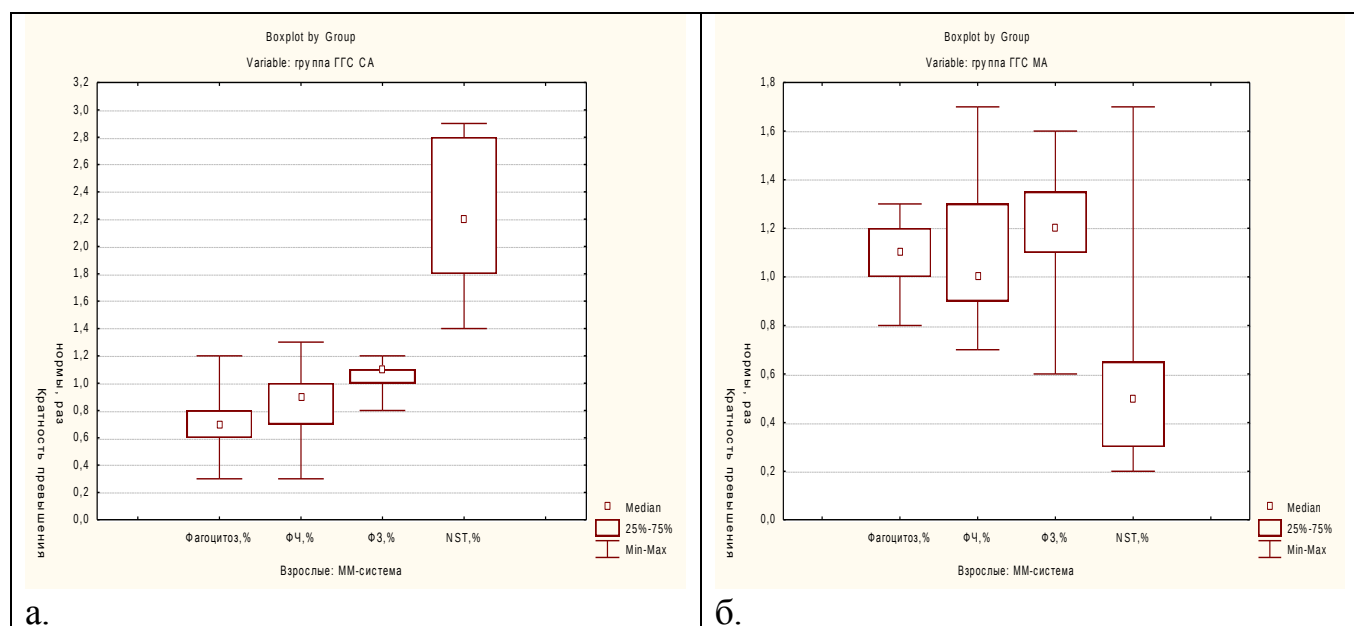


Рисунок 5.32. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

3. Реакция у взрослых с ГГС (см. рисунок 5.30 – 5.32) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих

лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.30, таблица В29) (без разницы с СА – общий процесс), Т-хелперов (см. рисунок 5.30, таблица В33, 35) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), NK (г/л) (см. рисунок 5.30, таблица В45) (без разницы с СА – угнетение), ЦИК (см. рисунок 5.31, таблица В51) (без разницы с СА – повышение), IgG (г/л) (см. рисунок 5.31, таблица В55) (без разницы с СА – угнетение), ФЧ (%) (см. рисунок 5.32, таблица В59).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением до нормы Т-общих (г/л) (см. рисунок 5.30, таблица В31), МА ($\chi^2=13,3$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=15,97$, $df=2$, $p<0,001$), снижением Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.30, таблица В37): МА ($\chi^2=6,22$, $df=2$, $p=0,044$) (без разницы с СА – угнетение), достоверным снижением Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.30, таблица В39): МА ($\chi^2=7,34$, $df=2$, $p=0,026$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=8,6$, $df=2$, $p=0,013$), снижением ИИ (см. рисунок 5.30, таблица В41): МА ($\chi^2=20,2$, $df=5$, $p=0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=14,3$, $df=5$, $p=0,014$), снижением уровня NK (%): МА ($\chi^2=23,7$, $df=3$, $p<0,001$) (см. рисунок 5.30, таблица В43) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=8,6$, $df=2$, $p=0,002$), снижением В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.31, таблица В47) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=24,96$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=12,46$, $df=3$, $p=0,006$), повышением В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.31, таблица В49) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=8,71$, $df=2$, $p=0,015$), СА ($\chi^2=8,68$, $df=3$, $p=0,038$) (без разницы с СА – активация), снижением уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.31, таблица В53) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=16,26$, $df=3$, $p=0,001$) (достоверно выше в группе СА: $\chi^2=11,9$, $df=3$, $p=0,008$), повышением фагоцитоза (%) (см. рисунок 5.32, таблица В57): МА ($\chi^2=21,1$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=22,5$, $df=3$, $p<0,001$), снижением ЗФ (%) (см. рисунок 5.32, таблица В61): МА ($\chi^2=9,7$, $df=1$, $p=0,002$) (достоверно ниже, чем при СА: $\chi^2=5,57$, $df=1$, $p=0,018$), снижением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.32, таблица В63): МА ($\chi^2=57,8$, $df=5$, $p<0,001$) (достоверное снижение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=41,1$, $df=4$, $p<0,001$).

Таким образом, у взрослых пациентов группы ГГС, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p < 0,005$), угнетением Т- и В-системы ($p < 0,005$), угнетением ММС ($p < 0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%) и увеличения Т-общих лимфоцитов (%), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения абсолютного и процентного содержания Т-супрессоров, снижением ИИ, снижением НК-клеток (%), процентного содержания (%) В-лимфоцитов, IgM (г/л), угнетением ЗФ (%) и НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на снижение Т-супрессоров (г/л), НК-клеток (в группе СА – повышение), В-лимфоцитов (%) (в группе СА повышение), IgM (в группе СА повышение) и НСТ-теста (в группе СА повышение).

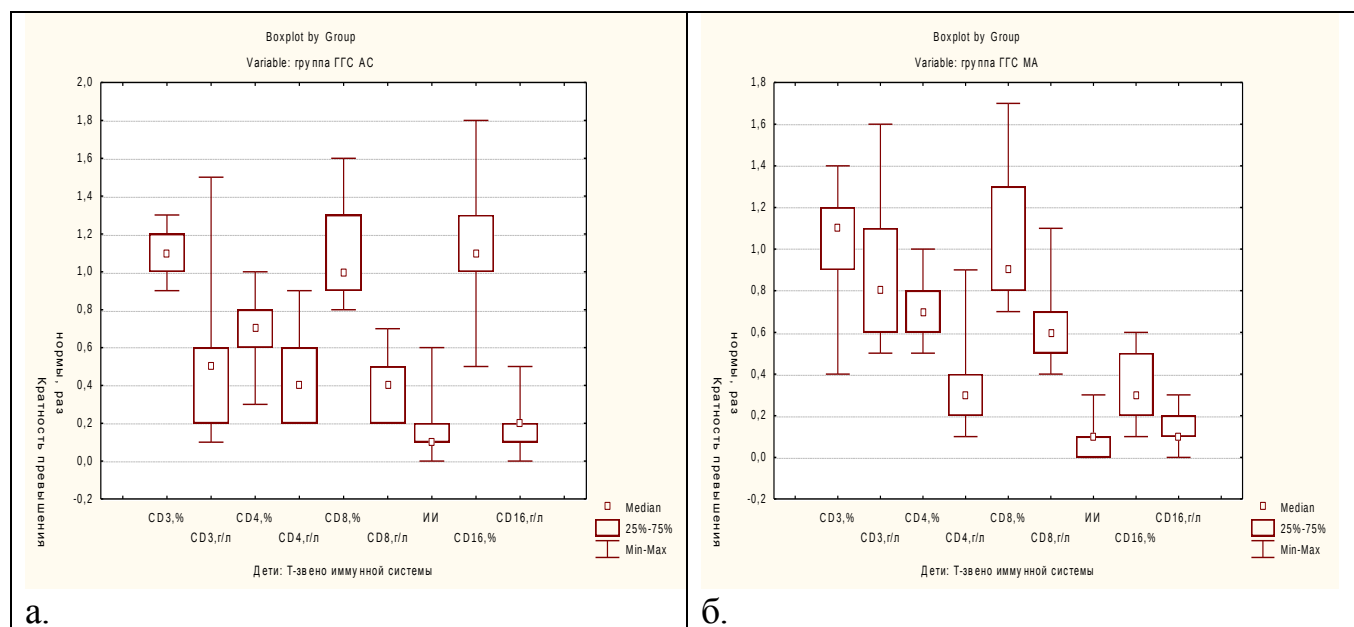


Рисунок 5.33. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

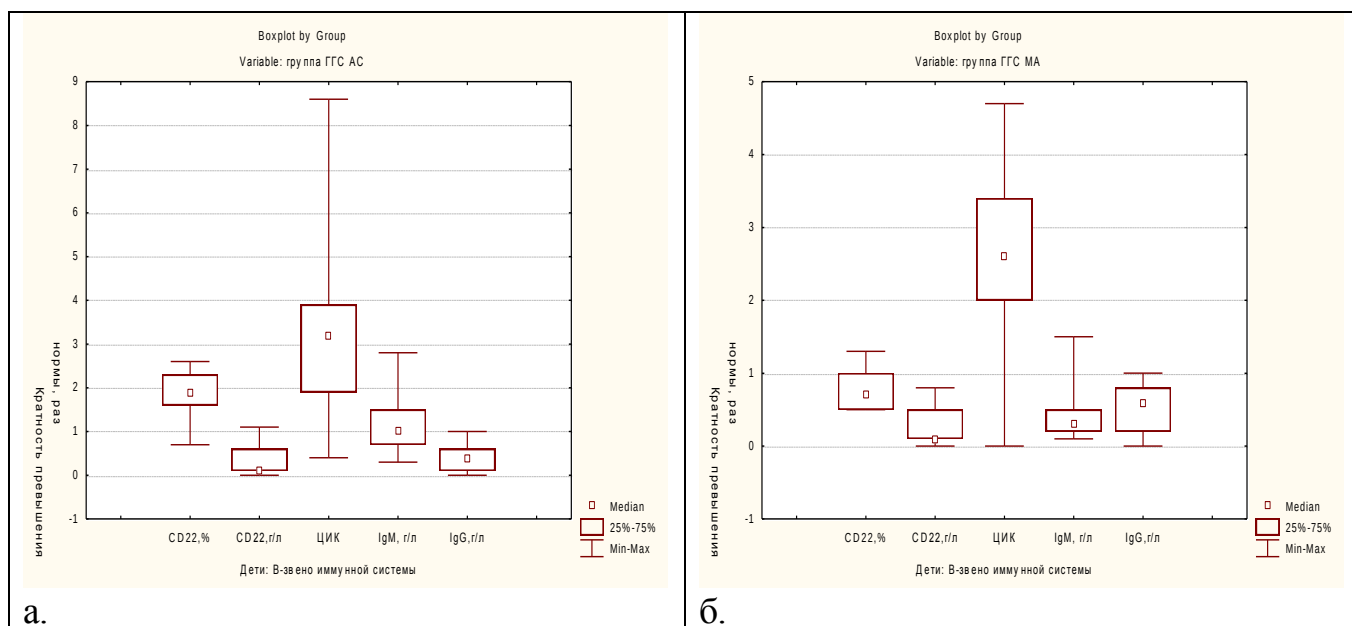


Рисунок 5.34. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

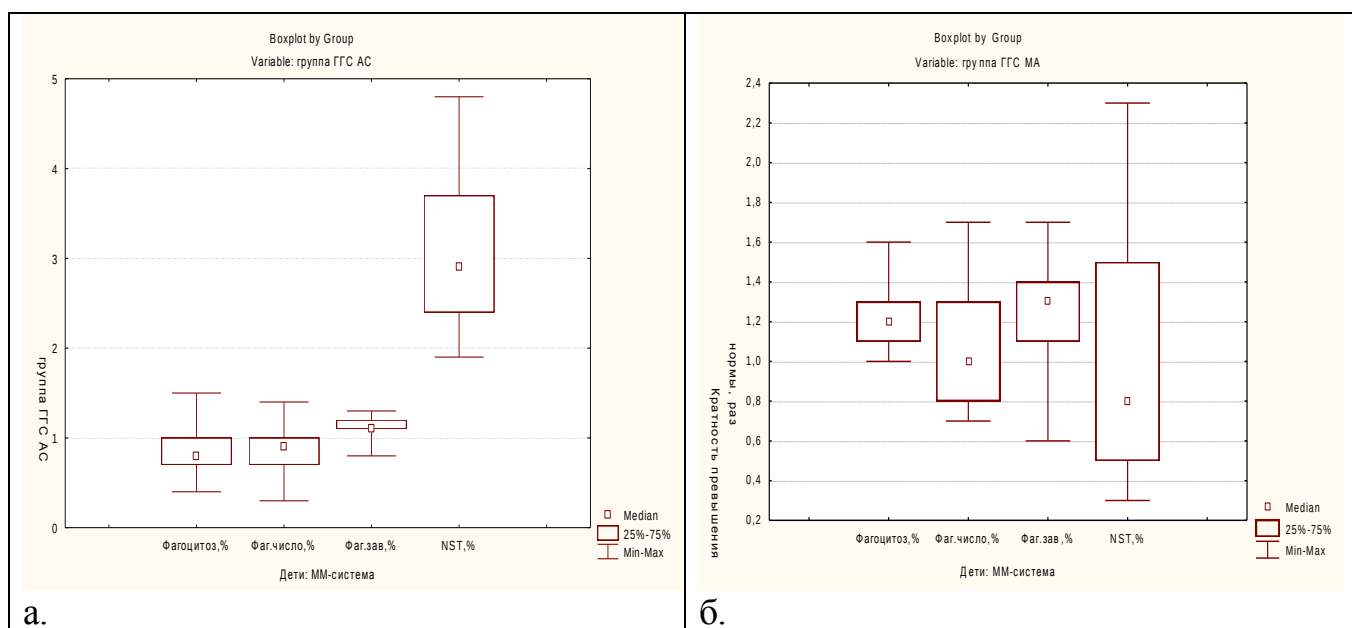


Рисунок 5.35. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей с ГГС (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

4. Реакция у детей с ГГС (см. рисунок 5.33-5.35) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием реакции от предоперационных данных: Т-хелперов (г/л) (см. рисунок 5.33, таблица В36), НК (г/л) (см. рисунок 5.33, таблица В46) (без разли-

цы с СА – активация).

По сравнению с предоперационными достоверными изменениями: повышением уровня Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.33, таблица В30): МА $\chi^2=9,07$, $df=2$, $p=0,012$ (без разницы с СА – активация), повышением до нормы Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.33, таблица В32): МА $\chi^2=89,6$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=71,6$, $df=2$, $p<0,001$), снижением уровня Т-хелперов (%) (см. рисунок 5.33, таблица В34): МА $\chi^2=16,9$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное снижение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=12,7$, $df=2$, $p=0,002$), снижением до нормы уровня Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.33, таблица В38): МА $\chi^2=8,22$, $df=2$, $p=0,016$ (без разницы с СА – нормализация), повышением до нормы Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.33, таблица В40): МА $\chi^2=34,2$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=41,8$, $df=2$, $p<0,001$), снижением ИИ (см. рисунок 5.33, таблица В42): МА $\chi^2=65,3$, $df=5$, $p<0,001$ (достоверное увеличение в СА по сравнению с МА: $\chi^2=29,8$, $df=5$, $p<0,001$), снижением уровня НК (%): МА ($\chi^2=67,0$, $df=3$, $p<0,001$) (см. рисунок 5.33, таблица В44) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=17,9$, $df=3$, $p<0,001$), снижением В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.34, таблица В48) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=227,6$, $df=4$, $p<0,001$) (достоверное уменьшение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=117,7$, $df=4$, $p<0,001$), снижением В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.34, таблица В50) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=11,8$, $df=1$, $p<0,001$) (без разницы с СА – угнетение), снижением уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.34, таблица В54) по сравнению с предоперационными данными: МА ($\chi^2=148,6$, $df=4$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе СА: $\chi^2=61,7$, $df=4$, $p<0,001$), повышением уровня IgG (г/л) (см. рисунок 5.34, таблица В56): МА ($\chi^2=21,8$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы с СА – повышение), повышением фагоцитоза (%) (см. рисунок 5.34, таблица В58): МА ($\chi^2=85,5$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=43,4$, $df=3$, $p<0,001$), повышением ФЧ (%) (см. рисунок 5.34, таблица В60): МА ($\chi^2=21,7$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверно выше, чем при СА: $\chi^2=10,2$, $df=2$, $p=0,006$), снижением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.34, таблица В64): МА ($\chi^2=169,4$, $df=5$, $p<0,001$), СА ($\chi^2=12,3$, $df=4$, $p=0,015$) (достоверное снижение в МА по сравнению с СА: $\chi^2=100,6$, $df=5$, $p<0,001$).

Таким образом, у детей группы ГГС, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались ухудшением показателей иммунной системы в виде угнетения В-системы ($p < 0,005$), Т-системы (с ухудшением показателей по сравнению с СА), активацией ММС ($p < 0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%), ФЧ (%) (возрастная особенность), увеличения Т-общих лимфоцитов (г/л, %), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения процентного содержания Т-хелперов (возрастная особенность), повышения до нормы абсолютного и процентного содержания Т-супрессоров (возрастная особенность), снижением ИИ (с ухудшением показателей по сравнению с СА), снижением НК-клеток (%), процентного содержания (%) В-лимфоцитов, IgM (г/л), угнетением ЗФ (%) и НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение Т-супрессоров (г/л), НК-клеток (в группе СА – повышение), В-лимфоцитов (%) (в группе СА повышение), IgM (в группе СА повышение) и НСТ-теста (в группе СА повышение). Возрастной особенностью является ухудшение показателей Т-, В- и ММС звеньев иммунной системы.

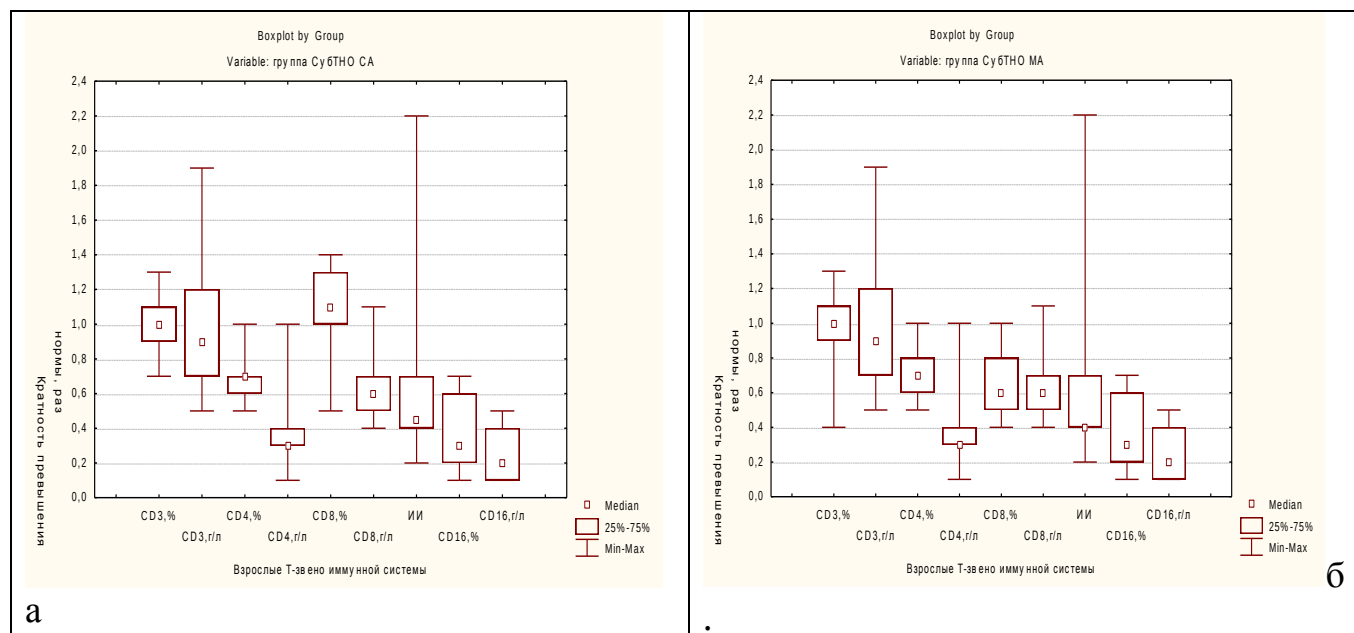


Рисунок 5.36. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

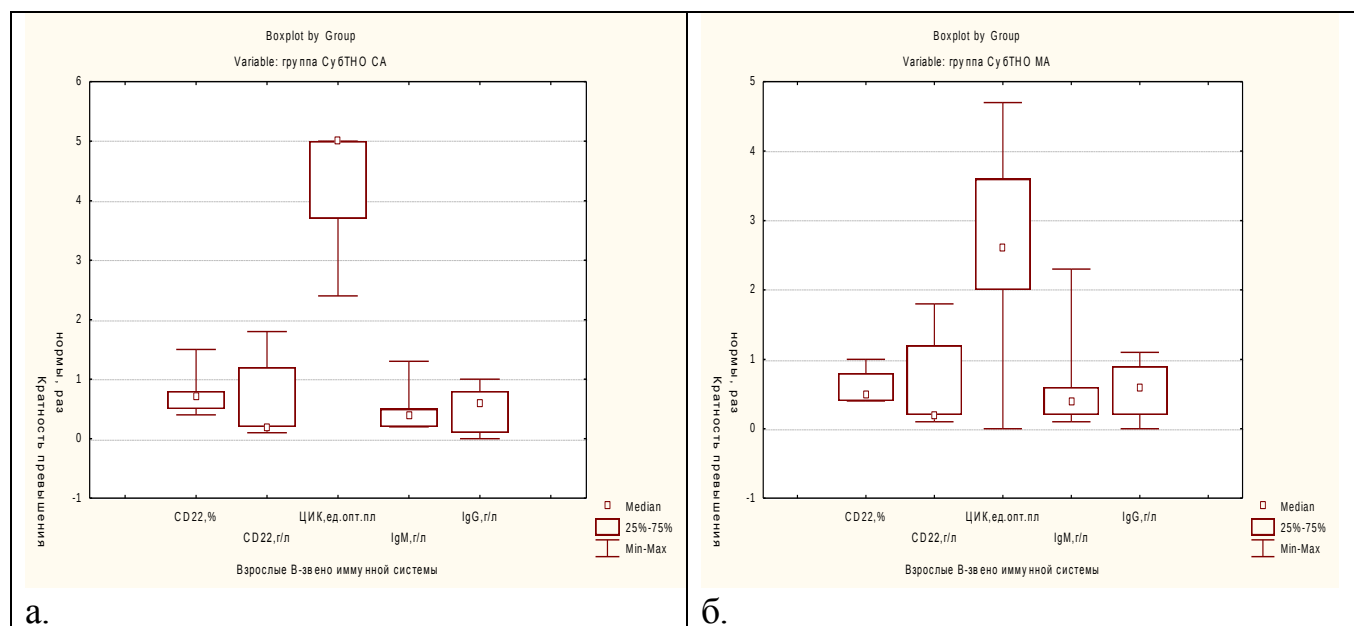


Рисунок 5.37. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

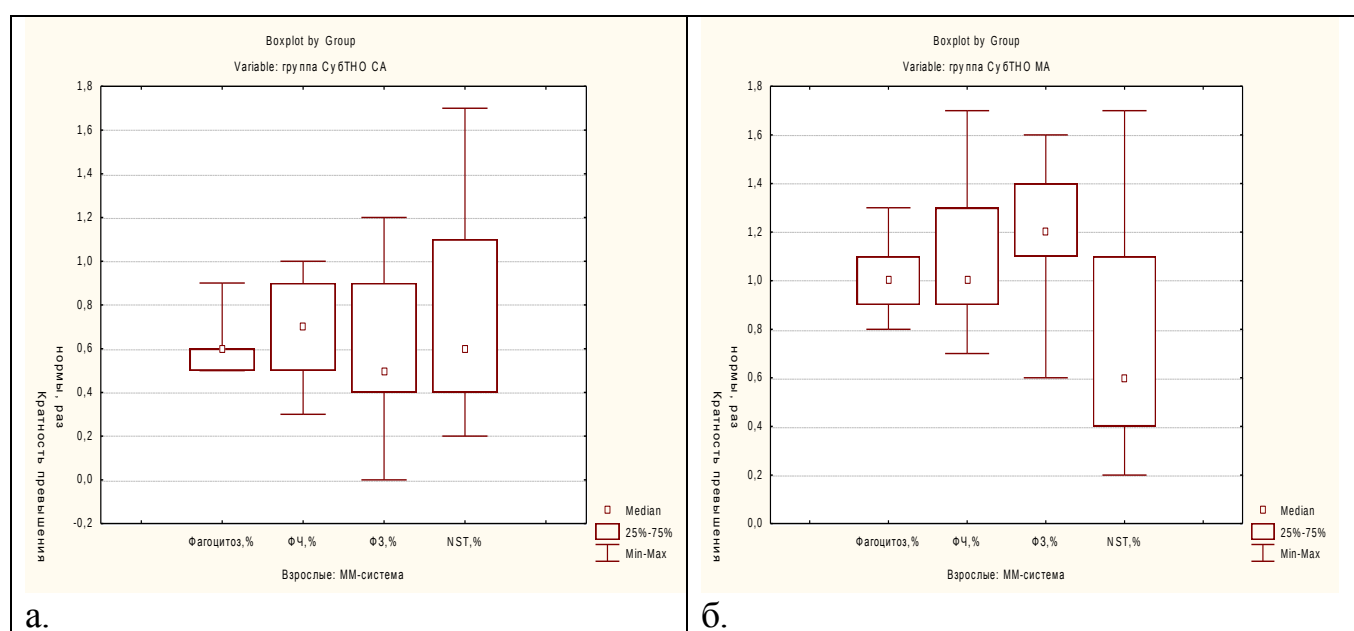


Рисунок 5.38. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СубТНО (а- перед операцией, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

5. Реакция у взрослых группы субтенториальных новообразований (СубТНО) (см. рисунок 5.36-5.38) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием измене-

ния от предоперационных данных: Т-хелперов (г/л) (см. рисунок 5.36, таблица В35) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), НК (г/л) (см. рисунок 5.36, таблица В45) (без разницы с СА – угнетение), ФЧ (%) (см. рисунок 5.38, таблица В59).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.36, таблица В29), МА: $\chi^2=12,8$, $df=2$, $p=0,002$ и СА: $\chi^2=5,87$, $df=1$, $p=0,0015$ (достоверное увеличение в СА по сравнению с МА: $\chi^2=6,5$, $df=2$, $p=0,039$), увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.36, таблица В31), МА: $\chi^2=49,6$, $df=2$, $p<0,001$ и СА: $\chi^2=52,8$, $df=2$, $p<0,001$ (без разницы между группами), снижением Т-хелперов (%) (см. рисунок 5.36, таблица В33) МА: $\chi^2=27,3$, $df=3$, $p<0,001$ и СА: $\chi^2=31,2$, $df=3$, $p<0,001$ (без разницы между группами), Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.36, таблица В37) увеличением до нормы при МА: $\chi^2=49,8$, $df=4$, $p<0,001$ и превышения нормы при СА: $\chi^2=21,5$, $df=4$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=59,6$, $df=3$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.36, таблица В39), МА: $\chi^2=12,1$, $df=3$, $p=0,007$ и СА: $\chi^2=14,4$, $df=3$, $p=0,002$ (без разницы между группами – уменьшение), увеличением ИИ (см. рисунок 5.36, таблица В41), МА: $\chi^2=20,4$, $df=6$, $p=0,002$, СА: $\chi^2=22,1$, $df=6$, $p=0,001$ (без разницы между группами – увеличение), снижением уровня НК (%) (см. рисунок 5.36, таблица В43), МА: $\chi^2=60,8$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=59,1$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), увеличением В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.37, таблица В47) в группе СА ($\chi^2=12,97$, $df=2$, $p=0,002$) (без разницы между группами – активация), со снижением абсолютного количества В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.37, таблица В49), МА: $\chi^2=76,5$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=78,9$, $df=3$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), снижением уровня ЦИК (см. рисунок 5.37, таблица В51) в группе МА ($\chi^2=30,1$, $df=3$, $p<0,001$) и повышением в группе СА ($\chi^2=16,5$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=29,9$, $df=3$, $p<0,001$), снижением уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.37, таблица В53), МА: $\chi^2=57,5$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=57,3$, $df=3$, $p<0,001$ (без разницы между группами – угнетение), увеличением IgG (г/л) (см. рисунок 5.37, таблица В55), МА: $\chi^2=13,05$, $df=3$, $p=0,005$, СА: $\chi^2=18,5$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное угнетение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=18,9$, $df=3$, $p<0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рисунок 5.38, таблица В57) в группе МА ($\chi^2=30,4$, $df=3$, $p<0,001$) и угнетением в группе СА ($\chi^2=76,5$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=94,9$, $df=2$,

$p < 0,001$), повышением ЗФ (%) (см. рисунок 5.38, таблица В61) в группе МА ($\chi^2=17,3$, $df=1$, $p < 0,001$) и угнетением в группе СА ($\chi^2=70,4$, $df=2$, $p < 0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=31,9$, $df=3$, $p < 0,001$), снижением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.38, таблица В63): МА: $\chi^2=129,1$, $df=5$, $p < 0,001$, СА: $\chi^2=131,2$, $df=5$, $p < 0,001$ (без разницы между группами – угнетение).

Таким образом, у взрослых пациентов группы СубТНО, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p < 0,005$), угнетением Т- и активацией В-системы ($p < 0,005$), стимуляцией ММС ($p < 0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%) и ЗФ (%) при МА и угнетением при СА, увеличением Т-общих лимфоцитов (%), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения процентного содержания Т-хелперов, нормализации абсолютного и процентного содержания Т-супрессоров при МА и повышении при СА, увеличением ИИ, снижением НК-клеток (%), повышением содержания (%) В-лимфоцитов, снижением уровня ЦИК при МА и повышении при СА, снижением IgM (г/л), повышением IgG, угнетением НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на снижение Т-супрессоров (нормализация), снижение уровня ЦИК (в группе СА повышение), повышение уровня фагоцитоза и ЗФ (в группе СА-угнетение).

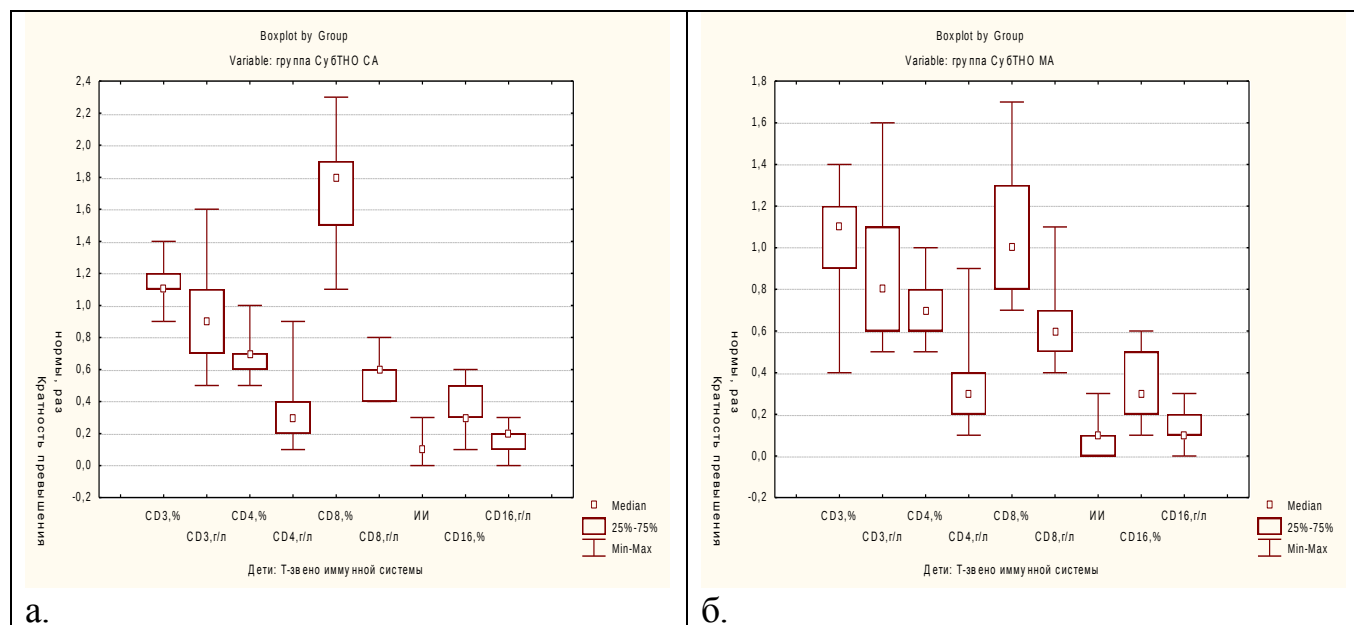


Рисунок 5.39. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей СубТНО

(а – после операции, стандартная анестезия,

б – после операции, модифицированная анестезия,

где 1 – средние значения нормальных показателей)

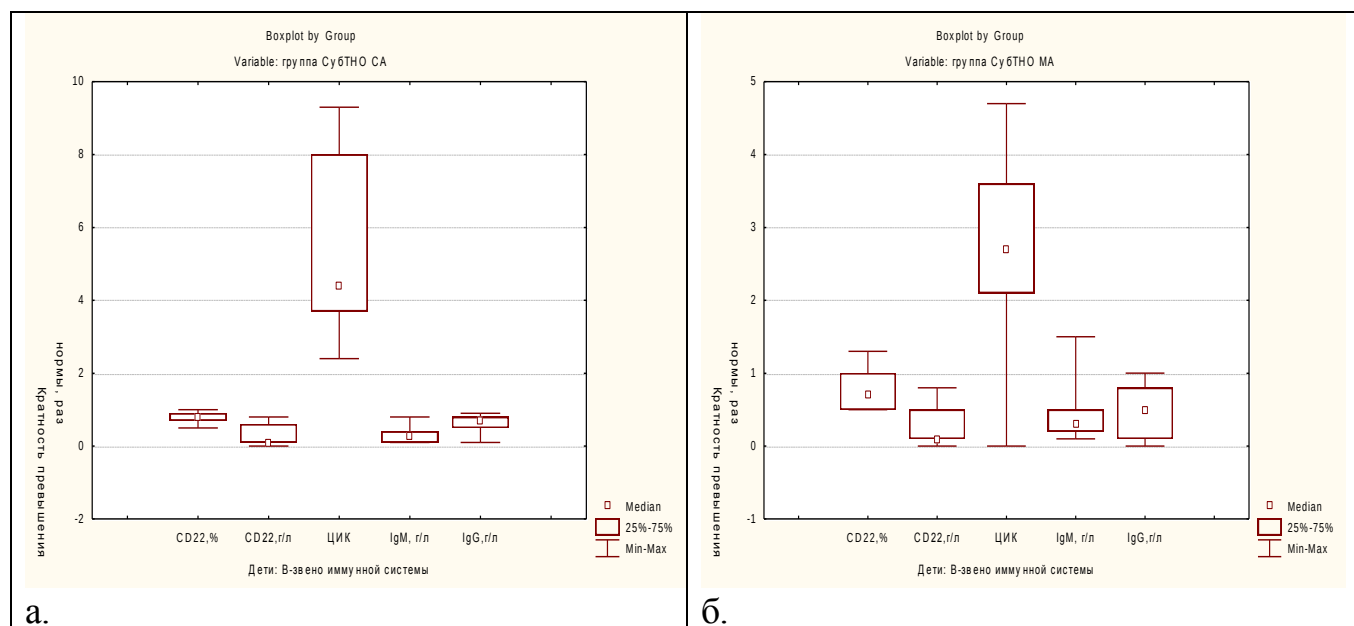


Рисунок 5.40. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей с СубТНО

(а – после операции, стандартная анестезия,

б – после операции, модифицированная анестезия,

где 1 – средние значения нормальных показателей)

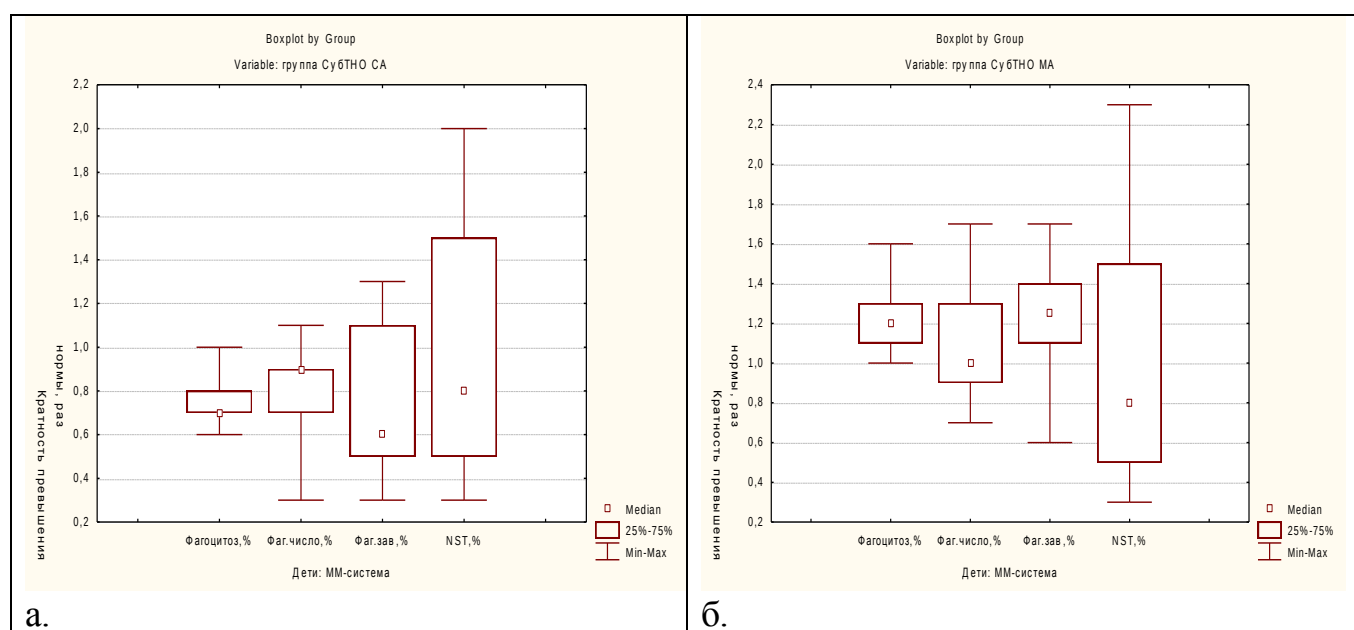


Рисунок 5.41. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы

у детей с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия,

б – после операции, модифицированная анестезия,

где 1 – средние значения нормальных показателей)

6. Реакция у детей группы субтенториальных новообразований (СубТНО) (ри-

сунок 5.39-5.41) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.39, таблица В30) (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-хелперов (г/л) (см. рисунок 5.39, таблица В36) (без разницы с СА – общий процесс – угнетение), НК (г/л) (см. рисунок 5.39, таблица В46) (без разницы с СА – угнетение), В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.40, таблица В48) (без разницы с СА – угнетение),

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.39, таблица В32), МА: $\chi^2=48,3$, $df=2$, $p<0,001$ и СА: $\chi^2=18,7$, $df=2$, $p<0,001$ (без разницы между группами), снижением Т-хелперов (%) (см. рисунок 5.39, таблица В34) МА: $\chi^2=15,9$, $df=3$, $p=0,001$ и СА: $\chi^2=7,82$, $df=3$, $p=0,050$ (без разницы между группами – угнетение), Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.39, таблица В38) увеличением до 1,2-1,4 норм при МА: $\chi^2=28,7$, $df=4$, $p<0,001$ и превышения до 2,4 норм при СА (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=33,3$, $df=4$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.39, таблица В40), МА: $\chi^2=8,43$, $df=3$, $p=0,038$ (без разницы между группами – уменьшение), уменьшением ИИ (см. рисунок 5.39, таблица В42), МА: $\chi^2=15,8$, $df=6$, $p=0,015$ (без разницы между группами – угнетение), снижением уровня НК (%) (см. рисунок 5.39, таблица В44), МА: $\chi^2=26,9$, $df=3$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=14,5$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), снижением абсолютного количества В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.40, таблица В50), МА: $\chi^2=38,1$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=16,0$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы между группами – угнетение), снижением уровня ЦИК (см. рисунок 5.40, таблица В52) в группе МА ($\chi^2=25,6$, $df=2$, $p<0,001$) (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=25,7$, $df=2$, $p<0,001$), снижением уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.40, таблица В54), МА: $\chi^2=57,8$, $df=4$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=43,6$, $df=4$, $p<0,001$ (без разницы между группами – угнетение), увеличением IgG (г/л) (см. рисунок 5.40, таблица В56), при СА: $\chi^2=8,83$, $df=3$, $p=0,032$ (без разницы между группами – угнетение), угнетением фагоцитоза (%) (см. рисунок 5.41, таблица В50) в группе СА ($\chi^2=20,4$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=34,3$, $df=3$, $p<0,001$), снижением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.41, таблица В64): МА: $\chi^2=63,1$, $df=5$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=38,9$, $df=5$, $p<0,001$ (без разницы между группами – угнетение).

Таким образом, у детей группы СупрТНО, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались сохранением исходного иммунодефицита (сниженные от нормы значения ИИ, $p < 0,005$), угнетением Т- и В-системы (возрастное отличие) ($p < 0,005$), стимуляцией ММС ($p < 0,005$): стимуляцией фагоцитоза (%) (угнетение при СА), увеличением Т-общих лимфоцитов (% г/л), с нарастанием дисбаланса популяций в виде уменьшения Т-хелперов (%), повышении содержания Т-супрессоров (%), уменьшении ИИ (возрастное отличие), снижением НК-клеток (%), снижением уровня ЦИК при МА и повышении при СА, снижением IgM (г/л), повышением IgG, угнетением НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на снижение уровня ЦИК (в группе СА повышение), повышение уровня фагоцитоза (в группе СА-угнетение). Возрастным отличием является уменьшение ИИ (у взрослых повышение), В-дефицит (у взрослых активация).

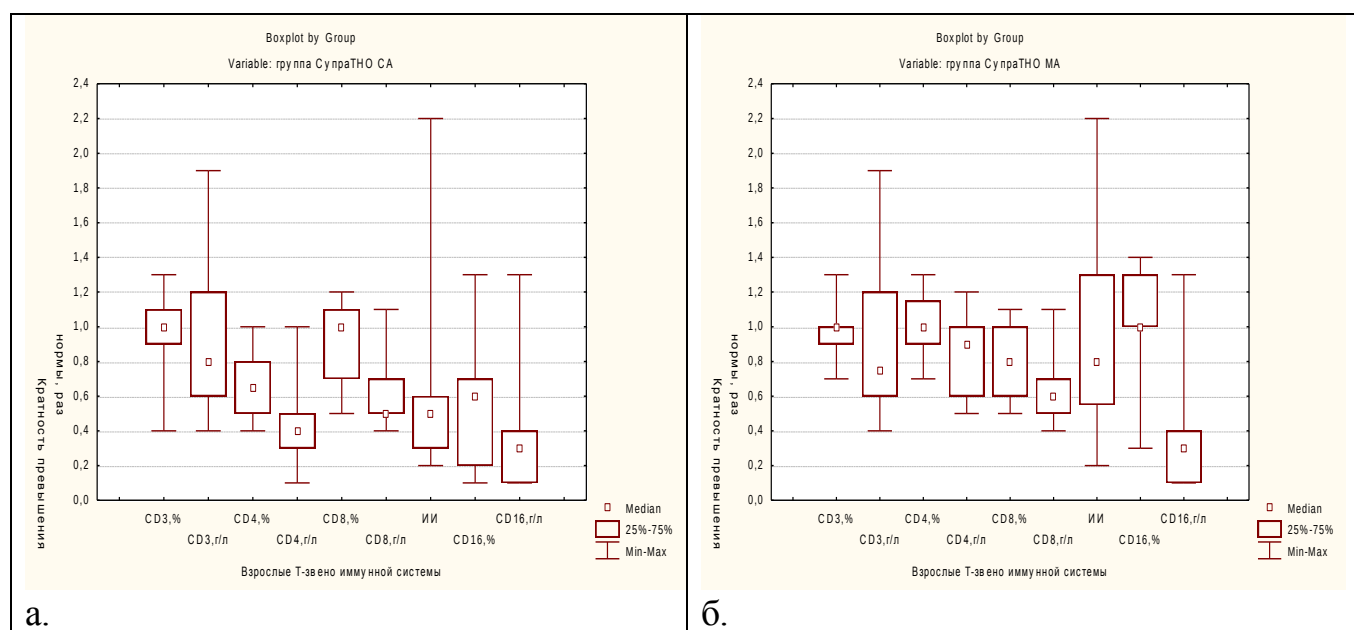


Рисунок 5.42. Изменение показателей Т-звена иммунной системы

у взрослых пациентов с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия,

б – после операции, модифицированная анестезия,

где 1 – средние значения нормальных показателей)

7. Реакция у взрослых с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (рисунок 5.42-5.44) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.42, таблица В29) (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-общих лимфоци-

тов (г/л) (см. рисунок 5.42, таблица В31), Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.42, таблица В39), NK (г/л) (см. рисунок 5.42, таблица В45) (без разницы с СА – угнетение), В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.43, таблица В47) (без разницы с СА – норма/угнетение), В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.43, таблица В49) (без разницы с СА – угнетение).

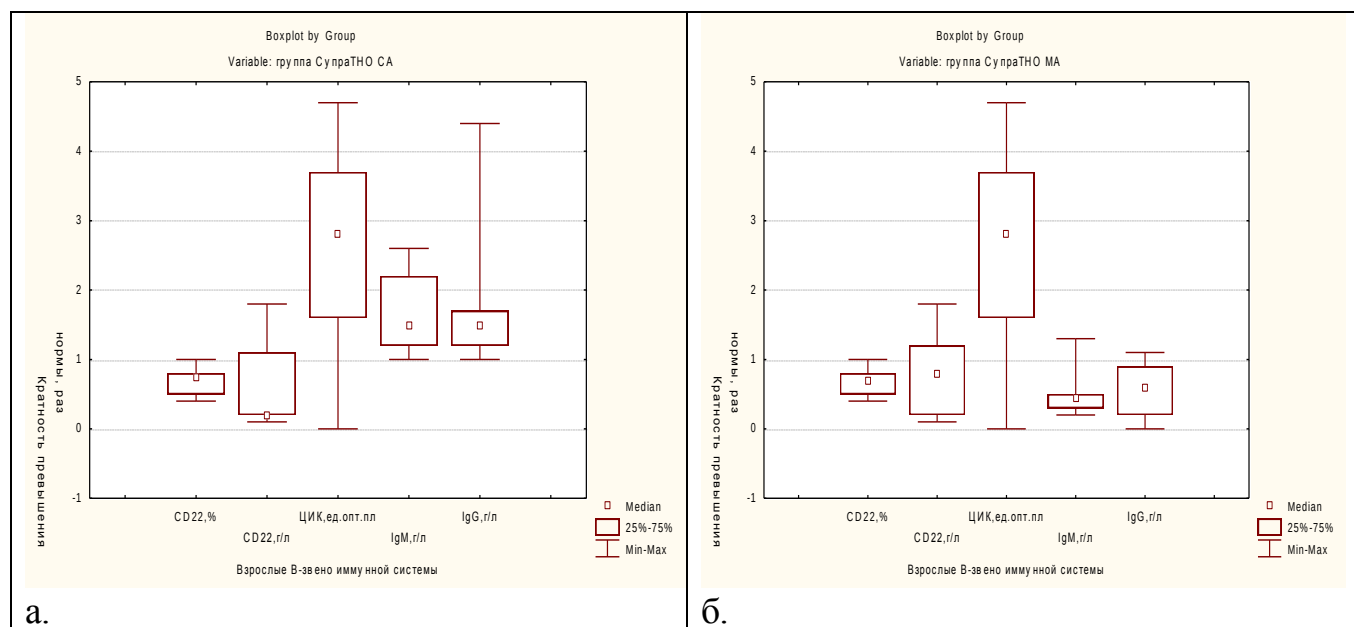


Рисунок 5.43. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-хелперов (%) (см. рисунок 5.42, таблица В33): МА: $\chi^2=50,5$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=50,4$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением Т-хелперов (г/л) (см. рисунок 5.42, таблица В35): МА: $\chi^2=66,6$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=48,6$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.42, таблица В37), МА: $\chi^2=19,7$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=7,9$, $df=2$, $p=0,019$ (без разницы между группами – уменьшение), увеличению (нормализации) ИИ: МА: $\chi^2=42,4$, $df=5$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=25,5$, $df=4$, $p<0,001$), увеличением уровня NK (%) (см. рисунок 5.42, таблица В44): МА: $\chi^2=48,5$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по

сравнению с СА: $\chi^2=33,8$, $df=2$, $p<0,001$), снижением уровня ЦИК (см. рисунок 5.43, таблица B51): МА: $\chi^2=13,2$, $df=3$, $p=0,004$, СА: $\chi^2=10,6$, $df=3$, $p=0,014$ (без разницы между группами – снижение), увеличением уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.43, таблица B53), в группе СА: $\chi^2=29,4$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=16,9$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением IgG (г/л) (см. рисунок 5.43, таблица B55): при СА: $\chi^2=58,5$, $df=4$, $p<0,001$ (увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=40,1$, $df=4$, $p<0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рисунок 5.43, таблица B57) в группе МА ($\chi^2=11,2$, $df=2$, $p=0,004$) и угнетением в группе СА ($\chi^2=12,8$, $df=2$, $p=0,002$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=32,7$, $df=2$, $p<0,001$), повышением ФЧ (%) (см. рисунок 5.43, таблица B59) в группе МА ($\chi^2=19,5$, $df=3$, $p<0,001$) и угнетением в группе СА ($\chi^2=35,1$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=25,9$, $df=3$, $p<0,001$), повышением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.43, таблица B64): МА: $\chi^2=37,3$, $df=5$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=30,2$, $df=5$, $p<0,001$ (без разницы между группами).

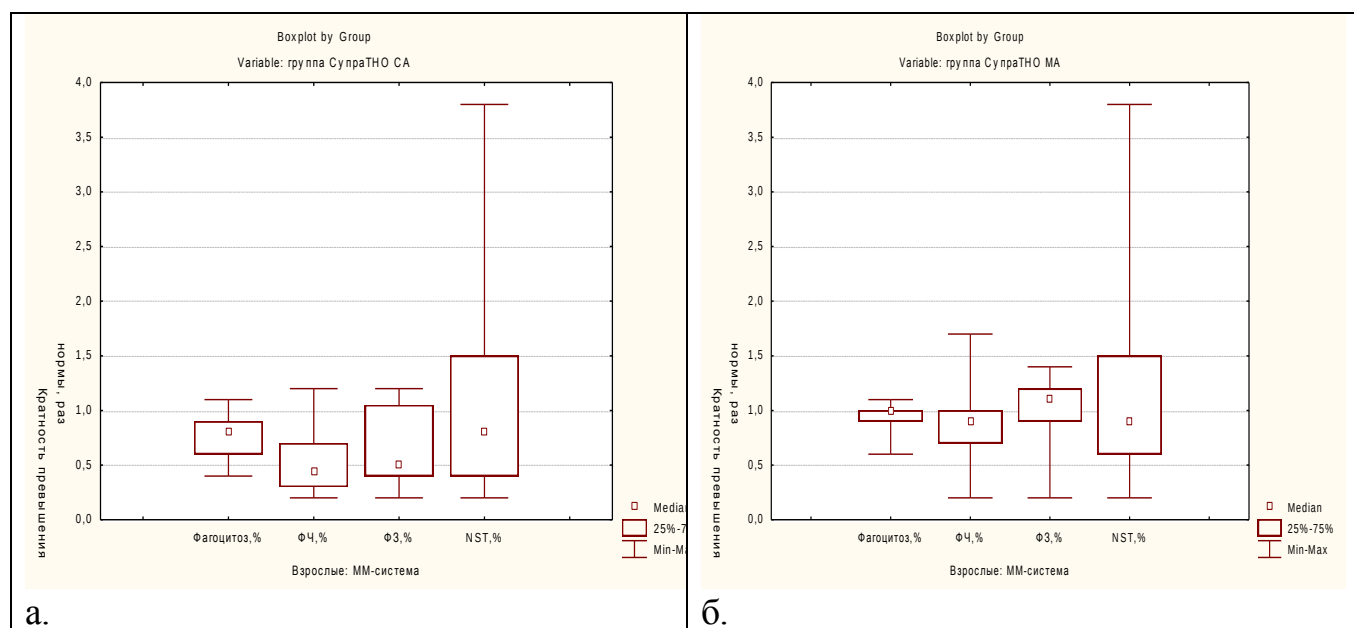


Рисунок 5.44. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Таким образом, у взрослых пациентов группы СупраТНО, влияние операции и

анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p < 0,005$): стимуляцией Т- и В-системы ($p < 0,005$), стимуляцией ММС ($p < 0,005$): увеличением Т-хелперов (г/л, %), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением NK-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgM (г/л), повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА), повышением НСТ-теста. Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение уровня Т-хелперов (%), увеличение ИИ, увеличение NK (%), повышение уровня фагоцитоза и ФЧ (%) (в группе СА-угнетение).

8. Реакция у детей с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (рисунок 5.45-5.47) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.45, таблица В30) (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.45, таблица В32), Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.45, таблица В40)

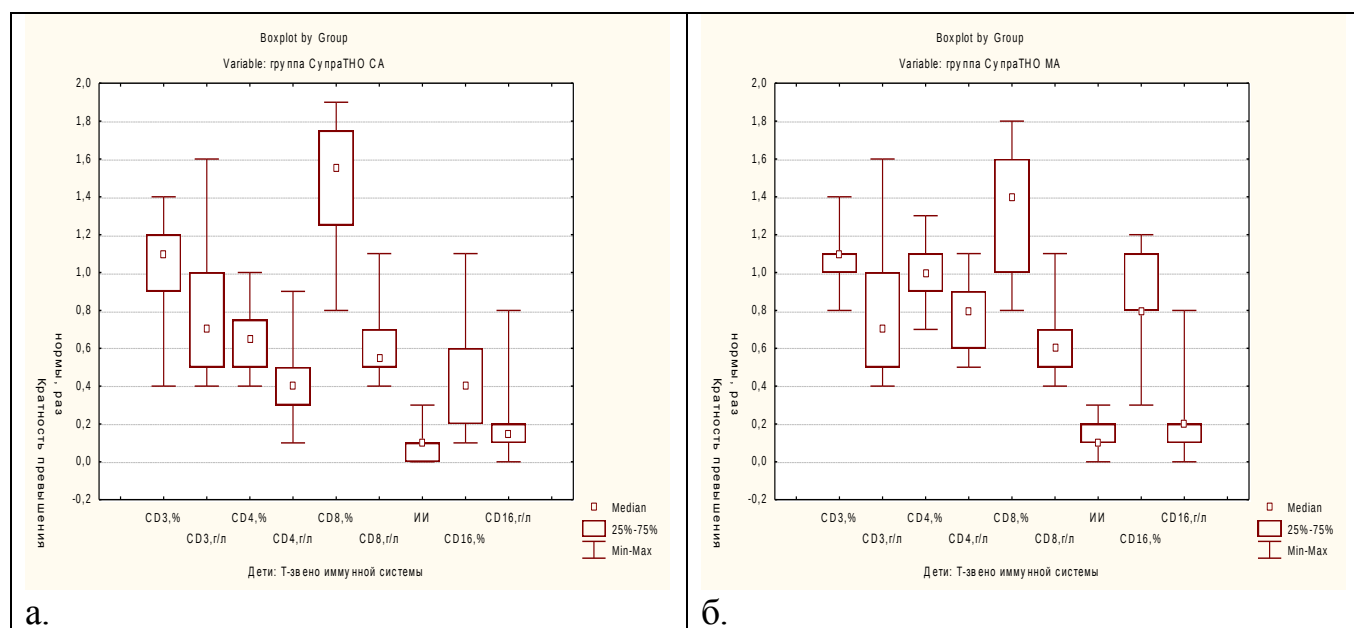


Рисунок 5.45. Изменение показателей Т-звена иммунной системы

у детей с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия,

б – после операции, модифицированная анестезия,

где 1 – средние значения нормальных показателей)

(без разницы с СА – общий процесс – активация – нормализация), NK (г/л) (см. рисунок 5.45, таблица В46) (без разницы с СА – угнетение), В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.46, таблица В48) (без разницы с СА – норма/активация), В-лимфоцитов (г/л)

(см. рисунок 5.46, таблица В50) (без разницы с СА – угнетение), уровня ЦИК (см. рисунок 5.46, таблица В52) (без разницы с СА – уменьшение), значений НСТ-теста (см. рисунок 5.47, таблица В64) (без разницы с СА – уменьшение).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением до нормы Т-хелперов (%) (см. рисунок 5.45, таблица В34): МА: $\chi^2=31,0$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=24,5$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (г/л) (см. рисунок 5.45, таблица В36): МА: $\chi^2=36,9$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=30,3$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.45, таблица В38), МА: $\chi^2=17,1$, $df=2$, $p<0,001$ (без разницы между группами – уменьшение), увеличению (нормализации) ИИ (см. рисунок 5.45, таблица В42): МА: $\chi^2=17,3$, $df=5$, $p=0,004$ (без разницы между группами – увеличение), увеличением до нормы уровня НК (%) (см. рисунок 5.42, таблица В44): МА: $\chi^2=21,3$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=18,0$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением уровня

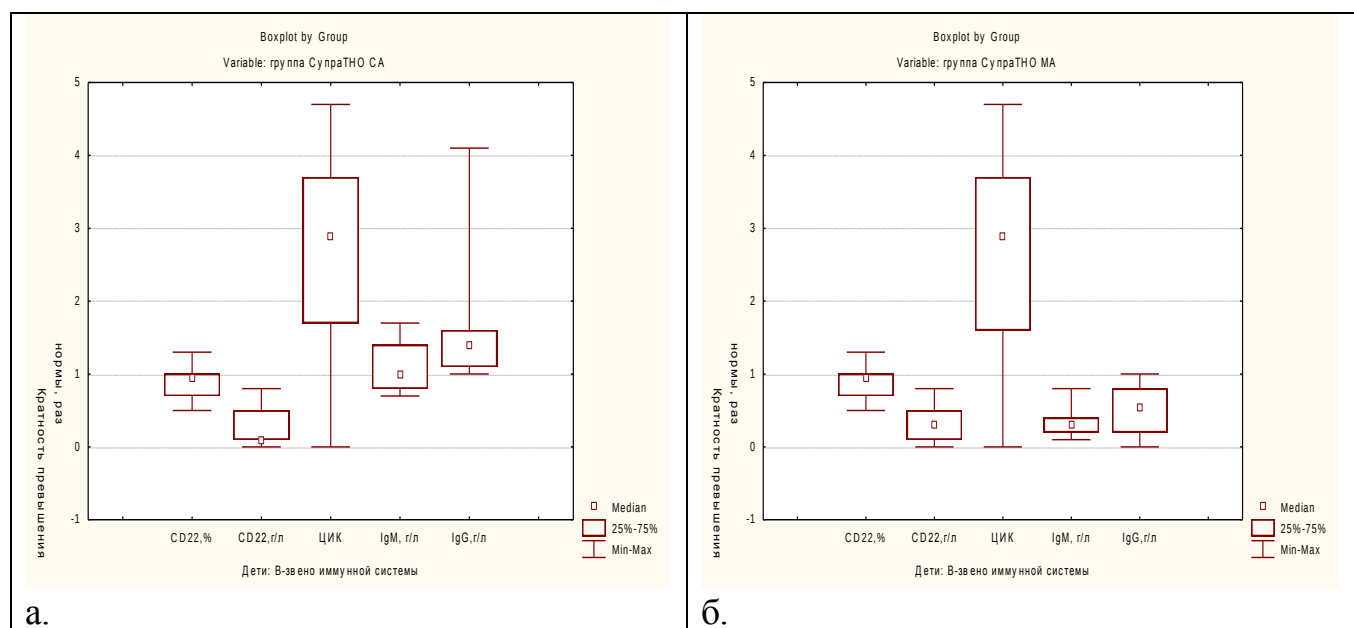


Рисунок 5.46. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей с СубТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

IgM (г/л) (см. рисунок 5.46, таблица В54), в группе СА: $\chi^2=48,6$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=50,4$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением IgG (г/л) (см. рисунок 5.46, таблица В56): при СА: $\chi^2=13,3$, $df=4$, $p<0,001$ (увеличение

при СА по сравнению с МА: $\chi^2=12,4$, $df=4$, $p=0,015$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рисунок 5.47, таблица В58) в группе МА ($\chi^2=9,81$, $df=3$, $p=0,020$) (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=13,1$, $df=3$, $p=0,004$), повышением ФЧ (%) (см. рисунок 5.47, таблица В60) в группе МА ($\chi^2=12,4$, $df=2$, $p=0,002$) и в группе СА ($\chi^2=18,3$, $df=2$, $p<0,001$) (без разницы между группами – увеличение).

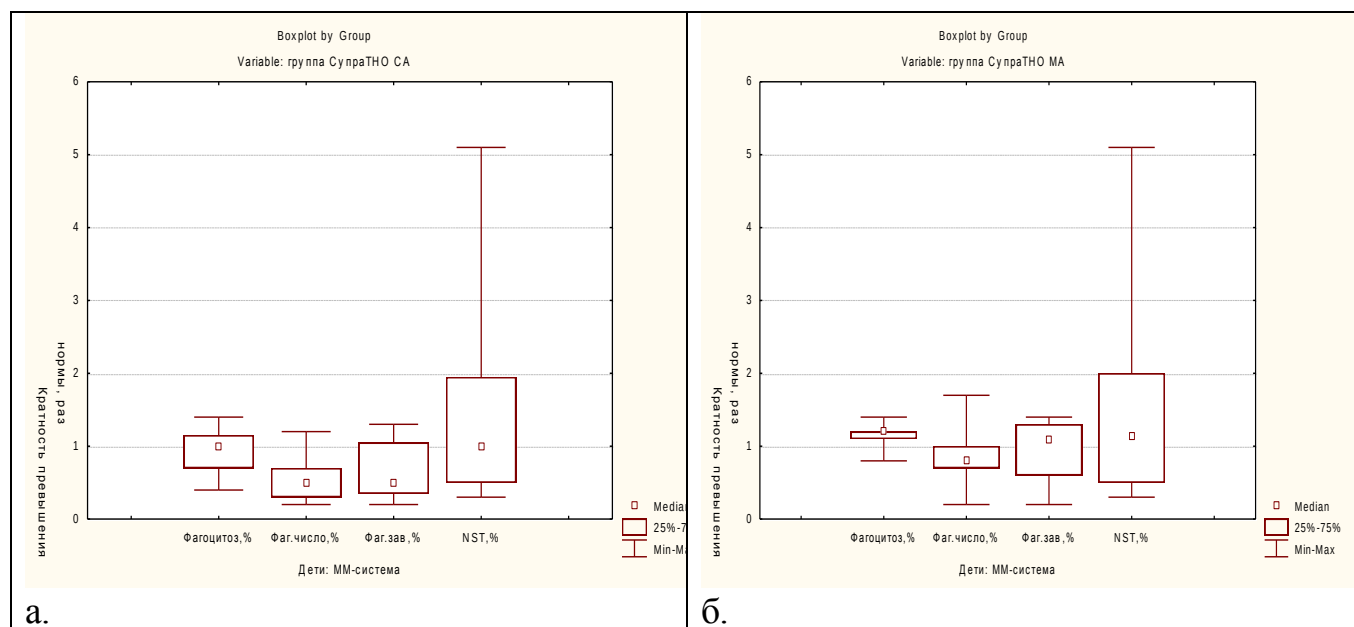


Рисунок 5.47. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей с СупраТНО (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Таким образом, у детей группы СупраТНО, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p<0,005$): стимуляцией Т- системы ($p<0,005$), стимуляцией ММС ($p<0,005$): увеличением Т-хелперов (г/л, %), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением НК-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgM (г/л), повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА). Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение уровня Т-хелперов (%), г/л), увеличение НК (%), повышение уровня фагоцитоза и ФЧ (%) (в группе СА-угнетение). Для данной группы возрастной особенностью является сохраняющийся дефицит В-звена иммунной системы.

9. Реакция у взрослых с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) (рисунок

5.48-5.50) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.48, таблица В29) (без разницы с СА – общий процесс – активация), Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.48, таблица В39) (без разницы с СА – общий процесс – активация – нормализация), NK (г/л) (см. рисунок 5.48, таблица В45) (без разницы с СА – угнетение), IgG (г/л) (см. рисунок 5.49, таблица В55).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.48, таблица В31) в группе МА, со снижением в группе СА: $\chi^2=84,8$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=47,1$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (%) (см. рисунок 5.48, таблица В33): МА: $\chi^2=68,4$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=30,9$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (г/л) (см. рисунок 5.48, таблица В35): МА: $\chi^2=70,4$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=59,1$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.48, таблица В37), МА: $\chi^2=24,5$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=34,1$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное уменьшение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=6,28$, $df=2$, $p=0,043$), увеличением (нормализации) ИИ (см. рисунок 5.48, таблица В41): МА: $\chi^2=44,9$, $df=4$, $p=0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=26,1$, $df=5$, $p<0,001$), увеличением до нормы уровня NK (%) (см. рисунок 5.48, таблица В43): МА: $\chi^2=55,3$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=10,1$, $df=2$, $p=0,006$), снижение В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.49, таблица В47) в группе СА: $\chi^2=71,2$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное уменьшение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=36,8$, $df=3$, $p<0,001$), снижение В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.49, таблица В49) в группе СА: $\chi^2=5,38$, $df=2$, $p=0,012$ (достоверное уменьшение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=15,9$, $df=2$, $p<0,001$), увеличение ЦИК (см. рисунок 5.49, таблица В51), МА: $\chi^2=11,7$, $df=3$, $p=0,008$, СА: $\chi^2=35,4$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=23,9$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.49, таблица В53), в группе СА: $\chi^2=59,3$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2=36,9$, $df=3$, $p<0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рисунок 5.50, таблица В57) в группе МА ($\chi^2=13,3$, $df=2$, $p=0,001$), угнетением в группе СА:

$\chi^2=30,6$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверно выше в группе МА: $\chi^2=50,8$, $df=2$, $p<0,001$), снижением ФЧ (%) (см. рисунок 5.50, таблица В59) в группе МА ($\chi^2=23,0$, $df=3$, $p<0,001$) и повышением в группе СА ($\chi^2=19,8$, $df=3$, $p<0,001$) (достоверно выше в группе СА: $\chi^2=70,9$, $df=3$, $p=0,048$), увеличением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.50, таблица В63) (без разницы с СА – увеличение).

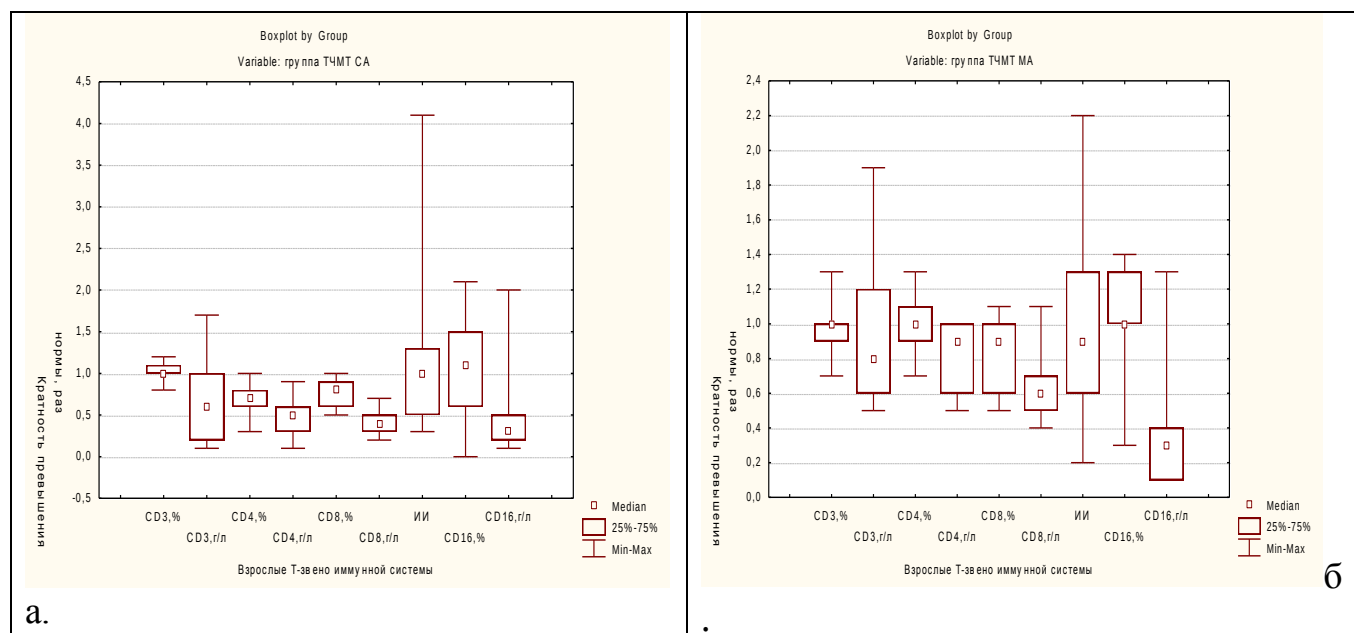


Рисунок 5.48. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Таким образом, у взрослых пациентов группы ТЧМТ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p<0,005$): стимуляцией Т- системы ($p<0,005$), стимуляцией ММС ($p<0,005$): увеличением Т-общих лимфоцитов (%), Т-хелперов (г/л, %), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением НК-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА).

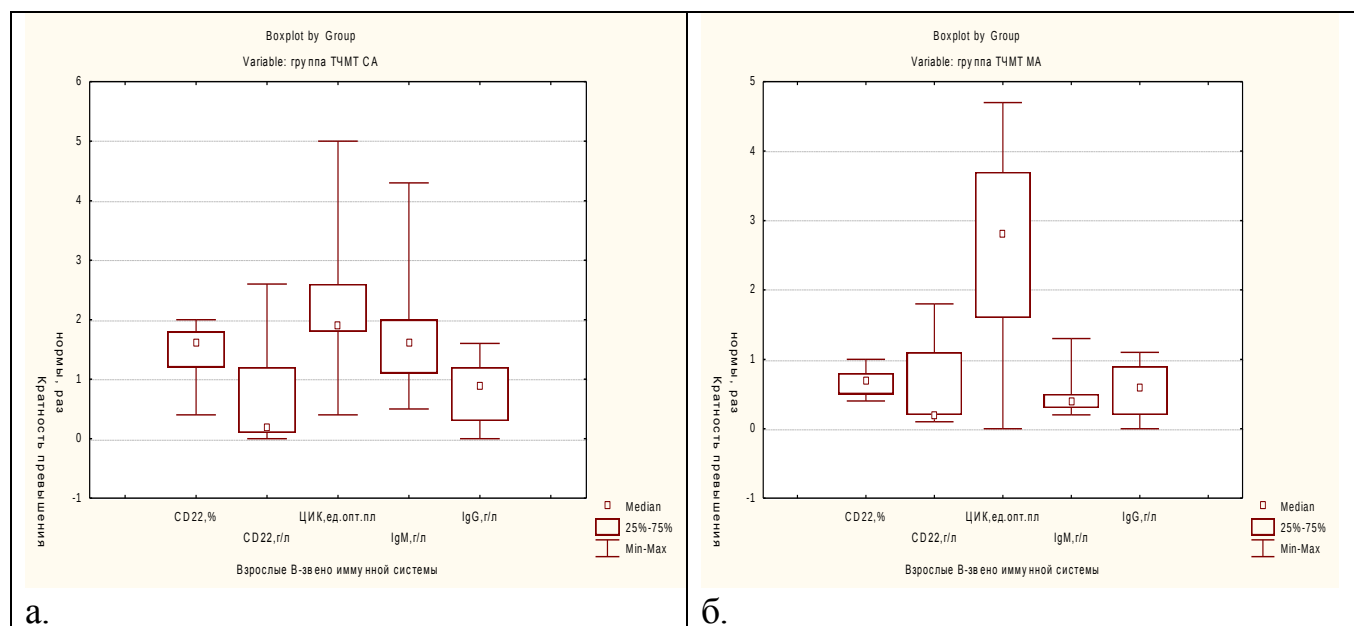


Рисунок 5.49. Изменение показателей В-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

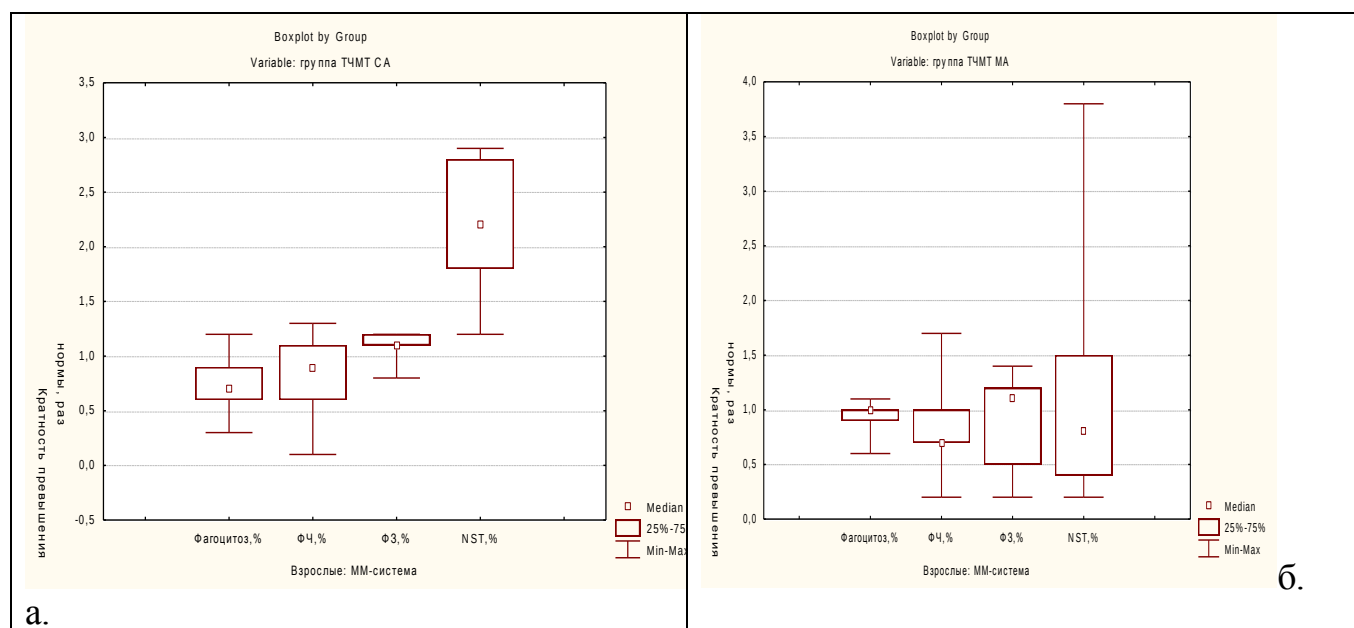


Рисунок 5.50. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у взрослых пациентов с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повы-

шение уровня Т-общих лимфоцитов (снижение при СА), Т-хелперов (%), ИИ, увеличение NK (%), снижением В-лимфоцитов при СА (%), повышение уровня фагоцитоза и ФЧ (%) (в группе СА – угнетение).

10. Реакция у детей с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) (рисунок 5.51-5.53) на вид обезболивания характеризовалась отсутствием изменения от предоперационных данных: Т-общих лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.51, таблица В30) (без разницы с СА – общий процесс – активация), NK (г/л) (см. рисунок 5.51, таблица В46) (без разницы с СА – угнетение), IgG (г/л) (см. рисунок 5.52, таблица В56).

Достоверным, по сравнению с предоперационными данными: увеличением Т-общих лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.51, таблица В32) в группе МА, со снижением в группе СА: $\chi^2=59,3$, $df=3$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=29,2$, $df=2$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (%) (см. рисунок 5.51, таблица В34): МА: $\chi^2=39,9$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=21,9$, $df=3$, $p<0,001$), увеличением до нормы Т-хелперов (г/л)

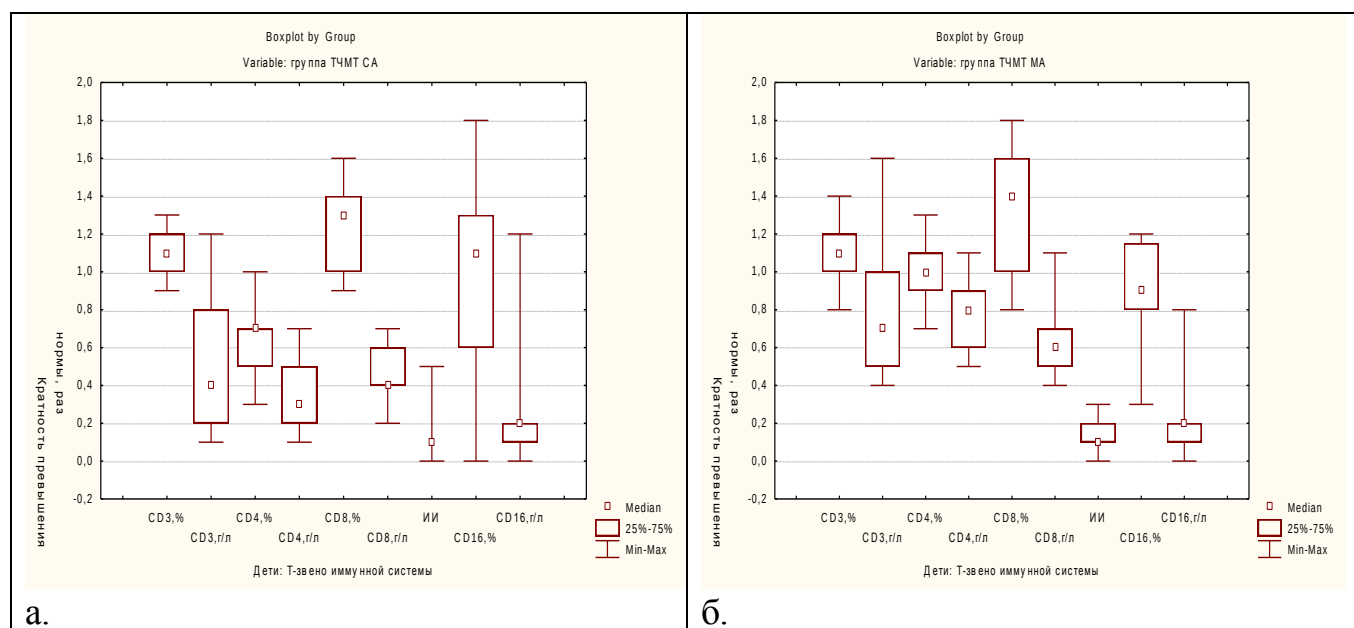


Рисунок 5.51. Изменение показателей Т-звена иммунной системы у детей с ТЧМТ

(а – после операции, стандартная анестезия,

б – после операции, модифицированная анестезия,

где 1 – средние значения нормальных показателей)

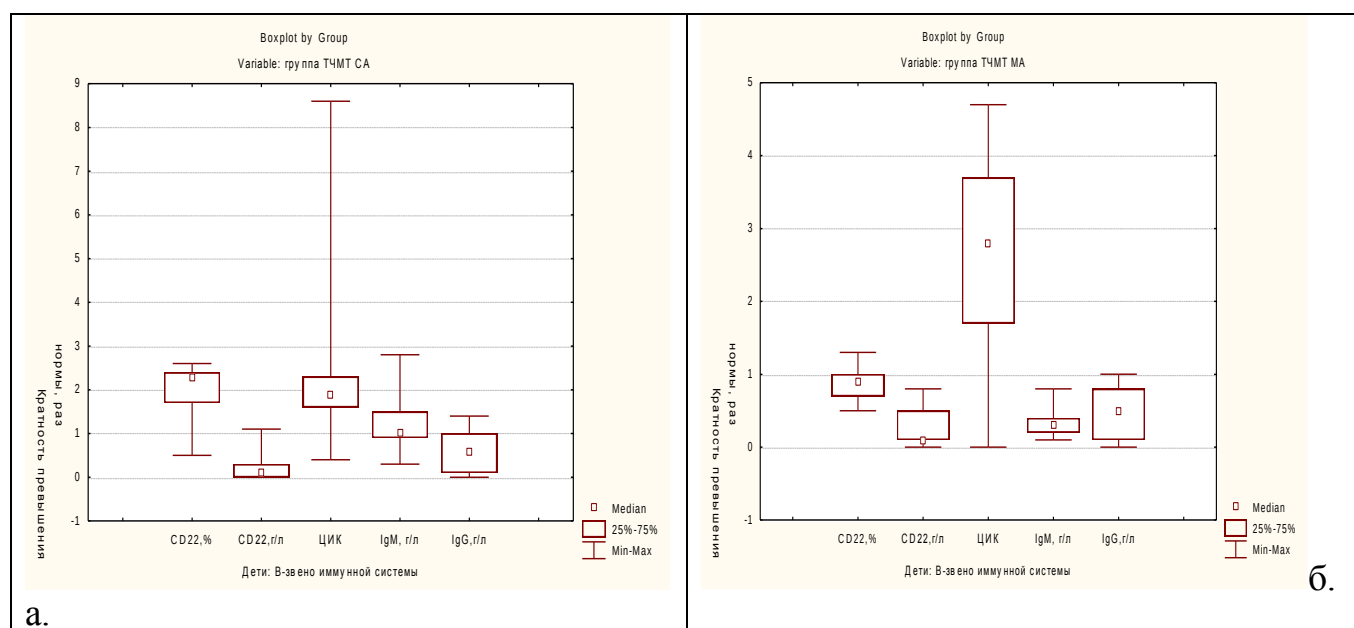


Рисунок 5.52. Изменение показателей В-звена иммунной системы у детей с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

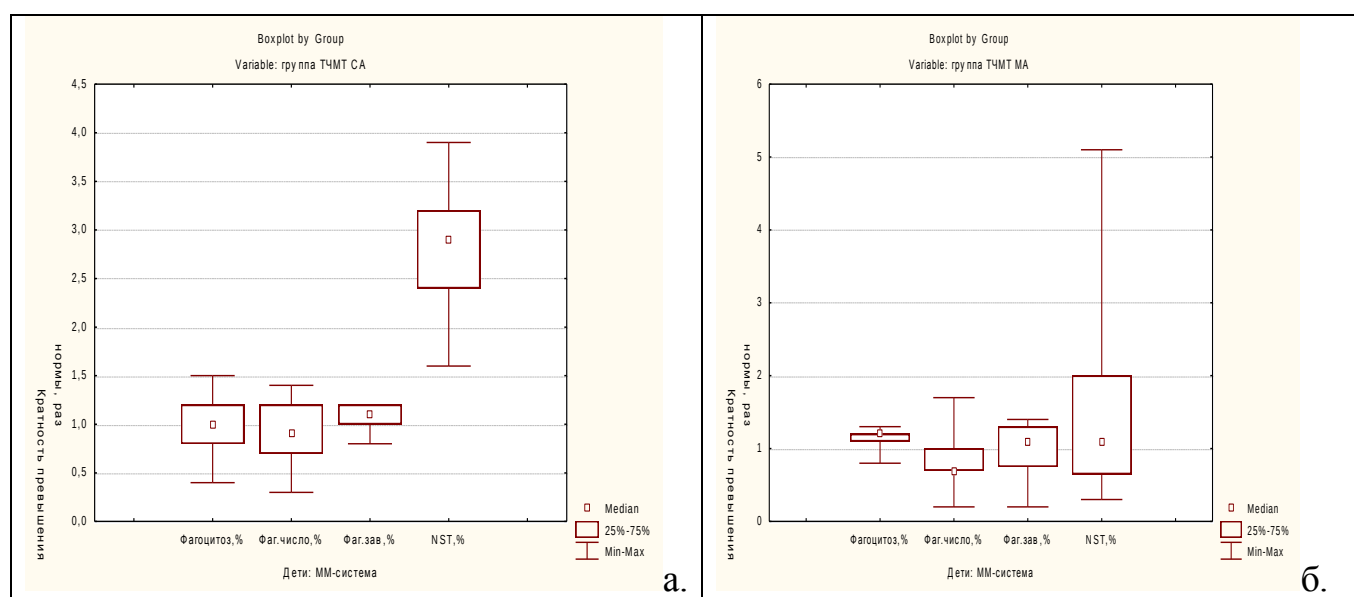


Рисунок 5.53. Изменение показателей ММС-звена иммунной системы у детей с ТЧМТ (а – после операции, стандартная анестезия, б – после операции, модифицированная анестезия, где 1 – средние значения нормальных показателей)

(см. рисунок 5.51, таблица В36): МА: $\chi^2=52,4$, $df=2$, $p<0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2=48,5$, $df=2$, $p<0,001$), уменьшением Т-супрессоров (%) (см. рисунок 5.51, таблица В38), МА: $\chi^2=17,2$, $df=2$, $p<0,001$, СА: $\chi^2=24,4$, $df=2$,

$p < 0,001$ (без отличий между группами), уменьшением Т-супрессоров (г/л) (см. рисунок 5.51, таблица В40), в группе СА: $\chi^2 = 18,6$, $df = 2$, $p < 0,001$ (достоверное уменьшение при СА по сравнению с МА: $\chi^2 = 13,7$, $df = 2$, $p = 0,001$), увеличению (нормализации) ИИ (см. рисунок 5.51, таблица В42): МА: $\chi^2 = 22,0$, $df = 4$, $p < 0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2 = 12,0$, $df = 5$, $p = 0,034$), увеличением до нормы уровня НК (%) (см. рисунок 5.51, таблица В44): МА: $\chi^2 = 28,2$, $df = 2$, $p < 0,001$, СА: $\chi^2 = 21,6$, $df = 3$, $p < 0,001$ (без отличий между группами), нормальными значениями В-лимфоцитов (%) (см. рисунок 5.52, таблица В48) для группы МА и увеличением для СА: $\chi^2 = 118,0$, $df = 4$, $p < 0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2 = 82,9$, $df = 4$, $p < 0,001$), снижением В-лимфоцитов (г/л) (см. рисунок 5.52, таблица В50) в группе СА: $\chi^2 = 5,9$, $df = 1$, $p = 0,014$ (без отличий между группами), увеличением ЦИК (см. рисунок 5.52, таблица В52), МА: $\chi^2 = 9,61$, $df = 2$, $p = 0,008$, снижением при СА: $\chi^2 = 20,09$, $df = 3$, $p < 0,001$ (достоверное увеличение при МА по сравнению с СА: $\chi^2 = 18,3$, $df = 2$, $p < 0,001$), увеличением уровня IgM (г/л) (см. рисунок 5.52, таблица В54), в группе СА: $\chi^2 = 73,4$, $df = 4$, $p < 0,001$ (достоверное увеличение при СА по сравнению с МА: $\chi^2 = 69,4$, $df = 4$, $p < 0,001$), повышением фагоцитоза до нормы (%) (см. рисунок 5.52, таблица В58) в группе МА ($\chi^2 = 11,8$, $df = 3$, $p = 0,008$), угнетением в группе СА: $\chi^2 = 19,4$, $df = 3$, $p < 0,001$ (достоверно выше в группе МА: $\chi^2 = 15,4$, $df = 2$, $p < 0,001$), снижением ФЧ (%) (см. рисунок 5.52, таблица В60) в группе МА ($\chi^2 = 16,6$, $df = 2$, $p < 0,001$) и повышением в группе СА ($\chi^2 = 6,82$, $df = 2$, $p = 0,033$) (без отличий между группами), увеличением значений НСТ-теста (см. рисунок 5.52, таблица В64) (без разницы с СА – увеличение).

Таким образом, у детей группы ТЧМТ, влияние операции и анестезии на показатели иммунной системы характеризовались активацией звеньев иммунной системы ($p < 0,005$): отсутствием влияния на В-систему (нормальные показатели), стимуляцией Т- системы ($p < 0,005$), стимуляцией ММС ($p < 0,005$): увеличением Т-общих лимфоцитов (%), Т-хелперов (г/л, %), уменьшением Т-супрессоров (%), увеличением ИИ, увеличением НК-клеток (%), снижением ЦИК, повышением IgG, стимуляцией фагоцитоза и ФЧ (%) (угнетение при СА). Для группы МА получены достоверные отличия от СА по влиянию на повышение уровня Т-общих лимфоцитов (снижение

при СА), Т-хелперов (%), г/л), ИИ, снижением В-лимфоцитов при СА (г/л), повышение уровня фагоцитоза (%) (в группе СА-угнетение). Для данной группы не выявлено возрастных особенностей.

Таким образом, доказано, что наличие синдрома внутричерепной гипертензии влияет как на изменение исходной активности иммунной системы у взрослых и детей, так и на ответ этих систем на операцию и анестезию. Изменение протоколов предоперационной, интраоперационной и послеоперационной интенсивной терапии, изменение компонентов общей анестезии привело к достоверному изменению этих показателей. Так, хирургическая ликвидация внутричерепной гипертензии приводила к нормализации или однонаправленной реакции показателей иммунной (типовой ответ). Чем больше и длительнее степень ВЧГ, тем более иммуносупрессирующим действием обладают препараты для внутривенной анестезии.

Выявлено, что для пациентов всех групп является характерным воздействие операции и анестезии, приводящее к ухудшению (либо, отсутствию ответа) существующих исходных нарушений в иммунной системе, не зависимо от выбранных схем анестезии (кроме пациентов группы ТЧМТ, у которых было получено достоверное улучшение при использовании МА). Впервые выявлено, что благоприятным моментом влияния общей анестезии (и ее компонентов), достигнутым в группах с модифицированной анестезией, является стимуляция врожденного иммунитета (повышение показателей моноцитарно-макрофагальной системы и CD16), снижение уровня CD8 и снижение уровня ЦИК. Иммунодепрессивная реакция, полученная во всех группах пациентов, возможно, является «обратной стороной медали» проведения активной инфузионно-трансфузионной терапии, с мощным детоксицирующим эффектом (о чем говорит стимуляция ММС-системы иммунитета и снижение ЦИК) с диализом иммунокомпетентных клеток.

С учетом полученных данных по изменению в иммунной системе, развитие гнойно-септических состояний в послеоперационном периоде может выглядеть закономерным процессом.

Таблица 5.21

Расчет развития риска послеоперационных гнойно-септических осложнений у взрослых пациентов

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=78 4/5,1±2,5 (0,2 – 10,0)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=47 2/4,3±2,9 (0,0 – 10,0)	$\varphi=3,43$ $p<0,001$	28,0	7,6	47,6	4,4	10,7
ГГС	n=55 21/38,2±6,6 (25,3 – 51,0)	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 5/20,8±8,3 (4,6 – 37,1)	$\varphi=0,96$ $p>0,05$	11,4	1,5	47,6	26,3	1,8
СубТНО	n=135 53/39,3±4,2 (31,0 – 47,5)	n=70 22/31,4±5,5 (20,6 – 42,3)	n=65 19/29,2±5,6 (18,2 – 40,3)	$\varphi=0,28$ $p>0,05$	2,2	1,1	45,8	41,3	1,1
СупраТНО	n=168 75/44,6±3,8 (37,1 – 52,2)	n=80 27/33,8±5,3 (23,4 – 44,1)	n=88 27/30,7±4,9 (21,0 – 40,3)	$\varphi=0,43$ $p>0,05$	3,1	1,1	50,9	44,3	1,2
ТЧМТ	n=222 88/39,6±3,3 (33,2 – 46,1)	n=113 48/42,5±4,7 (33,4 – 51,6)	n=109 32/29,4±4,4 (20,8 – 37,9)	$\varphi=2,05$ $p=0,020$	13,1	1,4	73,8	41,6	1,8

Динамика выявления случаев ГСО у взрослых пациентов представлена в приложении Е (таблица Е21).

Для взрослых пациентов с обще-хирургической патологией (группа БВЧГ) (см. приложение Е, таблица Е21): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО при МА составлял $4,3 \pm 2,9\%$, без достоверной разницы от предоперационных данных, с достоверным отличием от группы СА в сторону уменьшения ($\phi=3,43$, $p<0,001$). Снижение абсолютного риска развития ГСО составило 28%, относительный риск развития ГСО был меньше в 7,6 раза. Отношение шансов было меньше в 10,7 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 47,6%, при МА этот риск достоверно снижался до 4,4%.

Для взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (см. приложение Е, таблица Е21): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО при МА составлял $20,8 \pm 8,3\%$, без достоверной разницы от предоперационных данных и от группы СА. Снижение абсолютного риска развития ГСО составило 11,4%, относительный риск развития ГСО был меньше в 1,5 раза. Отношение шансов было меньше в 1,8 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 47,6%, при МА этот риск достоверно снижался до 26,3%, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Для взрослых пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. приложение Е, таблица Е21): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $29,2 \pm 5,6\%$, без достоверной разницы от предоперационных данных и от группы СА, снижения абсолютного риска развития ГСО, относительного риска развития ГСО. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 45,8%, при МА этот риск составлял до 41,3%, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Для взрослых пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. приложение Е, таблица E21): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $30,7 \pm 4,9\%$, с достоверной разницей в сторону снижения от предоперационных данных ($\phi=2,20$, $p=0,014$) и увеличением в группе СА ($\phi=1,65$, $p=0,049$), без достоверной разницы между группами, отсутствием снижения абсолютного риска развития ГСО, относительного риска развития ГСО. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до $50,9\%$, при МА этот риск составлял до $44,3\%$, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Для взрослых пациентов с ТЧМТ (см. приложение Е, таблица E21): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $29,4 \pm 4,4\%$, с достоверной разницей от предоперационных данных ($\phi=1,85$, $p=0,032$), с достоверным отличием от группы СА в сторону уменьшения ($\phi=2,05$, $p<0,02$). Снижение абсолютного риска развития ГСО составило $13,1\%$, относительный риск развития ГСО был меньше в 1,4 раза. Отношение шансов было меньше в 1,8 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до $73,8\%$, при МА этот риск достоверно снижался до $41,6\%$, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Невзирая на полученные положительные результаты в группах исследования (МА и СА): бВЧГ, СупраТНО и ТЧМТ, достоверное улучшение на фоне разработанных технологий анестезии и ИТ, по сравнению с группой СА получено только в группах: бВЧГ МА ($\phi=3,43$, $p<0,001$) и ТЧМТ МА ($\phi=2,05$, $p<0,02$). Таким образом, гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для взрослых пациентов, демонстрируя вероятность развития этого осложнения от $20,8$ до $30,7\%$.

Таблица 5.22

Расчет развития риска послеоперационных гнойно-септических осложнений у детей

Группа	Абсолютный риск			Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	до операции	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=87 4/4,6±2,2 (0,2 – 9,0)	n=24 5/20,8±8,3 (4,6 – 37,1)	n=63 3/4,8±2,7 (0,0 – 10,0)	$\varphi=2,1$ $p=0,017$	16,1	4,4	26,3	5,0	5,3
ГГС	n=156 32/24,8±3,8 (17,4 – 32,3)	n=31 2/6,5±4,4 (0,0 – 15,1)	n=125 14/11,2±2,8 (5,7 – 16,7)	$\varphi=0,84$ $p>0,05$	-4,7	0,6	6,9	12,6	0,5
СубТНО	n=59 13/22,0±5,4 (11,5 – 32,6)	n=13 4/30,8±12,8 (5,7 – 55,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=2,4$ $p=0,007$	26,4	7,1	44,4	4,5	9,8
СупраТНО	n=66 21/31,8±5,7 (20,6 – 43,1)	n=19 8/42,1±11,3 (19,9 – 64,3)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=3,6$ $p<0,001$	37,8	9,7	72,7	4,5	16,0
ТЧМТ	n=97 30/30,9±4,7 (21,7 – 40,1)	n=41 9/22,0±6,5 (9,3 – 34,6)	n=56 6/10,7±4,1 (2,6 – 18,8)	$\varphi=1,5$ $p=0,067$	11,2	2,0	28,1	12,0	2,3

У детей с общехирургической патологией (группа БВЧГ) (см. приложение Е, таблица E22): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $4,8 \pm 2,7\%$, без достоверной разницы от предоперационных данных. В группе СА выявлено достоверное увеличение случаев ГСО в послеоперационном периоде ($\phi=2,2$, $p=0,014$), достоверно выше, чем в группе МА ($\phi=2,1$, $p=0,017$). Снижение абсолютного риска развития ГСО составило $16,1\%$, относительный риск развития ГСО был меньше в 4,4 раза. Отношение шансов было меньше в 5,3 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений у детей до $26,3\%$, при МА этот риск достоверно снижался до $5,0\%$.

У детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (см. приложение Е, таблица E22): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $11,2 \pm 2,8\%$. Выявлено достоверное снижение выявления случаев ГСО в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационными данными, как в группе МА ($\phi=2,2$, $p=0,014$), так и в группе СА ($\phi=2,2$, $p=0,014$), без достоверной разницы между группами.

У детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. приложение Е, таблица E22): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей в сторону снижения от предоперационных данных ($\phi=2,8$, $p=0,001$) и с достоверным отличием от группы СА в сторону уменьшения ($\phi=2,4$, $p=0,007$), снижением абсолютного риска развития ГСО на $26,4\%$, снижением относительного риска развития ГСО в 7,1 раза и уменьшением отношения шансов развития ГСО в 9,8 раза. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до $44,4\%$, при МА этот риск составлял до $4,5\%$, демонстрируя послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

У детей группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. приложение Е, таблица E22): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей в сторону снижения от предоперационных данных ($\phi=4,1$, $p<0,001$) и с достоверным отличием

от группы СА в сторону уменьшения ($\phi=3,6$, $p<0,001$), снижением абсолютного риска развития ГСО на 37,8%, снижением относительного риска развития ГСО в 9,7 раза и уменьшением отношения шансов развития ГСО в 16,0 раза. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 72,7%, при МА этот риск составлял до 4,5%, демонстрируя послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

У детей с ТЧМТ (см. приложение Е, таблица Е22): в послеоперационном периоде, абсолютный риск развития ГСО в группе МА составлял $10,7\pm 4,1\%$, с достоверной разницей от предоперационных данных ($\phi=3,1$, $p<0,001$), без достоверного отличия от группы СА в сторону уменьшения ($\phi=1,5$, $p=0,067$). Снижение абсолютного риска развития ГСО составило 11,2%, относительный риск развития ГСО был меньше в 2,0 раза. Отношение шансов было меньше в 2,3 раза при МА. Выявленным риском, являлось то, что при стандартных методах лечения, риск развития гнойно-септических осложнений до 28,1%, при МА этот риск достоверно снижался до 12,0%, демонстрируя постоянный послеоперационный риск высокой степени, требующий внимания при проведении терапии.

Таким образом, получены положительные результаты в виде снижения частоты выявления ГСО для групп: ГГС МА, СубТНО МА, СупраТНО МА и ТЧМТ МА, при этом в группах: бВЧГ СА и СубТНО СА отмечено увеличение частоты выявления ГСО. Достоверные преимущества разработанных технологий выявлены для групп: бВЧГ МА, СубТНО МА и СупраТНО МА. Таким образом, гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для детей, демонстрируя вероятность развития этого осложнения от 4,5 до 12,6% при МА и от 6,9 до 72,7% при стандартных подходах.

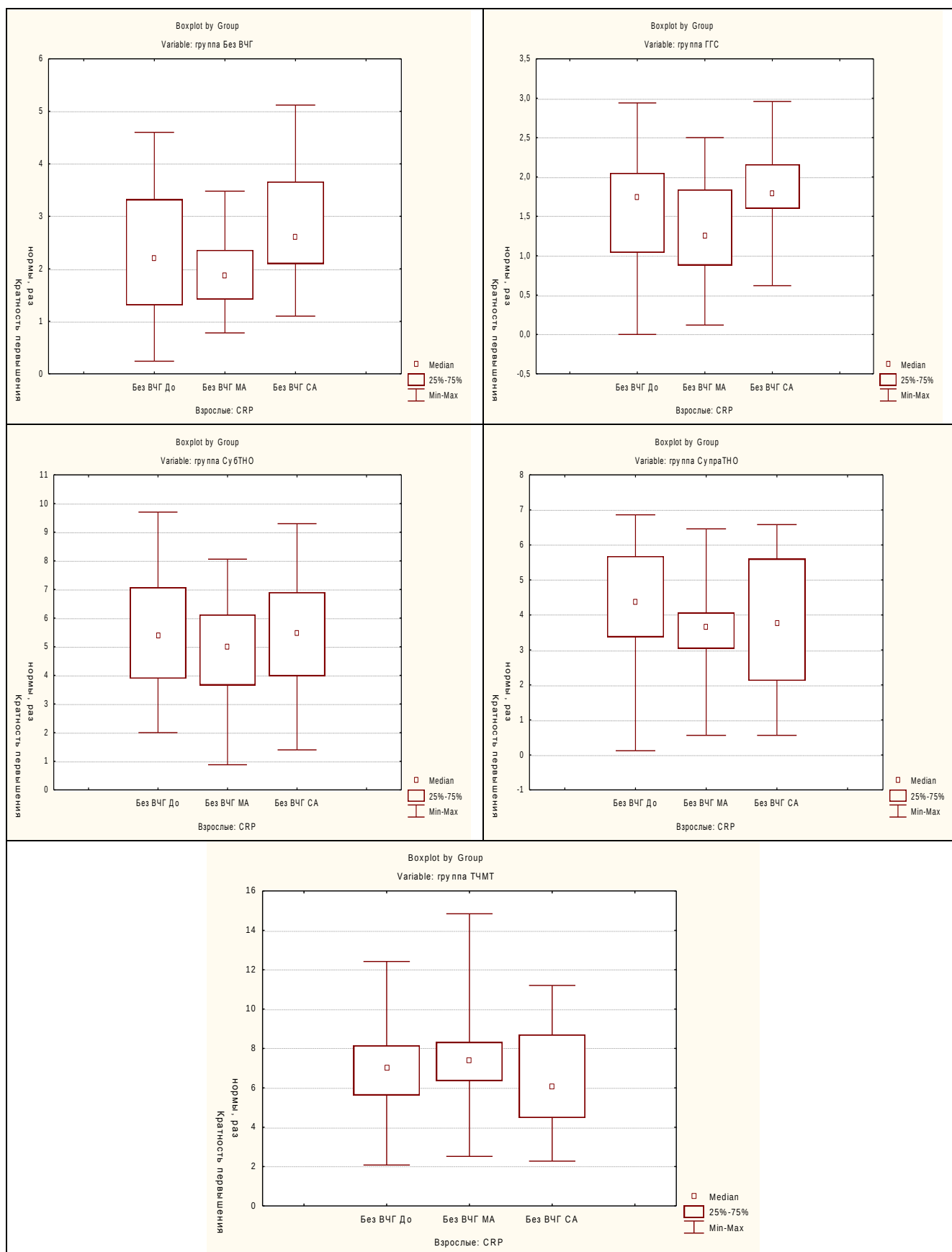


Рисунок 5.54. Динамика изменения средних значений уровня
С-реактивного белка у взрослых во всех группах исследования
(где 1 – средние значения нормальных показателей)

С-реактивный белок, как классический «острофазовый» показатель, может характеризовать не только степень и наличие инфекционного процесса. Но в данном контексте, с учетом имеющейся клинической картины гнойно-септических осложнений, была интересна его динамика (см. приложение Е, таблица Е23-24), как лабораторного подтверждения увеличения или уменьшения рисков инфекционного процесса. У взрослых пациентов с обще-хирургической патологией (группа бВЧГ) (см. рисунок 5.54, приложение Е, таблица Е23): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался как по отношению к предоперационным данным ($\chi^2=23,1$, $df=2$, $p<0,001$), так и с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=29,5$, $p<0,001$).

Для взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (см. рисунок 5.54, приложение Е, таблица Е23): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно повышался по сравнению с предоперационными данными, как в группе МА ($\chi^2=11,1$, $df=2$, $p<0,001$), так и в группе СА ($\chi^2=11,5$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами. Что говорило, с одной стороны о восстановлении «ответа» иммунной системы, а с другой, о достаточно высокой вероятности развития инфекционного процесса.

Для пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. рисунок 5.54, приложение Е, таблица Е23): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался по отношению к предоперационным данным как в группе МА ($\chi^2=18,3$, $df=2$, $p<0,001$), так и в группе СА ($\chi^2=10,2$, $df=2$, $p<0,001$), без достоверной разницы между группами, говоря об эффективности применяемых технологий ИТ.

Для пациентов группы с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. рисунок 5.54, приложение Е, таблица Е23): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался по сравнению с предоперационными данными как в группе МА ($\chi^2=12,7$, $df=2$, $p<0,001$), так и в группе СА ($\chi^2=7,7$, $df=2$, $p=0,026$), без достоверной разницы между группами, что также указывало на положительную динамику инфекционного процесса.

Для пациентов с ТЧМТ (см. рисунок 5.54, приложение Е, таблица Е23): в послеоперационном периоде, уровень СРБ достоверно снижался по отношению к пре-

дооперационным данным как в группе МА ($\chi^2=7,4$, $df=2$, $p=0,031$), так и в группе СА ($\chi^2=8,2$, $df=2$, $p=0,014$), без достоверной разницы между группами.

Таким образом, для группы взрослых пациентов, динамику снижения уровня СРБ получили во всех группах исследования (МА и СА) ($p<0,001$) для групп: СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ. В группе ГГС выявлено повышение уровня СРБ в послеоперационном периоде, что коррелировало с высоким риском развития ГСО (28,8-32,3%), и может являться новым диагностическим моментом, возможно, характеризующим снижение механизмов иммунологической толерантности, после ликвидации хронической ВЧГ. Достоверные изменения, доказывающие эффективность разработанных технологий (МА), выявлены в группе бВЧГ, в которой отмечено достоверное увеличение уровня СРБ при СА.

У детей с обще-хирургической патологией (группа бВЧГ) (см. рисунок 5.55, приложение Е, таблица Е24): в послеоперационном периоде в группе МА, уровень СРБ достоверно снижался по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=6,9$, $df=2$, $p=0,041$), без достоверной разницы с группой СА.

У детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (группа ГГС) (см. рисунок 5.55, приложение Е, таблица Е24): в послеоперационном периоде, уровень СРБ не достоверно повышался по отношению к предоперационным данным, как в группе МА, так и в группе СА, без достоверной разницы между группами, указывая на наличие инфекционного процесса, требующего индивидуального подхода.

У детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) (см. рисунок 5.55, приложение Е, таблица Е24): в послеоперационном периоде в группе МА, уровень СРБ достоверно снижался по сравнению с предоперационными данными ($\chi^2=28,4$, $df=2$, $p<0,001$). В группе СА достоверно превышал предоперационные данные ($\chi^2=9,9$, $df=2$, $p<0,001$), с достоверной разницей между группами ($\chi^2=12,9$, $df=2$, $p<0,001$).

У детей с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) (см. рисунок 5.55, приложение Е, таблица Е24): в послеоперационном периоде в группе МА, уровень СРБ достоверно снижался по сравнению с предоперационными данными в группе МА ($\chi^2=9,5$, $df=2$, $p=0,009$), с достоверной разницей с группой СА ($\chi^2=8,7$, $df=2$, $p=0,031$).

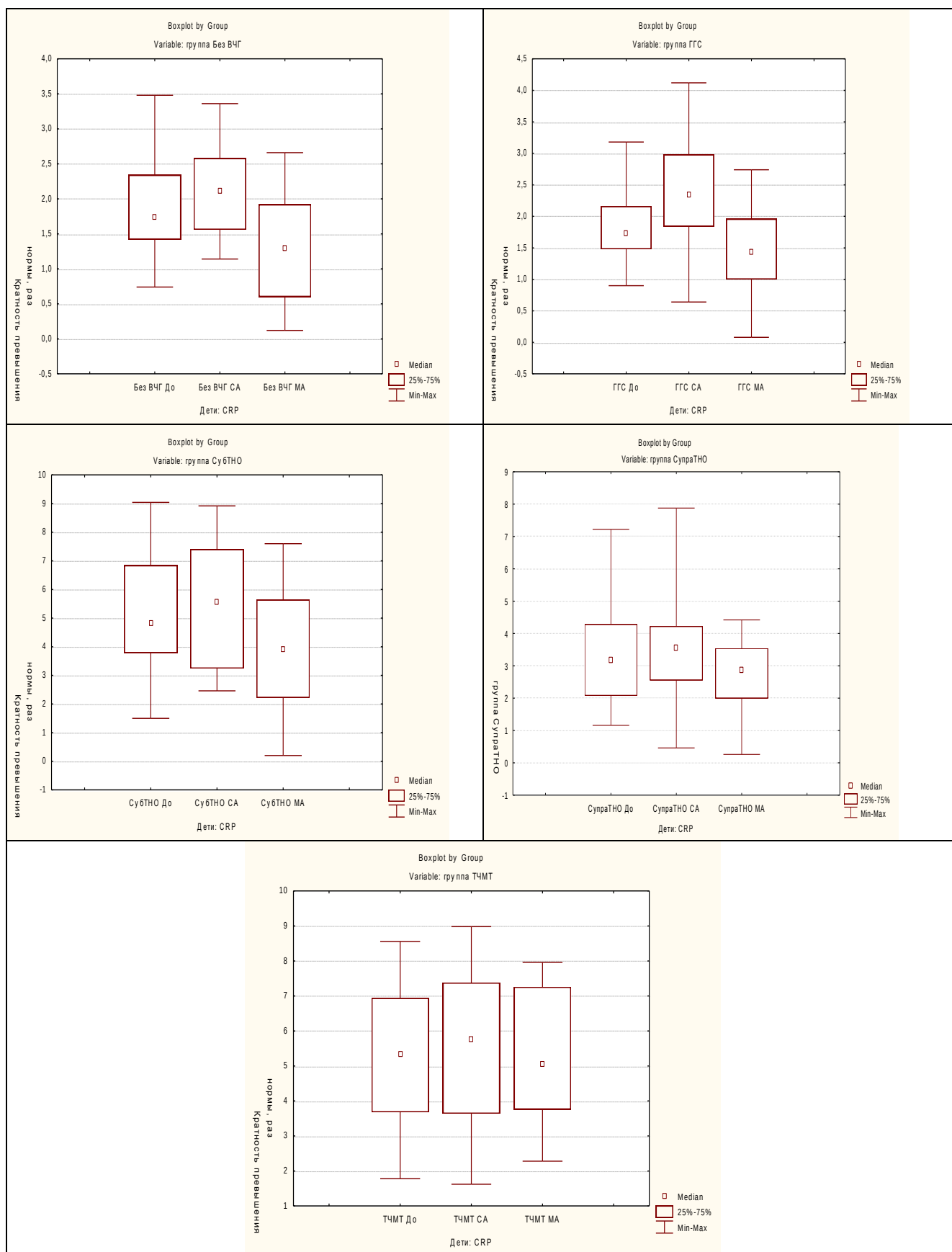


Рисунок 5.55. Динамика изменения средних значений уровня С-реактивного белка у детей во всех группах исследования (где 1 – средние значения нормальных показателей)

Для пациентов с ТЧМТ (см. рисунок 5.55, приложение Е, таблица Е24): в послеоперационном периоде, уровень СРБ не достоверно снижался в группе МА по отношению к предоперационным данным, в группе СА не достоверно увеличивался, с достоверной разницей с группой МА ($\chi^2=7,1$, $df=2$, $p=0,024$).

Таким образом, для группы детей, динамику снижения уровня СРБ получили в группах исследования (МА и СА) ($p<0,001$) для групп: бВЧГ, СубТНО и СупраТНО. Достоверные изменения, доказывающие эффективность разработанных технологий (МА), выявлены в группах СубТНО и СупраТНО.

Таким образом, гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для пациентов, демонстрируя вероятность развития этого осложнения от 20,8 до 30,7% у взрослых и от 6,9 до 72,7% у детей, что кроме клинических проявлений подтверждается высоким послеоперационным уровнем С-реактивного белка у пациентов всех групп. Эффективность разработанных протоколов антибактериальной профилактики и терапии иллюстрируется достоверными изменениями показателей частоты ГСО и уровня СРБ в послеоперационном периоде (разница МА и СА):

1. У взрослых: снижение частоты выявления послеоперационной ГСО получено в группах: бВЧГ МА ($\phi=3,43$, $p<0,001$) и ТЧМТ МА ($\phi=2,05$, $p<0,02$); динамика снижения послеоперационного уровня СРБ получена в группе бВЧГ МА.

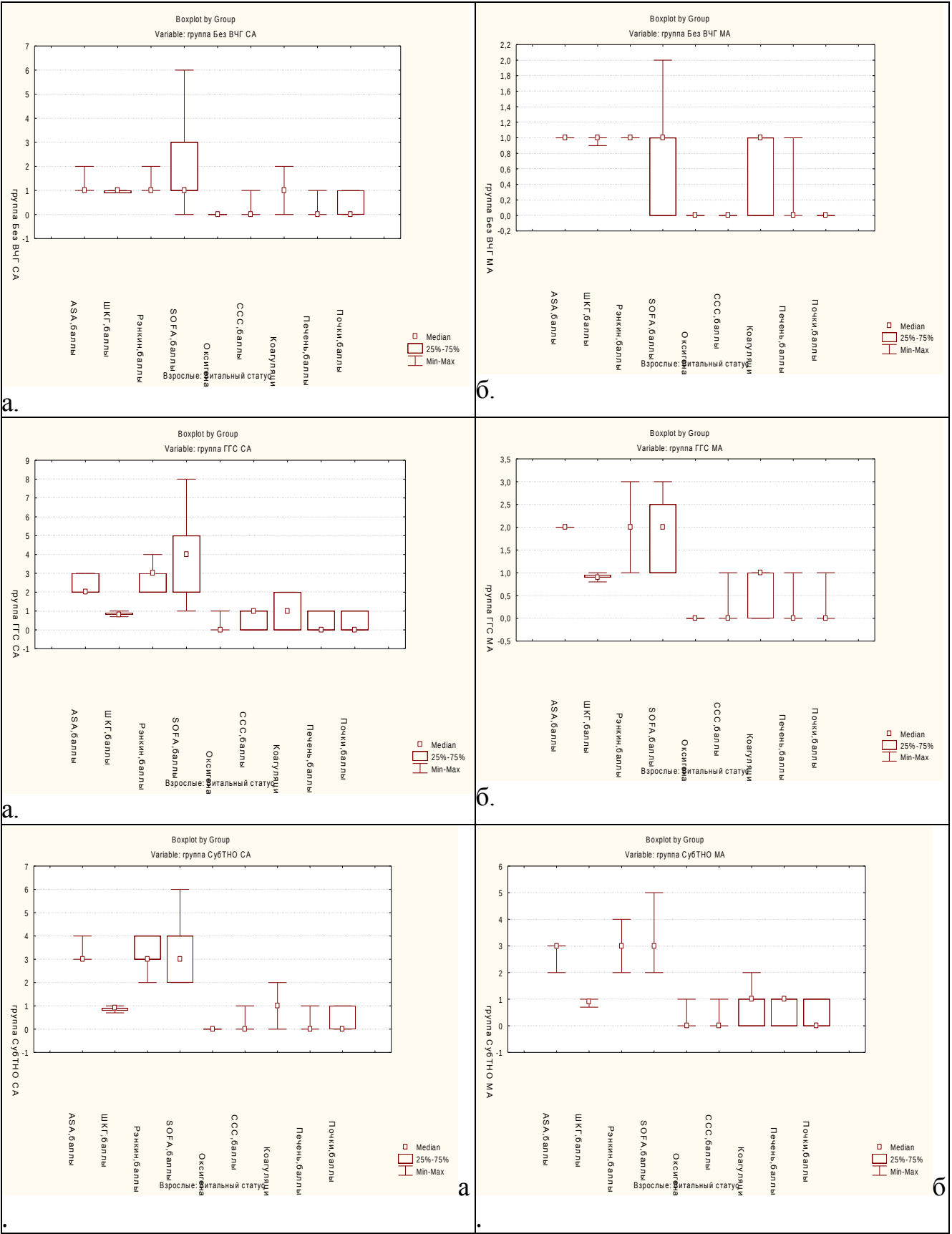
2. У детей: снижение частоты выявления послеоперационной ГСО получено в группах: бВЧГ МА ($\phi=2,1$, $p<0,017$), СубТНО МА ($\phi=2,4$, $p=0,007$) и СупраТНО МА ($\phi=3,6$, $p<0,001$); динамика снижения послеоперационного уровня СРБ получена в группах: СубТНО МА ($\phi=12,9$, $p<0,001$) и СупраТНО МА ($\phi=8,7$, $p=0,031$).

5.2.3. Оценка риска повторной госпитализации в ОАИТ, как осложнения, связанного со степенью полиорганности поражения, и их изменение на фоне различных видов анестезии и интенсивной терапии

Степень полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) демонстрирует изменение степени тяжести пациентов в послеоперационном периоде, характеризуя адекватность проводимых терапевтических мероприятий.

Так, для взрослых пациентов бВЧГ, было характерно увеличение оценки по

SOFA в послеоперационном периоде, на фоне стандартных методов анестезии и интенсивной терапии (см. рисунок 5.56, приложение Б, таблица 19-20, таблица В17-18, таблица 19-28).



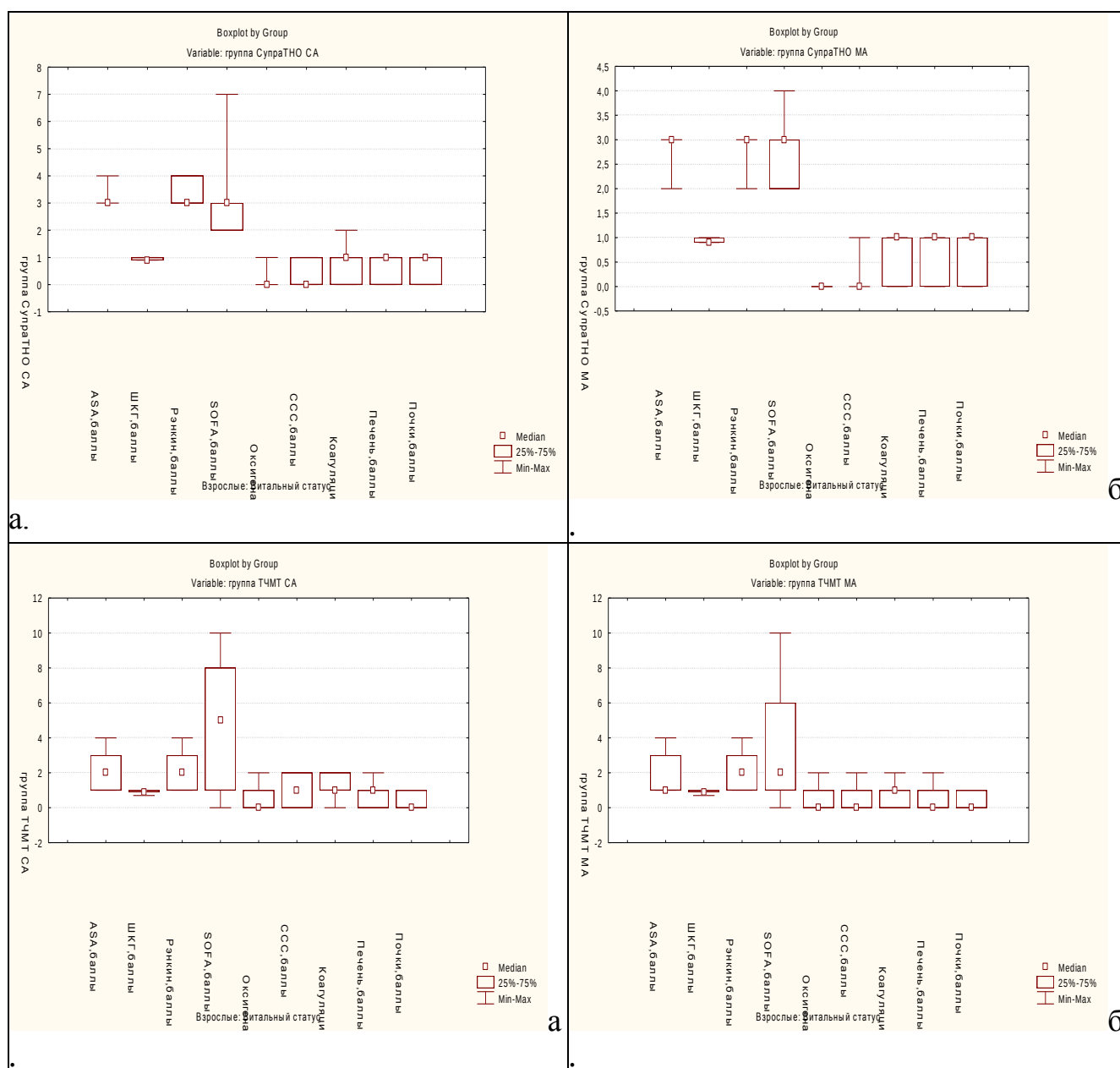


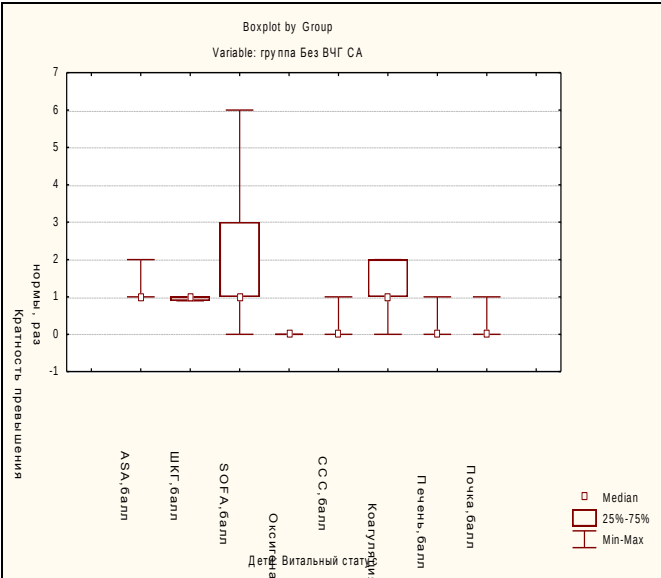
Рисунок 5.56. Изменение в витальном статусе в послеоперационном периоде

по данным шкал SOFA, ASA, GCS у взрослых после стандартных (а)

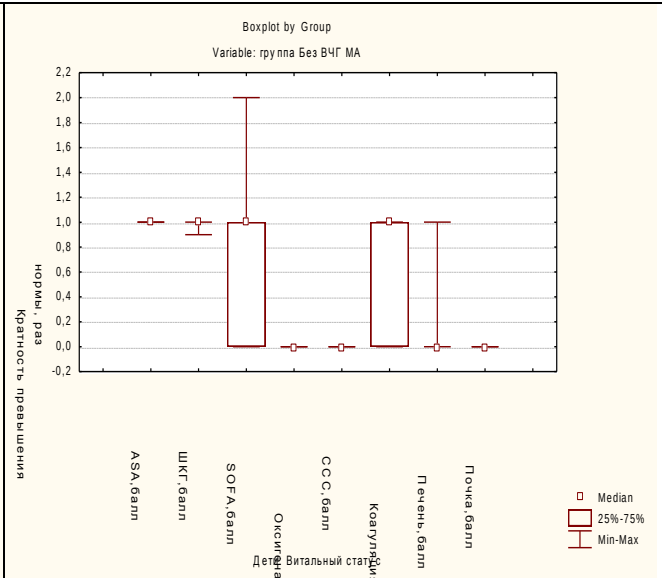
и модифицированных (б) вариантов анестезии и интенсивной терапии

У детей отмечалась схожая динамика (см. рисунок 5.57, приложение Б, таблица 19-20, таблица В17-18, таблица 19-28), с достоверной регрессией суммарной оценки в группе МА.

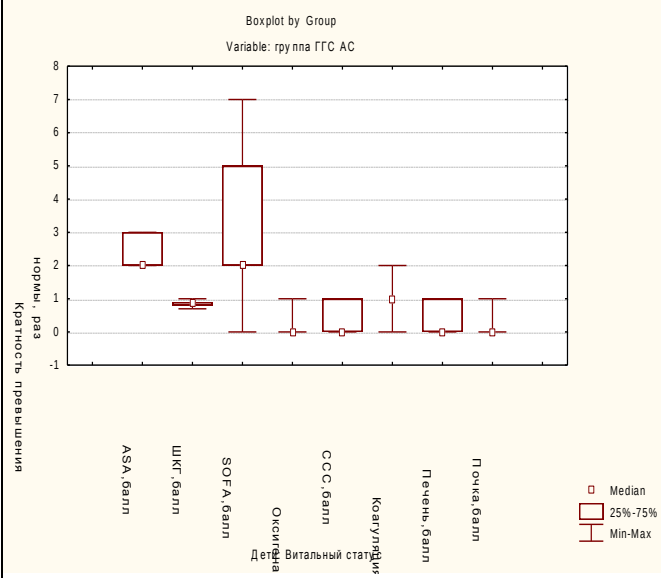
В целом, выявленная динамика достоверного снижения степени тяжести пациентов по оценке SOFA, хотя и имела описательный характер, но демонстрировала эффективность разработанных методик модифицированной анестезии и интенсивной терапии.



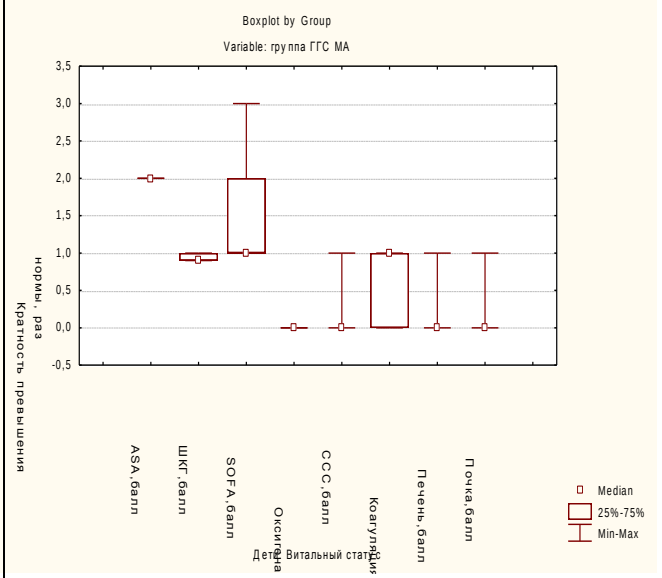
а.



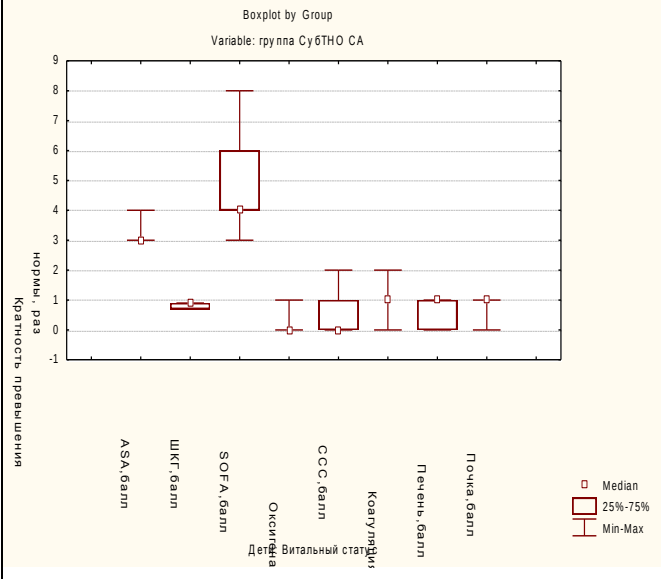
б.



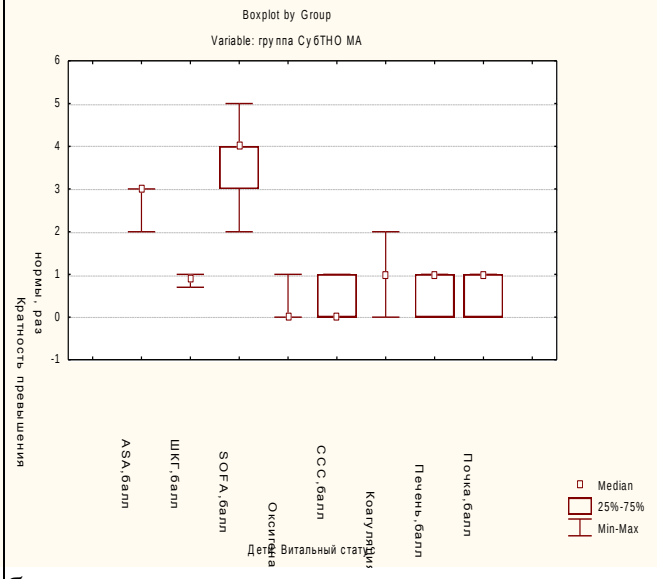
а.



б.



а.



б.

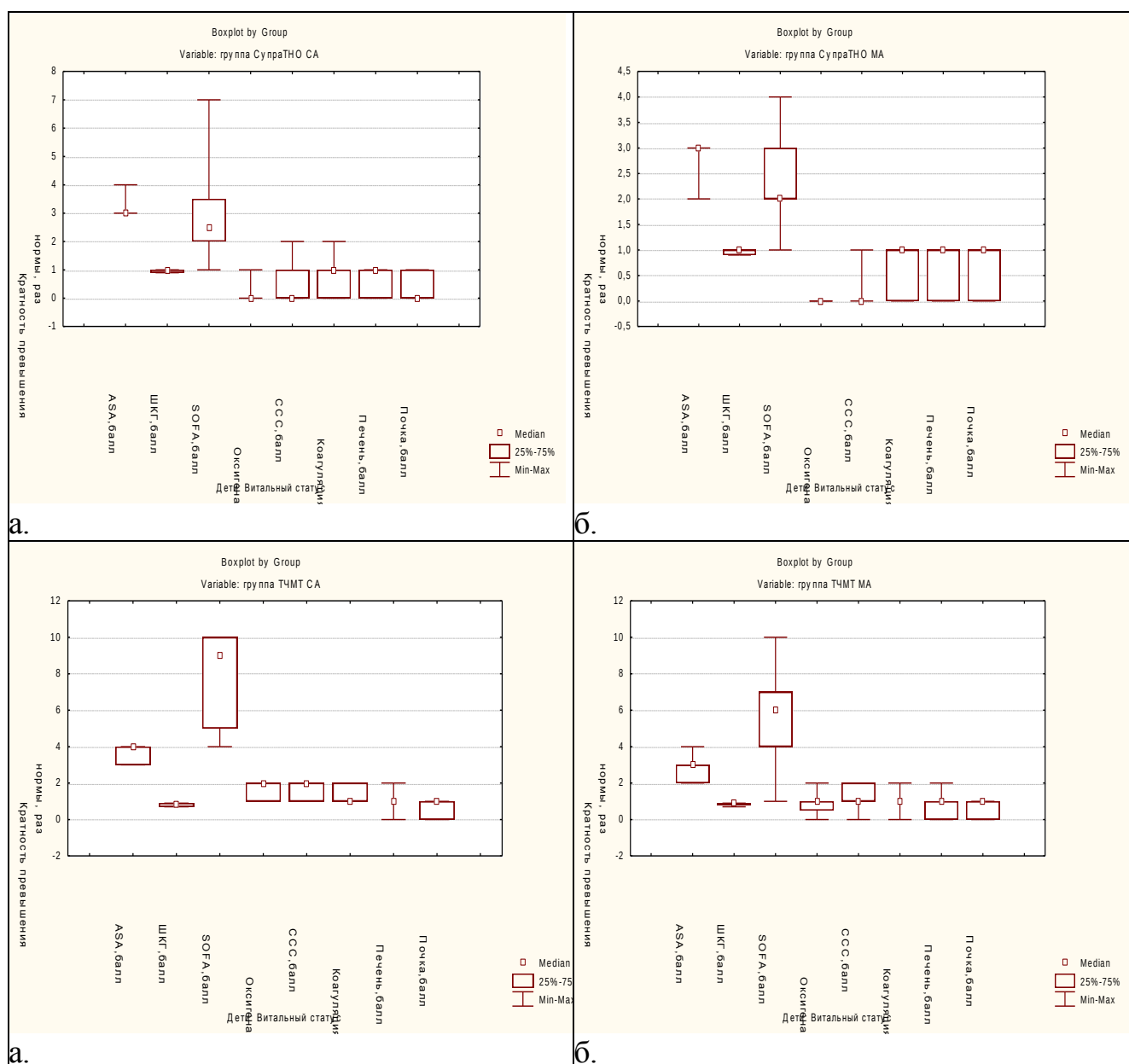


Рисунок 5.57. Изменение в витальном статусе в послеоперационном периоде по данным шкал SOFA, ASA, GCS у детей после стандартных (а) и модифицированных (б) вариантов анестезии и интенсивной терапии

При оценке осложнений послеоперационного периода, одним из основных и редко учитываемых, является повторная госпитализация пациентов в отделение интенсивной терапии (реанимации), как правило, в связи с развившимися полиорганными нарушениями. Поэтому, как суммарный показатель качества проводимой терапии рассчитывался риск повторной госпитализации пациентов в ОАИТ.

Таблица 5.23

Расчет риска повторной госпитализации взрослых пациентов в ОИТ (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=47 0/2,0±2,0 (0,0 – 6,0)	1,0 (0,0 – 8,0)					
ГГС	n=31 12/38,7±8,7 (21,6 – 55,9)	n=24 2/8,3±5,6 (0,0 – 19,4)	$\varphi=2,79$ $p=0,001$	30,4	4,6	63,2	9,1	6,9
СубТНО	n=70 20/28,6±5,4 (18,0 – 39,2)	n=65 6/9,2±3,6 (2,2 – 16,3)	$\varphi=2,96$ $p<0,001$	19,3	3,1	40,0	10,2	3,9
СупраТНО	n=80 17/21,3±4,6 (12,3 – 30,2)	n=88 8/9,1±3,1 (3,1 – 15,1)	$\varphi=2,24$ $p=0,012$	12,2	2,3	27,0	10,0	2,7
ТЧМТ	n=113 25/22,1±3,9 (14,5 – 29,8)	n=109 10/9,2±2,8 (3,8 – 14,6)	$\varphi=2,71$ $p=0,002$	12,9	2,4	28,4	10,1	2,8

Риск повторной госпитализации иллюстрирует послеоперационные осложнения, возникшие на этапах интенсивной терапии до выписки пациентов, и является прямым фактором, влияющим на раннюю послеоперационную летальность.

Для группы взрослых пациентов общехирургического профиля (бВЧГ) повторная госпитализация в ОИТ была не характерной.

Для группы взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $8,3 \pm 5,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,79$, $p=0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $30,4\%$, относительный риск при использовании МА в 4,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ГГС составляет $63,2\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $9,1\%$. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Достоверные различия были получены для взрослых пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО). Абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $9,2 \pm 3,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,96$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $19,3\%$, относительный риск при использовании МА в 3,1 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СубТНО составляет $40,0\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,2\%$. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для взрослых пациентов группы с супратенториальными новообразованиями абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $9,1 \pm 3,1\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,24$, $p=0,012$). Уменьшение абсолютного риска составило $12,2\%$, относительный риск при использовании МА в 2,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СупраТНО составляет $27,0\%$, на фоне проводимых мо-

дификаций риск снижается до 10,0%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СупраТНО).

Для группы пациентов с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $9,2 \pm 2,8\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,71$, $p=0,002$). Уменьшение абсолютного риска составило 12,9%, относительный риск при использовании МА в 2,4 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет 28,4%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 10,1%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ). Для группы детей обще-хирургического профиля (БВЧГ) абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $4,8 \pm 2,7\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,53$, $p=0,004$). Уменьшение абсолютного риска составило 20,2%, относительный риск при использовании МА в 5,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей в послеоперационном периоде с обще-хирургической патологией составляет 33,3%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,0%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы БВЧГ). Для группы детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $16,0 \pm 3,3\%$, с разницей с группой СА ($\phi=1,219$). Уменьшение абсолютного риска составило 9,8%, относительный риск при использовании МА в 1,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с ГГС составляет 34,8%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 19,0%, демонстрируя постоянный риск послеоперационных осложнений. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС). Достоверные различия были получены для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО). Абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,92$, $p<0,001$).

Таблица 5.24

Расчет риска повторной госпитализации детей в ОИТ (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=24 6/25,0±8,8 (7,7 – 42,3)	n=63 3/4,8±2,7 (0,0 – 10,0)	$\varphi=2,53$ $p=0,004$	20,2	5,3	33,3	5,0	6,7
ГГС	n=31 8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	n=125 20/16,0±3,3 (9,6 – 22,4)	$\varphi=1,21$ $p>0,05$	9,8	1,6	34,8	19,0	1,8
СубТНО	n=13 5/38,5±13,5 (12,0 – 64,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=2,92$ $p<0,001$	34,1	8,8	62,5	4,5	13,8
СупраТНО	n=19 1/5,3±5,1 (0,0 – 15,3)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	$\varphi=0,16$ $p>0,05$	0,9	1,2	5,6	4,5	1,2
ТЧМТ	n=41 7/17,1±5,9 (5,6 – 28,6)	n=56 3/5,4±3,0 (0,0 – 11,3)	$\varphi=1,87$ $p=0,031$	11,7	3,2	20,6	5,7	3,6

Уменьшение абсолютного риска составило 34,1%, относительный риск при использовании МА в 8,8 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 13,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с СубТНО составляет 62,5%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 4,5%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $4,3 \pm 3,0\%$, без достоверной разницы с группой СА.

Для детей группы с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $5,4 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=1,87$, $p=0,0031$). Уменьшение абсолютного риска составило 11,7%, относительный риск при использовании МА в 3,2 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 3,6 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет 20,6%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,7%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Таким образом, внедрение разработанных методик интенсивной терапии и выбора компонентов общей анестезии привело к достоверному снижению послеоперационных осложнений у пациентов, по сравнению со стандартными методами анестезии/терапии:

- для группы детей общехирургического профиля (бВЧГ) абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $4,8 \pm 2,7\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,53$, $p=0,004$). Уменьшение абсолютного риска составило 20,2%, относительный риск при использовании МА в 5,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей в послеоперационном периоде с общехирургической патологией составляет 33,3%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,0%;

- для группы взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным син-

дromом абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $8,3 \pm 5,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,79$, $p=0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $30,4\%$, относительный риск при использовании МА в 4,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ГГС составляет $63,2\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $9,1\%$;

- для группы детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $16,0 \pm 3,3\%$, с разницей с группой СА ($\varphi=1,219$). Уменьшение абсолютного риска составило $9,8\%$, относительный риск при использовании МА в 1,6 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с ГГС составляет $34,8\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $19,0\%$, демонстрируя постоянный риск послеоперационных осложнений;

- для взрослых пациентов группы с субтенториальными новообразованиями абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $9,2 \pm 3,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,96$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $19,3\%$, относительный риск при использовании МА в 3,1 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,9 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СубТНО составляет $40,0\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,2\%$;

- для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО). Абсолютный риск повторной госпитализация в ОИТ составил $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,92$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило $34,1\%$, относительный риск при использовании МА в 8,8 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 13,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с СубТНО составляет $62,5\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $4,5\%$;

- для взрослых пациентов группы с супратенториальными новообразованиями абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $9,1 \pm 3,1\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,24$, $p=0,012$). Уменьшение абсолютного риска составило $12,2\%$, относительный риск при использовании МА в 2,3 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,7 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с СупраТНО составляет $27,0\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,0\%$.

- для группы пациентов с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $9,2 \pm 2,8\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,71$, $p=0,002$). Уменьшение абсолютного риска составило $12,9\%$, относительный риск при использовании МА в 2,4 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,8 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет $28,4\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $10,1\%$;

- для детей группы с ТЧМТ абсолютный риск повторной госпитализации в ОИТ составил $5,4 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=1,87$, $p=0,0031$). Уменьшение абсолютного риска составило $11,7\%$, относительный риск при использовании МА в 3,2 раза меньше, чем при СА. Шанс повторной госпитализации в ОИТ, с учетом всех разработанных технологий снижается в 3,6 раза. Таким образом, риск повторной госпитализации в ОИТ у детей с ТЧМТ составляет $20,6\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $5,7\%$.

5.3. Оценка риска послеоперационной летальности у пациентов после стандартных и модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии

Ранняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения и качество предоперационной интенсивной терапии, с учетом всех патологических процессов, выявленных в предоперационном периоде.

Таблица 5.25

Расчет риска ранней послеоперационной летальности у взрослых пациентов (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=47 0/2,0±2,0 (0,0 – 6,0)	1,0 (0,0 – 8,0)					
ГГС	n=31 3/9,7±5,3 (0,0 – 20,1)	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	5,8 (0,0 – 18,5)					
СубТНО	n=70 9/12,9±4,0 (5,0 – 20,7)	n=65 2/3,1±2,1 (0,0 – 7,3)	$\varphi=2,21$ $p=0,013$	9,8	4,2	14,8	3,2	4,6
СупраТНО	n=80 2/2,5±1,7 (0,0 – 5,9)	n=88 0/1,1±1,1 (0,0 – 3,3)	1,4 (0,0 – 5,4)					
ТЧМТ	n=113 7/6,2±2,3 (1,8 – 10,6)	n=109 5/4,6±2,0 (0,7 – 8,5)	$\varphi=0,53$ $p>0,05$	1,6	1,4	6,6	4,8	1,4

Для группы взрослых пациентов общехирургического профиля (бВЧГ) послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) послеоперационная летальность также была не характерна, но по сравнению с группой стандартной анестезии (СА) значимость различия составила 5,8.

Достоверные различия были получены для взрослых пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО). Абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $3,1 \pm 2,1\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\varphi=2,21$, $p=0,013$). Уменьшение абсолютного риска составило 9,8%, относительный риск при использовании МА в 4,2 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 4,6 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с СубТНО составляет 14,8%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 3,2%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для взрослых пациентов группы с супратенториальными новообразованиями, ранняя послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы пациентов с ТЧМТ абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $4,6 \pm 2,0\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 1,6%, относительный риск при использовании МА в 1,4 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,4 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с ТЧМТ составляет 6,6%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 4,8%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Ранняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения и качество предоперационной интенсивной терапии, с учетом всех патологических процессов, выявленных в предоперационном периоде.

Таблица 5.26

Расчет риска ранней послеоперационной летальности у детей (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	n=63 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	2,2 (0,0 – 10,1)					
ГГС	n=31 5/16,1±6,6 (3,2 – 29,1)	n=125 2/1,6±1,6 (0,0 – 3,8)	φ=2,86 p<0,001	14,5	10,1	19,2	1,6	11,8
СубТНО	n=13 3/23,1±11,7 (0,2 – 46,0)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	φ=1,85 p=0,032	18,7	5,3	30,0	4,5	6,6
СупраТНО	n=19 2/10,5±7,0 (0,0 – 24,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	40,0 (17,5 – 62,6)					
ТЧМТ	n=41 3/7,3±4,1 (0,0 – 15,3)	n=56 2/3,6±2,5 (0,0 – 8,4)	φ=0,82 p>0,05	3,7	2,0	7,9	3,7	2,1

Для группы детей общехирургического профиля (бВЧГ) послеоперационная летальность была не характерной, значимость различия составила 2,2%.

Для группы детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $1,6 \pm 1,6\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=2,86$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило 14,5%, относительный риск при использовании МА в 10,1 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 11,8 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у детей с ГГС составляет 19,2%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 1,6%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Достоверные различия были получены для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО). Абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $4,3 \pm 3,0\%$, с достоверной разницей с группой СА ($\phi=1,85$, $p=0,032$). Уменьшение абсолютного риска составило 18,7%, относительный риск при использовании МА в 5,3 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 6,6 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у детей с СубТНО составляет 30,0%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 4,5%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями, ранняя послеоперационная летальность была не характерной, значимость различия с группой СА составила 40,0%. Для детей с ТЧМТ абсолютный риск ранней послеоперационной летальности составил $3,6 \pm 2,5\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило 3,7%, относительный риск при использовании МА в 2,0 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 2,1 раза. Таким образом, риск ранней послеоперационной летальности у детей с ТЧМТ составляет 7,9%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 3,7%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

Таблица 5.27

Расчет риска поздней послеоперационной летальности у взрослых пациентов (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=31 0/3,0±2,9 (0,0 – 8,8)	n=47 0/2,0±2,0 (0,0 – 6,0)	1,0 (0,0 – 8,0)					
ГГС	n=31 10/32,3±8,4 (15,8 – 48,7)	n=24 7/29,2±9,3 (11,0 – 47,4)	$\varphi=0,25$ $p>0,05$	3,1	1,1	47,6	41,2	1,2
СубТНО	n=70 23/32,9±5,6 (21,9 – 43,9)	n=65 14/21,5±5,1 (11,5 – 31,5)	$\varphi=1,48$ $p=0,07$	11,3	1,5	48,9	27,5	1,8
СупраТНО	n=80 17/21,3±4,6 (12,3 – 30,2)	n=88 16/18,2±4,1 (10,1 – 26,2)	$\varphi=0,50$ $p>0,05$	3,1	1,2	27,0	22,2	1,2
ТЧМТ	n=113 26/23,0±4,0 (15,2 – 30,8)	n=109 32/29,4±4,4 (20,8 – 37,9)	$\varphi=1,08$ $p>0,05$	-6,3	0,8	29,9	41,6	0,7

Поздняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения, качество послеоперационной интенсивной терапии, с учетом всех осложнений, выявленных в предоперационном и прогнозируемых в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Для группы взрослых пациентов общехирургического профиля (бВЧГ) поздняя послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $29,2 \pm 9,3\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило $3,1\%$, относительный риск при использовании МА в 1,1 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,2 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с ГГС составляет $47,6\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $41,2\%$. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Достоверные различия были получены для взрослых пациентов группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО). Абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $21,5 \pm 2,1\%$, с разницей с группой СА ($\phi=1,48$, $p=0,07$). Уменьшение абсолютного риска составило $11,3\%$, относительный риск при использовании МА в 1,5 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 1,8 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у пациентов с СубТНО составляет $48,9\%$, на фоне проводимых модификаций риск снижается до $27,5\%$. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Для взрослых пациентов группы с супратенториальными новообразованиями абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $18,2 \pm 4,1\%$, без достоверной разницы с группой СА. Уменьшение абсолютного риска составило $3,1\%$, относительный риск при использовании МА в 1,2 раза меньше, чем при СА. Шанс развития ранней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных

ных технологий снижается в 1,2 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у пациентов с СупраТНО составляет 27,0%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 22,2%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СупраТНО).

Для группы пациентов с ТЧМТ не было получено достоверных отличий, риск поздней послеоперационной летальности остается высоким и составляет от 29,9 до 41,6%, что больше связано с основной хирургической патологией.

Поздняя послеоперационная летальность является интегральным показателем, демонстрирующим качество выполненной операции, качество анестезиологического обеспечения, качество послеоперационной интенсивной терапии, с учетом всех осложнений, выявленных в предоперационном, прогнозируемых в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Для группы детей общехирургического профиля (бВЧГ) поздняя послеоперационная летальность была не характерной.

Для группы детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС) абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $2,4 \pm 1,4\%$, с разницей с группой СА ($\phi=3,8$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило 23,4%, относительный риск при использовании МА в 12,4 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 14,1 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у взрослых пациентов с ГГС составляет 34,8%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 2,5%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ГГС).

Достоверные различия были получены для детей группы с субтенториальными новообразованиями (СубТНО). Абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $4,3 \pm 3,0\%$, с разницей с группой СА ($\phi=3,9$, $p<0,001$). Уменьшение абсолютного риска составило 49,5%, относительный риск при использовании МА в 25,7 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 25,7 раза. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СубТНО).

Таблица 5.28

Расчет риска поздней послеоперационной летальности у детей (как послеоперационного осложнения)

Группа	Абсолютный риск		Значимость различия (СА–МА)	УАР, %	ОР	Шанс, %		ОШ
	при СА	при МА				при СА	при МА	
бВЧГ	n=24 0/3,8±3,7 (0,0 – 11,1)	n=63 0/1,6±1,6 (0,0 – 4,8)	2,2 (0,0 – 10,1)					
ГГС	n=31 8/25,8±7,9 (10,4 – 41,2)	n=125 3/2,4±1,4 (0,0 – 5,1)	φ=3,8 p<0,001	23,4	10,8	34,8	2,5	14,1
СубТНО	n=13 7/53,8±13,8 (26,7 – 80,9)	n=46 2/4,3±3,0 (0,0 – 10,2)	φ=3,9 p<0,001	49,5	12,4	116,7	4,5	25,7
СупраТНО	n=19 8/42,1±11,3 (19,9 – 64,3)	n=46 0/2,1±2,0 (0,0 – 6,1)	40,0 (17,5 – 62,6)					
ТЧМТ	n=41 6/14,6±5,5 (3,8 – 25,5)	n=56 3/5,4±3,0 (0,0 – 11,3)	φ=1,55 p=0,061	9,3	2,7	17,1	5,7	3,0

Для детей группы с супратенториальными новообразованиями абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $2,1 \pm 2,0\%$, значимость различия с группой СА составила 40,0%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы СупраТНО).

Для группы детей с ТЧМТ абсолютный риск поздней послеоперационной летальности составил $5,4 \pm 3,0\%$, с не достоверной разницей с группой СА ($\phi=1,55$). Уменьшение абсолютного риска составило 9,3%, относительный риск при использовании МА в 2,7 раза меньше, чем при СА. Шанс развития поздней послеоперационной летальности, с учетом всех разработанных технологий снижается в 3,0 раза. Таким образом, риск поздней послеоперационной летальности у детей с ТЧМТ составляет 17,1%, на фоне проводимых модификаций риск снижается до 5,7%. Выполнена основная цель проводимого исследования (для группы ТЧМТ).

ВЫВОДЫ

1. На этапе эксперимента у лабораторных животных (крысы) доказано, что в условиях острой ВЧГ (модель черепно-мозговой травмы) многокомпонентные комбинации препаратов для общей анестезии (пропофол, кетамин, натрия оксибутират, фентанил, клонидин) снижали летальность лабораторных животных, по сравнению со стандартными комбинациями (тиопентал натрия, фентанил) и не влияли на выраженность неврологических дефицитов. В условиях хронической внутричерепной гипертензии (авторская модель окклюзионной внутричерепной гипертензии, Пат. 68684 Украина) многокомпонентные комбинации препаратов для общей анестезии не вызывали нарастание неврологических дефицитов, по сравнению со стандартными (тиопентал натрия, фентанил) и не влияли на летальность у лабораторных животных. Повышение летальности (группа ЧМТ) и неврологических дефицитов (группа хронической ВЧГ) получено при использовании комбинаций препаратов для тотальной внутривенной анестезии (тиопентал натрия, фентанил).

2. Особенностью при начальной оценке степени тяжести пациентов с хронической ВЧГ опухолевого генеза, является связь не только с неврологическими дефицитами (GCS $11,0 \pm 3,0$ балла, MMSE $23,0 \pm 2,2$ балла, MRC $3,2 \pm 1,1$ балла), а и с полиорганностью поражения по данным шкалы SOFA (до 4-5 систем, с оценкой $12,0 \pm 3,5$ балла).

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

- без ВЧГ: реакция стресс-активирующей части стресс-системы: нормальный уровень кортизола, нормальный уровень КТРФ, повышенный уровень гистамина ($p < 0,005$), нормальный уровень IL1, IL6, повышен уровень IL2 ($p < 0,005$), снижен уровень ФНО ($p < 0,005$). Реакция стресс-лимитирующего звена стресс-системы: повышен уровня серотонина ($p < 0,005$), снижен уровень β -эндорфина ($p < 0,005$), повышен уровень IL4 ($p < 0,005$);

- ГГС: угнетение и дезорганизация активности стресс-активирующего звена:

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

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

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

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

4. Особенностью реакции стресс-системы на анестезию в условиях нормального внутричерепного давления (группа пациентов без ВЧГ) является стимуляция (активация) стресс-активирующего звена стресс-системы: с повышением уровня кортизола ($p < 0,005$), повышением уровня КТРФ ($p < 0,005$), снижением уровня гистамина у взрослых ($p < 0,005$) и повышением у детей ($p < 0,005$), снижением до нормы

уровня IL1, снижением уровня IL6 ($p<0,005$), повышением уровня IL2 ($p<0,005$), повышением уровня ФНО ($p<0,005$) и стимуляция (активация) стресс-лимитирующего звена: со снижением уровня серотонина ($p<0,005$), повышением уровня β -эндорфина ($p<0,005$), повышением уровня IL4 ($p<0,005$).

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

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

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

Выявлены исходные нарушения в иммунной системе, характеризующие возрастные особенности реакции:

- в группах бВЧГ, СупраТНО и ТЧМТ: иммунодефицит характеризовался угнетением реакции Т-звена ($p<0,005$) и ММС ($p<0,005$) у взрослых, активацией Т-звена ($p<0,005$) и угнетением В-звена ($p<0,005$) у детей;
- в группе ГГС установлена активация В-звена ($p<0,005$) и ММС ($p<0,005$) у взрослых, с активацией Т-звена ($p<0,005$) у детей (иммуноактивация);
- в группе СубТНО иммунодефицит в виде угнетения В-звена ($p<0,005$) и активации ММС ($p<0,005$) у взрослых, с активацией Т-звена ($p<0,005$) у детей (иммуноактивация).

5. Постоянными рисками интраоперационного периода, которые связаны с

синдромом ВЧГ являются: шанс развития вегетативного дисбаланса составляет от 14,4 до 16,0% для взрослых пациентов с ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ; от 16,6 до 63,2% у детей всех групп исследования. Шанс развития гемодинамической нестабильности у взрослых от 32,1 до 32,7% для СубТНО и от 20,6 до 35,6% для ТЧМТ; у детей до 30% для СубТНО и от 13,9 до 19,1% для ТЧМТ. Шанс развития снижения САД при ТЧМТ от 14,7 до 36,1%. Шанс снижения ЦПД от 19,2 до 26,3% для группы ГГС, и от 4,8 до 21,5% для ТЧМТ.

Хирургическая коррекция синдрома ВЧГ, анестезия (группа МА и СА) и интенсивная терапия приводили к достоверному улучшению ($p < 0,005$) интраоперационных показателей ВЧД, САД и ЦПД по сравнению с предоперационными данными во всех группах исследования, разработанные методики фармакологической коррекции ВЧГ, инфузионной терапии и модифицированной анестезии позволили достичь достоверного улучшения интраоперационных показателей с разницей между группами:

- достоверного снижения ВЧД у детей, по сравнению с группами СА для групп: ГГС МА ($\varphi=3,9$; $p < 0,001$) и ТЧМТ МА ($\varphi=5,3$; $p < 0,001$);

- достоверного снижения риска интранаркозного снижения САД у взрослых, по сравнению с группами СА для групп: бВЧГ МА ($\varphi=3,9$; $p < 0,001$), СубТНО МА ($\varphi=3,1$; $p < 0,001$) и ТЧМТ МА ($\varphi=2,6$; $p=0,003$). Вероятность достижения гипердинамического типа гемодинамики (повышения САД интраоперационно) при МА достоверно выше для групп бВЧГ МА ($\varphi=2,4$; $p=0,008$) и СубТНО МА ($\varphi=2,6$; $p < 0,001$), и достоверно ниже для СупраТНО МА ($\varphi=6,3$; $p < 0,001$);

- достоверного снижения риска интранаркозного снижения САД у детей, по сравнению с группами СА для групп: для группы СубТНО МА ($\varphi=2,4$; $p=0,006$). Вероятность достижения гипердинамического типа гемодинамики (повышения САД интраоперационно) при МА достоверно выше для групп СубТНО МА ($\varphi=3,1$; $p < 0,001$) и ТЧМТ МА ($\varphi=1,7$; $p=0,047$);

- достоверного снижения риска интранаркозного снижения ЦПД (ишемии ЦНС) у взрослых, по сравнению с группами СА для групп: СупраТНО МА ($\varphi=1,9$; $p=0,029$) и ТЧМТ МА ($\varphi=3,3$; $p < 0,001$). Вероятность развития отека мозга в интраоперационном периоде (риск повышения ЦПД интраоперационно) при МА достоверно

но ниже для групп ТЧМТ МА ($\phi=1,8$; $p=0,038$) и СубТНО МА ($\phi=2,5$; $p=0,006$);

- достоверного снижения риска интранаркозного снижения ЦПД (ишемии ЦНС) у детей, по сравнению с группами СА для групп: ГГС МА ($\phi=4,7$; $p<0,001$) и СубТНО МА ($\phi=2,9$; $p<0,001$). Вероятность развития отека мозга в интраоперационном периоде (риск повышения ЦПД интраоперационно) при МА достоверно выше для групп ГГС МА (ЗР 13), СупраТНО МА ($\phi=2,4$; $p=0,006$) и ТЧМТ МА ($\phi=3,2$; $p<0,001$).

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

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

7. Решена проблема повышения качества анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом ВЧГ различной этиологии путем внедрение разработанной концепции многокомпонентной модели анестезии, компенсирующей воздействие стрессорных факторов, за счет снижения шансов развития интраоперационных осложнений. ОШ развития интраоперационных колебаний BIS снизилось в 4,2 раза для группы СубТНО, в 6,1 раза для группы СупраТНО и 3,7 раза для группы ТЧМТ у взрослых пациентов, по сравнению со стандартными методиками. У детей снижение ОШ в 6,6 раза для группы СубТНО, по сравнению со стандартными методиками. ОШ кровоточивости (как признака вегетативной нестабильности) для взрослых снизился в 1,7 раза для группы ГГС, в 3,5 раза для группы СубТНО, в 4,6 раза для груп-

пы СупраТНО и в 3,2 раза для группы ТЧМТ, по сравнению со стандартными методиками. У детей получена значимость различий между модифицированными и стандартными методами для группы СубТНО, которая составила 28,7 (3,3-54,1). ОШ у взрослых развития интраоперационной гипертермии, дрожи (как признака вегетативной нестабильности) снизился в 3,3 раза для группы ГГС и 1,7 раза для ТЧМТ у взрослых по сравнению со стандартными методами. У детей – снижение ОШ в 1,6 раза для группы СубТНО. ОШ у взрослых развития гемодинамической нестабильности снизился в 5,2 раза для группы ГГС и в 1,7 раза для СупраТНО; у детей в 3,2 раза для группы ГГС и в 2,5 раза для СубТНО, по сравнению со стандартными методами.

8. При стандартных методиках анестезии и интенсивной терапии шанс развития послеоперационных ишемических нарушений головного мозга (снижение ЦПД) составляет: у взрослых от 13 до 62,8% для всех нозологических групп, у детей от 5 до 30%. Применение модифицированных методик анестезии и интенсивной терапии снизили ОШ ишемии головного мозга (снижение ЦПД в послеоперационном периоде): у взрослых в 4,5 раза для группы ГГС, в 40,2 раза для СубТНО, в 3,0 раза для СупраТНО и 3,4 раза для ТЧМТ. У детей в 4,3 раза для ГГС, в 6,6 раза для СубТНО и в 1,4 раза для ТЧМТ. В послеоперационном периоде разработанные методики анестезии и ИТ (группа МА) имеют преимущества по влиянию на показатели системной и церебральной гемодинамики:

- у взрослых: по снижению степени риска развития послеоперационного повышения ВЧД для групп: СубТНО (МА) ($\phi=8,4$; $p<0,001$), СупраТНО МА ($\phi=2,1$; $p=0,019$) и ТЧМТ (МА) ($\phi=8,4$; $p<0,001$); послеоперационного снижения ВЧД для групп: СубТНО (МА) ($\phi=2,0$; $p=0,023$) и СупраТНО МА ($\phi=2,4$; $p=0,007$);

- у детей: по снижению степени риска развития послеоперационного повышения ВЧД для групп: СупраТНО МА ($\phi=6,3$; $p<0,001$) и ТЧМТ МА ($\phi=6,4$; $p<0,001$); послеоперационного снижения ВЧД для групп: ГГС МА ($\phi=7,9$; $p<0,001$), СубТНО МА ($\phi=1,8$; $p=0,033$);

- у взрослых: по уменьшению риска снижения САД для группы ТЧМТ (МА) ($\phi=4,7$; $p<0,001$) и повышению риска послеоперационного подъема САД для группы СупраТНО (СА) ($\phi=2,8$; $p=0,002$);

- у детей: по уменьшению риска снижения САД для групп: ГГС (МА) ($\phi=3,3$; $p<0,001$), СубТНО МА ($\phi=1,9$; $p=0,032$) и СупраТНО МА (ЗР 8,9) и повышению риска послеоперационного подъема САД для групп: СупраТНО (СА) (ЗР 24,2) и ТЧМТ (СА) ($\phi=2,4$; $p=0,006$);

- у взрослых: по уменьшению риска послеоперационного снижения ЦПД для групп: ГГС МА ($\phi=2,0$; $p=0,021$), СубТНО МА ($\phi=6,3$; $p<0,001$), СупраТНО МА ($\phi=1,9$; $p=0,028$) и ТЧМТ МА ($\phi=2,3$; $p=0,011$); повышению риска послеоперационного повышения ЦПД для группы СубТНО СА ($\phi=2,6$; $p=0,004$);

- у детей: по уменьшению риска послеоперационного снижения ЦПД для групп: ГГС МА ($\phi=2,4$; $p=0,007$) и СубТНО МА ($\phi=1,9$; $p=0,032$); повышению риска послеоперационного повышения ЦПД для групп: ГГС СА ($\phi=2,4$; $p=0,007$) и СубТНО СА ($\phi=1,3$; $p=0,010$).

9. Достигнуто снижение ОШ развития когнитивной дисфункции средней степени при модифицированных методиках анестезии и интенсивной терапии, по сравнению со стандартными методиками в 1,1-3,8 раза у взрослых и в 1,4-3,9 у детей.

Многокомпонентные варианты анестезии обладают чертами нейропротекции: в группе взрослых пациентов выявлено достоверное снижение уровня белка S-100 в послеоперационном периоде у пациентов группы ГГС (разница с группой стандартной анестезии – $\phi=5,6$; $p<0,001$) и повышение уровня CNTF с достоверной разницей с группой стандартной анестезии в группах ГГС ($\chi^2=16,8$; $df=2$; $p<0,001$), СубТНО ($\chi^2=11,7$; $df=2$; $p<0,001$) и ТЧМТ ($\chi^2=22,3$; $df=2$; $p<0,001$) на фоне модифицированных технологий. В группе детей выявлено достоверное снижение уровня белка S100 по сравнению с группой стандартной анестезии в послеоперационном периоде у пациентов группы ГГС ($\phi=2,9$; $p<0,001$), СубТНО ($\phi=2,8$; $p=0,001$) и повышение уровня CNTF в группах ГГС ($\chi^2=8,7$; $df=2$; $p=0,031$), СупраТНО ($\chi^2=6,2$; $df=2$; $p=0,03$) на фоне модифицированных технологий. Установлено снижение степени когнитивной дисфункции (по данным шкалы MMSE), у взрослых для групп ГГС (с достоверной разницей с группой СА $\chi^2=9,9$; $df=3$; $p=0,034$) и ТЧМТ (с достоверной разницей с группой СА $\chi^2=99,1$; $df=3$; $p<0,001$); у детей с достоверной разницей с группой СА для групп ГГС ($\chi^2=13,3$; $df=3$; $p<0,01$), СубТНО ($\chi^2=32,8$; $df=3$; $p<0,001$) и СупраТНО ($\chi^2=47,2$; $df=3$; $p<0,001$).

Модифицированные методики анестезии и интенсивной терапии позволяют снизить степень неврологических дефицитов (по данным шкалы MRS): у взрослых в группах бВЧГ, ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ, с достоверной разницей с группой СА ($p < 0,001$), при этом, в группах ГГС и СупраТНО отмечено ухудшение неврологического дефицита на фоне стандартных методов анестезии и интенсивной терапии. У детей в группах ГГС, СубТНО, СупраТНО и ТЧМТ с достоверной разницей с группой СА ($p < 0,001$), при этом, в группе ГГС отмечено ухудшение неврологического дефицита на фоне стандартных методов анестезии и интенсивной терапии.

10. Гнойно-септические осложнения остаются одним из главных послеоперационных рисков для пациентов, демонстрируя вероятность развития этого осложнения от 20,8% до 30,7% у взрослых и от 6,9% до 72,7% у детей, что кроме клинических проявлений подтверждается высоким послеоперационным уровнем С-реактивного белка у пациентов всех групп. Развитие гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде связано с дисфункцией иммунной системы, изменяющейся под воздействием перенесенной операции (хирургический стресс) и выбранного метода анестезии (МА и СА), что проявляется:

- в группе бВЧГ СА: активацией Т-звена, В-звена ($p < 0,005$) (с сохраняющейся иммунодепрессией) у взрослых, активацией В-звена и ММС ($p < 0,005$) (с иммуноактивацией) у детей. В группе бВЧГ МА: активацией В-звена и ММС ($p < 0,005$) у взрослых и детей (с иммуноактивацией);

- в группе ГГС СА: отсутствием реакции у взрослых и активацией ММС ($p < 0,005$) у детей (иммунаktivация). В группе ГГС МА: угнетением Т-звена, В-звена ($p < 0,005$) у взрослых и ММС ($p < 0,005$) у детей (иммунодепрессия);

- в группе СубТНО СА: угнетением В-звена ($p < 0,005$) у взрослых (иммундепрессия), угнетением Т-звена и ММС ($p < 0,005$) у детей (иммунодепрессия). В группе СубТНО МА: угнетением Т-звена и активацией ММС ($p < 0,005$) у взрослых (иммуносупрессия) с угнетением В-звена ($p < 0,005$) у детей;

- в группе СупраТНО СА: угнетением Т-звена и активацией В-звена ($p < 0,005$) (иммунодепрессия) у взрослых, активацией В-звена ($p < 0,005$) у детей (иммуноактивация). В группе СупраТНО МА: активацией Т-звена и ММС ($p < 0,005$) (иммуноактивация).

тивация) у взрослых и детей;

- в группе ТЧМТ СА: стимуляцией Т-звена, В-звена и ММС ($p < 0,005$) у взрослых (иммуноактивация), угнетением Т-звена, активацией В-звена и ММС ($p < 0,005$) у детей (иммунодепрессия). В группе ТЧМТ МА: активацией Т-звена и ММС у взрослых и детей ($p < 0,005$) (иммуноактивация).

- эффективность разработанных протоколов антибактериальной профилактики и терапии иллюстрируется достоверными изменениями показателей частоты ГСО и уровня СРБ в послеоперационном периоде (разница МА и СА):

- у взрослых: снижение частоты выявления послеоперационной ГСО получено в группах: без ВЧГ МА ($\phi=3,4$; $p < 0,001$) и ТЧМТ МА ($\phi=2,1$; $p < 0,02$); динамика снижения послеоперационного уровня СРБ получена в группе бВЧГ МА;

- у детей: снижение частоты выявления послеоперационной ГСО получено в группах: бВЧГ МА ($\phi=2,1$; $p < 0,017$), СубТНО МА ($\phi=2,4$; $p=0,007$) и СупраТНО МА ($\phi=3,6$; $p < 0,001$); динамика снижения послеоперационного уровня СРБ получена в группах: СубТНО МА ($\phi=12,9$; $p < 0,001$) и СупраТНО МА ($\phi=8,7$; $p=0,031$).

11. Внедрение разработанных методик интенсивной терапии и выбора компонентов общей анестезии привело к: снижению ОШ ранней послеоперационной летальности у взрослых с СубТНО в 4,6 раза, с ТЧМТ в 1,4 раза, у детей с ГГС в 11,8 раза, СубТНО в 6,6 раза, ТЧМТ в 2,1 раза. Снижению ОШ поздней послеоперационной летальности у взрослых с ГГС в 1,2 раза, с СубТНО в 1,8 раза, с СупраТНО в 1,2 раза, у детей с ГГС в 14,1 раза, с СубТНО в 25,7 раз и ТЧМТ в 3 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработан протокол предоперационной подготовки, который включал в себя метод коррекции повышенного внутричерепного давления (Пат. 36539 Украина), в основе которого использовали комбинацию препарата многоатомных спиртов (Реосорбилакт) с L-лизина эсцинатом. Эта комбинация вызывает снижение ВЧД на 35-40% без снижения САД, особенно этот эффект выражен у детского контингента пациентов. Рекомендовано введение L-лизина эсцината 0,15-0,2 мг/кг в 50,0-100,0 мл 0,9% NaCl, затем реосорбилакт 3-5 мл/кг в/в. Данную терапию проводили, начиная за 2 суток до операции.

2. С учетом выявленных особенностей ответа стресс-системы, в зависимости от патологии и возраста (Пат. 12775 Украина):

- рекомендована редукция дозы используемых препаратов: кетамин 0,5% – 0,05-1,0 мг/кг/час (с редукцией общей дозы до 125 мг), натрия оксибутират 20-50 мг/кг/час, пропофол 1% – 1-1,5 мг/кг/час, севофлуран 0,5-2 об% (MAC 0,4-0,5), клофелин 0,01% 1-2 мкг/кг, фентанил 0,005% – 2-2,5 мкг/кг/час. Целевой показатель BIS 40-45;

- для взрослых пациентов общехирургической группы: вегетативная стабилизация за счет дополнительной активации СА- и СЛ-звеньев (бензодиазепины, кетамин);

- для детей общехирургической группы: вегетативная стабилизация за счет дополнительной активизации СЛ-звена (бензодиазепины, оксибутират натрия);

- для взрослых пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом: вегетативная стабилизация за счет, как СА, так и СЛ-звена (α 2-адреномиметики (клонидин, дексметомедин), кетамин);

- для детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом: вегетативная стабилизация, учитывая тенденцию к исходной стимуляции СА-звена, необходимо избегать использования бензодиазепинов как в премедикации, так и в основном наркозе. Необходимо усиление активности СА-звена и стимуляция СЛ-звена (кетамин, пропофол);

- для взрослых пациентов с субтенториальными новообразованиями головного мозга: вегетативная стабилизация за счет усиления активности СА-звена, максимальная стимуляция СЛ-звена (бензодиазепины, α 2-адреномиметики (клонидин, дек-

смететомедин), натрия оксибутират, кетамин). Ингаляционная анестезия не является «анестезией выбора», избегать использования барбитуратов (пропофол, тиопентал-натрия, особенно на этапах до вскрытия твердой мозговой оболочки);

- для детей с субтенториальными новообразованиями головного мозга: вегетативная стабилизация за счет усиления активации СА-звена, максимальной стимуляция СЛ-звена (бензодиазепины, клонидин), натрия оксибутират, кетамин). Ингаляционная анестезия не является «анестезией выбора». Отличием от взрослого контингента пациентов является использование в схеме базис анестезии пропофола вместо клофелина, в связи с отличающимся между группами балансом СА- и СЛ-звеньев;

- для взрослых пациентов с супратенториальными новообразованиями: вегетативная стабилизация за счет усиления активности СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол), либо ингаляционная анестезия (севофлуран). Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия;

- для детей с супратенториальными новообразованиями: вегетативная стабилизация за счет усиления активности СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол), либо ингаляционная анестезия: севофлуран. Альтернативным вариантом базис анестезии может быть фентанил-клофелиновая анестезия;

- для взрослых пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: вегетативная стабилизация за счет активизации СА- и СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол, фентанил (до 5-8 мкг/кг/час), кетамин);

- для детей с тяжелой черепно-мозговой травмой: вегетативная стабилизация с учетом наличия высокого процента пациентов с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, ограничение для использования барбитуратов (либо «вариантом выбора» признать ТВВА). Активизация СА- и СЛ-звена (бензодиазепины, натрия оксибутират, пропофол, фентанил (до 3-7 мкг/кг/час), кетамин).

3. Для группы пациентов с субтенториальными новообразованиями разработан метод ранней регистрации патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки у детей «Способ ранней регистрации патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки у детей» (Пат. 46955 Украина) с авторскими модификациями. Основой заявлен-

ной модели было выявление «эпизодов тахикардии/тахиаиритмии» с колебаниями BIS (от 30 до 60) во время удаления новообразования ЗЧЯ, что достоверно предшествовало известному ранее осложнению – «брадикардии/брадиаритмии». Коррекция операционной агрессии на этапе «тахикардии» не давало развиться ишемии ствола головного мозга, тогда как «эпизоды брадикардии/брадиаритмии» характеризовали уже процесс ишемии нервной ткани.

4. Для группы пациентов с субтенториальными новообразованиями разработан «Способ коррекции патологических реакций ствола головного мозга при удалении опухолей задней черепной ямки у детей» (Пат. 47739 Украина) с авторскими модификациями: в случае выявления ишемии ствола изменялась тактика оперативного вмешательства с последующим введением клофелина (0,5-1,5 мкг/кг), что давало возможность улучшить микроциркуляцию ишемизированных участков ствола головного мозга и повысить качество и скорость проведения импульса в нейронах головного мозга.

5. Для профилактики гнойно-септических осложнений, у пациентов разработаны режимы антибиотикотерапии / антибиотикопрофилактики. Так, для пациентов общехирургической группы (без ВЧГ), с супратенториальными новообразованиями и ТЧМТ за 30 минут до вводной анестезии – антибиотикопрофилактика – защищенные аминопенициллины (амоксциллин/сульбактам); для пациентов с гипертензионно-гидроцефальным синдромом и субтенториальными новообразованиями, учитывая риск, показана периоперационная антибиотикотерапия: взрослые – цефалоспорины 3 поколения (цефоперазон, цефоперазон/сульбактам), дети – ингибитор защищенные пенициллины (тикарциллина-клавулонат 75 мг/кг, пиперациллина-тазобактам 150 мг/кг).

6. Для пациентов с ТЧМТ базисом периоперационной терапии было: применять разработанные стандарты для оказания помощи пациентам, начиная с этапа приемного отделения; использовать методику «малообъемной реанимации»; противоотечную терапию с использованием маннитола (маннит 1-2 г/кг); в условиях операционной, как правило, использовали следующую схему инфузионной терапии: кристаллоиды 25-30 мл/кг; эритроцитарная масса 10-15 мл/кг; свежезамороженная плазма 15-20 мл/кг; коллоиды до 20 мл/кг, с учетом влияния искусственных коллоидов на свертывающую систему и стратегию их ограничения, мы использовали 10%-20% р-р альбумина в дозе до 10 мл/кг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, В. В. Асимметрия полушарий головного мозга и долей тимуса в процессе реализации гуморального иммунного ответа у мышей / В. В. Абрамов, В. А. Козлов, И. А. Гонтова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 1. – С. 78–80.
2. Актуальные проблемы патофизиологии : избранные лекции / под ред. Б. Б. Мороза. – Москва : Медицина, 2001. – 424 с.
3. Алгоритм диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии при полиэтиологическом поражении центральной нервной системы методами искусственного интеллекта / В.И. Черний [и др.]. –Донецк: ИПШ «Наука і освіта», 2009. - 252 с.
4. Антистрессорная защита в анестезиологии и хирургии / И. П. Назаров [и др.]. – Красноярск, 2000. – 252 с.
5. Арутюнов, Н. В. Изучение ликворотока на основе магнитно-резонансной томографии / Н. В. Арутюнов, А. В. Петряйкин, В. Н. Корниенко // Журнал "Вопросы нейрохирургии" им. Н. Н. Бурденко. – 2000. – № 3. – С. 29–32.
6. Бараш, П. Клиническая анестезиология / П. Бараш, Б. Куллен, Р. Стэлтинг. – 3-е изд. – Москва : Медицинская литература, 2004. – 592 с.
7. Бейн, Б. Н. Лечение эпендимомы конского хвоста, ассоциированной с повторными субарахноидальными кровоизлияниями и гидроцефалией / Б. Н. Бейн, С. В. Ларионов, И. О. Рясик // Журнал "Вопросы нейрохирургии" им. Н. Н. Бурденко. – 2003. – № 1. – С. 56–58.
8. Бейн, Б. Н. Противоопухолевый иммунитет и его нарушения при церебральных опухолях: учебное пособие для клинических ординаторов / Б.Н. Бейн, В.И. Шардаков, М. В. Селюкова. – Киров : КГМА, 2005. – 50 с.
9. Бейн, Б. Н. Характеристика иммунного статуса при глиомах и менингиомах полушарий головного мозга / Б. Н. Бейн, В. И. Шардаков, М. В. Селюкова // Пермский медицинский журнал. – 2006. – Т. 23, № 3. – С. 76–79.

10. Белкин, А. А. Мониторинг краниоспинального комплайнса при церебральной недостаточности / А. А. Белкин, Б. Д. Зислин, Д. С. Доманский // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 2. – С. 34–36.
11. Белова, А. Н. Шкалы и опросники в неврологии и нейрохирургии / А. Н. Белова. – Москва, 2004. – 432 с.
12. Белоглазова, Т. А. Анализ жалоб у детей при симптоматической эпилепсии опухолевой этиологии / Т. А. Белоглазова, А. А. Телегина, В. П. Берснев // Нейрохирургия детского возраста : материалы III съезда нейрохирургов России, 4–8 июня 2002 г. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 550.
13. Боброва, В. И. Оксигенотерапия при острых поражениях головного мозга и ее значение на догоспитальном этапе / В. И. Боброва, С. Н. Никифоров // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 4 (11). – С. 58–61.
14. Буданцев, А. Ю. Стереотаксический атлас мозга крыс (фронтальные сечения) [Электронный ресурс]. – Пушкино : Аналитическая микроскопия, 2002. – Режим доступа: <http://www.twirpx.com/file/1507959>.
15. Ватолин, К. В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей / К. В. Ватолин. – 2-е изд. – Москва : издательский дом Видар, 2000. – 129 с.
16. Велижева, Н. П. CD4⁺/CD25⁺ Т-регуляторные клетки и адоптивная ИЛ-2/ЛАК-терапия злокачественных опухолей / Н. П. Велижева, И. Ж. Шубина, М. В. Киселевский // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 4.
17. Верещагин, Е. И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме / Е. И. Верещагин // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 2. – С. 6–15.
18. Виноградов, В. Л. Протокол общей анестезии на основе пропофола при операциях у тяжелообожженных III-IV класса ASA / В. Л. Виноградов, И. Ю. Ларионов, В. Г. Дулуб // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 3. – С. 44–48.
19. Власов, А. С. Модуляция компонентов стресс-ответа при гистерэктомии у больных миомой матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 "Анестезиология и

реаниматология" / Власов Александр Сергеевич. – Москва, 2011. – 23 с.

20. Волков, С. Г. Нейропротекция кетаминотерапией в составе комплексной терапии в остром периоде спинномозговой травмы [Электронный ресурс] / С. Г. Волков, Е. И. Верещагин // Медицина и образование Сибири. – 2012. – № 6. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=879.

21. Волошенко, Е. В. Антистрессорная защита адреноганглиолитиками и клофелином от хирургической агрессии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Волошенко Евгений Викторович. – Красноярск, 2000. – 44 с.

22. Гайдар, Б. В. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме / Б. В. Гайдар, Д. В. Свистов, К. Н. Храпов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 6. – С. 38–40.

23. Гвак, Г. В. Профилактика альтерирующего стресса у детей с абдоминальной патологией / Г. В. Гвак, В. Г. Еременко // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 4. – С. 11–13.

24. Гвак, Г. В. Стресс-лимитирующие системы и улучшение качества и безопасности антиноцицептивной защиты у детей при хирургической агрессии / Г. В. Гвак // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 65–66.

25. Гец, Л. Руководство для преподавателей и врачей общей практики / Л. Гец, С. Вестин. – Санкт-Петербург : СПбМАПО, 2005. – 352 с.

26. Гидроцефалия при опухолях головного и спинного мозга / В. А. Хачатрян [и др.]. – Москва : Десятка, 2008. – 256 с.

27. Глумчер, Ф. С. Шок / Ф. С. Глумчер // Руководство по интенсивной терапии / под ред. А. И. Трещинского, Ф. С. Глумчера. – Киев : Вища школа, 2004. – С. 417–455.

28. Голуб, И. Е. Хирургический стресс и обезболивание / И. Е. Голуб, Л. В. Сорокина. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Иркутск : ИГМУ, 2006. – 209 с.

29. Гришанова, Т. Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: зна-

чимось клинических шкал и нейрональных маркеров / Т. Г. Гришанова, А. В. Будаев, Е. В. Григорьев // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1–2 (32–33). – С. 86–90.

30. Гришина, Т. И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах / Т. И. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 4. – С. 1–14.

31. Губина-Вакулик, Г. И. Морфологическая оценка действия кетамина и нейропротекторных свойств пирацетама и сульфата магния на кортикальные нейроны у крыс / Г. И. Губина-Вакулик, У. А. Фесенко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 1. – С. 50–56.

32. Гудак, П. С. Супратенторіальні пухлини: диференційна діагностика та досвід лікування / П. С. Гудак // V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2013. – С. 164.

33. Диагностика и коррекция когнитивных нарушений у детей с последствиями черепно-мозговой травмы / С. А. Немкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 54–60.

34. Долгих, В. Т. Метаболические нарушения в головном мозге при тяжелой черепно-мозговой травме и методы их коррекции / В. Т. Долгих, И. В. Захаров // Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи : сборник научных трудов, посвящённых 70-летию НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и 20-летию отдела (клиники) сочетанной травмы. – Санкт-Петербург : НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2002. – С. 210–219.

35. Евдокимов, Д. В. Влияние хронического введения антидепрессантов на повреждение нейронов гиппокампа и коры крысы, вызываемое действием на НМДА / Д. В. Евдокимов, И. И. Абрамец, А. Н. Талалаенко // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42, № 1. – С. 20–27.

36. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), (Страсбург, 18 марта 1986 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://uristu.com/library/konventsii/>

[konvenciy_571/](#).

37. Ельский, В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
38. Зиненко, Д. Ю. Новая классификация гидроцефалии у детей / Д. Ю. Зиненко // V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2013. – С. 211.
39. Изменения вегетативного тонуса при внутричерепном гипертензионном синдроме / Ю. В. Добрынина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 3. – С. 67–71.
40. Иммуитет в хирургии : в 2-х т. / И. П. Назаров [и др.]. – Красноярск, 2006. – Т. 1. – 288 с.
41. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий [и др.]. – Киев : Здоров'я, 1995. – 211 с.
42. Иммунопрофилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при ранениях груди и живота / Г. В. Булава [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2002. – № 7. – С. 4–11.
43. Кабаков, Б. А. Кетамин и ВЧД: краткий исторический обзор / Б. А. Кабаков, Ю. П. Федоров, Ю. А. Гречишкина // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4 (35). – С. 114–118.
44. Кислицын, Ю. В. Изменения иммунологических показателей крови у больных с глиальными опухолями головного мозга / Ю. В. Кислицын // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 3. – С. 55–60.
45. Китиашвили, И. З. Периоперационные изменения показателей гомеостаза под влиянием операции и анестезии с применением ксенона : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Китиашвили Иракли Зурабович. – Москва, 2006. – 51 с.
46. Коматозные состояния / Ю. В. Думанский [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 4 (43). – С. 146–150.

47. Комплексная активация стресс-лимитирующих систем организма в сочетании с пилобактом в терапии острых гастродуоденальных кровотечений / И. Е. Голуб [и др.] // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 76–78.
48. Кондратьев, А. Н. Сочетанное введение фентанила и клофелина для индукции наркоза у больных с внутричерепной гипертензией : информационное письмо / А. Н. Кондратьев. – Санкт-Петербург, 1992. – 8 с.
49. Кондратьев, А. Н. Сочетанное воздействие на опиоидную и адренергическую антиноцицептивные системы в анестезиологическом обеспечении нейроонкологических операций : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Кондратьев Анатолий Николаевич. – Санкт-Петербург, 1992. – 27 с.
50. Коновалов, А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме : в 3-х т. / А. Н. Коновалов, Л. Б. Лихтерман, А. А. Потапов. – Москва : Антидор, 2001. – Т. 2. – 674 с.
51. Короткоручко, А. А. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии / А. А. Короткоручко, Н. Е. Полищук. – Киев : Четверта хвиля, 2004. – 525 с.
52. Костюченко, В. Л. Внутривенный наркоз и антинаркотики / В. Л. Костюченко, П. К. Дьяченко. – Санкт-Петербург : Деан, 1998. – 194 с.
53. Крыжановский, Г. Н. Нейроиммунопатология / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров. – Москва, 1997. – 283 с.
54. Крыжановский, Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – Москва : Медицина, 1997. – 345 с.
55. Куликов, А. С. Пероральная премедикация мидазоламом и кетамином у детей с нейрохирургической патологией / А. С. Куликов, В. С. Сорокин, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 1. – С. 6–10.
56. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с английского под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.

57. Лубнин, А. Ю. Практические проблемы современной нейроанестезиологии / А. Ю. Лубнин // Журнал "Вопросы нейрохирургии" им. Н. Н. Бурденко. – 2011. – Т. 75, № 1. – С. 47–56.
58. Лубнин, А. Ю. Применение регионарных методов анестезии в нейрохирургии / А. Ю. Лубнин, В. И. Салалыкин // Журнал "Вопросы нейрохирургии" им. Н. Н. Бурденко. – 2008. – № 1. – С. 29–36.
59. Меерсон, Ф. З. Высшие адаптационные реакции организма / Ф. З. Меерсон, Р. И. Кругликов // Физиология адаптационных процессов / Ф. З. Меерсон [и др.]. – Москва, 1986. – С. 492–520.
60. Мінов, С. В. Особливості прогнозування і профілактики ранньої поліорганної недостатності при черепно-мозковій травмі : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30 «Анестезіологія» / Мінов Сергій Вікторович. – Київ, 2011. – 23 с.
61. Морган, Д. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган-мл., Мэгид С. Михаил ; пер. с англ. под ред. А. А. Бунятяна. – 2-е изд., испр. – Москва : Бином, 2001. – Кн. 2. – 351 с.
62. Мощев, Д. А. Применение современных ингаляционных анестетиков (изофлурана и севофлурана) при нейрохирургических вмешательствах : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 "Нейрохирургия" / Мощев Дмитрий Александрович. – Москва, 2005. – 24 с.
63. Назаров, И. П. Стресспротекторная и индивидуальная премедикация в анестезиологии / И.П. Назаров, В.Т. Гололобов, И.Г. Инжутова. – Красноярск, 2000. – 290 с.
64. Нарушение адаптации больных церебральной опухолью / Б. Н. Бейн [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – № 11. – С. 54–64.
65. Нейроонкология детского возраста: (введение в предмет) / В. В. Белопасов [и др.]. – Астрахань : АГМА, ГУП ИПК «Волга», 2002. – 188 с.
66. Нейропсихологическое исследование детей с опухолями головного мозга, локализованными в задней черепной ямке, в катамнезе / Е. В. Андреева [и др.] // Нейрохирургия детского возраста : материалы III съезда нейрохирургов России, 4–8 июня

2002 г. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 547.

67. Осипова, Н. А. Наука о боли, как составная часть концепции развития отечественной анестезиологии-реаниматологии // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 248–249.

68. Особенности иммунных реакций при общей анестезии в отохирургии / А. А. Старченко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 4. – С. 46–48.

69. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – Санкт-Петербург : МЕДпресс, 2006. – 256 с.

70. Парахонский, А. П. Эффективность иммунокоррекции при раке желудка / А. П. Парахонский // Современные наукоёмкие технологии. – 2007. – № 4. – С. 82–83.

71. Педаченко, Е. Г. Современные подходы и инновационные технологии в лечении черепно-мозговой травмы / Е. Г. Педаченко // V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2013. – С. 52–53.

72. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд. перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 168 с.

73. Применение графических методов в психодиагностике нарушений умственного развития и нейрокогнитивного дефицита у детей: методическое пособие для врачей / под ред. Л.И. Вассермана. – Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – 52 с.

74. Прогноз летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста / А. Н. Ткаченко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 304–308.

75. Профилактическая иммунология / А. А. Михайленко [и др.]. – Москва : Альфа-дизайн, 2004. – 448с.

76. Реакция иммунной системы на анестезию и операционную травму у детей / А. Д. Сепбаев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 1. – С. 37–40.

77. Руководство по интенсивной терапии : пособие для врачей-анестезиологов, реаниматологов, врачей отделений интенсивной терапии / под ред. А.

И. Трещинского, Ф. С. Глумчера. – Киев : Вища школа, 2004. – 586 с.

78. Саввина, И. А. Система анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций и диагностических процедур у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Саввина Ирина Александровна. – Санкт-Петербург, 2002. – 35 с.

79. Скоромец, А. А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы : руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – Санкт-Петербург : Политехника, 2007. – 399 с.

80. Смит, Й. Тотальная внутривенная анестезия / Й. Смит, П. Уайт ; пер. с англ. – Москва : Бином, 2006. – 176 с.

81. Содержание активированных лимфоцитов у онкологических больных в зависимости от интраоперационной анестезии / С. З. Танатаров [и др.] // Медицинские и фармацевтические науки. – 2012. – № 6. – С. 25–30.

82. Сорокина, М. Н. Бактериальные менингиты у детей / М. Н. Сорокина, В. В. Иванова, Н. В. Скрипченко. – Москва : Медицина, 2003. – 298 с.

83. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы и когнитивных функций пациентов, перенесших плановые абдоминальные операции в условиях разных методов общей анестезии / И. Н. Пасечник [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 4. – С. 50–54.

84. Старченко, А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А.А. Старченко. – Санкт-Петербург : СПб мед. изд-во, 2001. – 328 с.

85. Таранова, И. И. Прогнозирование и ранняя диагностика церебральной ишемии у больных с нейрохирургической патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология", 14.00.28 "Нейрохирургия" / Таранова Ирина Ильинична. – Новосибирск, 2004. – 21с.

86. Файзуллин, А. Р. Иммунный статус у пациентов с гидроцефалией различного генеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 "Неврология" / Файзуллин Артем Ринатович. – Уфа, 2004. – 24 с.

87. Фармакологическая защита мозга во время операций у больных с гигантскими артериальными аневризмами церебральных сосудов / А. Ю. Лубнин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 4. – С. 25–27.
88. Фармакологическая защита органов-мишеней от эфферентного патогенного стимула супраспинальных структур при хирургической агрессии / З. З. Надирадзе [и др.] // Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. – Иркутск, 2004. – С. 219–220.
89. Фесенко, У. А. Дія тіопенталу на нейрони гіпокампа щурів та оцінка нейропротекторних властивостей пірацетаму і сульфату магнію / У. А. Фесенко, Г. І. Губіна-Вакулік // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 2–3. – С. 47–48.
90. Фесенко, У. А. Нейрональний апоптоз у гіпокампі щурів під впливом пропופолу та оцінка захисної дії пірацетаму та сульфату магнію / У. А. Фесенко, Г. І. Губіна-Вакулік // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 107–111.
91. Функциональная межполушарная асимметрия головного мозга как предиктор иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях / Л.Л. Клименко [и др.] // Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии: материалы второй всероссийской научной конференции. – Москва : ГУ НИИ МОЗГА РАММ, 2003. – С. 5–9.
92. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – Москва: ООО "Бином-Пресс", 2007. – 512 с.
93. Хачатрян, В. А. Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных осложнений ликворошунтирующих операций у больных с гидроцефалией : пособие для врачей / В. А. Хачатрян, А. Н. Кондратьев. – Санкт-Петербург, 2001. – 184 с.
94. Хирургический стресс. Клинико-лабораторные параллели в условиях активации естественных стресс-лимитирующих систем / Г. В. Гвак [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 4. – С. 33–35.
95. Царенко, С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С. В. Царенко. – Москва : Медицина, 2005. – 352 с.
96. Царенко, С. В. Успешное лечение травматической злокачественной внут-

ричерепной гипертензии / С. В. Царенко, А. Р. Ситников, Х. Т. Гусейнова // Нейрохирургия. – 2004. – № 3. – С. 46–50.

97. Шкала оценки и терапевтическая стратегия у больных с повреждением ствола головного мозга / А. С. Горячев [и др.] // Журнал "Вопросы нейрохирургии" им. Н. Н. Бурденко. – 2006. – № 4. – С. 24–28.

98. Шнайдер, Н. А. Послеоперационная когнитивная дисфункция: профилактика, диагностика, лечение : методическое пособие для врачей / Н. А. Шнайдер, В. В. Ширах, А. Б. Салмина. – Красноярск : Оперативная полиграфия, 2005. – 95 с.

99. Эпидемиологические показатели динамики опухолей головного мозга у детей в Украине / Ю. А. Орлов [и др.] // V з'їзд нейрохірургів України, 25–28 червня 2013 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2013. – С. 219–220.

100. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – 3-е изд., доп. – Санкт-Петербург : ВмедА, 2011. – 318 с.

101. A comparison of the ability of the EEGo and BIS monitors to assess emergence following neurosurgery / R.J. Pauls [et al.] // Can.J. Anaesth. 2009. – Vol. 56, №5. – P. 366-373.

102. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy / J. J. Ke [et al.] // Anaesth. Intensive Care. – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 74–78.

103. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies / L. H. Sansing [et al.] // Nat. Clin. Pract. Neurol. – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 291–296.

104. A putative sigma1 receptor antagonist NE-100 attenuates the discriminative stimulus effects of ketamine in rats / M. Narita [et. al.] // Addict. Biol. – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 373–376.

105. A speedy recovery: amphetamines and other therapeutics that might impact the recovery from brain injury / A. Harbeck-Seu [et al.] // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 144–153.

106. Accuracy of intracranial pressure monitoring: systematic review and meta-analysis / L. Zacchetti [et al.] // *Crit. care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 420.
107. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? / S. Uezono [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, № 4. – P. 909–919.
108. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. R204–R212.
109. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, № 7. – P. 813–818.
110. Adachi, N. Brain protection by anesthetics / N. Adachi // *Masui.* – 2006. – Vol. 55, № 5. – P. 542–551.
111. Adenosine A2A receptors and metabotropic glutamate 5 receptors are co-localized and functionally interact in the hippocampus: a possible key mechanism in the modulation of N-methyl-D-aspartate effects / M. T. Tebano [et al.] // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 95, № 4. – P. 1188–1200.
112. Aggarwal, B. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases / B. B. Aggarwal, K. B. Harikumar // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 40–59.
113. Alterations in adipose tissue during critical illness: An adaptive and protective response? / L. Langouche [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 4. – P. 507–516.
114. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation / M. A. Ruda [et al.] // *Science.* – 2000. – Vol. 289, № 5479. – P. 628–631.
115. Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and down modulates T helper 1 responses and immunopathology / D. R. Herbert [et al.] // *Immunity.* – 2004. – Vol. 20, № 5. – P. 623–635.

116. Anand, K. J. Anesthetic neurotoxicity in newborns: should we change clinical practice? / K. J. Anand // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 107, № 1. – P. 2–4.
117. Anand, K. J. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit / K. J. Anand // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27, suppl. 1. – P. S4–S11.
118. Anesthesia and neurodevelopment in children: time for an answer? / L. S. Sun [et al.] // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 109, № 5. – P. 757–761.
119. Anesthesia awareness and the bispectral index / M. S. Avidan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 11. – P. 1097–1108.
120. Anesthesia for awake craniotomy: a retrospective study / P. K. Sinha [et al.] // *Neurol. India*. – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 376–381.
121. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways / J. H. Yon [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 135, № 3. – P. 815–827.
122. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? / J. W. Olney [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 273–275.
123. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery / T. G. Monk [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 100, № 1. – P. 4–10.
124. Anesthetic-induced oxidative stress and potential protection / C. Wang [et al.] // *Sci. World J.* – 2010. – Vol. 10. – P. 1473–1482.
125. Anesthetic-induced preconditioning delays opening of mitochondrial permeability transition pore via protein Kinase C-epsilon-mediated pathway / D. Pravdic [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111, № 2. – P. 267–274.
126. Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital / M. C. Newland [et al.] // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 97, № 1. – P. 108–115.
127. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients / R. M. Berman [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 351–354.

128. Antidepressant-like effects of low ketamine dose is associated with increased hippocampal AMPA/NMDA receptor density ratio in female Wistar–Kyoto rats / Y. Tizabi [et al.] // *Neuroscience*. – 2012. – Vol. 213. – P. 72–80.
129. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal / T. Iizuka [et al.] // *Neurology*. – 2008. Vol. 70, № 7. – P. 504–511.
130. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2008. – Vol. 7, № 12. – P. 1091–1098.
131. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents / N. R. Florance [et al.] // *Ann. Neurol*. – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 11–18.
132. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms after traumatic brain injury / R. W. Keane [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab*. – 2001. – Vol. 21, № 10. – P. 1189–1198.
133. Apoptotic insults to human HepG2 cells induced by S-(1)-ketamine occurs through activation of a Bax-mitochondria-caspase protease pathway / S. T. Lee [et al.] // *Br. J. Anaesth*. – 2009. – Vol. 102, № 1. – P. 80–89.
134. Arginase I expression and activity in human mononuclear cells after injury / J. B. Ochoa [et al.] // *Ann. Surg*. – 2001. – Vol. 233, № 3. – P. 393–399.
135. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial / M. D. Kertai [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 112, № 5. – P. 1116–1127.
136. Aston-Jones, G. Brain structures and receptors involved in alertness / G. Aston-Jones // *Sleep. Med*. – 2005. – Vol. 6, suppl. 1. – P. s3–s7.
137. Balancing paediatric anaesthesia: preclinical insights into analgesia, hypnosis, neuroprotection, and neurotoxicity / R. D. Sanders [et al.] // *Br. J. Anaesth*. – 2008. – Vol. 101, № 5. – P. 597–609.
138. Ben-Ari, Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture / Y. Ben-Ari // *Nat. Rev. Neurosci*. – 2002. – Vol. 3, № 9. – P. 728–739.
139. Bergsneider, M. How Shunts Affect Postural Intracranial Pressure: Experience with the Hakim Programmable Valve in Adult-Onset Hydrocephalic Patients / M.

Bergsneider, J. H. Nieto // AANS Annual Meeting-San Francisco, 2000. – P. 342–346.

140. Berridge, C. W. Noradrenergic modulation of arousal / C. W. Berridge // *Brain Res. Rev.* – 2008. – Vol. 58, № 1. – P. 1–17.

141. Berry, D. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC / D. Berry, C. Millington // *Ther. Drug Monit.* – 2005. – Vol. 27, № 4. – P. 451–456.

142. Bethea, J. R. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury / J. R. Bethea, D. W. Dietrich // *Curr. Opin. Neurol.* – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 355–360.

143. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline // M. T. Chan [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 33–42.

144. Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children / K. S. Powers [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1666–1674.

145. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial / M. D. Kertai [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 545–556.

146. Bjornstrom, K. The difference between sleep and anaesthesia is in the intracellular signal: propofol and GABA use different subtypes of the GABA A receptor beta subunit and vary in their interaction with actin / K. Bjornstrom, C. Eintrei // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 157–164.

147. Blalock, J. E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems / J. E. Blalock // *Physiol. Rev.* – 1989. – Vol. 69, № 1. – P. 1–32.

148. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain / C. Ikonomidou [et al.] // *Science.* – 1999. – Vol. 283, № 5398. – P. 70–74.

149. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture / C. Wang [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2006. – Vol. 91, № 1. – P. 192–201.

150. Boulanger, L. M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity / L. M. Boulanger // *Neuron*. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 93–109.
151. Bowery, N. G. Gamma-aminobutyric acid (B) receptors: first of the functional metabotropic heterodimers / N. G. Bowery, S. J. Enna // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 292, № 1. – P. 2–7.
152. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics / S. L. Bianchi [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 1002–1010.
153. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression / I. Goshen [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 13, № 7. – P. 717–728.
154. Brain nor epinephrine and anaesthesia: behavioural and electrophysiological evidence / S. T. Mason [et al.] // *Neuroscience*. – 1983. – Vol. 10, № 1. – P. 177–185.
155. Bramlett, H. M. Патология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия / H. M. Bramlett, W. D. Dietrich // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. – № 4 (5). – С. 22–34.
156. Brummel, N. Are we sedating more than just the brain? / N. Brummel, T. Girard // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 163.
157. Bullock, M. R. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Editor's Commentary / M. R. Bullock, J. T. Povlishock // *J. Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24, suppl. 1. – P. s1–s2.
158. Burow, B. K. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors / B. K. Burow, M. F. Johnson, D. L. Packer // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 1. – P. 239–241.
159. Calvey, N. Principles and practice of pharmacology for anaesthetists / N. Calvey, N. E. Williams. – 5th ed. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2008. – 376 p.
160. Capuron, L. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha / L. Capuron, A. H. Miller // *Biol. psychiatry*. – 2004. – Vol. 56, № 11. – P. 819–824.

161. Carrascal, Y. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future / Y. Carrascal, A. L. Guerrero // *Neurologist*. – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 152–164.
162. Cation-chloride co transporters and neuronal function / P. Blaesse [et al.] // *Neuron*. – 2009. – Vol. 61, № 6. – P. 820–838.
163. Caveolins: targeting pro-survival signaling in the heart and brain / C. M. Stary [et al.] // *Front. Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 393.
164. CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin / D. J. Schaer [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 1. – P. 373–380.
165. Cell-age specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity / R. D. Hofacer [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 73, № 6. – P. 695–704.
166. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly / J. H. Silverstein [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 622–628.
167. Cerebral blood flow in immediate and sustained anxiety / G. Hasler [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 23. – P. 6313–6319.
168. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery / J. P. Slater [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 36–45.
169. Cerebral oxygenation in wake and during sleep and its relationship to cognitive function in community-dwelling older adults with outsleep disordered breathing / B. W. Carlson [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 66, № 1. – P. 150–156.
170. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study / S. J. Mitchell [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87, № 3. – P. 820–825.
171. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery / S. Holinski [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2008. – Vol. 14, № 11. – P. 153–157.
172. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery / L. Manetti [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163, № 5. – P. 783–791.

173. Characterization and quantification of isoflurane-induced developmental apoptotic cell death in mouse cerebral cortex / G. K. Istaphanous [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2013. – Vol. 116, № 4. – P. 845–854.

174. Chebib, M. GABA-Activated ligand gated ion channels: medicinal chemistry and molecular biology / M. J. Chebib, G. A. Johnston // *Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 8. – P. 1427–1447.

175. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions / R. Stupp [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 26. – P. 4127–4136.

176. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex / J. J. Radley [et al.] // *Neuroscience.* – 2004. – Vol. 125, № 1. – P. 1–6.

177. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1821–1830.

178. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feed back: involvement of prefrontal cortex and hippocampus / K. Mizoguchi [et al.] // *Neuroscience.* – 2003. – Vol. 119, № 3. – P. 887–897.

179. Chronic stress induce simpairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction / K. Mizoguchi [et al.] // *J. neurosci.* – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 1568–1574.

180. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) plus soluble CNTF receptor α increases cyclooxygenase-2 expression, PGE₂ release and interferon- γ -induced CD40 in murine microglia / H. W. Lin [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2009. – Vol. 6. – P. 7.

181. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies / K. E. Saatman [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 719–738.

182. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update / S. M. Green [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 449–461.

183. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury / M. Lauritzen [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 17–35.
184. Clinically relevant concentrations of propofol but not midazolam alter in vitro dendritic development of isolated gammaaminobutyric acid-positive interneurons / L. Vutskits [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 970–976.
185. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery / O. A. Selnes [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 3. – P. 250–257.
186. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia / P. R. Eastwood [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 470–477.
187. Comparative evaluation of Narcotrend, BIS, and classical EEG variables during induction and maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia / G. N. Schmidt [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98. – P. 1346–1353.
188. Comparison of stress hormone response, interleukin-6 and anaesthetic characteristics of two anaesthetic techniques: volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanil / C. H. Ihn [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2009. – Vol. 37, № 6. – P. 1760–1771.
189. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice / G. K. Istaphanous [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 578–587.
190. Confirming the drugs administered during anaesthesia: a feasibility study in the pilot National Health Service sites, UK / R. Evley [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 105, № 3. – P. 289–296.
191. Confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / M. Klugkist [et al.] // *Der. Anaesthesist.* – 2008. – Vol. 57. – P. 464–474.
192. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy / D. Mesotten [et al.] // *J. Clin. Endocrinol.*

Metab. – 2004. – Vol. 89, № 1. – P. 219–226.

193. Cook, S. C. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex / S. C. Cook, C. L. Wellman // J. Neurobiol. – 2004. – Vol. 60, № 2. – P. 236–248.

194. Cottrell, J. E. Anesthesia and neurosurgery / J. E. Cottrell, D. S. Smith. – 4th ed. – Mosby, 2001. – 784 p.

195. Cottrell, J. E. Brain protection in neurosurgery / J. E. Cottrell // ASA Refresher Courses in Anesthesiology. – 1998. – Vol. 26. – P. 35–44.

196. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference / M. N. Diringer [et al.] // Neurocrit. Care. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 211–240.

197. Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury / I. R. Chambers [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77, № 2. – P. 234–240.

198. Cumulative adversity and smaller gray matter volume in medial prefrontal, anterior cingulate, and insula regions / E. B. Ansell [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2012. – Vol. 72, № 1. – P. 57–64.

199. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study / J. F. Payen [et al.] // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106, № 4. – P. 687–695.

200. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation / J. P. Kress [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, № 20. – P. 1471–1477.

201. De Kloet, E. R. Hormones and stressed brain / E. R. DeKloet // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1018, № 1. – P. 1–15.

202. De Kloet, E. R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E. R. DeKloet, M. Joëls, F. Holsboer // Nat. rev. neurosci. – 2005. – Vol. 6, № 6. – P. 463–475.

203. De Koninck, Y. Altered chloride homeostasis in neurological disorders: a new target / Y. De Koninck // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 93–99.
204. Decision making in anesthesiology / L. L. Bready [et al.]. – 4th ed. – Philadelphia : Mosby Inc., 2007. – 368p.
205. Deiner, S. Postoperative delirium and cognitive dysfunction / S. Deiner, J. H. Silverstein // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 103, suppl. 1. – P. i41–i46.
206. Delayed environmental enrichment reverses sevoflurane-induced memory impairment in rats / J. Shih [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 116, № 3. – P. 586–602.
207. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients / J. F. Peterson [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2006. – Vol. 54, № 3. – P. 479–484.
208. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness / T. D. Girard [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 7. – P. 1513–1520.
209. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / E. W. Ely [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286, № 21. – P. 2703–2710.
210. Delirium in the postoperative cardiac patient: a review / S. Sockalingam [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 560–567.
211. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery / J. L. Rudolph [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2010. – Vol. 58, № 4. – P. 643–649.
212. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction / J. Steinmetz [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol. 54, № 2. – P. 162–168.
213. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery / J. P. Desborough // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85, № 1 – P. 109–117.
214. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons / A. C. Scallet [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2004. – Vol. 81, № 2. – P. 364–370.
215. Developmental stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex / A. Briner [et al.] // *Anesthesiology.* –

2011. – Vol. 115, № 2. – P. 282–293.

216. Dexamethasone induces limited apoptosis and extensive sub lethal damage etospecific subregions of the striatum and hippocampus: implications for mood disorders / L.E. Haynes [et al.] // *Neuroscience*. – 2001. – Vol. 104, № 1. – P. 57–69.

217. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability / N. Kanaya [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 98, № 1. – P. 34–40.

218. Differential neurotoxic effects of propofol on dissociated cortical cells and organotypic hippocampal cultures / I. Spahr-Schopfer [et al.] // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 92, № 5. – P. 1408–1417.

219. Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in Ras-ERK signaling and AMPA receptor trafficking / M. J. Kim [et al.] // *Neuron*. – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 745–760.

220. Distinct long-term neurocognitive outcomes after equipotent sevoflurane or isoflurane anaesthesia in immature rats / T. M. Ramage [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 110, suppl. 1. – P. i39–i46.

221. Distinct roles for Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras GRF1) and Ras-GRF2 in the induction of long-term potentiation and long-term depression / S. Li [et al.] // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 1721–1729.

222. Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus / J. M. Encinas [et al.] // *Cell Stem. Cell*. – 2011. – Vol. 8, № 5. – P. 566–579.

223. Dobbing, J. Comparative aspects of the brain growth spurt / J. Dobbing, J. Sands // *Early Hum. Dev.* – 1979. – Vol. 3, № 1. – P. 79–83.

224. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? / J. W. Peters [et al.] // *Pain*. – 2005. – Vol. 114, № 3. – P. 444–454.

225. Does using the bispectral index (BIS) during craniotomy affect the quality of recovery? / N. Boztuğ [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 1–4.

226. Dooley, D. J. Inhibition of K⁺-evoked glutamate release from rat neocortical

and hippocampal slices by gabapentin / D. J. Dooley, C. A. Mieske, S. A. Borosky // *Neurosci. Lett.* – 2000. – Vol. 280, № 2. – P. 107–110.

227. Dooley, D. J. Stimulus-dependent modulation of [(3)H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin / D. J. Dooley, C. M. Donovan, T. A. Pugsley // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – Vol. 295, № 3. – P. 1086–1093.

228. Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain / R. K. Hofbauer [et al.] // *Anesthesiology.* – 2004. – Vol. 100, № 2. – P. 386–394.

229. Dranovsky, A. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants / A. Dranovsky, R. Hen // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1136–1143.

230. Drummond, J. C. Editorial Board reproached for publication of BIS-mortality correlation / J. C. Drummond, P. M. Patel // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 4. – P. 1238–1239.

231. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro / M. O. Cunningham [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 20, № 6. – P. 1566–1576.

232. Duman, R. S. A neurotrophic model for stress-related mood disorders / R. S. Duman, L. M. Monteggia // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1116–1127.

233. Dungan, K. M. Stress hyperglycaemia / K. M. Dungan, S. S. Braithwaite, J. C. Preiser // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, № 9677. – P. 1798–1807.

234. Early and persistent high level of PS 100 β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 β threshold for SAH prognosis? / H. H. Quintard [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 33.

235. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population based birth cohort / R. T. Wilder [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 796–804.

236. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits / V. Jevtovic-Todorovic [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 876–882.

237. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions / H. F.

Lingsma [et al.] // *Lancet. Neurol.* – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. 543–554.

238. Edgar, N. A putative functional role for oligodendrocytes in mood regulation / N. Edgar, E. Sibille // *Transl. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 2, № 5. – P. 109–115.

239. Edmonds, H. L. Jr. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery / H. L. Jr. Edmonds // *Heart Surg. Forum.* – 2002. – Vol. 5, № 3. – P. 225–228.

240. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury / D. N. Hertle [et al.] // *Brain.* – 2012. – Vol. 135, pt. 8. – P. 2390–2398.

241. Effect of hypercarbia and isoflurane on brain cell death and neurocognitive dysfunction in 7-day-old rats / G. Stratmann [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 849–861.

242. Effect of insulin therapy on coagulation and fibrinolysis in medical intensive care patients / L. Langouche [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 1475–1480.

243. Effect of ketamine on apoptosis by energy deprivation in astroglioma cells using flow cytometry system / S. J. Choi [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 113–120.

244. Effect of nitrous oxide on spike activity during epilepsy surgery / Y. Sato [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2001. – Vol. 143, № 12. – P. 1213–1216.

245. Effect of oral ketamine on secondary hyperalgesia, thermal and mechanical pain thresholds, and sedation in humans / S. Mikkelsen [et al.] // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2000. – Vol. 25, № 5. – P. 452–458.

246. Effect of remifentanyl infusion rate on stress response to the pre-bypass phase of paediatric cardiac surgery / N. K. Weale [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92, № 2. – P. 187–194.

247. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension / G. Bar-Joseph [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 40–46.

248. Effects of fentanyl and S(+)-ketamine on cerebral hemodynamics, gastrointestinal motility, and need of vasopressors in patients with intracranial pathologies: a pilot study / M. D. Schmittner [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 257–262.
249. Effects of ketamine and pentobarbital on nor epinephrine release from the medial prefrontal cortex in rats / T. Kubota [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 46, № 4. – P. 388–392.
250. Effects of ketamine/xylazine on expression of tumor necrosis factor-alpha, inducible nitric oxide synthase, and cyclo-oxygenase-2 in rat gastric mucosa during endotoxemia / K. S. Helmer [et al.] // *Shock.* – 2003. – Vol. 20, № 1. – P. 63–69.
251. Effects of magnesium sulfate on neuron apoptosis and expression of caspase-3, bax and bcl-2 after cerebral ischemia-reperfusion injury / H. Zhou [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2003. – Vol. 116, № 10. – P. 1532–1534.
252. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers / B. A. Chizh [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 98, № 2. – P. 246–254.
253. Effects of pregabalin on the activity of glutamate transporter type 3 / J. H. Ryu [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 234–239.
254. Effects of propofol on recombinant AMPA receptor channels / K. Krampfl [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 511, № 1. – P. 1–7.
255. Effects of propofol and fentanyl anesthesia on heart rate variability using two analytical methods / Y. Hamada [et al.] // *Eur. J. Anesth.* – 2004. – Vol. 21, suppl. 32. – P. 98–106.
256. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans / J. W. Långsjö [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 99, № 3. – P. 614–623.
257. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial / T. D. Girard [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371, № 9607.

– P. 126–134.

258. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering / D. Dal [et al.] // *Br. J. Anesth.* – 2005. – Vol. 95, № 2. – P. 189–192.

259. Eichhorn, J. H. The Anesthesia Patient Safety Foundation at 25: a pioneering success in safety, 25th anniversary provokes reflection, anticipation / J. H. Eichhorn // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114, № 4. – P. 791–800.

260. Einsatz von ketamin bei sepsis und systemischen entzündungsreaktionen / M. Lange [et al.] // *Der Anaesthesist.* – 2006. – Vol. 55, № 8. – P. 883–891.

261. Elbabaa, S. K. Slit-ventricle syndrome symptom resolution through incremental pressure adjustments / S. K. Elbabaa // *AANS/CNS Pediatric Section.* – N. Y., 2001. – P. 236–238.

262. Elia, N. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomized trials / N. Elia, M. R. Tramer // *Pain.* – 2005. – Vol. 113, № 1–2. – P. 61–70.

263. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit / C. Lepoué [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 6. – P. 747–753.

264. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action / H. C. Jr. Hemmings [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 503–510.

265. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery / M. Winterhalter [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 326–335.

266. Engelhard, K. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? / K. Engelhard, C. Werner // *Curr. Opin. Anaesth.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 504–508.

267. Enna, S. J. GABAB receptor signaling pathways / S. J. Enna // *Pharmacology of GABA and glycine neurotransmission : handbook of experimental pharmacology* / H. Möhler. – Vol. 150. – Berlin : Springer, 2001. – P. 329–342.

268. Errante, L. D. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations / L. D. Errante, O. A. Petroff // *Seizure.* – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 300–306.

269. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal func-

tion / L. M. Monteggia [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, № 29. – P. 10827–10832.

270. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) / E. W. Ely [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1370–1379.

271. Experimental and preliminary clinical evidence of an ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression / A. I. Oliveira-Ferreira [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, № 8. – P. 1504–1519.

272. Expression of Bax and Bcl-2 proteins during hypoxia in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets: effect of administration of magnesium sulfate / S. Ravishankar [et al.] // *Brain Res.* — 2001. – Vol. 901, № 1–2. – P. 23–29.

273. Fitzgerald, M. Prenatal growth offline-diameter primary afferents into the rat spinal cord: a trans ganglionic tracertudy / M. Fitzgerald // *J. Comp. Neurol.* – 1987. – Vol. 261, № 1. – P. 98–104.

274. GABA(A) receptor blockade antagonizes the immobilizing action of propofol but not ketamine or isoflurane in a dose-related manner / J. M. Sonner [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 96, № 3. – P. 706–712.

275. Gaspar, P. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics / P. Gaspar, O. Cases, L. Maroteaux // *Nat. rev. neurosci.* – 2003. – Vol. 4, № 12. – P. 1002–1012.

276. General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain / L. X. Lu [et al.] // *Apoptosis.* – 2006. – Vol. 11, № 9. – P. 1603–1615.

277. General anesthesia causes long-lasting disturbances in the ultrastructural properties of developing synapses in young rats / N. Lunardi [et al.] // *Neurotox. Res.* – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 179–188.

278. General anesthesia causes long-term impairment of mitochondrial morphogenesis and synaptic transmission in developing rat brain / V. Sanchez [et al.] // *Anesthesiology.*

– 2011. – Vol. 115, № 5. – P. 992–1002.

279. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit / R. Jurd [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 250–252.

280. Genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice / D. Y. Liang [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104, № 5. – P. 1054–1062.

281. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study / P. E. Vos [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, № 20. – P. 1786–1793.

282. Gibbs, N. Anaesthetic mortality rates in Western Australia 1980–2002 / N. Gibbs, P. Rodoreda // *Anaesth. Intensive Care.* – 2005. – Vol. 33, № 5. – P. 616–622.

283. Glia mechanisms in mood regulation: a novel model of mood disorders / Y. Lee [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.).* – 2007. – Vol. 191, № 1. – P. 55–65.

284. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma / L. E. Pelinka [et al.] // *J. Trauma.* – 2004. – Vol. 57, № 5. – P. 1006–1012.

285. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments / J. H. Krystal [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7, suppl. 1 – P. s71–s80.

286. Goal-directed hemodynamic optimization in high-risk cardiac surgery patients: a tale from the past or a future obligation? / M. Heringlake [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 74, № 6. – P. 251–258.

287. Gordon, S. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions / S. Gordon, F. O. Martinez // *Immunity.* – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 593–604.

288. Goto, T. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent / T. Goto, Y. Nakata, S. Morita // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 97, № 5. – P. 1129–1132.

289. Graham, S. H. Programmed cell death in cerebral ischemia / S. H. Graham, J. Chen // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 99–109.

290. Grunau, R. E. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to

novelty at 8 months / R. E. Grunau, J. Weinberg, M. F. Whitfield // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114, № 1. – P. e77–e84.

291. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 11. Use of hyperosmolar therapy in the management of severe pediatric traumatic brain injury / P. D. Adelson [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 4, № 3 (suppl. 3). – P. S40–S44.

292. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / E. S. Connolly [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 1711–1737.

293. Hans, P. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia / P. Hans, V. Bonhomme // *Curr. Opin. Anaesth.* – 2006. – Vol. 19, № 5. – P. 498–503.

294. Hardingham, G. E. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways / G. E. Hardingham, Y. Fukunaga, H. Bading // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5, № 5. – P. 405–414.

295. Heymann, A. Prävention und Therapie / A. Heymann, C. Spies // *Anesthesiol Intensiv. Med. Notfallmed Schmerzther.* – 2010. – Vol. 45, № 2. – P. 112–116.

296. Himmelseher, S. Ketamine for Perioperative pain management / S. Himmelseher, M. E. Durieux // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102, № 1. – P. 211–220.

297. Himmelseher, S. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? / S. Himmelseher, M. E. Durieux // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 3. – P. 524–534.

298. Hippocampal nor epinephrine-like voltammetric responses following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus / V. S. Palamarchouk [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2000. – Vol. 51, № 4. – P. 319–326.

299. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 2. – P. 138–150.

300. Howren, M. B. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and

IL-6: a meta-analysis / M. B. Howren, D. M. Lamkin, J. Suls // *Psychosom. Med.* – 2009. – Vol. 71, № 2. – P. 171–186.

301. Hsp72 over expression prevents early postoperative memory decline after orthopedic surgery under general anesthesia in mice / M. P. Vizcaychipi [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 4. – P. 891–900.

302. Hudetz, J. A. Neuroprotection by ketamine: are view of the experimental and clinical evidence / J. A. Hudetz, P. S. Pagel // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2010. – Vol. 24, № 1. — P. 131–142.

303. Hudson, A. E. Are anaesthetics toxic to the brain? / A. E. Hudson, H. C. Jr. Hemmings // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 30–37.

304. Hurley, L. L. Neuroinflammation, neurodegeneration and depression / L. L. Hurley, Y. Tizabi // *Neurotox. Res.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 131–144.

305. Identification of stimulating and inhibitory epitopes within the heat shock protein 70 molecule that modulate cytokine production and maturation of dendritic cells / Y. Wang [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 6. – P. 3306–3316.

306. Identification of the haemoglobin scavenger receptor / M. Kristiansen [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 409, № 6817. – P. 198–201.

307. Ikonomidou, C. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? / C. Ikonomidou, L. Turski // *Lancet Neurol.* – 2002. – Vol. 1, № 6. – P. 383–386.

308. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies / A. K. Shintani [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 11. – P. 2939–2945.

309. Immunologic consequences of hypoxia during critical illness / H. D. Kiers [et al.] // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 125, № 7. – P. 237–249.

310. Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats / D. J. Culley [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99, № 5. – P. 1393–1397.

311. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: results from The IPDACS Study / J. Kazmierski [et al.] // *J. Psychosom. Res.* – 2010. – Vol. 69, № 2. – P. 179–185.
312. Incidence and trends pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. Surveillance Epidemiology and End Results / D. E. McNeil [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2002. – Vol. 39, № 3. – P. 190–194.
313. Increase dincidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly / D. Rohan [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 137–142.
314. Inflammatory response to nitrous oxide in the central nervous system / J. Lehmberg [et al.] // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1246. – P. 88–95.
315. Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey / X. Zou [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 592–597.
316. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex / K. Fink [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2002. – Vol. 42, № 2. – P. 229–236.
317. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isofluranemediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system / B. P. Head [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110, № 4. – P. 813–825.
318. Inhibitory effects of ketamine on lipopolysaccharide-induced microglial activation / Y. Chang [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2009. – Vol. 2009. – P. 705379.
319. Injectable midazolam as oral premedicant in pediatric neurosurgery / L. D. Mishra [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2005. – Vol. 17, № 4. – P. 193–198.
320. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherosclerotic hormone / P. Dandona [et al.] // *Clin. Cornerstone.* – 2003. – Suppl. 4. – P. s13–s20.
321. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels / T. K. Hansen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 3. – P. 1082–1088.
322. Intensive insulin therapy in the medical ICU / G. Van den Berghe [et al.] // *N.*

Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 5. – P. 449–461.

323. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients / L. Langouche [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, № 8. – P. 2277–2286.

324. Interactions of inflammatory pain and morphine in infant rats: long-term behavioral effects / A. T. Bhutta [et al.] // Physiol. Behav. – 2001. – Vol. 73, № 1–2. – P. 51–58.

325. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor / K. W. Moore [et al.] // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 19. – P. 683–765.

326. International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid (B) receptors: structure and function / N. G. Bowery [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 247–264.

327. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery / O. Ahlers, I. Nachtigall, J. Lenze [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2008. – Vol. 101, № 6. – P. 781–787.

328. Involvement of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine / J. Mazar [et al.] // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 102, № 10–11. – P. 1174–1181.

329. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction / M. L. Monje [et al.] // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8, № 9. – P. 955–962.

330. Isoflurane and sevoflurane affect cell survival and BCL-2/BAX ratio differently / H. Wei [et al.] // Brain Res. – 2005. – Vol. 1037, № 1–2. – P. 139–147.

331. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells / L. Zhang [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2013. – Vol. 110, suppl. 1. – P. i82–i91.

332. Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents / C. Zhu [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 1017–1030.

333. Isoflurane exerts antinociceptive and hypnotic properties at all ages in Fischer rats / R. D. Sanders [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 95, № 3. – P. 393–399.

334. Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of pro-

tection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stemcells / A. Sepac [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 113, № 4. – P. 906–916.

335. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain / A. M. Brambrink [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 525–535.

336. Jenkins, K. Consent and anaesthetic risk / K. Jenkins, A. Baker // *Anaesthesia*. – 2003. – Vol. 58, № 10. – P. 962–984.

337. Joëls, M. LTP after stress: up or down? / M. Joëls, H. J. Krugers // *Neural plast.* – 2007. – Vol. 2007, № 2007. – P. 93202

338. Johnson, S. A. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of nonhypoglycemic mice / S. A. Johnson, C. Young, J. W. Olney // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2008. – Vol. 20, № 1. – P. 21–28.

339. Joshi, I. Pregabalin action at a model synapse: binding to presynaptic calcium channel alpha2-delta subunit reduces neurotransmission in mice / I. Joshi, C. P. Taylor // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 553, № 1–3. – P. 82–88.

340. Kager, H. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations / H. Kager, W. J. Wadman, G. G. Somjen // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 88, № 5. – P. 2700–2712.

341. Kalkman, C. J. Pick up the pieces: depth of anesthesia and long-term mortality / C. J. Kalkman, L. M. Peelen, K. G. Moons // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 3. – P. 485–487.

342. Kambayashi, T. IL-4 and IL-13 modulate IL-10 release in endotoxin-stimulated murine peritoneal mononuclear phagocytes / T. Kambayashi, C. O. Jacob, G. Strassmann // *Immunol.* – 1996. – Vol. 171, № 1. – P. 153–158.

343. Kehlet, H. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J. B. Dahl // *Lancet*. – 2008. – Vol. 362, № 9399. – P. 1921–1928.

344. Ketamine activates cell cycle signaling and apoptosis in the neonatal rat brain / S. G. Soriano [et al.] // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 112, № 5. – P. 1155–1163.

345. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys / M. G. Paule [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 220–230.
346. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery / J. A. Hudetz [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 864–872.
347. Ketamine differentially blocks sensory afferent synaptic transmission in medialis nucleus tractus solitarius (mNTS) / Y. H. Jin [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98, № 1. – P. 121–132.
348. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain / K. J. Anand [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 283–290.
349. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kappaB expression / T. Sakai [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 47, № 10. – P. 1019–1024.
350. Ketamine-induced apoptosis is not stereospecific and mediated via the mitochondrial pathway / M. F. Stevens [et al.] // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107. – P. A179.
351. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey / W. Jr. Slikker [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2007. – Vol. 98, № 1. – P. 145–158.
352. Kissin, I. Depth of anesthesia and bispectral index monitoring / I. Kissin // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 90, № 5. – P. 1114–1117.
353. Kleihues, P. World Health Organization classification of tumors / P. Kleihues, W. K. Cavance // *Pathology and genetics of the tumors of the central nervous system.* – Lyon, France : International Agency for Research on Cancer Press, 2000. – P. 208–241.
354. Kloet, E. R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E. R. De Kloet, M. Joëls, F. Holsboer // *Nat. rev. neurosci.* – 2005. – Vol. 6, № 6. – P. 463–475.
355. Koyner, J. L. Mechanical ventilation and the kidney / J. L. Koyner, P. T. Murray // *Blood Purif.* – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 52–68.
356. Kühl, J. Embryonic tumors / J. Kühl, F. Doz, R. Taylor // *Brain and spinal Tumors of childhood* / D. A. Walker [et al.]. – Arnold, 2004. – P. 314–330.
357. Lactic acidosis during propofol–remifentanyl anesthesia in an adult / J. C.

Salengros [et. al.] // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 241–243.

358. Lamsa, K. Use-dependent shift from inhibitory to excitatory GABAA receptor action in SP-O interneurons in the rat hippocampal CA3 area / K. J. Lamsa, T. Taira // Neurophysiol. – 2003. – Vol. 90, № 3. – P. 1983–1995.

359. Lewis, D. W. Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department / D. W. Lewis, F. Qureshi // Headache. – 2000. – Vol. 40, № 3. – P. 200–203.

360. Lipopolysaccharide induces both a primary and a secondary phase of sensitization in the developing rat brain / S. Eklind [et al.] // Pediatr. Res. – 2005. – Vol. 58, № 1. – P. 112–116.

361. Lobo, F. Propofol and remifentanyl effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery / F. Lobo, A. Beiras // J. Neurosurg. Anesth. – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 183–189.

362. Loepke, A. W. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function / A. W. Loepke, S. G. Soriano // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 106, № 6. – P. 1681–1707.

363. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery / M. F. Newman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, № 6. – P. 395–402.

364. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences / C. Hermann [et al.] // Pain. – 2006. – Vol. 125, № 3. – P. 278–285.

365. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction / J. Steinmetz [et. al.] // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 110, № 3. – P. 548–555.

366. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients / P. Pandharipande [et al.] // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 104, № 1. – P. 21–26.

367. Lumeng, C. N. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macro-

phage polarization / C. N. Lumeng, J. L. Bodzin, A. R. Saltiel // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, № 1. – P. 175–184.

368. Lunberg, N. The saga of the Monro-Kellie doctrine / N. Lunberg // *Intracranial Pressure* / S. InShii, H. Nagai. – Berlin : Springer-Verlag, 1983. – P. 68–76.

369. MAC-awake of sevoflurane in children / A. J. Davidson [et al.] / *Paediatr. Anaesth.* – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 702–707.

370. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance / J. I. Odegaard [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 447, № 7148. – P. 1116–1120.

371. Magnesium pretreatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia / C. Turkyilmaz [et al.] // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 955, № 1–2. – P. 133–137.

372. Maier, C. M. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders / C. M. Maier, P. H. Chan // *Neuroscientist*. – 2002. – Vol. 8, № 4. – P. 323–334.

373. Mambula, S. S. Heat shock protein 70 is secreted from tumor cells by a nonclassical pathway involving lysosomal endosomes / S. S. Mambula, S. K. Calderwood // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 11. – P. 7849–7857.

374. Maneuf, Y. P. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K(+)-evoked release of [(3)H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices / Y. P. Maneuf, J. Hughes, A. T. McKnight // *Pain*. – 2001. – Vol. 93, № 2. – P. 191–196.

375. Martin, L. J. Apoptosis and necrosis occur in separate neuronal populations in hippocampus and cerebellum after ischemia and are associated with differential alternations in metabotropic glutamatereceptor signaling pathways / L. J. Martin, F. E. Sieber, R. J. Traystman // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 153–167.

376. Mashour, G. A. Neuroscientific foundation of anesthesiology / G.A. Mashour, R. Lydic. – Oxford : University Press, Inc., 2011. – 283 p.

377. Mashour, G. A. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery / G. A. Mashour, A. M. Shannks, S. Kheterpal // *Anesthesiology*. –

2011. – Vol. 114, № 6. – P. 1289–1296.

378. McEwen, B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stressmediators / B. S. McEwen // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 583, № 2–3. – P. 174–185.

379. McNally, L. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review / L. McNally, Z. Bhagwagar, J. Hannestad // CNS Spectr. – 2008. – Vol. 13, № 6. – P. 501–510.

380. Mechanisms for Hsp70 secretion: crossing membranes without a leader / S. S. Mambula [et al.] // Methods. – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 168–175.

381. Memory deficits induced by inflammation are regulated by alpha5-subunit-containing GABA-A receptors / D. S. Wang [et al.] // Cell Rep. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 488–496.

382. Meregalli, A. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients / A. Meregalli, R. P. Oliveira, G. Friedman // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 60–65.

383. MGMT promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma / A. M. Donson [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2007. – Vol. 48, № 4. – P. 403–407.

384. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses / D. Filliol [et al.] // Nat. Genet. – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 195–200.

385. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis / A. Sierra [et al.] // Cell Stem Cell. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 483–495.

386. MicroPET/CT imaging of [¹⁸F]-FEPPA in the nonhuman primate: a potential biomarker of pathogenic processes associated with anesthetic-induced neurotoxicity / X. Zhang [et al.] // ISRN Anesthesiol. – 2012. – Vol. 2012, № 2012. – P. 11.

387. Ming, G. L. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system / G. L. Ming, H. Song // Annu. Rev. Neurosci. – 2005. – Vol. 28. – P. 223–250.

388. Minimum alveolar concentration of volatile anesthetics in rats during postnatal maturation / G. Orliaguet [et al.] // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 95, № 3. – P. 734–739.
389. Mitochondrial injury and caspase activation by the local anesthetic lidocaine / M. E. Johnson [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 5. – P. 1184–1194.
390. Mixed-effects modeling of the intrinsic ventilatory depressant potency of propofol in the non-stady state / T. Bouillon [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 100, № 2. – P. 240–250.
391. Modafinil shifts human locus coeruleus to low-tonic, high-phasic activity during functional MRI / M. J. Minzenberg [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 322, № 5908. – P. 1700–1702.
392. Moinard, C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J. P. de Bandt // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24, № 2. – P. 184–197.
393. Mortality associated with anesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors / M. S. Arbous [et al.] // *Anaesthesia*. – 2001. – Vol. 56, № 12. – P. 1141–1153.
394. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease / M. L. Lindholm [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108, № 2. – P. 508–512.
395. Müller, N. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression / N. Müller, M. J. Schwarz // *Mol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12, № 11. – P. 988–1000.
396. Multimodal system designed to reduce errors in recording and administration of drugs in anaesthesia: prospective randomised clinical evaluation / A. F. Merry [et al.] // *B. M. J.* – 2011. – Vol. 343. – P. d5543.
397. Munder, M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system / M. Munder // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158, № 3. – P. 638–651.
398. Munford, R. S. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immuno-suppressive / R. S. Munford, J. Pugin // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 316–321.

399. Nagele, P. Nitrous oxide (N₂O) requires the N-methyl-D-aspartate receptor for its action in *Caenorhabditis elegans* / P. Nagele, L. B. Metz, C. M. Crowder // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, № 23. – P. 8791–8796.
400. Nandi, R. Opioid analgesia in the newborn / R. Nandi, M. Fitzgerald // *Eur. J. Pain.* – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 105–108.
401. Narcotrend monitoring allows faster emergence and areduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia / S. Kreuer [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 99, № 1. – P. 34–41.
402. Nature of myeloid cells expressing arginase 1 in peripheral blood after trauma / J. A. Bryk [et al.] // *J. Trauma.* – 2010. – Vol. 68, № 4. – P. 843–852.
403. Neeman, E. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement / E. Neeman, S. Ben-Eliyahu // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – Vol. 30, suppl. – P. s32–s40.
404. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory / M. Kodama [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 115, № 5. – P. 979–991.
405. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-d-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits / A. Fredriksson [et al.] // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 427–436.
406. Neonatal inflammation and primary afferent terminal plasticity in the rat dorsal horn / S. M. Walker [et al.] // *Pain.* – 2003. – Vol. 105, № 1–2. – P. 185–195.
407. Neurocognitive outcomes are not improved by 17 β -estradiol in postmenopausal women undergoing cardiac surgery / C. W. Jr. Hogue [et al.] // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38, № 7. – P. 2048–2054.
408. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study / S. Mondello [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. R156.

409. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review / N. Stocchetti [et al.] // *Crit. care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 186.
410. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury / A. B. Roehl [et al.] // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 97.
411. Newman, M. F. Perioperative medicine. Managing for outcome / M. F. Newman, L. A. Fleisher, M. P. Fink. – Philadelphia : Saunders, 2008. – 723 p.
412. Nitrous oxide anesthesia and plasma homocysteine in adolescents / P. Nagele [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 113. – P. 843–848.
413. Nitrous oxide exerts age-dependent antinociceptive effects in Fischer rats / Y. Ohashi [et al.] // *Pain.* – 2002. – Vol. 100, № 1–2. – P. 7–18.
414. Nitrous oxide lacks the antinociceptive effect on the tail flick test in newborn rats / M. Fujinaga [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 91, № 1. – P. 6–10.
415. NMDA receptor subunit shave differential role sinmediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo / Y. Liu [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2846–2857.
416. Nociceptive stimuli enhance anesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain / Y. Shu [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2012. – Vol. 45, № 2. – P. 743–750.
417. Norepinephrine systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies / M. Tanaka [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 405, № 1–3. – P. 397–406.
418. Noxious stimulation attenuates ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain / J. R. Liu [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117, № 1. – P. 64–71.
419. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, № 12. – P. 1796–1808.
420. Odegaard, J. I. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance / J. I. Odegaard, A. Chawla // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4, № 11. – P. 619–626.
421. Olsen, R. W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-

aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update / R. W. Olsen, W. Sieghart // *Pharmacol. Rev.* – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 243–260.

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

423. Osterloh, A. Heat shock proteins: linking danger and protein recognition / A. Osterloh, M. Breloer // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 197, № 1. – P. 1–8.

424. Ottevaere, J. A. Awareness during anesthesia / J. A. Ottevaere // *Anesthesia secrets* / J. Duke. – 2nd ed. – Philadelphia, Pa : Hanleyand Belfus, 2000. – P. 65–168.

425. Oxidative stress-dependent release of mitochondrial cytochrome c after traumatic brain injury / A. Lewén [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2001. – Vol. 21, № 8. – P. 914–920.

426. Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest / I. S. Balan [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, № 12. – P. 3008–3013.

427. Pannu, N. Effect of mechanical ventilation on the kidney / N. Pannu, R. L. Mehta // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 189–203.

428. Paolo Martorano, P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia / P. Paolo Martorano, G. Falzetti, P. Pelaia // *J. Neurosurg. Anesth.* – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 205–210.

429. Pathobiology of dynorphins in trauma and disease / G. Hasler [et al.] // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol. 10. – P. 216–235.

430. Perioperative cardiac arrest: a study of 53,718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital / L. G. Braz [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 5. – P. 569–575.

431. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation promotes infiltration of alternatively activated macrophages into adipose tissue / R. Stienstra [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 33. – P. 22620–22627.

432. Petrie, R. X. The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity, and depressive disorder. A critical review / R. X. Petrie, I. C. Reid, C. A. Stewart // *Pharmacol. ther.* – 2000. – Vol. 87, № 1. – P. 11–25.

433. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function / E. J. Randinitis [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43, № 3. – P. 277–283.

434. Pharmacological mechanisms mediating phencyclidine-induced apoptosis of striatopallidal neurons: the roles of glutamate, dopamine, acetylcholine and corticosteroids / M. R. Griffiths [et al.] // *Brainres.* – 2000. – Vol. 855, № 1. – P. 1–10.

435. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials / F. Bilotta [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 110, suppl. 1. – P. i113–i120.

436. Pittenger, C. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms / C. Pittenger, R. S. Duman // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 88–109.

437. Pizer, B. The potential impact of tumor biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials / B. Pizer, S. Clifford // *Br. J. Neurosurg.* – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 364–375.

438. Platz, E. A. Second cancer / E. A. Platz, H. H. Nelson, K. T. Kelsey // *Cancermedicine* / S. F. Holland, R. C. Bastet. – 4th ed. – Philadelphia : Williamand Wilkins, 1997. – Vol. 2. – P. 3283–3300.

439. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain / D. Maulik [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 890, № 1. – P. 130–136.

440. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme / S. De Vleeschouwer [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. 3098–3104.

441. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients / T. Johnson [et al.] // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96, № 6. – P. 1351–1357.

442. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cyto-

kin mediated inflammation in the hippocampus / Y. Wan [et al.] // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 436–443.

443. Postoperative mortality in children after 101,885 anesthetics at a tertiary pediatric hospital / B. F. van der Griend [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 6. – P. 1440–1447.

444. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain / C. Young [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 146, № 2. – P. 189–197.

445. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system / E. Gascon [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2007. – Vol. 24, № 3. – P. 213–224.

446. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics / E. W. Steyerberg [et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, № 8. – P. e165.

447. Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly / Y. Morimoto [et al.] // *J. Anesth.* – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 51–56.

448. Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients / A. Afonso [et al.] // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 212–217.

449. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures / S. Arroyo [et al.] // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, № 1. – P. 20–27.

450. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats / K. Y. Ha [et al.] // *Eur. Spine J.* – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 864–872.

451. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders / D. M. Tassone [et al.] // *J. Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29, № 1. – P. 26–48.

452. Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury / O. W. Sakowitz [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 8. – P. e519–e522.

453. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery / M. Heringlake [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 114, № 1. – P. 58–69.
454. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis / S. Wilne [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2007. – Vol. 8, № 8. – P. 685–695.
455. Presynaptic inhibition of diverse afferents to the locus ceruleus by kappa-opiate receptors: a novel mechanism for regulating the central norepinephrine system / A. Kreibich [et al.] // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, № 25. – P. 6516–6525.
456. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: a cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome / T. Skandsen [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 113, № 3. – P. 556–563.
457. Preventing chronic postoperative pain / D. Reddi // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71, suppl. 1. – P. 54–71.
458. Prognostic implication of clinical and pathologic features in patients with glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide / V. Donato [et al.] // *Tumori*. – 2007. – Vol. 93, № 3. – P. 248–256.
459. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain / X. Zou [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 727–731.
460. Propofol anesthesia enhances the pressor response to intravenous ephedrine / N. Kanava [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2002. – Vol. 94, № 5. – P. 1207–1211.
461. Propofol inhibits phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits in neurons / S. Kingston [et al.] // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, № 4. – P. 763–769.
462. Propofol syndrome in children / M. W. Crawford [et al.] // *CMAJ*. – 2003. – Vol. 168, № 3. – P. 669–670.
463. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 987–996.
464. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery / J. P. Mathew [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 3. – P. 880–887.

465. Ravussin, P. General anaesthesia for supratentorial neurosurgery / P. Ravussin, O. Wilder-Smith // *CNS Drugs*. – 2001. – Vol. 15, № 7. – P. 527–535.
466. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex / B. Bosche [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 67, № 5. – P. 607–617.
467. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? / Morelli [et al.] // *Curr. Drug Targets*. – 2009. – Vol. 10, № 9. – P. 863–871.
468. Regional cerebral bloodflow after cortical impact injury complicated by a secondary insult in rats / B. K. Giri [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 961–967.
469. Region-specific developmental specialization of GABA-glycine cosynapses in laminae I–II of the rat spinal dorsal horn / A. F. Keller [et al.] // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21, № 20. – P. 7871–7880.
470. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice / S. Fujisaka [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 2574–2582.
471. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial / E. L. Whitlock [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1209–1218.
472. Reorganization of actin in neurons after propofol exposure / A. Oscarsson [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2001. – Vol. 45, № 10. – P. 1215–1220.
473. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurons of the hippocampus / H. Shimazaki [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 78, № 3. – P. 324–325.
474. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery – a randomized controlled trial / M. Gamberini [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37, № 5. – P. 1762–1768.
475. Rivera, C. Two developmental switches in GABAergic signalling: the K⁺-Cl⁻

cotransporter KCC2 and carbonic anhydrase CAVII / C. Rivera, J. Voipio, K. Kaila // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 562, pt. 1. – P. 27–36.

476. Role of coerulean noradrenergic neurones in general anaesthesia in rats / T. Kushikata [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 924–929.

477. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction / M. Cibelli [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 68, № 3. – P. 360–368.

478. Rood, B. Pediatric high-grade glioma: molecular genetic clues for innovative therapeutic approaches / B. Rood, T. MacDonald // *J. Neurooncol.* – 2005. – Vol. 75, № 3. – P. 267–272.

479. Rosczyk, H. A. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery / H. A. Rosczyk, N. L. Sparkman, R. W. Johnson // *Exp. Gerontol.* – 2008. – Vol. 43, № 9. – P. 840–846.

480. Rudolph, U. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics / U. Rudolph, B. Antkowiak // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2004. – Vol. 5, № 9. – P. 709–720.

481. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil / A. Bourgoin [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 3. – P. 711–717.

482. Sameshima, H. Effect of long-term, postasphyxial administration of magnesium sulfate on immunostaining of microtubule-associated protein-2 and activated caspase-3 in 7 day old rat brain / H. Sameshima, T. Ikenoue // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2002. – Vol. 9, № 4. – P. 203–209.

483. Sanders, R. D. Anaesthesia induced neuroprotection / R. D. Sanders, D. Ma, M. Maze // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 461–474.

484. Sara, S. J. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition / S. J. Sara // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 211–223.

485. Saugstad, O. D. Hyperoxia in the term newborn: more evidence is still needed for optimal oxygen therapy / O. D. Saugstad // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 464. – P. 34–38.

486. Schmidt, A. Racemic, S(+)- and R(–)-ketamine do not increase elevated intra-

cranial pressure / A. Schmidt, I. Øye, J. Akeson // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52, № 8. – P. 1124–1130.

487. Schummers, J. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex / J. Schummers, H. Yu, M. Sur // *Science.* – 2008. – Vol. 320, № 5883. – P. 1638–1643.

488. Sedation and renal impairment in critically ill patients: a post hoc analysis of a randomized trial / T. Strøm [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. R119.

489. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials / D. J. Roberts [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 12. – P. 2743–2751.

490. Sedation in PACU: the role of benzodiazepines / A. Arcangeli [et al.] // *Curr. Drug. Targets.* – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 745–748.

491. Selective overexpression of excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) in astrocytes enhances neuroprotection from moderate but not severe hypoxia-ischemia / M. L. Weller [et al.] // *Neuroscience.* – 2008. – Vol. 155, № 4. – P. 1204–1211.

492. Selim, M. Perioperative stroke / M. Selim // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 7. – P. 706–713.

493. Sequential activation of p75 and TrkB is involved in dendritic development of subventricular zone-derived neuronal progenitors in vitro / E. Gascon [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 69–80.

494. Sevoflurane anesthesia does not impair acquisition learning or memory in the Morris water maze in young adult and aged rats / J. K. Callaway [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117, № 5. – P. 1091–1101.

495. Sevoflurane preconditioning induces neuroprotection through reactive oxygen species-mediated up-regulation of antioxidant enzymes in rats / Q. Yang [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 112, № 4. – P. 931–937.

496. Shibuta, S. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide / S. Shibuta, S.

Varathan, T. Mashimo // Br. J. Anaesth. – 2006. – Vol. 97, № 4. – P. 517–524.

497. Shors, T. J. Learning during stressful times / T. J. Shors // Learn. mem. – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 137–144.

498. Short-term memory impairment after isoflurane in mice is prevented by the $\alpha 5$ γ -aminobutyric acid type A receptor inverse agonist L-655,708 / B. J. Saab [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 113 № 5. – P. 1061–1071.

499. Shulman, R. G. Baseline brain energy supports the state of consciousness / R. G. Shulman, F. Hyder, D. L. Rothman // Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. – 2009. – Vol. 106, № 27. – P. 11096–11101.

500. Skibuta, S. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide / S. Skibuta, S. Varathan, T. Mashimo // Br. J. Anaesth. – 2006. – Vol. 97, № 4. – P. 517–524.

501. Sleigh, J. W. Depths of anesthesia: perhaps the patient isn't a submarine / J. W. Sleigh // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1149–1150.

502. Sleigh, J. W. Mechanisms of general anesthesia / J. W. Sleigh // LARS. Review Course Lectures. – 2007. – P. 85–89.

503. Slow endogenous activity transients and developmental expression of K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 in the immature human cortex / S. Vanhatalo [et al.] // Eur. J. Neurosci. – 2005. – Vol. 22, № 11. – P. 2799–2804.

504. Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection / S. W. Koo [et al.] // Anesth. Analg. – 2006. – Vol. 103, № 6. – P. 444–447.

505. Sneyd, J. R. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery / J. R. Sneyd, C. J. H. Andrews, T. Tsubokawa // Br. J. Anaesthesia. – 2005. – Vol. 94, № 6. – P. 778–783.

506. Soriano, S. G. Neuroanesthesia. Innovative techniques and monitoring / S. G. Soriano, M. E. McCam, P. C. Laussen // Anesthesiol. Clin. North. America. – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 137–151.

507. Sou, J. H. Ketamine, but not propofol, anaesthesia is regulated by metabotropic

glutamate 5 receptors / J. H. Sou, M. N. Chen, H. H. Chen // *Br.J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 5. – P. 597–601.

508. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study / J. A. Hartings [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10, № 12. – P. 1058–1064.

509. Spreading depolarisations and traumatic brain injury: time course and mechanisms / R. C. Tasker [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 389–390.

510. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions / H. Nakamura [et al.] // *Brain.* – 2010. – Vol. 133, pt. 7. – P. 1994–2006.

511. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma / J. A. Hartings [et al.] // *Brain.* – 2011. – Vol. 134, pt. 5. – P. 1529–1540.

512. Steinmetz, J. Peri-operative cognitive dysfunction and protection / J. Steinmetz, L. S. Rasmussen // *Anaesthesia.* – 2016. – Vol. 71, suppl. 1. – P. 58–63.

513. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin and noradrenaline release and uptake in rat brain slices / M. M. Tso [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 1–7.

514. Stern, Y. Cognitive reserve / Y. Stern // *Neuropsychologia.* – 2009. – Vol. 47, № 10. – P. 2015–2028.

515. Strøm, T. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial / T. Strøm, T. Martinussen, P. Toft // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9713. – P. 475–480.

516. Sung, B. Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats / B. Sung, G. Lim, J. Mao // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 2899–2910.

517. Taketo, M. Developmental change of GABA(A) receptor-mediated current in rat hippocampus / M. Taketo, T. Yoshioka // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 96, № 3. – P. 507–514.

518. Tang, Y. N. Expression of caspase-3 mRNA in the hippocampus of seven day old hypoxic-ischemic rats and the mechanism of neural protection with magnesium sulfate / Y. N. Tang, F. L. Zhao, H. M. Ye // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. — 2003. — Vol.41, № 3. — P. 212–214.

519. The abolishment of anesthesia-induced cognitive impairment by timely protection of mitochondria in the developing rat brain: the importance of free oxygen radicals and mitochondrial integrity / A. Boscolo [et al.] // *Neurobiol. Dis.* — 2012. — Vol. 45, № 3. — P. 1031–1041.

520. The antiinflammatory effects of ketamine in endotoxemic rats during moderate and mild hypothermia / T. Taniguchi [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 98, № 4. — P. 1114–1120.

521. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability / N. N Win [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2005. — Vol. 101, № 1. — P. 97–102.

522. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial / K. Leslie [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2010. — Vol. 110, № 3. — P. 816–822.

523. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans / B. Zhang [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2012. — Vol. 114, № 2. — P. 410–415.

524. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety / M. Maes [et al.] // *Cytokine*. — 1998. — Vol. 10, № 4. — P. 313–318.

525. The endogenous danger signals HSP70 and MICA cooperate in the activation of cytotoxic effector functions of NK cells / L. Eisner [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 14, № 4. — P. 992–1002.

526. The erythropoietin neuroprotective effect assessment in CABG surgery (TENPEAKS): a randomized, double-blind, placebo controlled, proof-of-concept clinical trial / G. Haljan [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40, № 8. — P. 2769–2775.

527. The glutaminergic, GABAergic, dopaminergic but not cholinergic neurons are

susceptible to anaesthesia-induced cell death in the rat developing brain / Z. W. Zhou [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 174. – P. 64–70.

528. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF- α , IL-6, and IL-1 β / X. Wu [et al.] // *Neurobiol. Aging*. – 2010. – Vol. 33, № 7. – P. 1364–1378.

529. The mitochondrial pathway of anesthetic isoflurane-induced apoptosis / Y. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 6. – P. 4025–4023.

530. The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? / A. Nieuoullon [et al.] // *J. Neurochem.* – 2006. – Vol. 98, № 4. – P. 1007–1018.

531. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity / S. Hayley [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 135, № 3. – P. 659–678.

532. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress / J. J. Cerqueira [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 2781–2787.

533. The role of the N-methyl-D-aspartate receptor in ketamine-induced apoptosis in rat forebrain culture / C. Wang [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 132, № 4. – P. 967–977.

534. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–710.

535. Thees, C. Monitoring of cerebral perfusion pressure during intracranial hypertension / C. Thees, K. M. Scheufler, J. Nadstawek // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 3. – P. 386–390.

536. Todd, M. M. Anesthetic neurotoxicity: the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine / M. M. Todd // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 272–273.

537. Torsney, C. J. Spinal dorsal horn cell receptive field size is increased in adult

rats following neonatal hindpaw skin injury / C. J. Torsney, M. Fitzgerald // *Physiol.* – 2003. – Vol. 550, pt. 1. – P. 255–261.

538. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery / C. D. Cole [et al.] // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 61, № 5 (suppl. 2). – P. 369–378.

539. Transcranial Doppler ultrasound study of the effects of nitrous oxide on cerebral autoregulation during neurosurgical anesthesia: a randomized controlled trial / D. G. Iacopino [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 99, № 1. – P. 58–64.

540. Transient changes in cortical glucose and lactate levels associated with peri-infarct depolarisations, studied with rapid-sampling microdialysis / S. E. Hopwood [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 391–401.

541. Traumatic mechanical injury to the hippocampus in vitro causes regional caspase-3 and calpain activation that is influenced by NMDA receptor subunit composition / M. N. DeRidder [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 165–176.

542. Treatment of early childhood medulloblastoma / S. Rutkowski [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 978–986.

543. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology / A. O. von Bueren [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 669–679.

544. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline / N. Terrando [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2010. – Vol. 107, № 47. – P. 20518–20522.

545. Tumors of central nervous system / S. Blaney [et al.] // *Principles and practices of pediatric oncology* / P. A. Pizzo, D. G. Poplack. – 5th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams-Wilkins, 2006. – P. 786–864.

546. 20 years German Childhood Cancer Registry. Annual report 1999. [Electronic resource] / Institute for Medical Statistics and Documentation of the University. – Access mode : <http://www.unimedizin-mainz.de/index.php?id=22662>.

547. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-

enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading? / G. G. Fan [et al.] // Br. J. Radiol. – 2006. – Vol. 79, № 944. – P. 652–658.

548. Van Bockstaele, E. J. The locus coeruleus: a key nucleus where stress and opioids intersect to mediate vulnerability to opiate abuse / E. J. Van Bockstaele, B. A. Reyes, R. J. Valentino // Brain Res. – 2010. – Vol. 1314. – P. 162–174.

549. van der Jagt, M. Fluid management of the neurological patient: a concise review / M. van der Jagt // Crit. Care. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 126.

550. Verbny, Y. I. Modulation of γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor-mediated Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in Auditory Cortex by Midazolam and Isoflurane / Y. I. Verbny, E. B. Merriam, M. I. Banks // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 962–969.

551. Vlessides, M. No brain effects seen from anesthesia for newborn heart surgery. Study highlights data gap between animal and humans for neurotoxicity of anesthesia / M. Vlessides // Clinical Anesthesiology. – 2007. – Vol. 11. – P. 11–33.

552. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis / A. Briner [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 112, № 3. – P. 546–556.

553. Vos, P. E. Biomarkers of focal and diffuse traumatic brain injury / P. E. Vos // Critical Care. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 183.

554. Wang, D. D. Defining the role of GABA in cortical development / D. D. Wang, A. R. Kriegstein // J. Physiol. – 2009. – Vol. 587, pt. 9. – P. 1873–1879.

555. Wang, R. F. Regulatory T cells and innate immune regulation in tumor immunity / R. F. Wang // Springer Semin. Immunopathol. – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 17–23.

556. Warner-Schmidt, J. L. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant / J. L. Warner-Schmidt, R. S. Duman // Hippocampus. – 2000. – Vol. 16, № 3. – P. 239–249.

557. Watkins, J. Trauma, stress and immunity in anaesthesia and surgery / J. Watkins, M. Salo. – London, 1982. – 378 p.

558. Web-based method for translating neurodevelopment from laboratory species to humans / B. Clancy [et al.] // *Neuroinformatics*. – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 79–94.
559. White, S. M. Anaesthetists' attitudes to intraoperative death / S. M. White, O. Akerele // *Eur. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 22, № 12. – P. 938–941.
560. Wooltorton, E. Propofol contraindicated for sedation of pediatric intensive care patients / E. Wooltorton // *CMAJ*. – 2002. – Vol. 167, № 5. – P. 507.
561. Xanthos, D. N. Norepinephrine-induced nociception and vasoconstrictor hypersensitivity in rats with chronic post-ischemia pain / D. N. Xanthos, G. J. Bennett, T. J.Coderre // *Pain*. – 2008. – Vol. 137, № 3. – P. 640–651.
562. Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats / D. Ma [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 100, № 5. – P. 1313–1318.
563. Xenon inhibits but N₂O enhances ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices / A. Nagata [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 92, № 2. – P. 362–368.
564. Yad, F. S. F. Yao & Artusio's Anesthesiology. Problem-oriented management / F. S. F. Yad, V. Malhorta, M. L. Fontes. – 6th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2008. – 1348 p.
565. Yehuda, R. Biology of posttraumatic stress disorder / R. Yehuda // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, suppl. 17. – P. 41–46.
566. Zhou, M. Developmental changes in NMDA neurotoxicity reflect developmental changes in subunit composition of NMDA receptors / M. Zhou, M. D. Baudry // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26, № 11. – P. 2956–2963.
567. Zhu, C. B. The proinflammatory cytokines interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters / C. B. Zhu, R. D. Blakely, W. A. Hewlett // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31, № 10. – P. 2121–2131.
568. Zurek, A. A. Inhibition of $\alpha 5$ γ -aminobutyric acid type A receptors restores recognition memory after general anesthesia / A. A. Zurek, E. M. Bridgwater, B. A. Orser // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114, № 4. – P. 845–855.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. АВ – аргинин – вазопрессин
2. АД – артериальное давление
3. АКТГ – адренокортикотропный гормон
4. бВЧГ – без внутричерепной гипертензии
5. Белок S-100 – глиальный фактор нейродеструкции
6. ВЧД – внутричерепное давление
7. ВЧГ – внутричерепная гипертензия
8. ВПШ – вентрикуло – перитонеальное шунтирование
9. ГАМК – гамма аминomásляная кислота
10. ГОМК – гамма-оксимасляная кислота, препарат для анестезии – натрия оксибутират (натрия оксибат)
11. ГГАС – гипоталамо-гипофизарная адреналовая система
12. ГГС-гипертензионно-гидроцефальный синдром
13. ГСО – гнойно-септические осложнения
14. ГАМК (А-, В-) – гамма аминomásляная кислота (рецепторы типа А и В)
15. ГЭБ – гемато-энцефалический барьер
16. ДА-нейроны – дофаминэргические нейроны
17. ДДЦ – Донецкий диагностический центр
18. ДИ – доверительный интервал
19. ДО – дыхательный объем
20. ДонНМУ – Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького
21. ДКТМО – детское клиническое территориальное медицинское объединение
22. ДОКТМО – Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение
23. ДЦП – детский церебральный паралич
24. КРБ – Клиническая Рудничная больница

25. КТ – компьютерная томография
26. КРГ (КТРФ) – кортикотропный релизинг фактор
27. ИВЛ – искусственная вентиляция легких
28. ИИ – иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)
29. ИЛ 1, 2, 4, 6 – интерлейкины (лимфокины, цитокины)
30. ИТ – интенсивная терапия
31. ИФА – иммуноферментный анализ
32. ЛТ – лучевая терапия
33. МА – модифицированная анестезия
34. МК – мозговой кровоток
35. МКА – моноклональные антитела
36. МРТ – магнитно-резонансная томография
37. НИР – научно-исследовательская работа
38. НА – норадреналин
39. НА-нейроны – норадреналинэргические нейроны
40. НК – натуральные киллеры
41. НСГ – нейросонография
42. НСТ-тест – тест восстановления нитросинеготетразоля
43. НХО – нейрохирургическое отделение
44. ОАИТ – отделение анестезиологии и интенсивной терапии
45. ОИТ – отделение интенсивной терапии
46. ОП-рецепторы – рецепторы опиоидных пептидов
47. ОР – относительный риск
48. ОШ – отношение шансов
49. ПОКР – послеоперационные когнитивные расстройства
50. ПХО – первичная хирургическая обработка
51. ПЭТ – позитронно-эмиссионный томограф
52. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
53. РТЦ – Региональный травматологический центр
54. СА – стандартная анестезия

55. САД – среднее артериальное давление
56. СА-звено – стресс-активирующее звено стресс-системы
57. СКТ – спиральная компьютерная томография
58. СЛ-звено – стресс-лимитирующее звено стресс-системы
59. СМЖ – спинномозговая жидкость
60. СубТНО – субтенториальные новообразования
61. СупраТНО – супратенториальные новообразования
62. ТВВА – тотальная внутривенная анестезия
63. ТЧМТ – тяжелая черепно-мозговая травма
64. УАР – уменьшение абсолютных рисков
65. ФНО – фактор некроза опухоли (α , β)
66. ЦНИЛ – Центральная научно-исследовательская лаборатория ДонНМУ-им.Горького
67. ЦНС – центральная нервная система
68. ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
69. ЦПД – церебральное перфузионное давление
70. ЧМТ – черепно-мозговая травма
71. ХТ – химиотерапия
72. ЧСС – частота сердечных сокращений
73. ШКГ – шкала ком Глазго
74. ЭКГ – электрокардиография
75. АМРА-рецептор (AMPA) – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты— ионотропный рецептор глутамата
76. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) – оценка острых физиологических изменений и хронических заболеваний
77. ASA – американская шкала степени риска анестезии
78. BIS (биспектральный индекс) – энцефалографический показатель глубины анестезии
79. BDNF – нейротрофический фактор мозга
80. CD3 – моноклональные антитела (Т-общие лимфоциты)

81. CD4 – моноклональные антитела (Т-хелперы лимфоциты)
82. CD 8 – моноклональные антитела (Т-супрессоры лимфоциты)
83. CD 16 (НК, NK, ЕКК) – моноклональные антитела (Т-киллеры лимфоциты, натуральные киллеры, естественные клетки киллеры)
84. CD22 – моноклональные антитела (В-лимфоциты)
85. CD 25 – моноклональные антитела (рецептор интерлейкина 2)
86. CMRO2 – индекс потребления мозгом кислорода
87. CNTF – цилиарный нейротрофический фактор
88. CRP (СРБ) – С-реактивный протеин (белок)
89. CTRF (CRH, КТРФ, КРГ) – кортикотропный рилинг фактор, кортикотропный гормон
90. D-рецепторы – дофаминэргические рецепторы
91. IgM – иммуноглобулин М
92. IgG – иммуноглобулин G
93. IL 1,2,4,6 (ИЛ 1, 2, 4, 6) – интерлейкины (лимфокины, цитокины) 1,2,4,6
94. GCS – шкала оценки ком Глазго
95. GFAP – Глиофибрилярный кислый протеин
96. MAC – минимальная альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика
97. MBP – Основной белок миелина
98. MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса
99. MODS (Multiple organ dysfunction score) – Шкала оценки полиорганной дисфункции
100. MRS (The Modified Rankin Scale) – Модифицированная шкала Рэнкина
101. NMDA – рецепторы нитрометил D-аспартата
102. NO – оксид азота
103. NST тест – тест восстановления нитросинего тетразоля
104. NSE – нейронспецифичная енолаза
105. pCO₂ – парциальное давление углекислого газа
106. S-100 – Нейроглиальный белок S-100

- 107. SAPS (Simplified Acute Physiology Score – упрощенная шкала острых физиологических изменений)
- 108. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) – шкала оценки полиорганной недостаточности
- 109. SpO_2 – сатурация крови
- 110. pCO_2 – насыщение углекислым газом крови
- 111. $TNF\alpha$ (ФНО- α) – фактор некроза опухолей
- 112. Т-клетки – Т-лимфоциты
- 113. T_x/T_c – иммунорегуляторный индекс (ИИ)
- 114. FiO_2 – процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси