

# Complications in Anesthesiology

*edited by*

Fredrick K. ORKIN; M.D., M.B.A.  
Associate Professor of Anesthesiology  
Hahnemann Medical College and Hospital Philadelphia, Pennsylvania  
and

Lee H. COOPERMAN, M. D.  
Professor of Anesthesia University  
of Pennsylvania School of Medicine Philadelphia, Pennsylvania



J. H. LIPPINCOTT COMPANY

*PHILADELPHIA • TORONTO*

# Осложнения при анестезии

В 2 томах

**ТОМ 2**

ПОД РЕДАКЦИЕЙ Ф.К.ОРНИНА, Л.Х.КУПЕРМАНА

ПЕРЕВОД С АНГЛИЙСКОГО М.Г.ЛЕПИЛИНА



МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1985

УДК 017-089.5-06

**Осложнения при анестезии:** Пер. с англ. / Под ред. Ф.К. ОРКИНА. Л.Х. КУПЕРМАНА: В 2 тимах. Т. 2. — М.: Медицина, 1985, 416 с., ил.

**Complications in Anesthesiology.** Ed by F.K. ORKIN, L.H. COOPERMAN. J. V. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1983.

Во 2-м томе рассмотрены нарушения водно-электролитного баланса и функции почек при проведении наркоза, описаны осложнения гемотрансфузии (кризы серповидноклеточности, иммунодепрессия, метгемоглобинемия, порфирические кризы и т. д.), осложнения в акушерстве (тератогенность, атония матки, депрессия плода). Подробно представлены осложнения при использовании мышечных релаксантов гипербарической оксигенации, управляемой гипотензии и гипотермии. Отдельная глава посвящена профессиональным вредностям. Для анестезиологов, реаниматологов, хирургов, терапевтов.

Рис. 45. Табл. 24. Библиогр. 1532 назв.

41130000000—264

----- 115-85

039(01)-85

© 1983, by J. V. Lippincott Company.

© Перевод на русский язык.

Издательство «Медицина», 1985.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

### ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС

- |       |     |   |        |
|-------|-----|---|--------|
| Глава | 20. | Водно-электролитный баланс Р. С. Уэртон, Р. И. Маззе (R. S. W. barton, V. I. Mazze) Часть I. Физиология водно-электролитного обмена в норме .<br>Часть II. Нарушения водно-электролитного баланса . | 6 18   |
| Глава | 21. | Олигурия. Дж. Р. Дули, Р. И. Миззв (J. R. Dooley, P. I. Mazze)  | 37     |
| Глава | 22. | Полиурия. Дж. М. Беден, Р. И. Маазв (J. M. Baden, R. I. Mazze)  | 60     |
| Глава | 23. | Задержка мочи. Дж. М. Бадей, Р. И. Маззе (J. M. Baden, R. I. Mazze)   | 72     |
|       |     | <b>КРОВЬ</b>  |        |
| Глава | 24. | Осложнения переливания крови. Р. Д. Миллер (R. D. Miller)   | 77     |
| Глава | 25. | Осложнения серповидно-клеточной анемии. Ш. Б. Мэрфи (Sh. B. Murphy)   | 99 115 |
|       | 26. | (Sh. B. Murphy) .....<br>Угнетение иммунитета Д. Л. Брюс (D. L. Bruce)  |        |

Глава	27.	Приобретенные мстгемоглобинемия и сульфгемоглобине-	130
	28.	мия. <i>Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)</i> .	143
		Обострения порфирии. <i>Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)</i>	
Глава	29.	АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И НЕОНАТАЛОГИЯ Те-	168
Глава	30.	ратогеппость. <i>Б. Э. Смит (B. E. Smith)</i>	185
	31.	Синдром сдавления полой вены и аорты. <i>0. К. Филлипс (0. C. Phillips)</i> .	192
		Атония матки <i>0. К. Филлипс (0. C. Phillips)</i>	
Глава	32.	Угнетающее действие анестезии на плод. <i>Дж. С. Девор (J. S. Devore)</i>	197
Глава	33.	<i>Devore)</i> .....	209
		Гиповентиляция и аппоэ у новорожденных. <i>Л. К. Берман, Р. К. Рэфели (L. C. Berman, R. C. Raphaely)</i> ....	
<b>СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ</b>			
Глава	34.	Осложнения при использовании мышечных релаксантов. <i>Р. Л. Кау, Л. Е. Кау (R. L. Katz, L. E. Katz)</i> ....	219
Глава	35.	Осложнения гипербарической оксигенации. <i>К. В. Дьюквр (C. W. Daeker)</i> .....	257
Глава	36.	Осложнения искусственного кровообращения <i>Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)</i> .....	274
Глава	37.	Осложнения искусственного кровообращения <i>Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)</i> .....	311
Глава	38.	Осложнения управляемой гипотензии. <i>М. И. Эдварде (Mcl. W. Edwards)</i> . . . . .	329
		Физиологические нарушения при управляемой гипотермии. <i>Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)</i> . . . . .	
<b>ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВРЕДНОСТИ В РАБОТЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРСОНАЛА</b>			
Глава	39.	Заболеваемость вирусным гепатитом среди анестезиологов и других специалистов, работающих в операционной. <i>Э. Мэтью, Дж. Л. Динстиг (A. MatJieiu, J. L. Dienstag)</i> .	349
Глава	40.	Горнетический панариций. <i>Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)</i>	364
Глава	41.	Проблема следовых концентраций анестетиков <i>Дж. Г. Леки (J. H. Leckn)</i>	378
			407
Предметный указатель			

# **ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС**

## **ГЛАВА 30**

### **ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС**

*Р. С. Уэртон, Р. И. Маззе (B. S. Wharton, R. I. Mazze)*

#### **ЧАСТЬ I.**

#### **ФИЗИОЛОГИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА В НОРМЕ**

Для успешного исхода обширных оперативных вмешательств у больных в тяжелом состоянии часто требуются точно дозируемое введение жидкости и электролитных препаратов, а также ранняя диагностика и лечение нарушений водно-электролитного баланса. Для этого врач должен хорошо знать состав и распределение жидкостей и электролитов в организме, механизмы, поддерживающие водно-электролитное равновесие в норме, влияние анестетических средств и хирургического вмешательства на эти механизмы. Обладая этими знаниями, врач может предотвратить, большую часть нарушения водно-электролитного баланса, если же они все же случаются, врач должен вовремя и точно их диагностировать для назначения правильного лечения. Приведенные в настоящей главе рекомендации по поддержанию водно-электролитного равновесия во время операции основаны на принципах физиологии с учетом особенностей операции, тяжести и характера исходной патологии у больного.

#### **Состав жидких сред организма**

##### *Объем и распределение жидкости в организме*

У взрослого молодого мужчины нормального телосложения общий объем воды (ООВ) в организме составляет приблизительно 60% от массы тела. у взрослой молодой женщины — около 55% [1—6]. Эта величина подвержена большим индивидуальным колебаниям прежде всего из-за различного соотношения массы жировой ткани и «бесжировой» массы тела. Процентное отношение ООВ к массе тела обратно пропорционально степени полноты больного. Кроме того, с возрастом содержание воды в организме постепенно снижается и у гериатрических больных составляет около 52% у мужчин и 46% у женщин (табл. 20). В противоположность большой вариабельности ООВ у населения содержание воды в организме конкретного человека остается чрезвычайно постоянным благодаря высокоэффективным механизмам гомеостаза.

Общий объем воды в организме можно разделить на два основных функциональных объема (табл. 21): внутриклеточный, составляющий 55% от общего, и внеклеточный, составляющий 45% от общего. Внеклеточный объем состоит из быстроперемещаемого объема (функциональный объем внеклеточной жидкости) и весьма медленно перемещаемого объема. Первый из них включает плазму и интерстициальную жидкость, которые вместе состав-

ляют приблизительно 27% от ООВ или 16% от массы тела. У здорового мужчины с массой тела 70 кг этот объем приблизительно равен 12 л. Поддержание постоянного функционального объема внеклеточной жидкости — одна из основных задач механизмов гомеостаза. К медленно перемещаемому объему внеклеточной жидкости относится жидкость, находящаяся в костях, хрящах, соединительной ткани и внеклеточных (трансцеллюлярных) пространствах (субарахноидальное пространство, синовиальные полости, полости органов желудочно-кишечного тракта). Медленно перемещаемые объемы жидкости практически не участвуют в обмене с плазмой крови поэтому их по учитывают при оценке водно-электролитного баланса.

**Таблица 20**

**Общий объем жидкости в норме в организме человека**

Возраст	Пол	ООВ, % от массы тела
0—1 (мес)		75,7
1—12 (мес)		64,5
1—10 (лет)		61,7
10—16 »	М	58,9
	Ж	57,3
17—39 »	М	60,6
	Ж	50,2
40—59 »	М	54,7
	Ж	46,7
60— »	М	51,5
	Ж	45,5

Edelman I. S., Leihman J. Analomy ol' body water and electrolytes. Am. J. Med.,27 : 256, 1959.

**Таблица 21**

**Распределение жидкости в норме в организме у мужчины с массой тела 70 кг**

Общий объем воды (ООВ) составляет 60% от массы тела и равняется 42 л.

внутриклеточная жидкость (КЖ) КЖ=23 л (55% от ООВ)	внеклеточная жидкость (ВЖ) ВЖ=19 л (45% от ООВ)	
прочие клетки = 21 л =50% от ООВ	Эритроциты = 2 л (5% от ООВ)	ФОВЖ=11,5 л (27% от ООВ) кости, соединительные ткани, хрящи, трансцеллюлярные пространства = 7,5 л (18% от ООВ)

		Плазма = 3 л (7% от ООВ)	Интерстициальная жидкость =8,5 л (20% от ООВ)
--	--	-----------------------------	--

ФОВЖ — функциональный объем внеклеточной жидкости.

### *Содержание электролитов*

**Внеклеточная жидкость.** Из катионов внеклеточной жидкости преобладает натрий. Общее содержание его в организме составляет около 4500 мэкв (103 г) \*, из которых около 2800 мэкв участвуют в обмене электролитов (остальное количество включено в кристаллические компоненты костной ткани) [3]. Концентрация натрия во внеклеточной жидкости составляет в норме 135—145 мэкв/л (135—145 ммоль/л). Кроме натрия во внеклеточной жидкости в значительных количествах присутствуют: калий 3,5—5 мэкв/л (3,5—5 ммоль/л), магний 1,5—2,5 мэкв/л, (0,8—1,3 ммоль/л), кальций 4,5—5,5 мэкв/л (2,3—2,7 ммоль/л). Для сравнения — концентрация водородного иона во внеклеточной жидкости составляет только  $3,5—4,5 \times 10^{-5}$  мэкв/л ( $3,5—4,5 \times 10^{-5}$  ммоль/л), однако поддерживать ее на этом уровне необходимо с той же точностью, что и перечисленных выше катионов. Основными анионами внеклеточной жидкости являются ион хлорида 95—106 мэкв/л (95—106 ммоль/л) и ион бикарбоната 22—28 мэкв/л (22—28 ммоль/л).

**Внутриклеточная жидкость.** Основными катионами внутриклеточной жидкости являются калий и магний, их концентрации составляют соответственно 160 мэкв/л (160 ммоль/л) и 25 мэкв/л (12,5 ммоль/л), концентрация натрия составляет лишь около 10 мэкв/л (10 ммоль/л). Основными анионами внутри клетки являются фосфат (около 100 мэкв/л) и сульфат (около 20 мэкв/л). Содержание бикарбоната и хлорида вместе равняется примерно 10 мэкв/л. Суммарный отрицательный заряд внутриклеточных белков составляет 55 мэкв/л, именно их присутствие определяет большую часть различий в ионном составе вне- и внутриклеточной сред. Как известно, 10—15% внутриклеточных ионов осмотически неактивны, они предположительно связаны с внутриклеточными липидами, белками или нуклеиновыми кислотами.

### *Осмотическое давление, осмоляльность и концентрация солей*

Для изучения водно-электролитного гомеостаза в организме крайне важно понятие осмотического давления, физической сутью которого является стремление молекул воды проникнуть через полупроницаемую мембрану из более разведенного раствора в более концентрированный. Количественно осмотическое давление оценивается по градиенту гидростатического давления, способному предотвратить перемещение воды. Осмотическая концентрация может быть выражена в единицах осмоляльности или осмолярности. Одноосмоляльный раствор содержит 1 осмоль растворенного вещества в

1 кг воды; одноосмолярный раствор содержит 1 осмоль вещества в 1 л водного раствора. Общее количество осмолей вещества в растворе равно сумме числа молей неионизированного вещества и числа эквивалентов каждого иона, разделенных на их валентность. В клинике чаще пользуются понятием «осмолярности», хотя термин «осмоляльность», вероятно, более точен, так как лабораторные измерения, как правило, выражены в миллиосмолях на 1 кг. В практике разница между этими двумя понятиями невелика.

\* Формула перевода миллиграммов в миллиэквиваленты:

$$\text{мЭКВ} = \frac{\text{мг}}{\text{мол. масса} \times \text{X валентность}}$$

В норме осмоляльность внеклеточной и внутриклеточной жидкостей составляет приблизительно 285—295 мосм/кг. Соли натрия обеспечивают 90—95% осмоляльности плазмы и интерстициальной жидкости, а внутри клетки осмотическое давление обеспечивается в основном солями калия. Осмотическая концентрация внутриклеточной жидкости постоянно подвергается очень точной гомеостатической регуляции.

Все растворы одинаковой осмоляльности являются изоосмотическими. Изотоническим называют раствор, который физиологически изоосмотичен с внутриклеточной жидкостью; если внеклеточную жидкость заменить этим раствором, то перемещения воды ни внутрь клетки, ни вне ее не происходит. Например, 1,8% раствор мочевины изоосмотичен, но не изотоничен, так как диффундирует сквозь клеточную мембрану. Изотонический раствор должен быть педиффундируемым, как 0,9% раствор хлорида натрия.

В уравновешенном состоянии не может существовать существенного различия осмоляльности по обе стороны водопроницаемой клеточной мембраны. Если внеклеточная жидкость становится гипо- или гипертонической, то происходит перемещение воды в клетку или из клетки до тех пор, пока осмотические концентрации не уравновесятся. Однако лишь молекулы воды могут свободно проникать сквозь клеточную мембрану для восстановления осмотического равновесия, ионы натрия и калия этой возможности не имеют. Поэтому при снижении осмоляльности плазмы объем внутриклеточной жидкости увеличивается за счет уменьшения функционального объема внеклеточной жидкости независимо от величины последнего. Если осмоляльность плазмы высокая, то объем внутриклеточной жидкости уменьшается независимо от объема внеклеточной жидкости. Термины «дефицит жидкости» или «перегрузка жидкостью» в их клиническом применении относятся только к объему внеклеточной жидкости, объем внутриклеточной жидкости в то же время может изменяться совершенно в противоположном направлении. Между осмотическим давлением внутрисосудистой и интерстициальной жидкости имеется небольшой градиент, связанный с более высоким содержанием белков во внутрисосудистом пространстве. Этот градиент называют коллоидно-осмотическим давлением, или онкотическим давлением, оно со-



ставляет около 28 мм рт. ст. Этот градиент препятствует чрезмерной потере жидкости сквозь стенки капиллярной сети. В условиях дефицита белков онкотическое давление плазмы снижается.

## **Механизмы гомеостаза в норме**

### *Почечные механизмы регуляции водно-электролитного баланса*

Поддержание постоянного объема и состава внутренней жидкостной среды организма является одной из основных функций почек. Поэтому почки, составляющие только 0,4% от массы тела, получают 20—25% минутного объема сердца или приблизительно 1200 мл/мин крови. За 24 ч 2 млн. почечных клубочков фильтруют около 160 л жидкости, содержащей 24000 мэкв натрия, 700 мэкв калия, 5000 мэкв бикарбоната и 20000 мэкв хлорида. За время, пока гломерулярный фильтрат протекает через прокси-мальные отделы почечных канальцев, его объем уменьшается приблизительно на 80% за счет активной реабсорбции натрия и пассивной реабсорбции хлоридов и воды (рис. 59). Поскольку вода свободно диффундирует через эпителий проксимальных канальцев, жидкость в просвете канальцев сохраняет изотоничность с плазмой. Около 90% выделенного клубочками бикарбоната всасывается в проксимальных канальцах, предварительно соединившись с активно секретлируемым водородным ионом и образовав угольную кислоту; последняя быстро дегидратируется до двуокиси углерода за счет действия карбоангидразы, содержащейся в ресничках эпителия проксимальных капальцев. Практически весь фильтрованный клубочками калий реабсорбируется в проксимальных канальцах, то же происходит с глюкозой и большинством аминокислот. Фракция воды и электролитов, реабсорбируемая в проксимальных канальцах, остается относительно постоянной, несмотря на изменения скорости клубочковой фильтрации. Это явление, называемое «клубочково-канальцевым равновесием», предотвращает значительные колебания натрия в организме при изменении скорости клубочковой фильтрации.

При прохождении оставшейся части фильтрата по петле Генле имеют место два важных процесса, отражающие концептрационно-фильтрационную функцию почек: во-первых, в восходящем колене петли Генле канальцевая жидкость становится гипотонической по отношению к плазме за счет активного транспорта натрия (и, возможно, хлорида) через канальцевый эпителий, который на данном участке обладает уникальным свойством водонепроницаемости; во-вторых, при прохождении капальца через мозговой и сосочковый слой почечной паренхимы устанавливается осмотический градиент между канальцевым фильтратом и интерстицием за счет анатомического строения петли Генле и сопровождающих ее капилляров. Осмоляльность интерстиции папиллярного слоя почечной паренхимы у здорового молодого человека может достигать 1200—1300 мосм/кг, т.е. в 4—5 раз превышать осмоляльность плазмы. Механизм, за счет которого устанавливается и поддержи-

вается этот градиент, обычно называют «противоточным умножением» и «противоточным обменом».

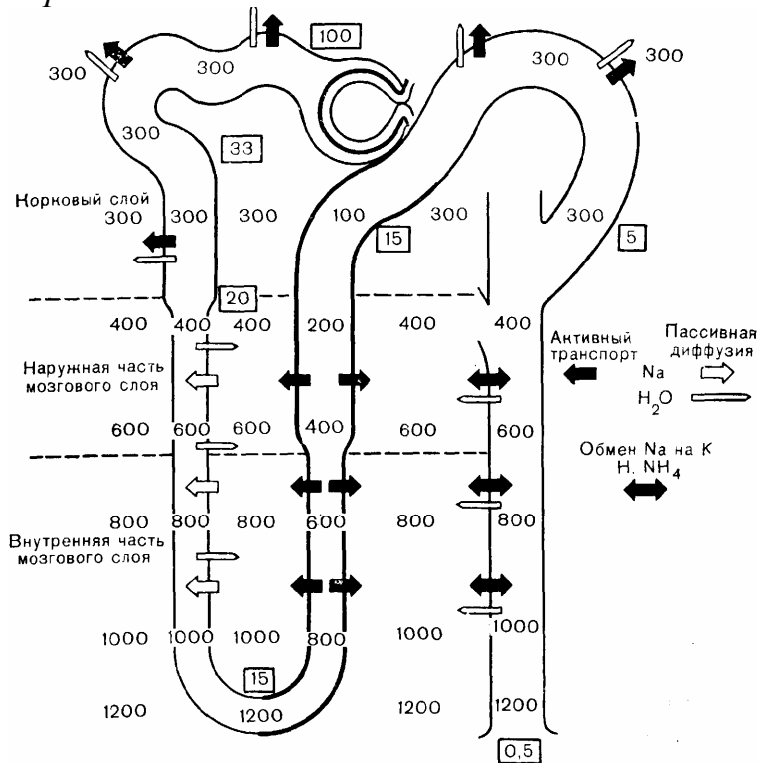


Рис. 59. Схема пассивного и активного перемещения воды и ионов в нефроне в процессе образования гипертонической мочи. Концентрации канальцевой мочи и интерстициальной жидкости даны в мосм/л, крупные цифры в рамках указывают, сколько процентов клубочкового фильтрата осталось в канальце на каждом уровне. (Pitts R. F.: Physiology of the kidney and Body Fluids, ed. 3. Chicago, 1974).

В дистальном отделе извитых капальцев содержимое уже является гипотоническим по отношению к окружающей интерстиции коркового слоя, а его объем составляет около 15% от начального объема клубочкового фильтрата. Состав этой жидкости уже в значительной степени независим от объемов и осмотических свойств жидкостной среды данного больного, в последующем канальцевый фильтрат может изменять свой состав и объем по-разному, в зависимости от активности многочисленных механизмов регуляции. Ионы натрия могут реабсорбироваться или экскретироваться преимущественно в обмен на ионы калия. Ионы водорода при необходимости секретируются эпителием, в основном в виде титруемых кислот или аммония. Вода почти целиком может пассивно реабсорбироваться в гипертонической интерстиции мозгового слоя из собирательных канальцев, если эпителий последних становится проницаемым под действием антидиуретического гормона (АДГ). И наоборот, в отсутствие АДГ эпителий собирательных канальцев непроницаем для воды, поэтому почти вся вода, достигшая дистальных канальцев, выделяется. В результате описанных процессов обеспечивается поддержание объема, осмоляльности и состава жидкостей организма в весьма тес-

ных границах нормы, несмотря на довольно переменные диетические и метаболические условия.

### *Поддержание функционального объема внеклеточной жидкости (натриевая регуляция)*

Функциональный объем внеклеточной жидкости является одним из наиболее тщательно поддерживаемых параметров водно-электролитного баланса. Стабильность его обеспечивается в первую очередь регуляцией выделения натрия. Уменьшение внутрисосудистого объема путем активации барорецепторов артериальной стенки (и, возможно, левого предсердия) приводит к задержке натрия. При этом включаются другие механизмы, призванные поддерживать нормальную осмоляльность. В любой ситуации в организме действует несколько процессов, регулирующих экскрецию натрия; их иерархия еще полностью не выяснена. Вот краткое описание некоторых из этих механизмов.

**Выделение альдостерона.** В присутствии альдостерона натрий на уровне дистальных канальцев замещается калием. Первым этапом этого сложного процесса является секреция ренина юкстагломерулярным аппаратом почки, вероятно, в результате сниженной перфузии почки или уменьшенного поступления натрия к зоне плотного пятна в дистальных канальцах. Ренин является медиатором превращения циркулирующего в крови ангиотензиногена в ангиотензин-1, который, проходя через легкие, превращается в ангиотензин-II — мощный стимулятор секреции альдостерона. Кроме того, полагают, что секреция альдостерона в ответ на снижение внутрисосудистого объема и/или объема внеклеточной жидкости может непосредственно стимулироваться барорецепторами каротидного синуса, а возможно, и барорецепторами других зон.

До недавнего времени считали, что альдостерон является основным фактором регуляции натриевого баланса. Однако замечено, что в случаях, когда уровень циркулирующего в организме альдостерона остается постоянным и не подвержен, естественно, механизму обратной связи, регуляция экскреции натрия тем не менее сохраняется на хорошем уровне. Таким образом, другие факторы наряду с секрецией альдостерона могут играть столь же важную роль в регуляции выделения натрия.

**Изменение гломерулярной фильтрации.** Предполагалось, что изменение скорости клубочковой фильтрации может вызывать параллельное изменение экскреции натрия. Действительно, значительные колебания скорости клубочковой фильтрации могут влиять на экскрецию натрия, но маловероятно, что этот механизм достаточно точен для того, чтобы претендовать на роль основного фактора регуляции натриевого баланса.

**Перераспределение внутривисцерального кровотока.** Эксперименты продемонстрировали, что перераспределение кровотока между кортикальными и юкстамедуллярными нефронами вызывает изменение экскреции натрия [7]. У юкстамедуллярных нефронов более длинные проксималь-

ные канальцы и петля Генле по сравнению с корковыми нефронами, поэтому они лучше приспособлены к задержанию натрия. Создается впечатление, что при натрийдефицитных состояниях перфузия почки переключается преимущественно на этот тип нефронов. В состояниях тяжелой гиповолемии кровоток коркового слоя почки может снижаться до критического уровня [8]. К сожалению, пока недостаточно данных о том, какие нервные, гуморальные, внутрипочечные механизмы или их сочетания регулируют перераспределение кровотока внутри почки [9].

**Гидростатическое и онкотическое давления вокруг канальца.** Физические изменения околоканальцевого пространства могут существенно влиять на экскрецию натрия [6]. В частности, снижение внутрикапиллярного гидростатического давления или повышение коллоидно-осмотического давления в капилляре способствуют реабсорбции натрия и воды через канальцевый эпителий. Это предположение подтверждается клиническими наблюдениями, в которых при коррекции гиповолемии кристаллоидными растворами отмечается больший диурез, чем при переливании плазмозаменителей [10].

**Натрийуретический гормон.** В течение нескольких последних лет исследователи предполагают существование гуморального фактора «неальдостероновой» природы, регулирующего экскрецию натрия. Эти предположения отчасти подтверждаются данными экспериментальных исследований [11]. Считают, что увеличение внутрисосудистого объема посредством одного или нескольких барорецепторов может стимулировать выделение натрийуретического гормона, который ингибирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Однако данный фактор еще не выделен и его существование остается предметом дискуссий.

### *Поддержание осмоляльности (водная регуляция)*

В противоположность недостаточно изученным и несомненно сложным механизмам регуляции функционального объема внеклеточной жидкости управление осмоляльностью жидкостей в организме осуществляется одним веществом, антидиуретическим гормоном (АДГ) [1, 12]. Если осмоляльность повышается более чем на 2%, задняя доля гипофиза начинает секретировать АДГ. Последний воздействует на стенку собирательных канальцев и в меньшей степени на стенку дистальных канальцев, делая ее проницаемой для воды, которая таким образом проникает в гипертоническую среду интерстиции мозгового слоя. По прямым сосудам эта жидкость возвращается в венозные сосуды почки, в результате выделяется концентрированная моча в малом количестве. Секреция АДГ продолжается до тех пор, пока осмоляльность плазмы за счет задержки воды не снизится до нормы. При уменьшении осмоляльности, наоборот, секреция АДГ угнетается. Дистальные канальцы и собирательные протоки становятся непроницаемыми для воды, реабсорбция ее прекращается или становится незначительной, в результате свободная жидкость выделяется с мочой, а осмоляльность плазмы увеличивается. Предполагают, что повышение осмоляльности «включает» секрецию АДГ посред-

вом уменьшения клеточного объема нейронов супраоптических ядер гипоталамуса.

**«Неосмотическая» регуляция секреции АДГ.** Известно, что многие неосмотические факторы стимулируют или угнетают выделение АДГ, некоторые из них играют важную роль в поддержании гомеостаза у хирургических больных [12, 13]. Наиболее существенный из этих механизмов — выделение АДГ в ответ на уменьшение объема внеклеточной жидкости и/или плазмы без изменения их осмоляльности. Секреция АДГ в условиях гиповолемии сохраняется, даже несмотря на значительное снижение осмоляльности плазмы. Хотя благодаря такой задержке свободной воды функциональный объем внеклеточной жидкости может быть восстановлен до нормы, сопутствующая этому гипопатриемия может иметь потенциально опасные последствия. Считают, что «неосмотическая» секреция АДГ стимулируется посредством барорецепторов каротидного синуса (система высокого давления) или объемных рецепторов левого предсердия (система низкого давления) .

Многие препараты, используемые при анестезии включая наркотики, барбитураты, ингляционные анестетики, оказывают АДГ-подобное действие [12, 13]. Неизвестно, действуют эти препараты непосредственно на гипофизарно-адrenalную систему или же антидиуретический эффект обусловлен их гемодинамическим действием; последнее более вероятно. Боль, эмоциональное напряжение, дыхание с положительным давлением на вдохе, бета-адрено-миметические средства типа изопротеренола, холиномиметические средства типа ацетилхолина также стимулируют секрецию АДГ. В послеоперационном периоде нельзя недооценивать роль неосмотических факторов в повышенной секреции АДГ.

### *Регуляция содержания калия*

За сутки почечные клубочки фильтруют 700 мэкв калия, который почти полностью активно реабсорбируется в проксимальных канальцах. В дистальных канальцах калий, вероятно, пассивно секретирован в просвет канальца в обмен на натрий в соответствии с трансэпителиальным электрическим градиентом. После приема калия в значительных количествах выделение альдостерона обеспечивает повышенную канальцевую секрецию калия. Канальцевая секреция калия усиливается также в условиях алкалоза, причиной этого является, вероятно, изменение электрических градиентов, а не конкуренция ионов калия и водорода в отношении единственного общего экскреторного канала [1]. Кроме того, повышение канальцевой секреции калия встречается в случаях, когда в дистальных канальцах присутствует натрий в больших количествах (например, если на фоне приема диуретиков блокируется реабсорбция натрия в проксимальных канальцах и петле Генле). Обычно за сутки через почки выделяется около 20 мэкв калия, это относится также и к калий-дефицитным состояниям. У страдающих заболеваниями почек обмен калия остается нормальным [14] до тех пор, пока функция почек серьезно не нарушена.

## **Динамика водно-электролитного баланса**

Поскольку у хирургических больных часто, если не всегда, отмечается недостаток, или избыток воды и/или натрия, то весьма важно познакомиться с динамикой водно-электролитного баланса в норме, а также при заболеваниях почек и сердца.

### ***Водно-электролитный баланс в норме***

Здоровый мужчина с массой тела 70 кг, не ограничивая себя в пище, обычно потребляет в сутки 1500—2000 мл воды и по 50—150 мэкв натрия, калия и хлоридов. Промежуточный обмен за сутки продуцирует приблизительно 300 мл воды (преимущественно при окислении), 40—80 мэкв нелетучих кислот и 30 г (500 мосм) мочевины [1, 15, 16]. Около 800 мл воды организм отдает за сутки в виде неощутимых потерь, в частности, через легкие и кожу, поэтому ежедневно почкам приходится выделять 1000—1500 мл воды, 200—400 мэкв электролитов, 40—80 мэкв нелетучих кислот и 500 мэкв мочевины [5]. В сумме это составляет осмотическую нагрузку 750—1000 мосм. Поскольку большая часть людей способна концентрировать мочу максимально до осмоляльности 750—1250 мосм/кг (пик концентрационной способности с возрастом снижается), то для выделения солей в таком количестве необходим суточный диурез 600—1000 мл. Если учесть неощутимые потери воды и метаболическую жидкость, то оказывается, что суточная потребность в воде составляет 1100—1500 мл.

Если организм получает меньше указанного количества воды, то он не может полностью выделить осмотическую нагрузку, происходит задержка солей.

Большинство людей гораздо лучше переносят избыток воды, чем ее недостаток. Диурез способен увеличиваться до 20 мл/мин, что сопровождается снижением осмоляльности даже до 35 мосм/кг. Таким образом, организм способен потребить 20 л/сут воды без существенных водно-электролитных нарушений.

Колебания суточного потребления натрия в пределах 1—4 г/сут (40—175 мэкв/сут) переносятся с минимальными изменениями объема внеклеточной жидкости. Организм может выдержать даже постоянные нагрузки порядка 10—15 г/сут натрия, правда, такая диета обязательно приведет к увеличению объема внеклеточной жидкости на 1 л или более. Наоборот, здоровый человек может приспособиться к пище, почти полностью лишенной натрия за счет почти полной реабсорбции отфильтрованного клубочками натрия.

### ***Водно-электролитный баланс при нарушениях функции почек***

Страдающие заболеваниями почек по сравнению со здоровыми людьми тяжелее переносят предельные концентрации воды и натрия. Концентраци-

онные механизмы при болезнях почек нарушаются раньше, чем механизмы разведения мочи, поэтому такие больные тяжелее, чем здоровые, переносят ограничение потребления воды [17]. Способность концентрировать мочу и выделять натрий приблизительно пропорциональна уменьшению скорости клубочковой фильтрации. При большинстве почечных заболеваний наблюдается определенная степень натрийуреза, поэтому потери 100 мэкв/сут натрия и более не так уж редки [18].

### ***Водно-электролитный баланс при хронической сердечной недостаточности и циррозе печени***

Некоторые заболевания, в частности хроническая недостаточность сердечно-сосудистой системы и цирроз печени, сопровождаются патологическим увеличением объема внеклеточной жидкости и нарушением механизмов экскреции натрия и воды. При хронической недостаточности сердечно-сосудистой системы увеличение функционального объема внеклеточной жидкости является, вероятнее всего, механизмом компенсации, осуществляемой посредством барорецепторов каротидного синуса [13]. Механизм нарушения выделения воды и натрия при выраженной печеночной недостаточности не столь ясен, хотя и предполагается его аналогичное барорецепторное происхождение.

### **Влияние анестезии на функцию почек**

У хирургических больных, не страдающих заболеваниями почек, все общие анестетики временно угнетают функции почек, в том числе скорость диуреза, скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток, экскрецию электролитов [19—21]. Выраженность этого общего для всех анестетиков угнетающего действия может быть различной в зависимости от ряда факторов, в том числе: вида и длительности операции, исходного состояния больного (особенно функции почек и сердечно-сосудистой системы), объема циркулирующей крови до операции и во время нее, особенностей водно-электролитного баланса [22, 23], вида анестетика [19], глубины анестезии [24]. Полагают, что анестетики вызывают угнетение функции почек, вероятно, в результате своего влияния на гемодинамику, симпатическую нервную систему, эндокринную систему, а не вследствие прямого воздействия на нефрон. Ниже приведен краткий обзор основных механизмов непрямого воздействия анестетиков на почечную функцию.

### ***Влияние анестезии на гемодинамику***

Во время наркоза угнетение почечного кровотока и клубочковой фильтрации может быть результатом сердечно-сосудистой недостаточности, вазоконстрикции почечных сосудов или обоих этих механизмов. Наркоз циклопропаном или диэтиловым эфиром сопровождается значительным повы-

шением сопротивления в сосудах почек в результате повышения концентрации циркулирующих катехоламинов [25, 26]. Галотан и тиопентал не вызывают существенного выброса катехоламинов, тем не менее обезболивание ими тоже сопровождается умеренным повышением сопротивления почечных сосудов вследствие перераспределения кровотока из почек к другим органам для компенсации артериальной гипотензии, вызванной снижением сократимости миокарда или периферической вазодилатацией [27]. Обнаружено, что методики «сбалансированной» анестезии, использующие препараты альфа-адреноблокирующего действия типа дроперидола, у больных с достаточной степенью волемии не вызывают снижения почечного кровотока [28].

### *Влияние анестезии на симпатическую нервную систему*

Сосуды почек богато иннервированы симпатическими «констрикторными» волокнами, но лишены симпатической «дилатирующей» и парасимпатической иннерваций. У бодрствующего больного в покое, в горизонтальном положении при отсутствии физических и психических нагрузок симпатический тонус невысок. Множество нормальных или патологических физиологических факторов вызывают небольшое или значительное повышение симпатического тонуса. При этом почечный кровоток снижается в большей степени, чем клубочковая фильтрация, то есть фракция фильтрации увеличивается и скорость фильтрации сохраняется [29]. При стрессовых состояниях (страхе, болях, артериальной гипотензии, кровотечении, наркозе) симпатический тонус значительно повышается, почечный кровоток значительно снижается и скорость клубочковой фильтрации также уменьшается. Роль симпатической нервной системы в угнетающем действии общей анестезии на почечную функцию подтверждается экспериментами на собаках с одной денервированной почкой [30]. У этих животных индукция наркоза пентобарбиталом или хлоралозой вызывала снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации здоровой почки, а функция денервированной почки сохранялась без изменений.

### *Эндокринные эффекты анестезии*

**АДГ.** Снижение диуреза, сопровождающее наркоз и операцию, обусловлено, по крайней мере частично, повышением уровня циркулирующего АДГ. Ряд факторов неосмотической природы, встречающихся у хирургических больных и стимулирующих секрецию АДГ, обсуждался выше.

**Ренин-ангиотензин.** В настоящий момент мы не можем точно определить роль ренин-ангиотензивной системы в изменениях почечной функции, наблюдающихся при наркозе. Уровень ренина (вероятно, и уровень ангиотензина-II) повышается во время наркоза [26]. Таким увеличением концентрации можно объяснить перераспределение кровотока с ущербом для почек, которое, как полагают, происходит под наркозом [9].



**Альдостерон.** Повышение секреции альдостеропа несомненно является одной из причин сниженной экскреции натрия во время и после операции. Предполагают, что анестетики вызывают секрецию альдостеропа в результате изменения давления в кровеносном русле, активирующего барорецепторы, или вследствие воздействия на аферентное или эферентное колена дуги барорецеп-торного рефлекса [31]. Кроме того, выделение альдостерона во время наркоза может быть результатом активации ренип-ангиотензивной системы.

## **ЧАСТЬ II.**

### **НАРУШЕНИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА**

Физиология водно-электролитного гомеостаза рассматривается в данной главе в трех основных направлениях: объемы и распределение жидкостей в организме, осмоляльность, электролитный состав жидкостей. Анализ нарушений водно-электролитного баланса удобно проводить также с этих трех точек зрения. Некоторые патологические состояния включают только какой-либо один из перечисленных аспектов, но многие заболевания сопровождаются сложными нарушениями водно-электролитного баланса. Лечение заболеваний сложного патогенеза облегчается, если в начале его выявить основные простые расстройства, характеризующие данный синдром, а затем корректировать их последовательно или одновременно в зависимости от степени срочности показаний.

#### **Нарушения функционального объема внеклеточной жидкости**

К числу простых нарушений объема внеклеточной жидкости относится увеличение или уменьшение его при сохранении нормальной осмоляльности. Поскольку вода и электролиты свободно проникают через эндотелий капилляров, то изменение внутрисосудистого объема быстро отражается на объеме интерстициальной жидкости таким образом, что отношение его к объему плазмы как 3 : 1 сохраняется относительно постоянным при большей части патологических состояний. Однако при выраженной гипоальбуминемии онкотическое давление плазмы снижается, что вызывает патологическое увеличение объема интерстициальной жидкости. Изолированные нарушения функционального объема внеклеточной жидкости существенно не влияют на объем и состав внутриклеточной жидкости.

#### ***Недостаточный функциональный объем внеклеточной жидкости***

Уменьшение объема внеклеточной жидкости — наиболее распространенное нарушение жидкостного баланса у хирургических больных [16, 32, 33]. Тем не менее гиповолемия малой или умеренной степени часто остается нераспознанной. Это объясняется двумя обстоятельствами: во-

первых, в результате перемещения жидкости внутри организма без видимых внешних потерь может значительно уменьшаться количество внеклеточной жидкости [32, 33]; во-вторых, не существует постоянного набора клинических симптомов или биохимических проб, по которым можно было бы точно определить функциональный объем внеклеточной жидкости. У больных, подвергающихся крупным хирургическим вмешательствам, трудности оценки объема внеклеточной жидкости усугубляются влиянием предоперационного лечения, хирургических манипуляций, а также сочетанным воздействием анестетиков на почки, сердечно-сосудистую, эндокринную и вегетативную нервную систему. В качестве научно-исследовательской методики для определения объема внеклеточной жидкости использовали методы разведения радиоактивного изотопа, в клинической практике этот метод применяется редко [32—35]. Осложнения, вызванные потерей значительного объема внеклеточной жидкости, — гиповолемический шок с прогрессирующим лактатацидозом, острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемические поражения мозга — могут быть предотвращены быстрым и адекватным восполнением объема потерянной жидкости.

Клиническая симптоматика гиповолемии зависит от тяжести и скорости развития этого состояния. При острой гиповолемии преобладают симптомы циркуляторной недостаточности. К ним относятся: тахикардия, артериальная гипотензия, снижение пульсового давления, периферическая вазоконстрикция, глухие сердечные тоны, слабый, нитевидный пульс на периферических артериях или его отсутствие, спавшиеся вены шеи, низкое центральное венозное давление и давление в левом предсердии, олигурия. У больных, находящихся в сознании, с нарастанием гиповолемии могут наблюдаться неврологические симптомы в виде сонливости, апатии, вялости, ступора. Сухость слизистых оболочек и языка появляется на довольно ранних стадиях, но другие симптомы тканевой дегидратации (западение глазных яблок, сморщенный язык, снижение тургора кожи) обычно наблюдаются только после многих часов продолжающейся тяжелой дегидратации [15, 16]. Лабораторными данными, подтверждающими диагноз гиповолемии, являются усиление гематокрита и повышение концентрации азота мочевины в крови через 24 ч и более. Если при этом тканевая перфузия неадекватна, то развивается метаболический ацидоз в результате увеличенной продукции лактата.

Изоосмотический дефицит внеклеточной жидкости может быть результатом учитываемых внешних потерь жидкости или же не поддающихся учету внутренних потерь жидкости в неэквивилируемые пространства организма. Жидкость, переместившаяся в эти пространства, перестает функционировать как внеклеточная и ее следует считать временно выведенной из организма. Кроме того, дефицит эффективного объема внеклеточной жидкости возникает в тех случаях, когда емкость сосудистого русла повышается в результате вазодилатирующего действия анестетиков или других лекарственных препаратов, а также когда вследствие угнетения сократительной способности миокарда давление в левом предсердии (преднагрузки) становится недостаточным для обеспечения оптимального сердечного выброса.

Клиника гиповолемии, вызванной внешними потерями жидкости, может наблюдаться при кровотечениях, полиурии на почве предшествовавших заболеваний почек или на фоне лечения диуретиками, при нефропатии «неорганических фторидов», при осмодиурезе на фоне сахарного диабета или введения рентгеноконтрастных препаратов, при потерях жидкости через желудочно-кишечный тракт в результате рвоты, поноса, постоянной эвакуации желудочного содержимого, кишечных свищей, приема слабительных средств.

Секвестрация жидкости внутри организма на клинически значимом уровне встречается у значительной части хирургических больных и может быть результатом как основного заболевания, так и хирургического вмешательства. У таких больных для правильного возмещения потерь жидкости до и во время операции необходимо правильно оценить эти «внутренние» потери. Быстрое перемещение внеклеточной жидкости в больших объемах в нефункционирующее «третье пространство» может наблюдаться при острой патологии в брюшной полости, например при остром панкреатите, прободении язвы желудка с химическим перитонитом, разлитом бактериальном перитоните любой этиологии, при завороте кишечника и кишечной непроходимости. Часто наблюдаются быстрые потери 3 л и более жидкости за счет накопления ее в просвете кишечника, в свободной брюшной полости, в утолщенных, воспаленных стенках кишечника, в брыжейке, брюшине.

Раздавливающие травмы, ожоги, тромбозы, переломы, особенно в области бедра и таза, также сопровождаются внутренней секвестрацией внеклеточной жидкости в большом объеме.

Потери жидкости в «третье пространство» во время операции зависят от объема операции и степени повреждения тканей. Так, крупные брюшно-полостные вмешательства, распространенные манипуляции на толстом кишечнике и органах забрюшинного пространства могут сопровождаться секвестрацией до 3 л жидкости [32, 33]. Менее обширные вмешательства вызывают соответственно меньшие потери жидкости.

**Профилактика и лечение.** До операции необходимо тщательно определить жидкостный баланс каждого больного. Анамнез основного заболевания часто указывает на возможность и потенциальные причины внешних или внутренних потерь жидкости. Данные потребления и выделения жидкости, регистрация массы тела, уровней гематокрита и азота мочевины в динамике могут служить ценными диагностическими признаками гиповолемии. И, наконец, при осмотре больного можно выявить признаки гиповолемии, хотя в тех случаях, когда потери жидкости не превышают 2 л, клинические симптомы гиповолемии могут отсутствовать. Всегда, когда это возможно, исходный дефицит жидкости должен быть полностью восполнен до начала вводного наркоза. Чрезмерная артериальная гипотензия при вводном наркозе обычно является признаком неадекватного восполнения волемии перед операцией. Самыми надежными симптомами адекватного восстановления объема жидкости в организме служат исчезновение клинических признаков гиповолемии и восстановление диуреза порядка 50—100 мл/ч.

У больных со значительными нарушениями функции сердца и почек, а также при подозрении на значительный дефицит жидкости показана постоянная регистрация диуреза с помощью мочевого катетера. У больных, не страдающих серьезными заболеваниями сердца и легких, центральное венозное давление достаточно надежно, хотя и косвенно, отражает давление в левом предсердии, т.е. преднагрузку левого желудочка, поэтому показателем центрального венозного давления (ЦВД) можно пользоваться для оценки адекватности трансфузионной терапии, в частности в тех случаях, когда необходим очень быстрый темп трансфузий. Однако доказано, что у больных со значительным нарушением сократительной функции миокарда или с тяжелыми заболеваниями легких ЦВД может не коррелировать с давлением в левом предсердии [36]. Если у больных этой категории неизвестны исходные особенности жидкостного баланса или если им необходимо быстрое переливание в значительных объемах, то единственной возможностью определить давление наполнения левого желудочка является измерение давления «заклинивания» в легочной артерии с помощью специального катетера с раздувающимся баллончиком на конце [37, 38].

Педантичная оценка кровопотери и «внутренних» потерь жидкости с быстрым возмещением их соответствующими растворами обычно предотвращает возможность интраоперационной гиповолемии. Ухудшение показателей гемодинамики во время операции в сочетании со снижением диуреза обычно свидетельствует о недооценке потерь жидкости и требует пересмотра жидкостного баланса.

**Выбор трансфузионного раствора.** Исключая «неощутимые», внутренние потери, практически все остальные виды потерь жидкости во время операции являются изоосмотическими и должны возмещаться изотоническими растворами. Проблема выбора конкретного раствора (т.е. изотонического натрия хлорида или многосолевого раствора, альбумина, плазмозаместителей, цельной крови, эритроцитарной массы) пока находится на стадии обсуждения. Мы рекомендуем возмещать потерю жидкостью того же состава: кровопотерю следует возмещать цельной кровью, белковые экссудаты — эквивалентами плазмы, а секвестрированную, например при отеке мягких тканей, — солевым раствором. Однако выдвигалось предложение возмещать кровопотери, при которых гематокрит не снижается менее 30%, не кровью, а растворами электролитов, возможно, с добавлением коллоидов [39, 40]. Это предложение обосновывали наряду с исключением риска переноса вирусного гепатита сохранением адекватного транспорта кислорода при снижении гематокрита до 30%. В условиях такой гемодилюции снижение кислородотранспортной способности крови компенсируется улучшением ее реологических свойств и увеличением сердечного выброса без повышения потребления кислорода миокардом.

При массивных кровопотерях предлагали возмещать объем крови бесколлоидными солевыми растворами и эритроцитарной массой, число осложнений при такой тактике трансфузий оказалось не выше, чем при переливании цельной крови и коллоидных растворов [10, 41]. Поскольку бесколлоид-

ные растворы легко проникают в функциональное внеклеточное пространство, то для возмещения определенного объема потерянной плазмы или крови необходимо 3—4-кратный объем солевых растворов. Такая трансфузионная тактика, несмотря на то что большая часть больных переносит ее хорошо, нефизиологична и у больных со сниженными резервами дыхания и кровообращения может увеличить число осложнений.

### *Избыточный функциональный объем внеклеточной жидкости*

У хирургических больных изоосмотическая перегрузка функционального внеклеточного пространства встречается гораздо реже, чем гиповолемия. Почти всегда острая перегрузка жидкостью носит ятрогенный характер, к ней приводит внутривенное введение солевых растворов со скоростью, превышающей скорость выделения их из организма. Хроническая изоосмотическая внеклеточная гиперволемиа наблюдается при хронической недостаточности сердечно-сосудистой системы, циррозе печени и запущенной почечной недостаточности. При всех перечисленных состояниях гиперволемиа вызвана нарушением гомеостатических механизмов экскреции натрия.

Клиническая симптоматика гиперволемии зависит от степени перегрузки большого и малого круга кровообращения, от скорости нарастания гиперволемии и от наличия резервов сердечно-сосудистой системы. К ранним признакам гиперволемии относятся: набухание периферических вен, повышение давления наполнения правого и левого желудочков (центрального венозного давления и давления в левом предсердии соответственно), увеличение пульсового давления, напряженный пульс на периферических артериях. Более выраженная гиперволемиа может спровоцировать сердечную недостаточность или отек легких, что проявляется ритмом «галопа» над легочной артерией при аускультации сердца, снижением растяжимости легких, аускультативными признаками отека легких в виде сухих и/или влажных хрипов и увеличением альвеолярно-артериального градиента по кислороду [ $P(A-a)O_2$ ].

**Профилактика и лечение.** Во время наркоза и операции обычная для здорового человека способность выделять соли в значительном количестве уменьшается. Это происходит вследствие вызванного анестетиками угнетения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а также повышенной секреции антидиуретического гормона, сопровождающей наркоз и операцию. Тем не менее у больных с нормальными исходными резервами сердечной и почечной функций симптомы гиперволемии развиваются только при быстром введении жидкости в значительном избытке. У большинства больных перегрузку жидкостью можно предотвратить, если во время операции тщательно следить за параметрами гемодинамики, за тонами сердца и дыхательными шумами. Если предполагается переливание больному жидкости в большом объеме, то желательно обеспечить на время наркоза контроль за диурезом и центральным венозным давлением.

Больные со сниженными резервами миокарда или почечной функции гораздо тяжелее переносят избыток жидкости, введенной во время наркоза, чем остальные больные. Даже небольшой избыток жидкости может вызвать у них хроническую недостаточность сердечно-сосудистой системы или отек легких, поэтому возмещать потерю жидкости у данной категории больных следует очень осторожно. В этих случаях необходим контроль диуреза и центрального венозного давления, хотя у больных с тяжелыми нарушениями функции левого желудочка оба эти параметра могут терять свою информативность. Несмотря на введение жидкости в максимально переносимом объеме, олигурия может сохраняться, являясь в данном случае не признаком гиповолемии, а симптомом критического снижения сердечного выброса. У больных с крайне низкими резервами сократимости миокарда, подвергающихся обширным оперативным вмешательствам, весьма желательно проводить прямое измерение артериального давления во время и после операции в сочетании с регистрацией давления «заклинивания» в легочной артерии.

Лечение гиперволемии зависит от тяжести ее симптоматики.. Больному без сопутствующих нарушений при умеренной перегрузке жидкостью достаточно ограничить ее введение. Больным с отеком легких могут потребоваться назначение диуретиков, сердечных гликозидов, ингаляция кислорода в высоких концентрациях, искусственная вентиляция легких, возможно, с положительным давлением в конце выдоха. Если в генезе отека легких нельзя исключить угнетение сократимости миокарда, то может быть полезным введение инотропных препаратов типа допамина.

### *Перемещение жидкости в «третье» пространство*

Жидкость, секвестрированная в травмированных тканях, не входит в функциональный объем внеклеточной жидкости. Поэтому на основании перемещения жидкости в «третье» пространство нельзя ставить диагноз гиперволемии даже в тех случаях, когда общий объем внеклеточной жидкости увеличен на несколько литров по сравнению с нормой. Возвращение секвестрированной жидкости в функциональное пространство происходит постепенно на протяжении первых 5 или 6 послеоперационных суток и обычно совершенно незаметно. Процесс аутореинфузии протекает настолько медленно, что его можно заметить только при динамическом определении массы тела больного. Однако у больных, предрасположенных к задержке натрия, возврат жидкости из «третьего» пространства в функциональное внеклеточное пространство может вызывать выраженную объемную перегрузку, требующую введения диуретиков.

### **Нарушения осмоляльности жидкостей организма**

Первичные нарушения осмоляльности плазмы характеризуются избытком или дефицитом общего содержания воды в организме, превышающими соответствующие колебания содержания натрия. Причиной этих нарушений

могут быть неправильная инфузионная терапия перед операцией или первичные нарушения нормальных механизмов осморегуляции. Нарушения осмоляльности могут сопровождаться изменением объемных соотношений жидкостей в организме.

В противоположность изоосмотическим нарушениям объема жидкостей, затрагивающим только внеклеточное пространство, нарушения осмоляльности воздействуют в основном на внутриклеточную среду. Избыток свободной жидкости во внеклеточном пространстве вызывает быстрое проникновение ее в клетки, при этом увеличивается объем внутриклеточной жидкости и уменьшается ее осмоляльность до тех пор, пока не сравняется с осмоляльностью внеклеточной жидкости. Недостаток свободной воды во внеклеточном пространстве оказывает противоположное действие.

Поскольку более 90% осмотической активности внеклеточной жидкости обеспечивается ионом натрия, то нарушения осмоляльности обычно протекают параллельно изменениям концентрации натрия в плазме. Однако только на основании этого нельзя ставить диагноз нарушения осмоляльности. Повышенные концентрации других внеклеточных ионов и молекул, в частности глюкозы, могут существенно влиять на осмоляльность плазмы. Например, концентрация глюкозы в плазме 500 мг% обеспечивает приблизительно 28 мосм/кг осмоляльности плазмы<sup>1</sup>. Таким образом, повышение концентрации глюкозы в плазме на каждые 18 мг% увеличивает осмоляльность плазмы на 1 мосм/кг (мол. масса глюкозы=180). Поэтому у больных с гипергликемией сниженная концентрация натрия в плазме может сочетаться с нормальной или повышенной осмоляльностью плазмы и нормальным или уменьшенным объемом внутриклеточной жидкости. Для установления диагноза осмотических нарушений необходимо выяснить вклад в осмоляльность всех компонентов внеклеточной жидкости или же, в идеальном случае, непосредственно определить осмоляльность плазмы.

---

мг% X 10

<sup>1</sup> Перерасчет мг% в мосм/кг: мосм/кг = \_\_\_\_\_  
мол. масса

### *Гипонатриемия и водная интоксикация*

После операции часто наблюдается в различной степени гипонатриемия. Обычно ее причиной является внутривенное введение безнатриевых или гипоосмотических растворов [15, 16, 42]. Реже гипоосмолярные состояния вызываются гипергидратацией при трансуретральных вмешательствах на предстательной железе или синдромом нарушенной секреции АДГ, оба эти состояния будут обсуждены ниже. Термины «гипонатриемия» и «гипоосмоляльность» часто используют как синонимы, тем не менее никогда не следует забывать о различиях между этими состояниями.

Гипонатриемия — состояние, при котором уровень натрия в плазме меньше 135 мэкв/л (135 ммоль/л). Она развивается при задержке воды, пре-

вышающей задержку натрия; в результате увеличивается относительное содержание свободной воды. Этот синдром у хирургических больных вызывают несколько факторов:

1) внутривенное введение в чрезмерных количествах безнатриевых или гипоосмолярных растворов;

2) боль и эмоциональный стресс;

3) назначение наркотиков, барбитуратов, воздействие ингаляционных анестетиков и искусственной вентиляции легких под положительным давлением, могущие вызвать секрецию АДГ и задержку свободной воды;

4) возможность возникновения во время операции в результате секвестрации в «третье» пространство дефицита функционального объема внеклеточной жидкости, несмотря на адекватную во всех остальных отношениях инфузионную терапию, что является прямым и мощным стимулятором секреции АДГ;

5) возможность угнетения во время наркоза и операции почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации до 30% от исходного уровня, при чем в равной степени может угнетаться способность почек выделять водные нагрузки;

б) возможность значительного увеличения у больных в состоянии катаболизма в результате окисления жиров и распада плотных тканей образования свободной эндогенной «метаболической» воды до 600 мл/сут и более в дополнение к потребляемой воде.

Умеренная гипонатриемия может не проявляться клинически. Однако при снижении уровня натрия в плазме приблизительно до 125 мэкв/л (125 ммоль/л) или менее обычно появляются симптомы водной интоксикации в виде дезориентированности, спутанности, подергиваний мышц и оживления глубоких сухожильных рефлексов. Тяжелая гипонатриемия при уровне натрия в плазме ниже 120 мэкв/л (120 ммоль/л) может вызывать судороги, ступор, кому и смерть. Неврологическая симптоматика отражает нарушения функции мозга, вызванные снижением внутриклеточной осмоляльности и увеличением объема внутриклеточной жидкости, что приводит к отеку мозга и повышению внутрисерепного давления.

В течение многих лет считали, что больные в послеоперационном периоде абсолютно неспособны переносить водные нагрузки. Как выяснилось, такая непереносимость уменьшается или полностью предотвращается адекватным восполнением объемов жидкости во время операции [22, 43, 44]. Однако если допустить сохранение после операции даже относительно небольшого дефицита функционального объема внеклеточной жидкости, то включаются нормальные механизмы гомеостаза, что приводит к значительной задержке свободной воды и гипонатриемии. Следующий условный пример может проиллюстрировать эту закономерность.

Клинический пример. У мужчины с массой тела 70 кг без сопутствующих заболеваний (объем общей воды 42 л, функциональный объем внеклеточной жидкости 12 л), подвергшегося неосложненной холецистэктомии, потери жидкости в «третье» пространство во время операции могут составлять



приблизительно 2 л. Такой дефицит объема стимулирует секрецию АДГ, вызывающего в данном случае близкую к максимальной задержку воды почками, при этом суточный диурез может снижаться приблизительно до 500 мл. Предположив, что неощутимые потери составляют 800 мл/сут, а продукция «метаболической» эндогенной воды достигает 500 мл/сут, получим ежедневные потери воды около 800 мл. Если больной ежедневно получает внутривенно 3 л 5% водного раствора глюкозы, то за первые 48 ч терапии положительный водный баланс составит более 4 л. При этом осмоляльность плазмы снизится до 260—270 мосм/кг, а концентрация натрия в плазме до 125—130 мэкв/л (125—130 ммоль/л). Приблизительно только  $\frac{1}{4}$  полученного в результате терапии объема воды (т.е. около 1 л) останется во внеклеточном пространстве. Следовательно, несмотря на увеличение объема общей воды на 4 л, сохранится дефицит функционального объема внеклеточной жидкости порядка 1 л. Если же потерянные во время операции 2 л жидкости сразу возместить сбалансированным солевым раствором в таком же количестве, то гиповолемического стимула секреции АДГ не будет, а способность больного переносить водные нагрузки после операции приблизится к нормальной и вероятность серьезных осмотических расстройств значительно уменьшится. В то же время следует помнить о том, что нужна особая осторожность при введении в больших объемах солевых растворов больным со сниженными резервами сердечной функции, у них количество солей, необходимое для предотвращения осмотических нарушений, может спровоцировать застойную сердечную недостаточность. В данном случае при назначении солевых растворов приходится выбирать вариант неполной коррекции осмотических расстройств.

**Профилактика и лечение.** Большого числа случаев выраженной гипонатриемии и водной интоксикации можно было бы избежать при тщательном соблюдении основных правил инфузионной терапии. При введении безэлектролитной воды во время и после операции следует исходить из расчетных суточных потерь свободной воды, они обычно не превышают 1000—1500 мл. Внешние и «внутренние» потери жидкости следует полностью возмещать, вводя изотонические растворы: изотонический раствор натрия хлорида, раствор электролитов, кровезаменители или плазмозаменители. И наконец, инфузионную терапию необходимо контролировать, наблюдая за концентрацией электролитов в плазме в динамике, а по показаниям — за данными осмоляльности плазмы.

Лечение гипонатриемии и водной интоксикации зависит от тяжести симптоматики и от состояния волемии. При умеренной выраженности симптоматики водной интоксикации и нормальном или увеличенном функциональном объеме внеклеточной жидкости достаточно бывает ограничить потребление воды. При сопутствующей гиповолемии коррекция дефицита объема изотоническим раствором хлорида натрия восстанавливает нормальный диурез и выделение воды, в результате чего осмоляльность нормализуется. Введение гипертонического (3—5%) раствора хлорида натрия или одномолярного раствора бикарбоната натрия показано только при тяжелой гипонат-

риемии с угрожающими жизни симптомами водной интоксикации, т.е. у больных с судорогами или в состоянии комы. Общий дефицит натрия в организме можно рассчитать, умножив предполагаемый объем общей воды в литрах на дефицит натрия в плазме [в мэкв/л (ммоль/л) 1. В расчете использован объем общей воды, а не внеклеточной жидкости, так как осмодефицит распределяется равномерно как во внеклеточном, так и внутриклеточном пространствах. Для коррекции симптомов тяжелой гипонатриемии необходимо возместить, как правило, только часть общего дефицита натрия. Треть расчетного дефицита натрия вводят внутривенно в виде гипертонического раствора хлорида натрия со скоростью 150—200 мэкв/ч при постоянном контроле состояния больного. Нельзя пытаться корригировать значительный дефицит натрия одним гипертоническим раствором, кроме того, во время введения последнего нельзя вводить никаких других растворов. Быстрое перемещение воды в сосудистое русло в ответ на большую осмотическую нагрузку может вызвать опасную перегрузку сердечно-сосудистой системы, хроническую недостаточность сердечно-сосудистой системы, отек легких, особенно у больных со сниженными резервами сердечной и/или почечной функции. При появлении симптомов перегрузка жидкостью может быть полезным введение фуросемида или этакриновой кислоты, однако следует помнить, что эти препараты повышают выведение натрия, особенно при использовании их в высоких дозах.

### *Нарушения секреции АДГ*

Иногда у больных преклонного возраста и у больных с опухолями легких после обширных вмешательств развивается длительный антидиурез [45, 46]. Через день или более после операции у таких больных появляется разнообразная неврологическая симптоматика в виде спутанности сознания, беспокойства, дезориентированности, сонливости; в тяжелых случаях могут наблюдаться глубокий ступор и судороги. В плазме обнаруживаются гипонатриемия нередко менее 120 мэкв/л (120 ммоль/л) и соответствующая ей гипосмолярность. При этом моча бывает гипертонической и часто содержит натрий в большом количестве. По клиническому состоянию такие больные не похожи на больных с дефицитом объема внеклеточной жидкости, хотя подтвердить это впечатление точными данными обычно не удается. Функция надпочечников и почек, включая клиренс креатинина, у них нормальная или близка к норме. Введение таким больным изотонического раствора хлорида натрия усугубляет нарушения, так как введенная жидкость избирательно задерживается в организме, а натрий выделяется. Напротив, ограничение потребления жидкости снимает гипонатриемию: свободная вода постепенно выводится, натрий начинает задерживаться в организме и неврологический статус возвращается к норме.

Этиология синдрома гиперсекреции АДГ неизвестна. Предполагаемым этиологическим фактором может быть длительное введение гипотонических

солевых растворов больным, у которых секреция АДГ стимулируется многими неосмотическими факторами.

**Профилактика и лечение.** Больным преклонного возраста, подвергающимся крупным оперативным вмешательствам, следует по возможности максимально снизить число факторов, стимулирующих секрецию АДГ. Всегда, когда это возможно, следует корректировать дегидратацию уже в ходе операции. Во время и после операции следует избегать периодов гиповолемии и артериальной гипотензии, дефицит внеклеточной жидкости следует корректировать изотоническими растворами, как можно раньше надо прекратить введение наркотиков. Наконец, в послеоперационном периоде необходимо часто контролировать диурез и уровень электролитов в плазме.

Если все же синдром повышенной секреции АДГ развивается, то его лечат ограничением приема воды внутрь и парентерально. Это приводит к отрицательному водному балансу, прежде всего за счет сохраняющихся неощутимых потерь, что корректирует гипонатриемию. Вливание гипертонических растворов хлорида натрия неэффективно, так как почти весь введенный натрий выходит из организма, не создавая отрицательного водного баланса. Более того, искусственно увеличивая у больных преклонного возраста объем внеклеточной жидкости, мы рискуем вызвать отек легких.

Для больных в тяжелом состоянии с угрожающими жизни неврологическими симптомами гипонатриемии предлагается другой метод интенсивной терапии [47]. Он заключается первоначально в обеспечении стабильного диуреза внутривенным введением фуросемида, а затем сводится к коррекции потерь электролитов (под контролем уровня электролитов в моче и плазме) гипертоническими (3%) растворами хлорида натрия и калия. С помощью этого метода даже тяжелую гипонатриемию можно корректировать за несколько часов, однако для ликвидации причины отмеченных электролитных нарушений лечение может быть продлено еще на несколько дней.

### *Гипоосмолярная перегрузка жидкостью при трансуретральной простатэктомии*

Постоянное орошение мочевого пузыря при трансуретральной простатэктомии нередко сопровождается массивным всасыванием промывающего раствора через венозные синусы, вскрываемые во время операции [48—53]. Количество всасываемой жидкости зависит от трех факторов: длительности операции, числа и размера вскрытых венозных синусов и гидростатического давления промывного раствора. Обычно во время простатэктомии всасывается в кровь 1200—2000 мл жидкости, хотя описано всасывание 4 л и более [51]. Последствия нагрузки жидкостью в таком объеме зависят не только от собственно объема, но и от осмолярности введенной жидкости, а также от состояния почечной и сердечно-сосудистой функции больного. В настоящее время для орошения мочевого пузыря используют жидкость двух типов: дистиллированную воду или изоосмолярный неэлектролитный раствор, например 1,2% глицин, или же цитал—смесь сорбитола в маннитола.

Электролитные растворы нельзя применять для промывания во избежание рассеивания высоковольтного тока электрокоагуляции.

Иногда урологи предпочитают пользоваться дистиллированной водой, поскольку кровь, изливающаяся в мочево́й пузырь, быстро гемолизируется и создается лучшая видимость. Однако применение дистиллированной воды более опасно, так как при поступлении ее в кровь, кроме гиперволемии, могут развиваться гипонатриемия разведения и внутрисосудистый гемолиз. Симптоматика гипоосмолярной перегрузки жидкостью включает беспокойство, спутанность сознания, тошноту, дрожь, тахипноэ, повышение артериального, пульсового и центрального венозного давления. Затем могут возникнуть кома, судороги, цианоз, отек легких и коллапс [52]. Диагноз ставится на основании плазменной гипонатриемии ( $<125$  мэкв/л, или  $125$  ммоль/л) и гипоосмоляльности ( $<<260$  мосм/кг); при таких показателях наблюдается внутрисосудистый гемолиз. Не у всех больных отмечаются одновременно все описанные симптомы. Например, у больных с низкими резервами сердечно-сосудистой функции сердечная недостаточность и отек легких могут развиваться еще до того, как осмоляльность в организме понизится настолько, чтобы вызвать заметные симптомы водной интоксикации. Наоборот, больные с исходной гиповолемией могут переносить значительное увеличение внутрисосудистого объема без симптомов перегрузки кровообращения, у них выявляются только признаки водной интоксикации.

Пользоваться изоосмотическими орошающими растворами безопаснее, чем дистиллированной водой, поскольку при всасывании их в кровь не снижается осмоляльность плазмы. При применении этих растворов выраженный внутрисосудистый гемолиз, нарушения клеточной физиологии и центральные симптомы водной интоксикации встречаются реже, хотя концентрация натрия в плазме может снижаться весьма значительно.

Опасность развития гиперволемии, хронической недостаточности сердечно-сосудистой системы и отека легких при использовании изоосмотических растворов так же серьезна, как и при использовании воды.

**Профилактика и лечение.** Усилия операционной бригады должны быть направлены на уменьшение всасывания орошающей жидкости и на возможно более раннюю диагностику осложнений. Длительность вмешательства должна быть ограничена, желательно, чтобы она не превышала 1 ч [481]. Следует по возможности избегать рассечения венозных синусов, лежащих глубоко в капсуле предстательной железы, гидростатическое давление промывной жидкости должно быть возможно более низким, чтобы только не мешать обзору. Урологов необходимо убедить отказаться от использования дистиллированной воды в качестве промывной жидкости. Большинство урологов согласятся с тем, что хотя при применении воды видимость несколько лучше, но при квалифицированном использовании более безопасных изоосмотических растворов она вполне удовлетворительна.

Своевременная диагностика основана на раннем выявлении указанных выше симптомов. Это обеспечивается при помощи методов анестезии, не влияющих существенно на сознание больного и компенсаторные механизмы

сердечно-сосудистой системы. Этим требованиям лучше всего удовлетворяет спинномозговая анестезия и ее следует применять всегда, если нет противопоказаний. Вместо спинномозговой можно применять эпидуральную анестезию, используя поясничный или каудальный доступ. Оптимальной является блокада чувствительности до уровня T10. Если в некоторых случаях приходится применять общую анестезию, то исключается возможность наблюдать за сознанием больного и всегда отмечается в определенной степени угнетение сердечно-сосудистой системы. В этих случаях диагностика ограничивается выявлением симптомов прогрессирующего увеличения внутрисосудистого объема. Если у больного появляются признаки гипонатриемии и/или объемной перегрузки кровообращения, то операцию следует как можно скорее прекратить и начать корригирующую терапию.

### *Гипернатриемия*

Гипернатриемия является довольно редким, но потенциально смертельным нарушением электролитного баланса, она характеризуется концентрацией натрия в плазме более 150—155 мэкв/л (150—155 ммоль/л), повышением осмоляльности всех жидкостей в организме и уменьшением объема внутриклеточной жидкости [15, 16, 42]. Часто гипернатриемия сопровождается дефицитом функционального объема внеклеточной жидкости. Клинически гиперпатриемия у больного без обезболивания проявляется прежде всего неврологическими симптомами в виде делирия, ступора, лихорадки, иногда атетоидных или хорееподобных движений конечностей. Симптомы со стороны системы кровообращения отражают степень дефицита внутрисосудистого объема. Слизистые оболочки, как правило, становятся сухими и шероховатыми.

Гипернатриемия развивается в случаях, когда потери свободной воды превышают поступление ее в организм. Чаще всего это состояние наблюдается у хирургических больных, получающих энтеральное или парентеральное питание типа гипералиментации высококалорийными растворами, содержащими белок в больших количествах. Постоянное потребление солей и крупномолекулярных веществ в большом количестве вызывает повышенное выведение с мочой воды: если при этом с пищей не вводится достаточно «безнатриевой» воды, то может развиваться гиперпатриемия. Аналогичный механизм вызывает гипернатриемию, которая встречается при осмодиурезе на фоне введения мочевины, манпитола или даже глюкозы в больших дозах.

Патологические потери через почки воды неосмотического происхождения характерны для АДГ-резистентной полиурии, сопровождающей нефротоксическое действие метоксифлурана [54, 55]. Несахарный диабет, полиурическая форма хронической почечной недостаточности, полиурическая фаза восстановления после олигурической ОПН — все они характеризуются неспособностью почек задерживать свободную воду. И наконец, неощутимые потери воды, если они не восполняются, могут привести к гипернатриемии. Увеличенные потери воды с дыханием и перспирацией наблюда-

ются у больных с лихорадкой и повышенной потливостью, при обширных ожогах и больших гранулирующих ранах, у больных с трахеостомами при дыхании неувлажненным воздухом. В таких случаях потери воды могут достигать нескольких литров в сутки.

**Профилактика и лечение.** Знание клинических ситуаций, в которых наступает повышение почечных и внепочечных потерь воды, является основой профилактики гипернатриемии. Своевременное восполнение потерь воды на основании динамики жидкостного баланса, изменений массы тела больного, исследования уровня электролитов плазмы эффективно предотвращает гипернатриемию. Если гипернатриемия у больного все же развилась, то лечение ее заключается в восполнении дефицита свободной воды в организме 5% раствором глюкозы. Если исходить из того, что общее содержание натрия в организме не отклонилось от нормы, то имеющийся к настоящему моменту реальный объем воды в организме можно рассчитать по формуле:

$$\text{Реальный ООВ} = \frac{\text{нормальный уровень Na}^+ \text{ в плазме}}{\text{реальный уровень Na}^+ \text{ в плазме}} \times \text{ХООВ в норме.}$$

Дефицит свободной воды в организме, т.е. разницу между нормальным и реальным общим объемом воды в организме, постепенно за 24 ч или более возмещают 5% глюкозой. Нежелательна быстрая коррекция гиперосмолярных состояний. После частичной коррекции дефицита свободной воды необходимо определить уровень натрия в плазме и затем еще раз пересмотреть предполагаемый объем переливаемой глюкозы [56].

## **Нарушения электролитного состава сред организма**

### *Гипокалиемия*

Гипокалиемия, т.е. снижение уровня калия в плазме менее 3,5 мэкв/л (3,5 ммоль/л), часто встречается у хирургических больных. Симптомы гипокалиемии возникают при нарушении физиологии мышечных клеток на фоне изменений трансмембранного градиента  $K^+$ . Ведущими симптомами гипокалиемии являются генерализованная мышечная слабость и подергивания мышц. Часто наблюдается парез кишечника. Для анестезиолога наиболее важны кардиальные проявления гипокалиемии. При гипокалиемии может уменьшаться сократимость миокарда. Изменение мембранного потенциала покоя и спонтанной скорости деполяризации миокарда может быть причиной опасных для жизни желудочковых аритмий. Кроме того, в условиях гипокалиемии значительно усиливается токсичность сердечных гликозидов. Электрокардиографические симптомы гипокалиемии включают уплощение зубца  $T$ , снижение  $S-T$ -интервала, появление зубца  $V$  [15, 16, 57]. Диагноз гипокалиемии ставят на основании определения концентрации калия в плазме, но

предположить это состояние можно на основании клинических и электрокардиографических симптомов.

Низкая концентрация калия в плазме может быть следствием потерь и уменьшения запасов калия во всем организме или же она возникает при перемещении калия внутрь клеток под действием ряда факторов, например алкалоза, или одновременного введения глюкозы и инсулина. Патологические потери калия (более 40 мэкв/сут) через желудочно-кишечный тракт могут наблюдаться при рвоте, поносе, дренировании желудка постоянным зондом, при кишечных свищах. Потери калия через почки отмечаются при диуретической терапии фуросемидом, этакриновой кислотой или препаратами тиазидового ряда; при полиурической фазе острого канальцевого некроза; у больных с почечным канальцевым ацидозом и гиперальдостеронизмом, а также после лечения глюкокортикоидами. Выраженная плазменная гипокалиемия часто развивается после операций с искусственным кровообращением, причины ее не совсем понятны.

**Профилактика и лечение.** Из-за опасности развития потенциально смертельных аритмий у больных с выраженной гипокалиемией плановые операции желательнее отложить до тех пор, пока гипокалиемия не будет скорректирована приемом внутрь или внутривенным введением хлорида калия. Обычно при отсутствии клинических проявлений гипокалиемии скорость внутривенного введения растворов калия не должна превышать 10 мэкв/ч. Крайне низкий уровень калия, особенно если он сопровождается нарушениями сердечного ритма, следует корректировать более энергично. В этих случаях раствор хлорида калия можно вводить со скоростью до 20—30 мэкв/ч под мониторным контролем ЭКГ. Перед началом вливания калия необходимо убедиться в сохраненной и адекватной функции почек.

### *Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия, т.е. повышение концентрации калия в плазме более 5,5 мэкв/л (5,5 ммоль/л), у хирургических больных встречается гораздо реже, чем гипокалиемия. Однако если все же уровень калия значительно превышает норму, то это легко может стать причиной смертельного исхода, поэтому гиперкалиемия является одним из состояний, требующих неотложного вмешательства. При повышении уровня калия плазмы более 7 мэкв/л (7 ммоль/л) могут возникнуть тяжелые аритмии, включая полный поперечный блок, идиовентрикулярный ритм, фибрилляцию желудочков или остановку сердца по типу асистолии [57]. Электрокардиографические симптомы гиперкалиемии включают высокие острые зубцы *T*, расширение комплекса *QRS*, атриовентрикулярный блок, исчезновение зубцов *P*. Окончательный диагноз гиперкалиемии ставят на основании лабораторного определения содержания калия в плазме. Однако при наличии ЭКГ-признаков гиперкалиемии в клинической ситуации, позволяющей ее предположить, можно поставить предварительный диагноз гиперкалиемии и начать ее лечение, не дожидаясь результатов анализа.

Уровень калия в плазме может повыситься в результате нарушения выведения его через почки, чрезмерно быстрого внутривенного введения растворов калия или патологического выброса его внутриклеточных запасов [2, 58]. Каждый в отдельности или все вместе эти факторы могут стать причиной такого повышения плазменной концентрации калия, которое может привести к смертельному исходу. Экскреция калия снижается при почечной недостаточности, гиноальдостеропизме, после приема диуретиков — антагонистов альдостерона, спиронолактонов или триамтрена. Уровень калия в плазме может повыситься после быстрого внутривенного введения препаратов калия или длительно хранящейся консервированной крови. Содержание калия в плазме консервированной крови возрастает на 1 мэкв/л за каждый день хранения, поэтому кровь 3-недельной давности может содержать 25—30 мэкв калия (25—30 ммоль/л) (см. гл. 24). Значительная травма тканей, гипоксия, выраженный тканевый ацидоз могут быть причиной высвобождения из разрушенных клеток калия в больших количествах.

Для анестезиолога чрезвычайно важно знать о значительном, иногда смертельном, повышении уровня калия в плазме, которое встречается после введения сукцинилхолина больным, перенесшим большие травмы, ожоги, повреждения спинного мозга плп страдающим хроническими нейромышечными расстройствами [59— 63]. Подробно это осложнение обсуждается в гл. 34.

**Профилактика и лечение.** У страдающих гиперкалиемией на почве сниженной почечной экскреции необходимо перед плановым хирургическим вмешательством нормализовать уровень калия в плазме с помощью гемодиализа. При массивных гемотрансфузиях необходимо тщательно следить за ЭКГ больного, чтобы сразу обнаружить ранние признаки гиперкалиемии. И наконец, больным, перенесшим обширные травмы, ожоги или повреждения спинного мозга, не следует вводить сукцинилхолин в течение определенного периода (от нескольких дней до 6 мес) после травмы.

Экстренное лечение гиперкалиемии проводится в три этапа [14, 17]. Во-первых, немедленно блокируют кардиальные эффекты гиперкалиемии внутривенным введением 10% раствора хлорида кальция по 1 мл или 10% глюконата кальция по 2—3 мл до полного исчезновения ЭКГ-признаков гиперкалиемии. Во-вторых, циркулирующий калий пытаются вытеснить в клетки, вводя внутривенно 50 г глюкозы, 20 ЕД простого инсулина и 100 мэкв бикарбоната натрия. В-третьих, способствуют удалению калия из организма, вводя в клизме ионообменные смолы, например натрийполистирен-сульфонат (кайексалат), 25 г на 200 мл 10% глюкозы. Если эти методы оказываются неэффективными, то показан экстренный гемодиализ или перитонеальный диализ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 *Pitts R.F.*: Physiology of the Kidney and Body Fluid's, ed. 3, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1974.



- 2 *Bradbury M.W.B.*: Physiology of body fluids and electrolytes. *Br. J. Anaesth.* 45 : 937, 1973.
2. *Hays R.M.*: Dynamics of body water and electrolytes. In Maxwell M. H., and Kleeman C. R. (eds.): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. pp. 1—43. New York, McGraw-Hill, 1972.
- 4 *Edelman I.S.; and Leibman J.*: Anatomy of body water and electrolytes. *Am. J. Med.*, 27 : 256, 1959.
5. *Atherton J.C.*: Renal physiology. *Br. J. Anaesth.*, 44 : 236, 1972.
6. *Bricker N.S., and Schaltze R.G.*: Renal function: general concepts. In Maxwell M. H., and Kleeman C. R. (eds.): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, pp. 663—696. New York, McGraw-Hill, 1972.
7. *Barger A.C.*: Renal hemodynamic factors in congestive heart failure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 139 : 276, 1966.
8. *Hollenberg N.K.; Epstein M., Rosen S. M.; et al.*: Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine*, 47 : 455, 1968.
9. *Hollenberg N.K., Adams D.F., Soloman H.S., et al.*: What mediates the renal vascular response to a salt load in normal man? *J. Appl. Physiol.*, 33 : 491, 1972.
10. *Siegel D.C., Cochlin A., Geocarlis T., et al.*: Effects of saline and colloid resuscitation on renal function. *Ann. Surg.*, 177 : 51, 1973.
11. *DeWardener H.E.*: Control of sodium resorption. *Br. Med. J.*, 3 : 611, 1969.
12. *Kleeman C.R.*: Water metabolism. In Maxwell M. H., and Kleeman C. R. (eds.): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, pp. 215— 295. New York, McGraw-Hill, 1972.
13. *Schrier R.W., and Beri T.*: Nonosmolar factors affecting renal water excretion. *N. Engl. J. Med.*, 292 : 81, 1975.
14. *Goldsmith H.J.*: The chemical pathology of renal failure. *Br. J. Anaesth.*, 44 : 259, 1972.
15. *Dougan L.R., and Finlay W.E.I.*: Fluid and electrolyte balance: assessment of the patient. *Br. J. Anaesth.*, 45 : 945, 1973.
16. *Shires G.T., and Canizaro P.C.*: Fluid, electrolyte, and nutritional management of the surgical patient. In Schwartz S. T., Lillehei R. C., Shires G. T., et al. (eds.): *Principles of Surgery*, ed. 2. pp. 65—96. New York, McGraw-Hill, 1974.
17. *Petrie J.J.B.*: The clinical features, complications and treatment of chronic renal failure. *Br. J. Anaesth.*, 44 : 266, 1972.
18. *Cove-Smith J.R., and Knapp M.S.*: Sodium handling in analgesic nephropathy. *Lancet*, 2 : 70, 1973.
19. *Cousins M.J., and Mazze R.I.*: Anaesthesia, surgery, and renal function: immediate and delayed effects. *Anaesth. Int. Care*, 1 : 355, 1973.
20. *Larson C.P., Mazze R.I., Cooperman L.H., et al.*: Effects of anesthetics on cerebral, renal and splanchnic circulations: recent developments. *Anesthesiology*, 41 : 169, 1974.
21. *Mazze R.I., and Barry K.G.*: Prevention of functional renal failure during anesthesia and surgery by sustained hydration and mannitol infusion. *Anesth. Analg.* 46 : 61, 1967.

22. *Abel R.M., Buckley M.J., Auslen W.G., et al.*: Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardio-vasc. Surg.*, 71 : 323, 1976.
23. *Boba A., and Landmesser C.M.*: Renal complications after anesthesia and operation. *Anesthesiology*, 22 : 781, 1961.
24. *Mazze R.I., Schwartz F.D., Slocum H.C., et al.*: Renal function during anesthesia and surgery: I. The effects of halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 24 : 279, 1963.
25. *Price H.L., Linde H.W., Jones R.E., et al.*: Sympathoadrenal responses to general anesthesia in man and their relation to haemodynamics. *Anesthesiology*, 20 : 563, 1959.
26. *Deutsch S., Pierce E.C., and Vandam L.D.*: Cyclopropane effects on renal function in normal man. *Anesthesiology*, 28 : 547, 1967.
27. *Effects of anesthesia with thiopental, nitrous oxide and neuromuscular blocks on renal function in normal man.* *Anesthesiology*, 20 : 184, 1968.
28. *German H.M., and Graythorne N.W.B.*: The effects of a new neuroloptanalgesic agent (Innovar) on renal function in man. *Acta Anaesth. scand.*, 24 (Suppl): III, 1966.
29. *Smith H. W.*: Physiology of the renal circulation. *Harvey Lect.*, 35 : 166, 1939.
30. *Berne R. M.*: Hemodynamics and sodium excretion of denervated kidney in anesthetized and unanesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, 177 : 148, 1952.
31. *Robertson J. D., Swan A. A., and Whitteridge D.*: Effects of anaesthetics on systemic baroreceptors. *J. Physiol. (Lond.)*, 131 : 463, 1956.
32. *Shires T., Williams J., and Brown F.*: Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann. Surg.*, 154 : 803, 1961.
33. *Hoye R. C., Bennett S. Я., Geelhoed G. W., et al.*: Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *J. A. M. A.*, 222 : 1255, 1972.
34. *Virtue R. W., LeVinc D. S., and Aikawa J. K.*: Fluid shifts during the surgical period: RISA and S<sup>35</sup> determinations following glucose, saline or lactate infusion. *Ann. Surg.*, 163 : 523, 1966.
35. *Roth E., Lax L. C., and Maloney J. V.*: Ringer's, lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patient: a critical analysis. *Ann. Surg.*, 169 : 149, 1969.
36. *Forrester J. S., Diamond G., McHugh T. J., et al.*: Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 285 : 190, 1971.
37. *Swan H. J. C., Ganz W., Forrester J., et al.*: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.*, 283 : 447, 1970.
38. *Lappas D., Leil W. A., Gabel J. C., et al.*: Indirect measurement of the left-atrial pressure in surgical patients: pulmonary-capillary wedge and pulmonary artery diastolic pressures compared with left atrial pressure. *Anesthesiology*, 38 : 394, 1973.
39. *Rush B. F., and Stewart R. A.*: More liberal use of a plasma expander: impact on a hospital blood bank. *N. Engl. J. Med.*, 280 : 1202, 1969.

40. *Gollub S., Svigals R., Bailey C. P., et al.*: Electrolyte solution in surgical patients refusing transfusion. *J. A. M. A.*, 215 : 2077, 1971.
41. *Moss G. S., Siegel D. C., Cockin A., et al.*: Effects of saline and colloid solutions on pulmonary function in hemorrhagic shock. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 133 : 53, 1971.
42. *Orloff M. J., and Hutchin P.*: Fluid and electrolyte response to trauma and surgery. In Maxwell M. H., and Kleeman C. R. (eds.): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. pp. 1063—1088. New York, McGraw-Hill, -1972.
43. *Shires T., and Jackson D. E.*: Postoperative salt tolerance. *Arch. Surg.*, 84 : 703, 1962.
44. *Crandell W. B.*: Parenteral fluid therapy. *Surg. Clin. North. Am.*, 48 : 707, 1968.
45. *Deutsch S., Goldberg M., and Dripps R. D.*: Postoperative hyponatremia with the inappropriate release of antidiuretic hormone. *Anesthesiology*, 27 : 250, 1966.
46. *Bartter F. C., and Schwartz W. B.*: The syndrome of inappropriate secretion of ADH. *Am. J. Med.*, 42 : 790, 1967.
47. *Hantman D., Rossier B., Zohlman R., et al.*: Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: an alternative treatment to hypertonic saline. *Ann. Intern. Med.*, 78 : 870, 1973.
48. *Marx G. F., and Orkin L. R.*: Complications associated with transurethral surgery. *Anesthesiology*, 23 : 802, 1962.
49. *Desmond J.*: Complication of transurethral prostatic surgery. *Can. Anaesth. Sic. J.*, 17 : 25, 1970.
50. *Taylor R. O; Maxson E. S., Carter F. H., et al.*: Volumetric, gravimetric, and radioisotopic determination of fluid transfer in transurethral prostatectomy. *J. Urol.*, 79 : 490, 1958.
51. *Malaf N. S., Boren J. S., and Brandes Q. E.*: Absorption of irrigating solution and associated changes upon transurethral electroresection of the prostate. *J. Urol.*, 75 : 824, 1956.
52. *Still J. A. and Modell J. H.*: Acute water intoxication during transurethral resection of the prostate, using glycine solution for irrigation. *Anesthesiology*, 38 : 98, 1973.
53. *Pennisi S. A., Rowland H. S., Vinson C. E., et al.*: Hyponatremia as affected by various irrigants used during transurethral electroresection of the prostate. *J. Urol.*, 86 : 249, 1961.
54. *Mazze R. I., Shae G. L., and Jackson S. H.*: Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia: a randomized prospective clinical evaluation. *J. A. M. A.*, 216 : 278, 1971.
55. *Mazze R. I., Trudell J. R., and Cousins M. J.*: Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man. *Anesthesiology*, 35 : 247, 1971.
56. *Levlinsky N. G.*: Fluid and electrolytes. In Thorn G. W., Adams R. D., *Braunwald E., et al. (eds.)*: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed 8. pp. 364—375. New York, McGraw-Hill, 1977.
57. *Vaughan R. S., and Linn J. N.*: Potassium and the anaesthetist. *Anaesthesia* 28 : 18, 1972.

58. *Tanaka K., and Pettinger W. A.*: Pharmacokinetics of bolus potassium injections for cardiac arrhythmias. *Anesthesiology*, 38 : 587, 1973.
59. *Mazze R. I., Escue H. M., and Houston J. B.*' Hyperkalemia and cardiovascular collapse following administration of succinylcholine to the traumatized patient. *Anesthesiology*, 31 : 540, 1969.
60. *Gronert G. A., Dotin L. N., Ritchey C. R., et al.*: Succinylcholine induced hyperkalemia in burned patients, Parts I and II. *Anesth. Analg.*, 48 : 764, 1969.
61. *Gronert G. A., and Theye R. A.*: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology*, 43 : 89, 1975.
62. *Cooperman L. H.*: Succinylcholine-induced hyperkalemia in neuromuscular disease. *J. A. M. A.*, 213 : 1867, 1970.
63. *Stone W. A., Reach T. P., and Hamelberg W.*: Succinylcholine-danger in the spinal injured patient. *Anesthesiology*, 32 : 168, 1970.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Andreoli T. E; Grantham J. J., Rector F. C., Jr. (eds.)*: Disturbances in Body Fluid Osmolality. Bethesda, American Physiological Society, 1977.
- Brenner B. M., and Stein J. H. (eds.)*: Sodium and Water Homeostasis. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978.
- Leaf A., and Cotran R.*: Renal Pathophysiology. New York, Oxford, University Press, 1976.
- Schrier R. W. (ed.)*: Renal and Electrolyte Disorders, ed. 2. Boston, Little Brown, 1980.

## ГЛАВА 21

### ОЛИГУРИЯ

*Дж. Р. Дули, Р. И. Маззе (J. R. Dooley, R. I. Mazze)*

В клинической практике одним из самых злобных симптомов является значительное уменьшение или полное прекращение выделения мочи во время операции или после нее. Такое снижение диуреза может наступить внезапно или же развивается в течение некоторого времени: от нескольких часов до нескольких дней. Подобная олигурия может быть предвестником синдрома острой почечной недостаточности, который в своей развернутой форме все еще сопровождается летальным исходом чаще чем в 50% случаев [1]. К счастью, у большинства хирургических больных при своевременном лечении олигурия легко обратима. Таким образом, анестезиологи, должны быть подготовлены к возможности развития олигурии у довольно значительного числа своих больных и должны уметь правильно диагностировать и лечить состояния, лежащие в основе олигурии.

#### **Термин «олигурия»**

Нефрологи обычно называют олигурией состояние, при котором у взрослого человека с массой тела 70 кг диурез снижается менее 20 мл/ч, или менее 400 мл/сут. Почечной недостаточностью называют поддающееся количественной оценке угнетение функции почек с сохранением нормального биохимического состава плазмы или с нарушением механизмов гомеостаза и патологическими сдвигами биохимического состава плазмы. Таким образом, само понятие олигурии предусматривает определенную степень почечной недостаточности, так как суточный диурез 400 мл обычно недостаточен для выделения средней суточной солевой нагрузки порядка 650—750 мОсм даже при максимальной концентрации мочи (1,2 мОсм/мл). Тем не менее и при наличии высокого диуреза возможно наличие почечной недостаточности, если он не обеспечивает поддержание нормального водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов и если, несмотря на этот диурез, в организме накапливаются метаболические шлаки. Таким образом, критерии адекватности диуреза должны включать не только количественные, но и качественные показатели состава мочи. Поэтому нарушения функции почек, характеризующиеся относительно объема мочи, выделенной за определенное время, например «олигурическая почечная недостаточность», «неолигурическая почечная недостаточность» или «полиурическая почечная недостаточность», нельзя рассматривать как отдельные нозологические формы, они составляют различные аспекты и стадии одного патологического процесса — почечной недостаточности.

Прежде чем обсуждать клинические проявления и значение ряда олигурических состояний, целесообразно рассмотреть основные механизмы концентрации и разведения мочи в норме. Процесс концентрации мочи осно-

ван на двух энергосохраняющих закономерностях: противоточном умножении и противоточном обмене.

Авторы книги выделяют две стадии почечной недостаточности: собственно почечную недостаточность renal insufficiency — компенсированную стадию с сохранением нормального состава плазмы, и так называемый отказ почек renal failure — декомпенсированную стадию с патологическими показателями состава плазмы. (Примеч. пер.)

## **Механизмы концентрации мочи**

### ***Противоточное умножение***

Впервые принцип противоточного умножения был описан Kuhn, Ryffel [2], схематически он представлен на рис. 60. Механизм противоточного умножения основан на представлении о возможности установления на любом уровне осмотического градиента в 200 мосм/л между восходящим и нисходящим коленом петли Генле за счет активного транспорта ионов. На 1-й стадии (см. рис. 60) петля заполняется жидкостью, содержащей 300 мосм/л хлорида натрия. На 2-й стадии в результате однократного активного перемещения ионов создается градиент 200 мосм/л между восходящим и нисходящими коленами петли. На 3-й стадии жидкость в капальце начинает перемещаться за счет поступления новой порции с осмоляльностью 300 мосм/л. На 4-й стадии вновь на каждом уровне создается градиент 200 мосм/л, затем в каналец снова поступает жидкость и так далее, с каждым этапом продольный градиент осмоляльности в каждом колене петли Генле увеличивается и к 8-й стадии достигает 400 мосм/л. У человека этот градиент может составлять 900 — 1200, у собаки — 2500, у сумчатой крысы — 5000 мосм/л. Примечательно, что такие огромные продольные градиенты образуются в системе, которая затрачивает энергию только на создание на каждом уровне вертикального градиента лишь 200 мосм/л. В процессе образования градиента оттекающая жидкость всегда содержит натрия в меньшем количестве, чем притекающей на том же уровне. Следует отметить, что соли, «выкачиваемые» из восходящего колена петли Генле, постепенно накапливаются в интерстициальной жидкости, содержащейся в петле, максимальная концентрация их достигается на участке, где поток жидкости меняет направление. Кроме того, для работы системы необходимо, чтобы восходящее колено петли Генле было непроницаемым для воды. В противном случае активный транспорт солей сопровождался бы перемещением осмотически эквивалентного количества воды и градиента концентраций не могло бы быть. И наконец, система, изображенная на рис. 60, не могла бы выполнять осмотическую работу, если бы не существовало дополнительного осмоэквилибирующего механизма, эту роль выполняют собирательные каналцы.

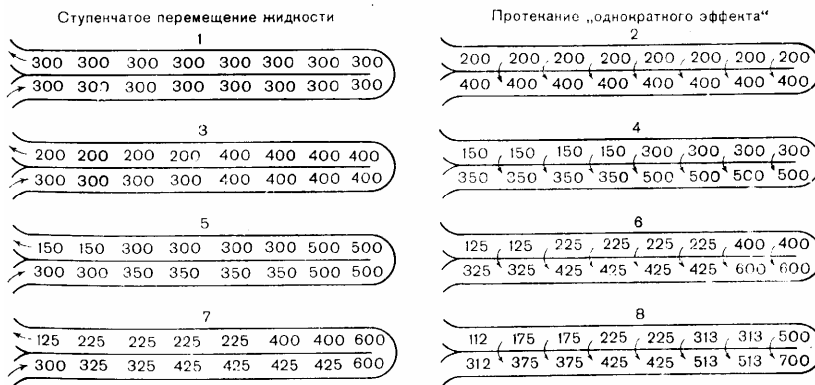


Рис. 60. Схема принципа противоточного умножения концентрации, основанного на гипотезе о том, что на любом уровне вдоль петл Геню за счет активного транспорта ионов может устанавливаться градиент между восходящим и нисходящими коленами петля величиной в 200 мосм/л. (Pitts R. F.: Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. 3. Chicago, 1974).

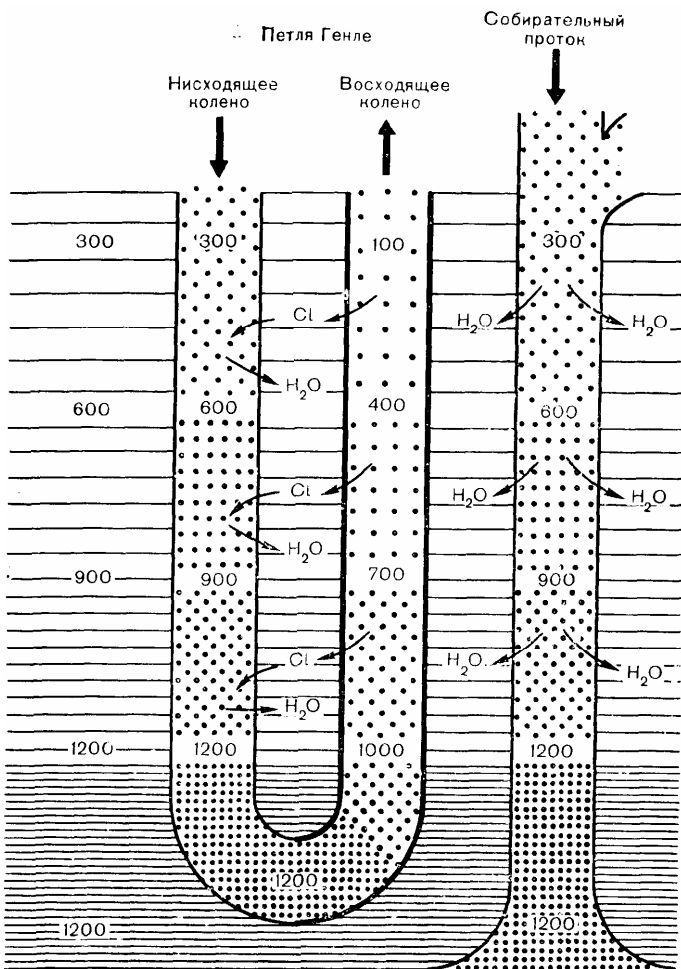


Рис. 61. Роль механизма противоточного умножения концентрации в образовании гипертонической мочи. (Pitts R. P.: Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. 3. Chicago, 1974).

Процесс образования концентрированной мочи путем противоточного умножения представлен на рис. 61. Изотоническая жидкость из проксималь-

ных канальцев поступает в нисходящее колено петли Генле. На том же уровне восходящего колена хлорид активно транспортируется в интерстициальное пространство, где концентрация их повышается, а в просвете восходящего колена уровень хлоридов уменьшается. Натрий пассивно удаляется из восходящего колена. Из нисходящего колена в интерстициальное пространство пассивно диффундирует вода, а натрий и хлор пассивно проникают в нисходящее колено. Водонепроницаемость стенок восходящего колена петли Генле обозначена на рисунке жирной линией. Собираательные канальцы выполняют функцию выравнивания осмоляльности мочи в просвете канальца и среды интерстициального пространства мозгового и сосочкового слоя почечной паренхимы. В состоянии дегидратации, когда высок титр циркулирующего антидиуретического гормона (АДГ), стенки собираательных канальцев легко пропускают воду. Из изотонической канальцевой жидкости, поступающей из дистальных канальцев в собираательные, вода удаляется в гипертоническую среду интерстиции. В конце концов осмотическая концентрация мочи сравнивается с осмотической концентрацией интерстиции. В состоянии антидиуреза конечный продукт белкового метаболизма, мочевины, обеспечивает около 40% суммарной концентрации растворенных веществ в интерстициальном пространстве мозгового и сосочкового слоя; большую часть солевого баланса обеспечивают натрий и хлориды.

При образовании разведенной, неконцентрированной, мочи противоточный механизм в качественном отношении функционирует аналогично. Однако в отсутствие АДГ стенки дистальных канальцев и собираательных протоков становятся относительно непроницаемыми для воды. Поэтому, несмотря на сохраняющийся осмотический градиент, выделяется гипоосмолярная моча.

### *Противоточный обмен*

Схематически принцип противоточного обмена представлен на рис. 62. На рис. 62, а, б показано действие механизма применительно к термическим процессам, на рис. 62, в — сохранение с помощью противоточного обмена гиперосмолярной среды интерстиция мозгового слоя почки [4]. На рис. 62, а изображена трубка, через которую протекает вода с постоянной объемной скоростью 10 мл/мин, источник тепла обеспечивает нагревание жидкости при 100 кал/мин, таким образом, вода поступает в систему при температуре 30 °С, а покидает ее при температуре 40 °С. Если (как показано на рис. 62, б) трубку изогнуть в месте нагревания, обеспечить полную теплоизоляцию от внешней среды, но допустить теплообмен между приводящим к источнику тепла и отводящим коленом трубки, то состояние жидкости внутри нее довольно существенно изменится. Температура притекающей и оттекающей из системы жидкости останется прежней, но температура жидкости в области нагревания в противоточной системе станет гораздо выше, чем в прямолинейной. Это происходит в результате теплообмена между жидкостью, притекающей к источнику тепла и оттекающей от него. Если задачей этой системы



является охлаждение нагревательного элемента, то прямолинейная система гораздо эффективнее, чем противоточная. Если же, напротив, задачей является нагревание жидкости при возможно более низкой эффективной объемной скорости, то противоточная система оптимальна.

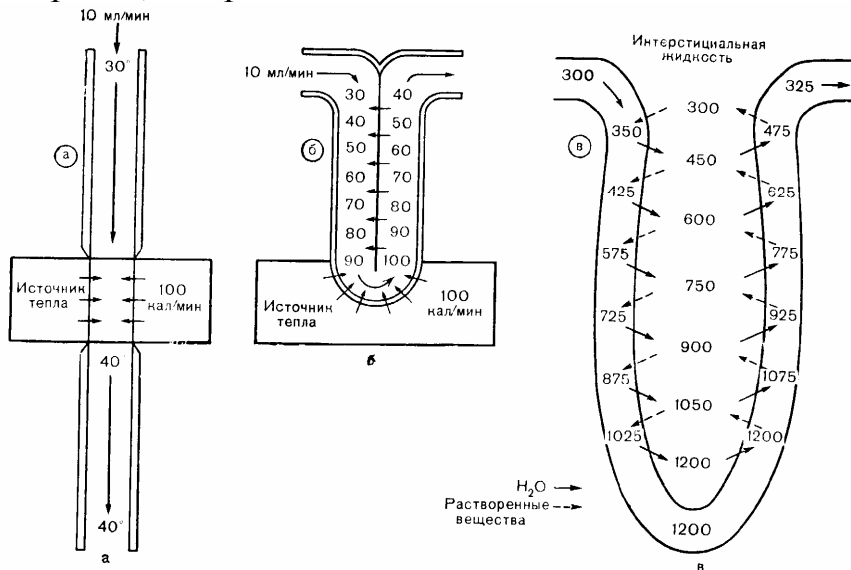


Рис. 62. Схема принципа противоточного обмена.

а, б—температурная модель; в — противоточный обмен в прямых сосудах уменьшает скорость выравнивания градиента осмоляльности между корковым и мозговым веществом почки. (Berliner R. W. et al. Am. J. Med., 24:730, 1958).

На рис. 62, в показано действие противоточных механизмов в капиллярной сети *vasa recta*, обеспечивающих поддержание осмотического градиента в интерстиции мозгового слоя почки. В петлю капилляра поступает кровь с осмоляльностью 300 мосм/л. По мере углубления капилляра в мозговой и сосочковый слой вода диффундирует из крови в гиперосмолярный интерстиции, а осмотически активные ионы поступают в кровь. При выходе капилляра из мозгового слоя в восходящем колене капиллярной петли происходит обратный процесс. Вода «избирает короткий путь» и всасывается обратно в кровь уже на исходящих участках капиллярной петли, в результате чего концентрация эритроцитов и белков крови в области вершины капиллярной петли увеличивается, а объемная скорость кровотока уменьшается. Благодаря этому механизму уменьшается возможность снижения осмотического градиента в интерстиции почки при увеличении почечного кровотока.

Два противоточных механизма отличаются друг от друга: противоточное умножение концентрации — активный процесс, включающий активный транспорт солей из восходящего колена петли Генле в интерстиции; противоточный обмен — пассивный процесс диффузии солей и воды через проницаемые стенки капилляров в обоих направлениях. Противоточное умножение является механизмом, обеспечивающим установление и поддержание градиента осмотической концентрации между корковым слоем и вершиной сосочка почки. Механизм противоточного обмена не участвует в установлении ос-

мотического градиента, более того, если бы последний постоянно не поддерживался, противоточный обмен способствовал бы его ликвидации. Тем не менее в организме противоточный обмен противодействует «рассеиванию» градиента и, следовательно, облегчает задачу механизма противоточного умножения по перекачиванию солей в интерстиции и поддержанию заданного градиента. Таким образом, оба описанные механизма в комплексе обеспечивают образование концентрированной мочи с минимальными затратами энергии.

### *Краткий обзор механизмов концентрации и разведения мочи*

Ежедневно почечные клубочки здорового взрослого человека фильтруют 160—180 л воды. Каждый литр фильтрата содержит 300 мосм растворенных веществ, преимущественно ионов натрия, хлоридов и бикарбоната. При протекании фильтрата через проксимальные изогнутые каналы ионы натрия активно поглощаются интерстицием коркового слоя, хлориды пассивно следуют за натрием, а вода реабсорбируется осмотически. Ионы и вода, поступившие в интерстиции, быстро вымываются кровью, протекающей через капилляры коркового слоя. Хотя объем жидкости в проксимальных каналах уже снижен приблизительно на 75%, ее осмотическая концентрация по-прежнему остается равной 300 мосм/л (см. рис. 61). При протекании жидкости по тонкому нисходящему колену петли Генле вода диффундирует в гипертонический интерстиций мозгового и сосочкового слоя, а натрий и хлориды поступают в каналы. На этом этапе вплоть до точки перемены направления канала объем жидкости прогрессивно уменьшается, а ее осмоляльность увеличивается. В широкой части восходящего колена петли Генле хлориды выделяются в интерстиции, поскольку на этом участке вода не может пройти сквозь стенку канала, осмотическая концентрация канальцевой жидкости уменьшается. На каждом уровне петли Генле имеется градиент приблизительно в 200 мосм/л между содержимым канальцев и гипертонической средой интерстиция.

Жидкость, поступающая в дистальные извитые каналы, гипотонична по отношению к окружающей среде интерстиция коркового слоя, объем ее составляет около 15% от исходного объема клубочкового фильтрата. При недостатке воды повышается титр циркулирующего АДГ. Под его действием стенки и эпителий дистальных канальцев и собирательных протоков становятся проницаемыми для воды, в результате чего канальцевая жидкость становится изотоничной по отношению к интерстициальной жидкости коркового слоя на уровне дистального сегмента. Активная реабсорбция натрия и пассивная диффузия воды в дистальных канальцах продолжают и поэтому объем жидкости, поступающей в собирательные протоки при активации АДГ, снижается до нескольких процентов от исходного клубочкового фильтрата. В собирательных протоках жидкость, вначале изоосмотическая, отдает воду и постепенно концентрируется по мере прохождения через гипертонический интерстиций мозгового и сосочкового слоя. Концентрация мочи, посту-

пающей в почечные лоханки, соответствует осмотической среде интерстиция в области верхушек почечных сосочков.

Вода, диффундирующая из нисходящего колена петли Генле из собирательных протоков, удаляется с кровью, протекающей через прямые сосуды мозгового и сосочкового слоя. В этих сосудах происходит противоточный обмен, уменьшающий потери осмотически активных веществ из мозгового и сосочкового слоя. В условиях водного диуреза титр циркулирующего АДГ низок, поэтому эпителий стенки дистальных канальцев и собирательных протоков становится непроницаемым для воды. Канальцевая жидкость в норме при выходе из петли Генле гипотоничная, остается гипотоничной или еще более разводится при прохождении по остальным участкам нефрона в результате активной реабсорбции ионов. Таким образом, формируется большой объем неконцентрированной мочи.

Клинические аспекты олигурии

*Клинические проявления олигурии*

Развитие олигурии во время операции невозможно обнаружить без непрерывного контроля за отделением мочи. Поэтому катетеризация мочевого пузыря показана во время хирургических вмешательств, при которых предполагается значительная кровопотеря, используется управляемая гипотензия, применяются осмодиуретики, предусматривается возможность повреждения мочеточников, учитывается вероятность увеличения времени вмешательства, используется пережатие аорты или искусственное кровообращение. Кроме того, интраоперационный контроль диуреза необходим у больных с обширными повреждениями тканей в результате травмы или ожога.

Во время операции следует не реже одного раза в час измерять количество выделенной мочи и регистрировать его в протоколе обезболивания. Внезапное уменьшение диуреза должно насторожить врача. В этом случае необходимо заново оценить клинические симптомы наркоза, объем кровопотери и потерь в «третье пространство», характер выполняемых хирургических манипуляций, размещение и состояние тампонов, соотношение введенной и выведенной жидкости. Обычно этого достаточно для установления причины олигурии. Не следует забывать о том, что причиной уменьшения отделяемого по катетеру могут быть внешние механические факторы. Слизистые пробки, сгустки крови, стенки мочевого пузыря могут закупоривать внутренние отверстия катетера. Кроме того, при помещении больного в позу Транделенбурга моча может скапливаться в области купола мочевого пузыря или в почечных лоханках, в этом случае отделение ее по катетеру также нарушается.

Если есть основания подозревать у больного снижение диуреза, то можно попытаться пропальпировать мочевой пузырь. Правда, обнаружение полного мочевого пузыря не дает оснований отвергать подозрение на олигурию, так как в пузыре может содержаться моча, выделенная до операции или до потенциального олигурического эпизода. Для окончательного подтвер-

ждения диагноза необходима катетеризация мочевого пузыря с регистрацией скорости выделения мочи.

Если больному во время операции не вводили мочевой катетер и в течение длительного времени после операции у него не происходит отделение мочи, то следует уделить ему особое внимание; если больной перенес операцию на органах таза, то может потребоваться повторная операция. Если же у больного имеется постоянный мочевой катетер, то установить наличие олигурии довольно просто. Однако прежде чем назначить лечение, следует рассмотреть ряд возможных причин снижения диуреза, выбрать методом исключения наиболее вероятную в данном случае и затем назначить соответствующее лечение.

### *Классификация и дифференциальная диагностика олигурии*

Один из способов дифференциальной диагностики причин олигурии основан на установлении анатомической локализации первичного патологического процесса. Для удобства классификации причин олигурии можно использовать три категории, применяемые в классификации острой почечной недостаточности, хотя не следует забывать, что ряд причин этой классификации может встречаться у одного больного одновременно (см. табл. 22) [5]. Это следующие категории олигурии: постренальная (закупорка мочевых путей и/или нарушение их целостности с экстрavasацией мочи), преренальная (недостаточная перфузия почек) и истинная почечная (поражение почечной паренхимы). Различать эти три категории олигурии важно, так как патогенетическое лечение преренальных и постренальных расстройств нередко полностью восстанавливает функцию почек, в то же время терапия истинно почечных нарушений эффективна только на 50% [6].

Таблица 22

#### Основные причины олигурии

##### Классификация

Постренальная олигурия:  
закупорка

Мочевые затеки

Преренальная олигурия: гиповолемия

Недостаточность кровообращения:

сердечная недостаточность  
депонирование крови

Закупорка сосудов:

##### Причина

Камни, опухоли мочевого пузыря и органов таза, аденома предстательной железы, оперативные вмешательства, манипуляции на мочеточниках

Разрывы мочевого пузыря

Потери жидкости через кожу (потение, ожоги), потение через почки, прием диуретиков, осмодиурез при сахарном диабете, кровотечение, секвестрация, ожоги, перитонит

Инфаркт миокарда, тампонада, аритмии Сепсис, септический аборт, анафилаксия, выраженный ацидоз

артерий	Тромбоз, эмболия, аневризма
Вен	Тромбоз, закупорка полых вен, диффузный тромбоз мелких вен при амилоидозе
Почечная олигурия:	
гемовые пигменты	Трансфузионные реакции, гемолиз токсического и иммунологического происхождения, малярия
внутрисосудистый гемолиз	
Рабдомиолиз и миоглобинурия	Травмы, заболевания мышц, длительная кома, судороги, тепловой удар, физические перегрузки
Нефротоксины	Прием токсинов с целью выкидыша, септический аборт
Беременность	маточное кровотечение, эклампсия, послеродовая почечная недостаточность
Гломерулит	Постстрептококковый, волчаночный
Васкулит	Периартериит, сенсibiliзацiонный ангиит
Злокачественный нефросклероз	
Острый диффузный пиелонефрит, сосочковый некроз	
Выраженная гиперкальциемия	
Внутриканальцевые отложения	Миелома, отложения уратов после приема цитостатиков, сульфаниламидов
Гепаторенальный синдром	

Переработано из Levinsky N. G., Alexander E. A., Venkatachalam M. A.: Acute renal failure. In: Brenner B. M., Rector F. C.: The Kidney W. B Saunders 1981.

Во многих случаях причину олигурии и азотемии можно установить только на основании клинической симптоматики. В первую очередь обращают внимание на характер изменений диуреза. Например, полная анурия встречается редко, лишь в одном из 85 случаев в группе больных, описанной Swann, Merrill [7]. Наиболее вероятными причинами анурии могут быть: корковый некроз, острые расстройства кровоснабжения почки, гломерулиты, васкулиты. Иногда закупорка мочевыводящих путей может проявляться полной анурией, но для этого состояния более характерны значительные колебания диуреза, вызванные переменой положения обтурирующих тел.

Анализ состава мочи помогает отличить преренальную олигурию от олигурии, вызванной развитием острого канальцевого некроза (табл. 23).

### Таблица 23

#### Состав мочи при преренальной олигурии и остром канальцевом некрозе

	1. Преренальная олигурия	Острый канальцевый некроз
Уровень натрия в моче	<10 мэкв/л (<10 ммоль/л)	>25 мэкв/л (>25 ммоль/л)
Относительная плотность мочи	> 1,015	1,010—1,015
Осмоляльность моча/плазма	>1,1	1,1 или менее 3:1,

Мочевина моча/плазма	>20:1	редко >10:1
Креатинин моча/плазма	40:1 или более, редко <10 :1	<10:1

Микроскопический анализ осадка мочи также служит дифференциально-диагностическим критерием причин олигурии. При олигурии преренального происхождения в осадке преобладают гиалиновые и тонкозернистые цилиндры, грубые и клеточные цилиндры встречаются редко. Если олигурия вызвана острым канальцевым некрозом, то в осадке преобладают грязно-коричневые клеточные цилиндры и многочисленные эпителиальные клетки как в свободном состоянии, так и в виде цилиндров. Отсутствие форменных элементов в моче может свидетельствовать в пользу obstructивного генеза олигурии. Эритроциты и гемопигментированные цилиндры встречаются редко, исключая случаи гемоглобинурии и миоглобину. Протеинурия имеет небольшую диагностическую ценность, так как встречается при многих заболеваниях.

Обзорная рентгенография брюшной полости помогает определить размеры почек и выявить кальциевые камни. При острой почечной недостаточности размеры почек нормальные или увеличены, а при хронической почечной недостаточности почки нередко уменьшены. Урографическое обследование проводят при необходимости исключить закупорку мочевых путей, современные методики урографии безопасны даже при острой олигурической почечной недостаточности. Внутривенная пиелография помогает в диагностике острого канальцевого некроза и пиелонефрита, обнаруживая немедленно постоянную плотную нефрограмму, при других формах олигурии пиелография малоинформативна. При преренальной олигурии наблюдается нормальная пиелографическая картина. При развернутой олигурической почечной недостаточности пиелограмма не получается, но нефрограмма нередко бывает достаточно плотной для того, чтобы выявить чашечковую систему и дефекты наполнения в ней. Однако в некоторых случаях для уточнения локализации закупорки может понадобиться ретроградная урография.

В последующих разделах настоящей главы рассмотрены патологические состояния, которые могут привести к снижению диуреза до менее 400 мл/сут.

### **Постренальная олигурия**

Категория постренальной олигурии охватывает только небольшую часть олигурических состояний (см. табл. 22). Одним из основных заболеваний этой группы является закупорка мочевыводящих путей с нарушением оттока мочи. Кроме того, сюда же относятся случаи мочевых затеков при разрывах мочевого пузыря. Закупорка мочевыводящих путей приводит к повышению гидростатического давления в них выше места закупорки, что служит причиной значительного снижения гломерулярной фильтрации. Морфологические проявления повреждения паренхимы почек пропорциональны

степени и длительности закупорки, а также зависят от некоторых дополнительных факторов, в частности от вирулентности бактериальной флоры, поскольку застою мочи часто сопутствует пиелонефрит. Закупорка мочевых путей гораздо чаще бывает причиной постренальной олигурии, чем мочевые затеки.

Пассаж мочи зависит от проходимости эластичных мочевыводящих путей, поэтому закупорка может быть вызвана как телами, находящимися в просвете мочевых путей, так и наружным их сдавлением. Внешними причинами обструктивной олигурии могут быть быстро растущие опухоли органов таза или фиброз забрюшинного пространства. К этой группе заболеваний относятся забрюшинные опухоли, быстро растущие раковые опухоли шейки матки, крупные фибромиомы матки. Кроме того, встречается полная двусторонняя закупорка мочеточников в результате сдавления их увеличенными лимфатическими узлами при лимфоматозах или лейкозах. Ятрогенными причинами олигурии могут быть случайная перевязка или травма мочеточников во время операции. Частота подобных ошибок у больных, подвергающихся гинекологическим вмешательствам, составляет 0,1—0,25% [8, 9]. Анализ 161 случая повреждения мочеточников показал, что 72% больных перенесли гинекологические операции, а еще 12% больных были выполнены акушерские вмешательства [10]. Приблизительно 20—25% повреждений мочеточников носят двусторонний характер и сопровождаются немедленной анурией. Распространенными неятрогенными причинами олигурии у больных преклонного возраста являются обструктивная уретерия и нарушения оттока мочи вследствие задержки стула.

Внутренними причинами обструктивной олигурии могут быть: сгустки крови, камни, аденома предстательной железы, различные опухоли мочевых путей. Опухоли мочевого пузыря в 32% случаев являются причиной обструктивной олигурии с уремией, карциномы предстательной железы вызывают олигурию в 2 раза реже [11]. Описано только 700 случаев первичных опухолей мочеточника, метастазы в мочеточник встречаются еще реже [12]. У больных с мочекаменной болезнью может внезапно развиваться олигурия, если камни располагаются с двух сторон или в мочевом пузыре. У больных с камнями мочевого пузыря часто отмечается преходящая анурия или олигурия, поскольку камень может действовать наподобие шарового клапана. Снижение диуреза может наблюдаться у пожилых больных вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы, после операций в области промежности и прямой кишки, когда боль препятствует расслаблению произвольных сфинктеров. У больных преклонного возраста после операции и наркоза может наблюдаться парадоксальное недержание мочи с суточным диурезом менее 400 мл. Особенно упорно это состояние может беспокоить больных, получавших в премедикации или во время наркоза алкалоиды красавки (см. гл. 23). Олигурия может также развиваться после катетеризации мочеточников в результате посттравматического отека их устьев.

Мочевые затеки из пузыря могут наблюдаться после травм таза и иногда сопровождаются олигурией. Травмы мочевого пузыря редки, если в мо-

мент травмы пузырь бывает пуст, тем не менее переломы костей таза в 9—15% случаев сопровождаются разрывами мочевого пузыря [13]. Поскольку мочеточники — тонкие образования, расположенные забрюшинно, то они редко страдают при травмах, исключая непосредственное их повреждение во время оперативных вмешательств.

### *Лечение пострениальной олигурии*

В неосложненных случаях задержки мочи у послеоперационных больных бывает достаточно убедить их встать на ноги, чтобы мочеиспускание восстановилось. Если это невозможно, если у больного отмечается выраженный болевой синдром или перерастяжение мочевого пузыря, то применяют однократную катетеризацию мочевого пузыря тонким катетером. Внимание! Если задержка мочи затянулась, мочевой пузырь значительно перерастян и атоничен, то необходима постоянная катетеризация мочевого пузыря в течение 5—7 дней (см. гл. 23). Лечение пострениальной олигурии в более сложных случаях обычно хирургическое. Если имеется высокая закупорка мочевыводящих путей, то для обеспечения оттока мочи может понадобиться наложение нефростомы.

Если причиной закупорки являются камни мочевого пузыря, то первым лечебным мероприятием может быть катетеризация мочевого пузыря или наложение надлобковой цистостомы. Иногда после устранения препятствия наступает обильный диурез, в этом случае за больным нужно тщательно наблюдать, чтобы не пропустить симптомов гиповолемии и нарушений электролитного баланса. Кроме того, после быстрой декомпрессии перерастянутого мочевого пузыря может развиваться артериальная гипотензия. Если вовремя заметить и устранить закупорку мочевыводящих путей, то функция почек быстро возвращается к норме.

### **Пререниальная олигурия**

Олигурия у хирургических больных чаще бывает пререниальной, вызванной неадекватной перфузией почек. Гипоперфузия почек может быть вызвана сердечной недостаточностью или, реже, тромбозом почечной артерии. Но чаще всего причиной недостаточного кровоснабжения почек у хирургических больных является дефицит объема циркулирующей крови или, во время операции, действие анестетиков. Механизмом патологического влияния этих состояний на почечный кровоток может быть системная артериальная гипотензия, но не всегда, поскольку возможно рефлекторное шунтирование крови за счет почек в пользу других, более «жизненно важных», органов. При незначительном или умеренном снижении почечного кровотока компенсаторно увеличивается фракция фильтрации, и процесс образования мочи не нарушается. Однако при выраженном угнетении почечного кровотока значительно снижаются скорость клубочковой фильтрации, диурез и экскреция электролитов. Более вероятно развитие этих нарушений



при наркозе веществами типа диэтилового эфира или циклопропана, вызывающими мощный выброс катехоламинов. Обусловленное анестетиками угнетение почечного кровотока быстро исчезает после прекращения наркоза [14—18].

Олигурия, вызванная снижением объема циркулирующей крови, независимо от первичной причины гиповолемии (кровопотеря, секвестрация в хирургическое «третье» пространство, дегидратация, потери через желудочно-кишечный тракт) поддается лечению, однако не так легко, как олигурия, вызванная действием анестетиков. Особенно это относится к случаям длительной и тяжелой гиповолемии, которой всегда сопутствует определенная ишемия почек. В этих условиях вначале функциональные нарушения функции почек приобретают органический компонент, т.е., если говорить о крайних проявлениях, обычная преренальная олигурия превращается в олигурическую почечную недостаточность. Важность фактора времени в процессе перерастания функциональных расстройств почечной функции в органическую почечную недостаточность показана на рис. 63 [19].



Рис. 63. Схема тесной связи между фактором времени и процессом прогрессирования функциональной почечной недостаточности в органическую (парейхнматозную) почечную недостаточность.

В качестве примера можно рассмотреть артериальную гипотензию как внепочечный этиологический фактор. На фоне гипотензии наступает рефлекторный спазм артерий и значительно снижается почечный кровоток. При этом скорость фильтрации и диуреза быстро снижается. Наконец, наступает анурия. Если до наступления времени X не остановить реакцию почек на гипотензию, то начинается повреждение почечной ткани. Терапия, проводимая в интервале времени X—Y, может устранить функциональный компонент почечной недостаточности и остановить прогрессирование органических повреждений. К моменту Y, однако, органические нарушения уже настолько выражены, что возникает тотальная органическая почечная недостаточность, характеризующаяся морфологически (в данном примере) острым канальцевым некрозом. На этой стадии устранение реакции почки на гипотензию не окажет немедленного положительного действия, так как у больного уже имеет

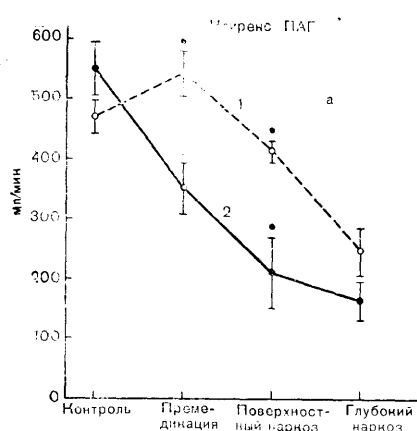
место классический органический почечный блок. (Barry K.G., Malloy J.P.: Oligurle renal failure. J.A.M. A., 179 : 510. 1962).

Не подлежит сомнению, что нарушения почечной функции, вызванные преренальными причинами, без соответствующего лечения могут перерасти в классическую острую почечную недостаточность. Механизм этого превращения стал понятен только в последнее время. Эксперименты с микропункциями почек показали, что одним из элементов этого механизма может быть закупорка канальцев в результате интерстициального отека или образования цилиндров в просвете канальцев; эти явления усугубляются патологическим ретроградным потоком фильтрата через поврежденные канальцы [20]. Однако наиболее распространенным патогенетическим фактором острой почечной недостаточности считают угнетение клубочковой фильтрации [21]. Поскольку с помощью световой и электронной микроскопии в клубочковой зоне обычно не удается обнаружить структурных отклонений, снижение клубочковой фильтрации, вероятно, обусловлено вазомоторными нарушениями [22].

Hollenberg и соавт. использовали методики вымывания радиоактивного криптона и артериографии почек для регистрации внутрпочечного распределения кровотока у больных с почечной недостаточностью [23]. Эти авторы обнаружили, что зона быстрого кровотока (считается, что она отражает поверхностный корковый кровоток) у страдающих острой олигурической почечной недостаточностью, вызванной артериальной гипотензией, значительно сокращается или полностью отсутствует, а у больных с хронической почечной недостаточностью она уменьшена только пропорционально уменьшению общего почечного кровотока по сравнению с нормой [23]. В других работах эти же авторы выявили такое же непропорционально большое угнетение кровотока в поверхностных корковых слоях почки у больных с острой почечной недостаточностью, вызванной нефротоксинами [24], у больных при остром кризе отторжения пересаженной почки [25], у больного с необратимой острой почечной недостаточностью после перенесенного наркоза метоксифлураном [26]. Авторы этих исследований предполагают, что общим механизмом в патогенезе окончательного развития острой почечной недостаточности может быть длительная вазоконстрикция предклубочковых сосудов, вызывающая постоянное гомогенное снижение перфузии коркового слоя почки, приводящее к прекращению клубочковой фильтрации.

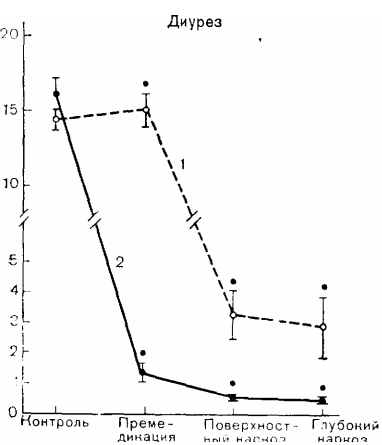
Результаты приведенных исследований не объясняют, каким образом «запускается» и поддерживается угнетение кортикального кровотока. Имеются основания предполагать, что ведущим фактором в перераспределении почечного кровотока является локальный вазомоторный механизм, контролируемый вазоактивным медиатором типа ренин-ангиотензивной системы. Еще 30 лет назад в почечной ткани у страдающих острой почечной недостаточностью, вызванной синдромом раздавливания, была обнаружена гипертрофия клеточных элементов юкстагломерулярного аппарата. В то же время полагали, что в этой зоне выделяется вазопрессорный агент, вызывающий снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и, нако-

нец, почечную недостаточность [27]. В последующих исследованиях при клинической [28] и экспериментальной [29] острой почечной недостаточности было обнаружено повышение уровня ренина плазмы. Однако повышенная концентрация ренина плазмы обнаруживалась далеко не всегда при острой почечной недостаточности и даже в тех случаях, когда повышение рениновой активности отмечается, нельзя никогда сказать, что это причина, а не следствие острой почечной недостаточности. Возможно, наиболее основательным аргументом против концепции повышенной ренин-ангиотензивной активности как общего медиатора вазоконстрикции в почках при острой почечной недостаточности является неспособность препаратов, типа ацетилхолина и гидралазина, блокирующих действие ангиотензина, восстановить нарушенную функцию почек, несмотря на вызываемое ими улучшение почеч-



ного кровотока и корковой перфузии [30].

Рис. 64. Эффективный почечный кровоток (клиренс пара-аминогиппурата),



скорость клубочковой фильтрации (клиренс инулина) и скорость диуреза у больных, которым перед операцией внутривенно вводили жидкость (1) и которым не вводили жидкость (2).

Премедикация: морфин 10 мг. скополамин 0,4 мг. Проведен поверхностный (0,5—1,0 об. %) и глубокий (1,2—3,0 об. %) наркоз галотаном. После введения жидкости и при поверхностном наркозе гемодинамика и функция почек у «нетены меньше, чем без «гидратации» и при глубоком наркозе.

Легче предотвратить ишемию почек, чем лечить ее, когда она уже развилась. Это особенно справедливо по отношению к хирургическим больным со сниженным объемом циркулирующей крови, у которых дополнительное стрессорное воздействие общей анестезии, сопровождающейся неизбежно угнетением сократимости миокарда и периферической вазодилатацией, может усугублять ишемию почек. Barry показал целесообразность предоперационных инфузий 0,3% раствора хлорида натрия в объеме 15 мл/кг+возмещение диуреза у 6 больных, подвергавшихся поверхностному (0,5—1% по объему) и глубокому (1,2—3% по объему) наркозу галотаном [31]. Контрольную группу составили 6 больных, перенесших такой же наркоз, но не получавших жидкости с вечера накануне операции до ее завершения. Обнаружено, что премедикация морфином и скополамином вызывала достоверное снижение эффективного почечного кровотока (метод клиренса параамино-гиппурата), скорости клубочковой фильтрации (клиренс инулина) и диуреза у больных, не получавших жидкости. У гидратированных больных снижения этих показателей не отмечено (рис. 64). Поверхностный галотановый наркоз вызывает более значительное угнетение указанных параметров у больных, не получавших жидкости, по сравнению с получавшими ее. В условиях глубокого наркоза различия между группами больных становятся незначительными. Таким образом, дегидратации и галотановая анестезия вызывают у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии умеренное угнетение гемодинамики и функции почек.

У больных с исходным дефицитом объема циркулирующей крови эти нарушения, вероятно, еще более выражены и при несвоевременном или неправильном лечении могут привести к развитию острой почечной недостаточности.

Таким образом, основной целью предоперационной подготовки больных с гиповолемией независимо от этиологии этого синдрома должно быть восстановление объема циркулирующей крови до уровня, максимально близкого к норме. Во время операции возможны дополнительные потери жидкости в результате кровотечения, образования хирургического «третьего пространства», накопления жидкости в полости кишечника, перспирации обнаженных поверхностей внутренних органов. Эти потери необходимо немедленно корректировать. Наконец, развития гиповолемии в послеоперационном периоде следует остерегаться не меньше, чем до операции и во время нее. В послеоперационном периоде наряду с распространенными причинами гиповолемии, например кровотечениями или потерями из желудочно-кишечного тракта, могут встречаться не совсем обычные гиповолемические синдромы, например сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, который чаще наблюдается после обширных оперативных вмешательств у ослабленных больных. Выделение эндотоксинов из клеточной мембраны погибающих бактерий, обычно *Escherichia coli*, является причиной депонирования крови в зоне микроциркуляции. Расслабление прекапиллярных сфинктеров в сочетании с выраженным спазмом посткапиллярных сфинктеров приводит к застою крови, гиповолемии, артериальной гипотензии, гипоксемии и ацидозу. На-

чальным звеном этого процесса является активация комплемента бактериальными эндотоксинами, реакция активации комплемента может также приводить к появлению внутрисосудистого свертывания крови [32].

Кроме того, упорная олигурия и почечная недостаточность после операций на «открытом» сердце также могут иметь преренальное происхождение. Abel обследовал 500 больных, перенесших операции с искусственным кровообращением, и у 35 из них обнаружил признаки умеренной или тяжелой почечной недостаточности [33]. В этой группе больных послеоперационная летальность достигала 88,8%, более того все больные, которым потребовалось проведение гемодиализа, погибли. Можно обнаружить связь вероятности развития острой почечной недостаточности с продолжительностью искусственного кровообращения и периода во время операции, когда среднее артериальное давление ниже 80 мм рт. ст. Этиология почечной недостаточности у данной группы больных не совсем ясна. К числу возможных причин относят: длительное состояние низкого сердечного выброса, множественные эмболии почек в результате тромбоза предсердий или кальцификации клапанов, окклюзию почечной вены или артерии, субклиническую степень расслоения стенки аорты при ретроградной перфузии аорты, использование нефротоксических лекарственных препаратов [34, 34а].

### *Лечение преренальной олигурии*

Во многих случаях вследствие коррекции гиповолемии удается повысить сердечный выброс, улучшить перфузию почек и предотвратить ишемические изменения почечной паренхимы. Вначале диагностическим и лечебным мероприятием служит быстрое внутривенное введение 500 мл электролитного раствора с одновременной регистрацией реакции почек на вливание. Увеличение диуреза в ответ на введение раствора является показанием к вливанию жидкости в дополнительном объеме, поскольку существенная олигурия возникает обычно при дефиците не менее 25% объема внеклеточной жидкости. В принципе возмещать потери жидкости следует при помощи средства, аналогичного потерянной жидкости, хотя и гемодилюция может улучшать перфузию органов. Для контроля общего объема вводимой жидкости неопределимое значение имеет измерение центрального венозного давления. Однако у больных со значительным нарушением функции миокарда или с тяжелыми легочными заболеваниями ЦВД может не коррелировать с давлением в левом предсердии. Если у таких больных неизвестно состояние волемии или если таким больным требуется быстрое введение жидкости, то единственным эффективным способом оценки в клинических условиях давления наполнения левого желудочка является измерение давления «заклинивания» в легочной артерии с помощью специального катетера с надувным баллончиком на конце [35].

Если после коррекции гиповолемии олигурия не исчезает, то можно предположить наличие сердечной недостаточности. В этих случаях следует применить, выбрав по конкретным показаниям, один из инотропных препа-

ратов, например допамин или изопротеренол. В настоящее время при наркозе сердечные гликозиды используют редко, поскольку инотропные симпатомиметические средства дозировать проще и применение их безопаснее.

Проблема эффективности диуретиков при лечении олигурии все еще остается дискуссионной. Поскольку эти препараты потенциально опасны, то прежде чем применять их для лечения олигурии, следует хорошо понять механизм их действия. Осмодиуретики типа маннитола вызывают диурез в результате того, что они фильтруются клубочками, но не реабсорбируются в канальцах, т.е. они удерживают с собой и выводят воду. Кроме того, осмодиуретики повышают внутрисосудистый объем жидкости и могут блокировать выделение ренина [36]. Поскольку осмодиуретики увеличивают объем крови, они противопоказаны больным, у которых олигурия вызвана хронической недостаточностью сердечно-сосудистой системы. Салуретики типа фуросемида и этакриновой кислоты вызывают диурез вследствие блокирования реабсорбции натрия в петле Генле и дистальных извитых канальцах. При введении их больным с хронической недостаточностью сердечно-сосудистой системы возникает массивный натрийурез со значительным увеличением количества мочи. Это приводит к уменьшению объема внутрисосудистой жидкости, снижению перегрузки миокарда и увеличению производительности сердца. Салуретики при сердечной недостаточности, безусловно, оказывают благотворное действие [37, 38]. Однако эти препараты противопоказаны при олигурии гиповолемического происхождения, поскольку, вызывая диурез, несмотря на исходно сниженный внутрисосудистый объем, они усугубляют ишемические нарушения в почках. Если после введения диуретиков получен положительный результат, а затем диурез вновь уменьшается менее 1 мл/кг в час, то лечение диуретиками следует продолжить, тщательно контролируя и восполняя водно-электролитный баланс. Такая методика введения диуретиков может предотвратить превращение функциональной почечной недостаточности в органическую патологию почек [38—40]. Даже если полного эффекта при лечении диуретиками добиться не удалось, они еще могут улучшить клиническое состояние больного, превратив олигурическую почечную недостаточность в полиурическую, которая легче поддается лечению [1, 38]. Тем не менее некоторые нефрологи считают, что, за исключением случаев развившейся олигурии на почве сердечной недостаточности, применение диуретиков при олигурических состояниях не показано. Свою точку зрения эти исследователи подкрепляют доказанной возможностью осложнений диуретической терапии: потерь солей и воды, ототоксичности при введении салуретиков, осмотического нефроза при введении маннитола. В целом мы считаем, что диуретики полезны при лечении олигурии у определенной части больных; если не превышать дозы препаратов и применять их с соблюдением основных принципов физиологии, то осложнения такого лечения редки. В большинстве случаев при олигурии рекомендуется попытаться ввести соответствующий диуретик. Быстрое внутривенное вливание гиперосмотических растворов типа маннитола может вызвать развитие кратковременной артериальной гипотензии вследствие вазодилатации в скелетных мышцах [41].

И наконец, если олигурия вызвана бактериальным эндотоксиновым шоком, то показано лечение антибиотиками, вазопрессорами, инотропными препаратами и, возможно, стероидами.

### **Первичная почечная олигурия**

Приблизительно 50% людей, поступающих в центры гемодиализа, страдают нехирургическими заболеваниями, в этих случаях олигурия является одним из компонентов клинической картины данного заболевания. Причины олигурии первично почечного генеза указаны в табл. 22. Больные этой категории редко нуждаются в помощи анестезиолога, поэтому дифференциальная диагностика и лечение болезней этой группы в настоящей книге не рассматриваются.

Исключением являются олигурия и почечная недостаточность, вызванная попаданием в кровь гемоглобина из лизированных эритроцитов в результате гемотрансфузионных реакций или механической травмы в аппарате искусственного кровообращения. При гемолизе гемоглобин появляется в моче только после заполнения всех мест связывания гаптоглобина плазмы и исчерпания всасывающей способности клеток эпителия проксимальных канальцев. Кроме того, наблюдаются слущивание клеток канальцевого эпителия и закупорка просвета канальцев пигментами группы гема. С помощью микропункций почки исследователи показали, что закупорка почечных канальцев не является основным звеном патофизиологического механизма развития олигурической почечной недостаточности в эксперименте, первичным звеном, скорее, является существенное снижение скорости клубочковой фильтрации [20, 21]. Кроме того, обнаружено, что переливание несовместимой крови приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию с отложением фибрина в почечных канальцах. Полагают, что процесс внутрисосудистого свертывания «запускается» мембранами разрушенных эритроцитов, в последующем снижается содержание в крови тромбоцитов, фибриногена, II, V и VII факторов системы свертывания крови [42]. Миоглобинурия, возникающая при обширных раздавливающих травмах мышц, также может приводить к олигурической почечной недостаточности. Механизм ее, вероятно, подобен таковому при олигурии, вызванной гемолизом.

### ***Лечение первичной почечной олигурии***

Имеются данные о том, что внутривенное введение маннитола до гемолитического эпизода или сразу после него может предотвратить развитие почечной недостаточности или облегчить ее течение [19]. На этом факте основана широко распространенная практика добавления в перфузионный раствор аппаратов искусственного кровообращения — 12,5 г или 25 г маннитола. Однако в случаях развернутой клиники олигурической почечной недостаточности методом выбора является гемодиализ.

При условии тщательного и квалифицированного лечения и ухода за больным с острой почечной недостаточностью и при отсутствии осложнений: инфекции, кровотечений, аритмий, в большинстве случаев функция почек полностью восстанавливается. Кроме того, если олигурия вызвана корковым некрозом почек и нет надежд на восстановление их функции, то для поддержания жизни больного следует применить хронический гемодиализ или пересадку почки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brown C. B.*: Established Acute renal Failure Following Surgical Operations. In Friedman E. A., and Elihou H. E. (eds.): Proceeding, Conference on Acute Renal Failure, pp. 187—208. DHEW Publication No. (NIH) 74—608, 1973.
2. *Kuhn W., and Ryffel K.*: Herstellung konzentrierter losungen aus verdunn-ten durch blosse membranwirkung. Ein modellversuch zur funktion der mere. Z. Physiol. Chem., 276 : 145, 1942.
3. *Pitts R. F.*: Physiology of the Kidney and Body Fluids ed. 3. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1974.
4. *Berliner R. W., Levinsky N. G., Davidson D. G., et al.*: Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. Am. J. Med., 24 : 730, 1958.
5. *Levinsky N. G., Alexander E. A., and Venkatachalam M. A.*: Acute renal failure. In Brenner B. M., and Rector F. C. (eds.): The Kidney, ed. 2. pp. 1181—1236. Philadelphia W. B. Saunders, 1981.
6. *Harrington J. T., and Cohen J. C.*: Current concepts: Acule oliguria. N. Engl. J. Med., 292 : 89, 1975.
7. *Swann R. C., and Merrill J. P.*: The clinical course of acute renal failure. Medicine, 32 : 215, 1953.
8. *Smith A.*: Injuries of pelvic ureter. Surg. Gynecol. Obstet., 140 : 761, 1975.
9. *Charles A. H.*: Some hazards of pelvic surgery. Proc. R. Soc. Med., 60 : 656, 1967.
10. *Wesolowski S.*: Ureteral injuries. Int. Urol. NephroL, 5 : 39, 1973.
11. *Chisholm G. D., and Shackman R.*: Malignant obstructive uraemia. Br. J. Urol., 40 : 720, 1968.
12. *Wanrick S.*: Carcinoma of pancreas causing uretal obstruction. J. UroL 110 : 395, 1973.
13. *Derrick F., and Kretkowski R.*: Trauma to kidney, ureter, bladder and urethra. Postgrad. Med., 55 : 183, 1974.
14. *Burnett C. H., Bloomberg E. L., Shortz G., et al.*: A comparison of the effects of ether and cyclopropane anesthesia on renal function of man. J. Pharmacol. Exp. Ther., 96 : 380, 1949.
15. *Habif D. V., Papper E. M., Fitzpatrick H. F., et al.*: The renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate, and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether, and thiopental anesthesia, operation, and th& immediate post-operative period. Surgery, 30 : 241, 1951.



16. *Deutsch S., Goldberg M., Stephen G. W., et al.*: Effects of halothane anesthesia on renal function in normal man. *Anesthesiology*, 27 : 793, 1966.
17. *Mazze R. I., Cousins M. J., and Barr G. A.*: Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology*, 40 : 536, 1974.
18. *Cousins M. J., Greenstein L. R., Hitt B. A., et al.*: Metabolism and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology*, 44 : 44, 1976.
19. *Barrary K.G, and Malloy J. P.*: Oliguric renal failure. *J. A. M. A.*, 179 : 510, 1962.
20. *Ruiz-Guinazu A., Coelho J. B., and Paz R. A.*: Methemoglobin-induced acute renal failure in the rat: in vivo observation, histology and micropunctur& measures. *Nephron.*, 4 : 257, 1967.
21. *Flanigan W. J., and Oken D. E.*: Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury-induced renal failure. *J. Clin. Invest.*, 44 : 449, 1965.
22. *Olsen T. S., and Skjoldborg H.*: The fine structure of the renal glomerulus m acute anuria. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, 70 : 205, 1967.
23. *Hollenberg N. K., Epstein M., Rosen S. M., et al.*: Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine*, 47 : 455, 1968.
24. *Hollenberg N. K., Adams D. F., Oken D. E., et al.*: Acute renal failure du& to nephrotoxins: renal hemodynamic and angiographic studies in man. *N. Engl. J. Med.*, 282 : 1329, 1970.
25. *Hollenberg N. K., Birtch A., Rashid A., et al.*: Relationships between intra-renal perfusion and function: serial hemodynamic studies in the transplanted human kidney. *Medicine*, 51 : 95, 1972.
26. *Hollenberg N. K., McDonald F. D., Cotran R., et al.*: Irreversible acute oliguric renal failure: a complication of methoxyflurane anesthesia. *N. Engl. J. Med.*, 286 : 877, 1972.
27. *Goormaghtigh N.*: Vascular and circulatory changes in renal cortex in anu-ric crush syndrome. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 59 : 303, 1945.
28. *Tu W. H.*: Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal disease associated with hypertension. *Circulation*, 31 : 686, 1965.
29. *Di Bona G. E., and Sawin L. L.*: The renin-angiotensin system in acute renal failure n the rat. *Lab. Invest.*, 25 : 528, 1971.
30. *Ladefoged T., and Winkler K.*: Effect of dihydralizine and acetylcholine on renal blood flow, mean circulation time for plasma and renal resistance in acute renal failure. In Gessler U., Schroder K., and Weidinger H. (eds.): *Pathogenesis and Clinical Findings with Renal Failure*, pp. 7—15. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1971.
31. *Barry K. G., Mazze R. I., and Schwartz F. D.*: Prevention of surgical oligu-ria and renal-hemodynamic suppression by sustained hydration. *N. Engl. J. Med.*, 270 : 1371, 1964.
32. *Mergenhagen S. E., Synderman R., Gewarz H., et al.*: Significance of complement to the mechanism of action of endotoxin. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 50 : 37, 1971.

33. *Abel R.*: Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 71 : 323, 1976.
34. *Renal* dysfunction following open heart surgery. *Arch. Surg.*, 108 : 175, 1974. *S<sup>^</sup>a.Hilberman M., Derby G. C., Spencer R. J., et al.*: Sequential pathophysiological changes characterizing the progression from renal dysfunction to acute renal failure following cardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79 : 838, 1980.
35. *Lappas D., bell W. A., Gabel J. C., et al.*: Indirect measurement of the left-atrial pressure in surgical patients: pulmonary-capillary wedge and pulmonary artery diastolic pressures compared with left atrial pressure. *Anesthesiology*, 38 : 394, 1973.
36. *Barry K. G., and Berman A. R.*: The acute effects of the intravenous infusion of mannitol on blood and plasma volumes. *N. Engl. J. Med.*, 264 : 1085, 1961.
37. *Cantarovich F., Locatelli A., Fernandez J. C., et al.*: Furosemide in high doses in the treatment of acute renal failure. *Postgrad. Med. J.*, 47 (Suppl): 13, 1971.
38. *Muth R. G.*: Furosemide in Acute Renal Failure. In Friedman E. A., and Eliahou H. E. (eds.): *Proceedings, Conference on Acute Renal Failure* pp. 245—263. Bethesda, DHEW Publication No. (NIH) 74—608, 1973.
39. *Barry K. G., Cohen A., and LeBlanc P.*: Mannitolization: I. The prevention and therapy of oliguria associated with cross-clamping of the abdominal aorta. *Surgery*, 50—335, 1961.
40. *Stahl W. M., and Stone A. M.*: Prophylactic diuresis with ethacrynic acid. *Ann. Surg.*, 172 : 361, 1970.
41. *Cote C. J., Greenhow D. E., and Marshall B. E.*: The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. *Anesthesiology*, 50 : 30, 1979.
42. *Birndor N.*: DIG and renal failure. *J. Lab. Invest.*, 24 : 314, 1971.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Friedman E. A., and Eliahou H. E. (eds.)*: *Proceedings, Conference on Acute Renal Failure*. DHEW Publication No. (NIH) 74—608, 1973. *Levinsky N. G., and Alexander E. A.*: *Acute Renal Failure*. In Brenner B. M., and Rector F. C. (eds.): *The Kidney*, pp. 806—837. Philadelphia, W. B. Saunders, 1976.
- Levinsky N. G., Alexander E. A., and Venkatachalam M. A.*: *Acute Renal Failure*. In Brenner B. M., and Rector F. C. (eds.): *The Kidney*, ed 2. pp. 1181—1236. Philadelphia, W. B. Saunders, 1981. *Mazze R. I.*: Critical care of the patient with acute renal failure. *Anesthesiology*, 47 : 138, 1977. *Schrier R. W., and Conger J. D.*: *Acute renal failure: Pathogenesis, diagnosis, and management*. In Schrier, R. W. (ed.): *Renal and Electrolyte Disorders*. ed. 2. pp. 375—408. Boston, Little, Brown and Co., 1980.

## ПОЛИУРИЯ

*Дж. М. Беден, Р. И. Маззе (J. M. Baden, R. I. Mazze)*

Полиурией называют суточный диурез у человека с массой тела 70 кг, превышающий 2,5 л; в норме суточный диурез колеблется от 0,5 до 1,5 л. Полиурию могут вызывать очень многие физиологические и патологические процессы, начиная с кратковременного избыточного потребления жидкости вплоть до потенциально смертельной острой почечной недостаточности. У хирургических больных наряду с нехирургическими факторами причиной полиурии могут быть состояния, встречающиеся только во время наркоза и оперативного вмешательства.

### **Почечные механизмы концентрации и разведения мочи**

Для правильной диагностики и лечения полиурии необходимо знать, как происходят концентрация и разведение мочи. Подробное описание этих механизмов можно найти в учебниках физиологии почек [1, 2] и в гл. 20 и 21 данной монографии. Ниже кратко изложены основные этапы этого процесса. Ежедневно в почках образуется приблизительно 180 л клубочкового фильтрата. Около 70—80% этого объема реабсорбируется изоосмотически в проксимальных канальцах, в этой зоне нефрона фильтрат не концентрируется и не разводится (рис. 65) [3]. Таким образом, в нисходящее колено петли Генле ежедневно поступает около 40 л изотонической жидкости. При протекании фильтрата через этот сегмент нефрона вода диффундирует из просвета канальца в гипертоническую интерстициальную среду мозгового слоя почки, а соли пассивно диффундируют из интерстиция в просвет нисходящего колена. Из восходящего колена петли Генле, не проницаемого для воды, ионы, вероятно хлориды, активно транспортируются в интерстиций мозгового слоя за счет так называемого одиночного эффекта противоточной системы мозгового слоя [4]. Это приводит к прогрессирующей гиперосмоляльности мозгового слоя, достигающей 1200 мосм/кг и, соответственно, к гипотоничности жидкости дистальных канальцев. Низкий кровоток мозгового слоя почки и противоточный обмен воды, облегчаемый U-образной формой *vasa recta*, способствуют поддержанию высокой осмоляльности мозгового интерстиция. Когда жидкость достигает дистальных канальцев, исходный объем 180 л клубочкового фильтрата уменьшен уже приблизительно до 25 л. На этой стадии действует антидиуретический гормон (АДГ).

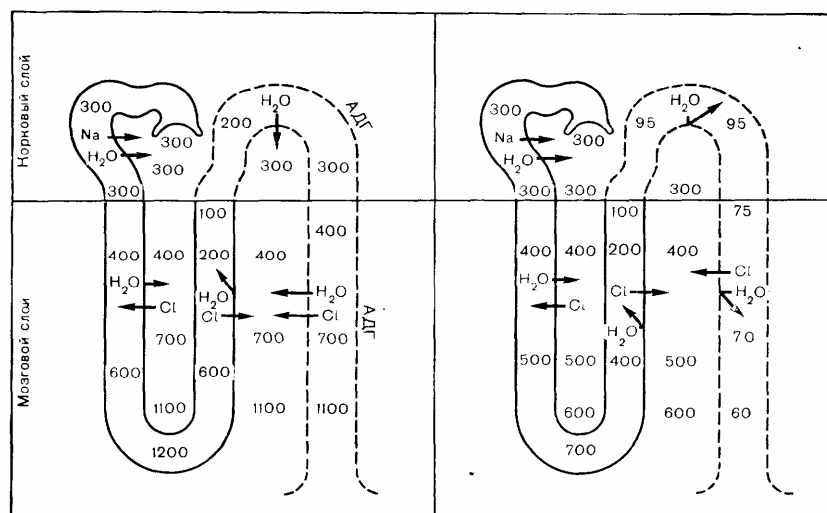


Рис. 65. Упрощенная схема портивоточных механизмов в почке млекопитающего.

Осмоляльность канальцевой жидкости и интерстиции в присутствии АДГ (слева), в отсутствие АДГ (справа). (Harrington J. T., Cohen J. J., Clinical disorders of urine concentration and dilution. *Recn. Intern. Med.*, 131 : 810, 1973).

АДГ — октапептид, образующийся в телах нейронов, расположенных преимущественно в паравентрикулярных и супраоптических ядрах. По аксонам нейронов АДГ мигрирует к периваскулярным окончаниям нервов в задней доле гипофиза, где и выделяется в кровь. Первичным стимулом выделения АДГ является повышение осмоляльности плазмы. Изменения осмоляльности даже в 2% могут быть зарегистрированы осморепцепторами гипофиза и каротидных тел, приводя к снижению диуреза [5]. Гиповолемия также является мощным стимулом выделения АДГ, а восполнение гиповолемии ингибирует секрецию АДГ; эти эффекты могут реализоваться посредством механорецепторов растяжения в левом предсердии. Кроме того, полагают, что боль, тревога, средства, угнетающие ЦНС, например наркотики, могут вызывать выделение АДГ. Введение этанола ингибирует выделение АДГ и вызывает полиурию. Основное действие АДГ на почки заключается в повышении проницаемости дистальных канальцев и эпителия собирательных протоков для воды. Это действие осуществляется, вероятнее всего, путем стимуляции активности аденилциклазы эпителиальных клеток, что приводит к повышению продукции 3'5'-аденозинмонофосфата [6]. Повышая проницаемость эпителия, АДГ обеспечивает перемещение воды в соответствии с градиентом концентрации солей, как показано на рис. 65.

Таким образом гипотоническая жидкость дистальных канальцев теряет воду, приходя в осмотическое равновесие сначала с изотонической средой кортикального интерстиция, а затем с гипертоническим интерстицием мозгового слоя. Любой процесс, нарушающий образование или поддержание гипертонической среды мозгового слоя почки, образование или выделение АДГ, нормальную реакцию почек на АДГ, отрицательно влияет на концентрационные механизмы почек. В период активного диуреза АДГ в крови отсутствует или уровень его настолько мал, что эпителий дистальных извитых

канальцев и собирательных протоков становится относительно непроницаемым для воды. Это приводит к образованию большого количества малоконцентрированной мочи (см. рис. 65).

### **Клинические проявления полиурии**

Первым может заметить полиурию сам больной, обратив внимание на увеличение количества выделяемой мочи. Кроме того, медицинская сестра или врач могут отметить у больного появление полиурии. Длительная и выраженная полиурия может привести к обезвоживанию и гипернатриемии с сопутствующими им неврологическими симптомами в виде спутанности сознания, апатии и комы. В этих условиях определить у больного количество выделяемой мочи не удастся, что может задерживать постановку правильного диагноза. В случаях, если больной находится под наркозом или в бессознательном состоянии в результате заболевания или травмы, диагностика полиурии также затрудняется. В этих обстоятельствах единственным методом, помогающим правильно оценить количество выделяемой мочи является постоянная катетеризация мочевого пузыря.

Патологические процессы, нарушающие концентрационную способность почек, можно разделить на две большие группы: состояния, сопровождающиеся отсутствием или низкой концентрацией АДГ, и состояния с нормальным уровнем АДГ [7]. Нарушения концентрационной способности, при которых в крови отсутствует циркулирующий АДГ или уровень его низок, называют центральным несахарным диабетом (табл. 24). При этом состоянии отмечается высокий диурез с низкой (обычно 50—200 мосм/кг) осмоляльностью мочи. Центральный несахарный диабет обычно но бывает приобретенным и возникает вследствие травмы или заболевания гипофизарно-адреналовой системы. Психогенная полидипсия является второй наиболее частой причиной центрального несахарного диабета. Это состояние часто бывает трудно отличить от первичного идиопатического несахарного диабета. В последнем случае потребление воды в больших количествах обусловлено дегидратацией, вызванной продолжительной, неуправляемой полиурией. Со временем появляется тенденция к сверхкомпенсации, вызывающая гипонатриемию и гипоосмоляльность плазмы. У лиц, злоупотребляющих потреблением воды, гипергидратация развивается с самого начала и проявляется гипонатриемией, гипоосмоляльностью плазмы и полиурией на почве угнетения секреции-АДГ. Различить эти два состояния может помочь проба с сухоядением в течение 24 ч или более с частым определением уровня натрия и осмоляльности в моче и плазме. У больных с первичным идиопатическим несахарным диабетом осмоляльность мочи не может существенно увеличиться, несмотря на развитие гипернатриемии и гиперосмоляльности плазмы, а у больных с психогенной полидипсией, наоборот, начинает выделяться концентрированная моча. Даже если удастся установить этиологическую причину центрального несахарного диабета, устранить ее обычно-невозможно. Поэтому в таких случаях часто проводится заместительная гормональная тера-

пия. Чаще всего для этой цели используют инъекции вазопрессина тапата в масляном растворе, ингаляции аэрозоля лизин-вазопрессина или же ингаляции порошка вазопрессина [11]. В менее тяжелых случаях заболевания бывает достаточно медикаментозной негормональной терапии. Иногда оказывается эффективным ограничение потребления солей в пище. Более эффективным оказалось использование тиазидных диуретиков, уменьшающих объем внеклеточной жидкости, а следовательно, и объем фильтрата, поступающего в дистальные отделы нефрона [12]. Кроме того, у больных с сохраненной остаточной секрецией АДГ из задней доли гипофиза эффективно применение хлорпропамида [3].

**Таблица 24**

**Причины несахарного центрального диабета  
(низкий уровень или отсутствие АДГ)**

---

Приобретенный [8, 9]
Опухоль мозга
Черепно-мозговая травма
Последствие нейрохирургических операций
Инфекционные заболевания (например, энцефалит)
Сосудистая патология (например, послеродовой некроз гипофиза)
Системные заболевания (например, болезнь Хенда — Шюллера — Крисче-на, саркоидоз)
Психогенная полидипсия (стремление к потреблению воды в большом количестве) [10]
Первичный идиопатический [8]
Семейный [8]

---

**Таблица 25**

**Причины нефрогенного несахарного диабета  
(нормальный уровень АДГ)**

---

Врожденный с гидронефрозом или без него [13, 14]
Приобретенный
Гипокалиемиия (например, вследствие лечения диуретиками) [15]
Гиперкальциемиия, нефрокальциноз [16, 17]
Осмодиурез (например, сахарный диабет) [18]
Неолигурическая острая почечная недостаточность [19, 20]
Восстановительная фаза олигурической острой почечной недостаточности [19, 20]
Хронический пиелонефрит, или гидронефроз [21]
Лекарственный
Метоксифлуран [22]
Демеклоциклин [23]

Гентамицин [24]  
Тетрациклин (просроченного хранения) [25]  
Лития карбонат [26]  
Амфотерицин-В [27]  
После устранения закупорки мочевыводящих путей [28]  
Прочие заболевания Артериальная гипертензия [29]  
Цирроз печени [30]  
Алиментарное истощение [31]  
Психогенная анорексия [32]  
Серповидно-клеточная анемия [33]  
Амилоидоз [34]

Вторым основным типом несахарного диабета является нефрогенный несахарный диабет (табл. 25) [13]. У страдающих этим заболеванием нарушена реакция канальцев почки на нормальный уровень циркулирующего АДГ. Нефрогенный несахарный диабет как следствие применения метоксифлурана является наиболее подробно изученным полиурическим состоянием, связанным с наркозом. Поскольку выявить нефрогенный или центральный генез несахарного диабета обычно бывает легко, то ниже эти два состояния будут рассмотрены вместе. Дополнительные сведения по этой проблеме можно получить из превосходного обзора клинических аспектов нарушений концентрации и разведения мочи, опубликованного Hamngton, Cohen [3].

### **Полиурия в предоперационном периоде**

При попытке выявить причину полиурии у хирургического больного полезно вначале определить срок появления полиурии по отношению к времени операции. Полиурия, сопровождающая заболевания, перечисленные в табл. 24, 25, может иметь место до операции. У многих больных этиологию полиурии легко установить на основании данных анамнеза, клинического осмотра больного и нескольких простых лабораторных исследований. Например, синдром полиурии, инфекции мочевых путей, снижения массы тела, поражения периферических сосудов, нейропатии и глюкозурии, вероятнее всего, является клиникой сахарного диабета, а сочетание полиурии, головной боли и нарушений зрения дает основания подозревать опухоль гипоталамической зоны [8, 18]. Однако в случаях, когда хронические заболевания почек, например пиелонефрит [21] и мочекаменная болезнь [16], или системные заболевания, например амилоидоз [34] и алиментарное истощение [31], вызывают полиурию, установить точную ее причину гораздо труднее. Во всех случаях полиурии необходимо подробно выяснить, какие лекарства принимал больной, чтобы обнаружить препараты, оказывающие прямое нефротоксическое действие, например карбонат лития [26], тетрациклин [25], гентамицин [24]. Кроме того, полиурия может быть результатом приема диуретиков, тогда ее можно расценивать как первичный лечебный эффект или же

как вторичное проявление токсичности при неадекватном восполнении потерь калия [15]. Следует приложить максимальные усилия для выявления причины и, если возможно, этиологического лечения полиурии. Обнаружить своевременно у больного, готовящегося к операции, полиурию важно с точки зрения планирования инфузионной терапии во время и после операции. Кроме того, тщательное предоперационное обследование может исключить ошибки в лечении, возникающие в ситуации, когда существовавшую ранее полиурию обнаруживают впервые только во время или после операции.

## **Полиурия во время операции**

### *Вода и диуретики*

Одной из наиболее частых причин полиурии у хирургических больных бывает парентеральное введение воды в чрезмерном количестве в предоперационном периоде. Больные с травмами или больные, подвергающиеся обширным оперативным вмешательствам, нередко нуждаются в переливании больших объемов жидкости для поддержания адекватного объема циркулирующей крови. Необходимый объем жидкости у этих больных определить довольно трудно, учитывая перемещение ее в больших количествах из внутрисосудистого пространства во внесосудистое, интерстициальное пространство, в так называемое «третье» пространство. При переливании большого количества кристаллоидных растворов оценка еще более усложняется, так как приблизительно  $\frac{3}{4}$  введенного объема быстро покидает сосудистое русло, проникая в интерстиций. В некоторых случаях выделение избытка жидкости начинается уже во время операции. Если больному вводили изотонические растворы, секреция АДГ уменьшается благодаря увеличению внутрисосудистого объема; при введении гипотонических растворов снижение осмоляльности плазмы дополнительно стимулирует снижение секреции АДГ. Однако чаще всего выделение секвестрированной воды почками начинается на 2—3-е сутки после операции.

Дополнительной причиной полиурии во время операции является осмодиурез в результате гипергликемии. Обычно проксимальные канальцы почки реабсорбируют всю отфильтрованную клубочками глюкозу, если уровень ее в плазме артериальной крови не превышает порога 180—200 мг%. Во время наркоза и операции этот порог может снижаться, возникает непереносимость глюкозы. Если концентрация глюкозы в артериальной крови превышает порог, механизмы транспорта глюкозы полностью насыщаются, она появляется в моче, усиливая осмотически экскрецию воды. Избыток глюкозы во время операции может возникать за счет парентерального введения жидкости, поскольку 1 л 5% раствора глюкозы содержит 50 г глюкозы. Значительной гипергликемии во время операции можно избежать, ограничив прием глюкозы во время операции в количестве не более 100 г сухого вещества. Полиурия во время операции может развиваться после введения диуретиков. Их назначают для предотвращения и лечения хирургической почечной не-



достаточности, для снижения внутриглазного давления, для уменьшения размеров мозга. Среди осмодиуретиков наиболее широко используется маннитол, хотя раньше часто применяли мочевины и глюкозу. Кроме того, во время операции применяют мощные салуретики, фуросемид и этакриновую кислоту. Они безусловно показаны при лечении острой гиперволемии, их вводят вместе с маннитолом или вместо него для предотвращения или лечения хирургической почечной недостаточности.

### ***Травма гипофиза при нейрохирургических вмешательствах***

Хирургические манипуляции в супраоптической области и в зоне гипофиза могут вызывать полное или частичное отсутствие циркулирующего АДГ [8, 9]. У человека при физиологической концентрации эндогенного АДГ в крови его период полужизни составляет приблизительно 15 мин [35]. Однако даже при полном хирургическом разрушении гипофиза полиурия появляется не раньше чем через 12 ч после операции, а может не развиваться вообще. Предполагают, что в телах нейронов сохраняются запасы АДГ, которые выделяются в области ножки гипофиза или в других местах и препятствуют немедленному развитию полиурии. Тем не менее при хирургических вмешательствах в области гипофиза всегда необходимо тщательно контролировать диурез.

### **Полиурия в послеоперационном периоде**

Большая часть случаев полиурии у хирургических больных наблюдается после операции. Хотя существует целый ряд причин развития послеоперационной полиурии, одна из них наиболее четко связана с проведением наркоза. Это — нефропатия неорганических фторидов, характерная для наркоза метоксифлураном в высоких дозах.

### ***Нефротоксичность метоксифлурана***

Crandell сообщил, что у 13 из 41 больного, которым проводили метоксифлурановый наркоз при брюшно-полостных вмешательствах, в послеоперационном периоде развилась полиурия [36]. Неспособность таких больных выделять концентрированную мочу, несмотря на ограничение жидкости и применение вазопрессина, предполагает почечный генез полиурии. У большинства больных нормальная концентрационная способность восстановилась через 10—20 дней, хотя у 3 больных аномалии сохранялись более года. Mazze расширил данные, полученные Crandell, проведя проспективное контролируемое исследование со случайной выборкой, в котором у всех больных, получавших наркоз метоксифлураном, обнаружил развитие почечной патологии [22, 37]. У больных с наиболее выраженными нарушениями почечной функции отмечались: АДГ-резистентная полиурия, значительное снижение массы тела, гипернатриемия, гиперосмоляльность плазмы, повы-

шение уровней азота мочевины и креатинина в плазме, повышение концентрации в плазме мочевой кислоты и снижение клиренса мочевой кислоты. Ни у одного из больных контрольной группы, получавших наркоз галотаном, не развились признаки патологии почек.

Последующие клинические исследования [40] и опыты на крысах линии Фишер-344 [38, 39] обнаружили прямую связь между длительностью ингаляции метоксифлурана, концентрацией в плазме его метаболитов, неорганических фторидов и степенью послеоперационных нарушений почечной функции. У человека ингаляция метоксифлурана величиной 2 МАК/ч сопровождается пиком концентрации в плазме неорганических фторидов не более 40 мкмоль/л и не вызывает нефротоксичности. Ингаляция 2,5— 5,0 МАК/ч метоксифлурана вызывает повышение уровня неорганических фторидов плазмы до 50—80 мкмоль/л и сопровождается умеренным нарушением биохимических показателей почечной функции и замедленным восстановлением максимальной концентрационной функции, наблюдавшейся до операции. Более длительная ингаляция метоксифлурана сопровождается повышением уровня неорганических фторидов более 100 мкмоль/л с признаками выраженного нарушения функции почек. У больных, подвергшихся нефротоксическому действию метоксифлурана, в плазме и моче обнаруживается повышение уровня оксалоной кислоты, а в биопсийных пробах почечной ткани обнаруживаются кристаллы оксалатов [37, 41]. Однако основная часть полученных данных свидетельствует о том, что первичным нефротоксическим метаболитом метоксифлурана являются неорганические фториды, а не оксалоная кислота [39, 40].

Интересно также выяснить, какую роль в патогенезе этой формы нефропатии играет индукция ферментов? Эксперименты на крысах линии Фишер-344 показали, что предварительное введение им фенобарбитала, известного как индуктор печеночных микросомальных ферментов, увеличивает степень дефторирования метоксифлурана в организме и степень нефротоксичности для данной дозы анестетика [39]. Роль индукции ферментов в развитии явлений нефротоксичности у человека не установлена. Дополнительным фактором, способствующим развитию метоксифлурановой нефропатии, является взаимодействие анестетика с нефротоксическими антибиотиками. При наркозе метоксифлураном на фоне лечения тетрациклином [42] или гентамицином усугубляется нефротоксическое поражение почек как у животных [24], так и у человека [43].

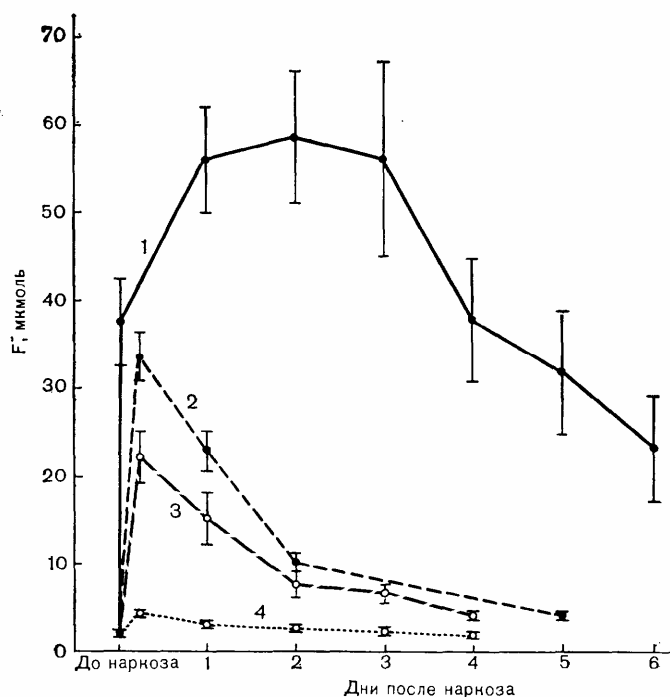


Рис. 66. Концентрация неорганических фторидов в плазме крови до и после наркоза метоксифлураном у 18 больных (1), энфлураном в высоких дозах у 11 обследуемых (2), эифлураном в малых дозах у 9 больных (3) и изофлураном у 9 больных (4).

После наркоза энфлураном пик концентрации фторидов наблюдался сразу после наркоза, достигая  $22,2 \pm 2,8$  мкмоль у пациентов и  $33,6 \pm 2,8$  мкмоль у обследуемых, через 4 ч после наркоза начиналось быстрое снижение уровня фторидов. При наркозе метоксифлураном пик уровня фторидов был выше ( $61 \pm 8$  мкмоль) и снижался медленнее, после наркоза изофлураном «пик» концентрации фторидов составил лишь  $4,4 \pm 0,4$  мкмоль. На кривых показано стандартное отклонение.

Маловероятно, чтобы применение других фторсодержащих анестетиков вызывало нефротоксичность. Энфлуран биохимически более стабилен по сравнению с метоксифлураном, кроме того, его растворимость в жирах ниже; а именно с жирорастворимостью непосредственно связана длительность метаболизма анестетика после операции. У хирургических больных, получивших в среднем  $2,9$  МАК/ч энфлурана, пик уровня неорганических фторидов в плазме составил  $22,2$  мкмоль/л [44], а у здоровых обследуемых, получивших  $9,7$  МАК/ч энфлурана, пик концентрации фторидов в плазме достиг  $33,6$  мкмоль/л (рис. 66) [45]. У обследованных обеих групп не обнаружено послеоперационной полиурии, хотя у здоровых обследованных отмечено снижение на 26% по сравнению с данными до операции максимальной осмоляльности мочи в ответ на введение вазопрессина. Описаны 3 случая послеоперационной полиурической нефропатии у больных с исходно нарушенной функцией почек, которая может быть связана с метаболизмом энфлурана до неорганических фторидов [45]. Поврежденная почка, возможно, более чувст-

вительна к нефротоксическому действию неорганических фторидов; кроме того, у больных с заболеваниями почек в результате сниженной экскреции фторидов может поддерживаться более высокая концентрация их в плазме. Следовательно, у больных с нарушениями функции почек лучше избегать применения энфлурана. Изофлуран также метаболизируется до неорганических фторидов, но в меньшей степени, чем его изомер энфлуран [46]. У людей и животных, которым проводили наркоз изофлураном, уровень неорганических фторидов в плазме не превышал 10 мкмоль/л (см. рис. 66) и не наблюдалось полиурии [46, 47]. Применение изофлурана не должно вызывать полиурической нефропатии даже у больных с исходной патологией почек.

### *Полиурия, сопровождающая почечную недостаточность*

Нарушенная функция почек обычно возвращается к норме уже в течение нескольких часов после операции. Однако, иногда почечная функция быстро не восстанавливается, и у больного может развиваться острая почечная недостаточность [48]. Причинами появления этого синдрома могут быть следующие: шок, артериальная гипотензия, неадекватное восполнение гиповолемии перед операцией, переливание несовместимой крови и сердечная недостаточность. Избранный врачом анестетик, исключая наркоз метоксифлураном в больших дозах, редко можно считать причиной острой почечной недостаточности. Хотя основным признаком этого синдрома считают олигурию, у некоторых больных развивается почечная недостаточность с нормальным или несколько повышенным диурезом [19, 20]. Это состояние, называемое неолигурической острой почечной недостаточностью, может сопровождаться значительными нарушениями биохимического состава крови, поскольку в моче содержится сравнительно мало (приблизительно 300 мосм/кг) растворенных веществ, а объем диуреза фиксирован и не увеличивается. Эту патологию все чаще обнаруживают в последние годы, по данным некоторых исследований последних лет, она составляет до 50% всех случаев острой почечной недостаточности (ОПН) [19, 20]. Клиническое течение неолигурической острой почечной недостаточности более доброкачественное, чем ее олигурического варианта. Сроки госпитализации больных с неолигурической ОПН меньше, у них реже встречаются сепсис, неврологические осложнения, желудочно-кишечные кровотечения, им реже требуется диализ, наконец, летальность у них ниже (26% по сравнению с 50% при олигурической ОПН) [20]. Вероятно, у больных с неолигурической ОПН сохраняется больше функционирующих нефронов, а следовательно, в большей степени сохраняется способность выделять воду, электролиты и метаболиты. Поставить вовремя диагноз неолигурической ОПН важно, иначе можно совершить грубые ошибки в лечении. Описаны смертные случаи при гипергидратации у больных с диурезом, фиксированным в нормальных пределах [19]. Больным с неолигурической ОПН опасно вводить электролиты, в частности калий.

Полиурия часто встречается на начальных этапах выздоровления при олигурической форме ОПН. В течение нескольких дней диурез возрастает в 2

раза, достигая 3—6 л/сут, а затем возвращается к норме. Приблизительно  $\frac{1}{4}$  всех смертельных исходов у больных с олигурической ОПН наблюдается в полиурической фазе, поэтому лечение и наблюдение должны быть в этот период такими же тщательными, как и во время олигурии [48].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pitts R. F.*: Physiology of the Kidney and Body Fluids, ed. 3. pp. 99—139. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1974.
2. *Marsh D. J.*: Osmotic concentration and dilution of the urine. In Rouiller C., and Muller A. F. (eds.): The Kidney: Morphology, Biochemistry, Physiology. vol. 3. pp. 71—127. New York, Academic Press, 1971.
3. *Harrington J. T., and Cohen J. J.*: Clinical disorders of urine concentration and dilution. Arch. Intern. Med., 131 : 810, 1973.
4. *Burg M. B., and Green N.*: Function of the thick ascending limb of Henle's loop. Am. J. Physiol., 224 : 659, 1973.
5. *Verney E. B.*: Croonian lecture: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proc. R. Soc. London (BioL), 135 : 25, 1947.
6. *Orloff J., and Handler J.*: The role of adenosine 3' 5'-phosphate in the action of antidiuretic hormone. Am. J. Med., 42 : 757, 1967.
7. *Randall R. V., Clark E. C., and Bahn R. C.*: Classification of the causes of diabetes insipidus. Proc. Mayo Clin., 34 : 299, 1959.
8. *Blotner H.*: Primary of idiopathic diabetes insipidus: a systemic disease. Metabolism, 7 : 191, 1958.
9. *Coggins C. H., and Leaf A.*: Diabetes insipidus. Am. J. Med., 42 : 807, 1967.
10. *Barlow E. D., and Wardener H. E.*: Compulsive water drinking. Q. J. Med., 28 : 235, 1959.
11. *Miller L., Fisch L., and Kleeman C. R.*: Relative potency of arginine-8-vasopressin and lysine-8-vasopressin in humans. J. Lab. Clin. Med., 69 : 270, 1967.
12. *Earley L. E., and Orloff J.*: The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin resistant diabetes insipidus. J. Clin. Invest., 41 : 1988, 1962.
13. *Miller M., and Moses A. M.*: Urinary antidiuretic hormone in polyuric disorders and in inappropriate ADH syndrome. Ann. Intern. Med., 77 : 715. 1972.
14. *Bode H. H., and Crawford J. D.*: Nephrogenic diabetes insipidus in North America: the Hopewell hypothesis. N. Engl. J. Med., 280 : 750, 1969.
15. *Relman A. S., and Schwartz W. B.*: The kidney in potassium depletion. Am. J. Med., 24 : 764, 1958.
16. *Epstein F. H.*: Calcium and the kidney. Am. J. Med., 45 : 700, 1968.
17. *Mayock R. L., Bertrand P., and Morrison C. E.*: Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. Am. J. Med., 35 : 67, 1963.
18. *Berliner R. W.*: Outline of renal physiology. In Strauss M. B., and Welt L. G., (eds.): Diseases of the Kidney, ed. 2. pp. 31—88. Boston, Little Brown, 1971.

19. *Vertel R. M., and Knochel J. P.*: Nonoliguric acute renal failure. *J. A. M. A.*, 200 : 598, 1967.
20. *Anderson R. J., Linas S. L., Berns A. S., et al.*: Nonoliguric acute renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 296 : 1134, 1977.
21. *Kaye D., and Rocha H.*- Urinary concentrating ability in early experimental pyelonephritis. *J. Clin. Invest*, 49 : 1427, 1970.
22. *Mazze R. I; Trudell J. R., and Cousins M. J.*; Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction. *Anesthesiology*, 35 : 247, 1971.
23. *Roth H., Becker K. L., and Shalhoub R. J.*: Nephrotoxicity of demethylchlorotetracycline hydrochloride: a prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 120 : 433, 1967.
24. *Barr G. A., Mazze R. J., Cousins M. J., et al.*: An animal model for combined methoxyflurane and gentamicin nephrotoxicity. *Br. J. Anaesth.* 45 : 306, 1973.
25. *Frimpter G. W., Timpanelli A. E., Eisenmenger W. J., et al.*: Reversible "Fanconi syndrome" caused by degraded tetracycline. *J. A. M. A.*, 184 : 111, 1963.
26. *Lee R. V.\* Jampol L. M., and Brown W. V.*: Nephrogenic diabetes insipidus and lithium intoxication: complications of lithium carbonate therapy. *N. Engl. J. Med.*, 284 : 93, 1971.
27. *Douglas J. B., and Healy J. K.*: Nephrotoxic effects of amphotericin B including renal tubular acidosis. *Am. J. Med.*, 46 : 154, 1969.
28. *Witte M. H; Short F. A., and Hollander W., Jr.*: Massive polyuria and nature-sis following relief of urinary tract obstruction. *Am. J. Med.*, 37 : 320, 1964.
29. *Baldwin D. S., Combs E. A., and Chasis H.*: Urinary concentrating mechanism in essential hypertension. *Am. J. Med.*, 38 : 864, 1965.
30. *Jick H., Kamm D. E., and Snyder J. G.*: On the concentrating defect in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.*, 43 : 258, 1964.
31. *Klahr S., Tripathy K., and Garcia F. T.*: On the nature of the renal concentrating defect in malnutrition. *Am. J. Med.*, 43 : 84, 1967.
32. *Russell G. F. M., and Bruce J. T.*: Impaired water diuresis in patients with anorexia nervosa. *Am. J. Med.*, 40 : 38, 1966.
33. *Levitt M. F., Hauser A. D., and Levy M. S.*: The renal concentrating defect in sickle cell disease. *Am. J. Med.*, 29 : 611, 1960.
34. *Cazone F. A., and Epstein F. H.*: Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloid disease. *A. J. Med.*, 29 : 539, 1960.
35. *Lauson H. D.*: Metabolism of antidiuretic hormones. *Am. J. Med.*, 46 : 713, 1967.
36. *Crandell W. B., Pappas S. G., and Macdonald A.*: Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 27 : 591, 1966.
37. *Mazze R. I., Shv-e G. L., and Jackson S. H.*: Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia: a randomized, prospective clinical evaluation. *J. A. M. A.*, 216 : 278, 1971.
38. *Mazze R. I., Cousins M. J., and Kosek J. C.*: Doserelated methoxyflurane nephrotoxicity in rats: a biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology*, 36 : 571, 1972.

39. *Cousins M. J., Mazze R. I., and Kosek J. C.*: The etiology of methoxyflurane nephrotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 190 : 523, 1974.
40. *Cousins M. J., and Mazze R. I.*: Methoxyflurane nephrotoxicity: a study of dose response in man. *J. A. M. A.*, 225 : 1611, 1973.
41. *Franscino J. A., Vanamee P., and Rosen P. P.*: Renal oxalosis and axotemia after methoxyflurane anesthesia. *N. Engl. J. Med.*, 283 : 676, 1970.
42. *Kuzucu E. Y.*: Methoxyflurane, tetracycline, and renal failure. *J. A. M. A.*, 211 : 1162, 1970.
43. *Mazze R. I., and Cousins M. J.*: Combined nephrotoxicity of gentamicin and methoxyflurane anaesthesia in man. *Br. J. Anaesth.*, 45 : 394, 1973.
44. *Cousins M. J., Greenstein L. R., Hitt B. A., et al.*: Metabolism and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology*, 44 : 44, 1976.
45. *Mazze R. I., Calverley R. K., and Smith N. T.*: Inorganic fluoride nephrotoxicity. *Anesthesiology*, 46 : 265, 1977. Лб. *Hitt B. A., Mazze R. I.; Cousins M. I., et al.*: Metabolism of isoflurane in Fischer 344 rats and man. *Anesthesiology*, 40 : 62, 1974.
47. *Mazze R. I., Cousins M. J., and Barr G. A.*: Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology*, 40 : 536, 1974.
48. *Mazze R. I.*: Critical care of the patient with acute renal failure. *Anesthesiology*, 47 : 138, 1977.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Harrington J. T., and Cohen J. J.*: Clinical disorders of urine concentration and dilution. *Arch. Intern. Med.*, 131 : 810, 1973.
- Maffly Д. Я.*: Diabetes insipidus. In *Andreoli T. E., Grantham J. J., and Rector F. C., Jr. {eds.}*: *Disturbances in the Body Fluid Osmolality*. pp. 285— 307. Bethesda, American Physiological Society, 1977.

## ЗАДЕРЖКА МОЧИ

Дж. М. Беден, Р. И. Маззе (З. М. Baden, Р. I. Mazze)

Острая задержка мочи является частым осложнением операции и наркоза. Это состояние может быть вызвано рядом причин, в том числе: спазмом сфинктеров, закупоркой шейки пузыря, параличом мышц, опоражнивающих мочевой пузырь. Кроме того, после введения наркотиков или парасимпатолитических средств у больных могут возникать затруднения мочеиспускания. Не диагностированная вовремя задержка мочи может, вызвать серьезные осложнения, поэтому весьма важно своевременно диагностировать задержку мочи и правильно ее лечить.

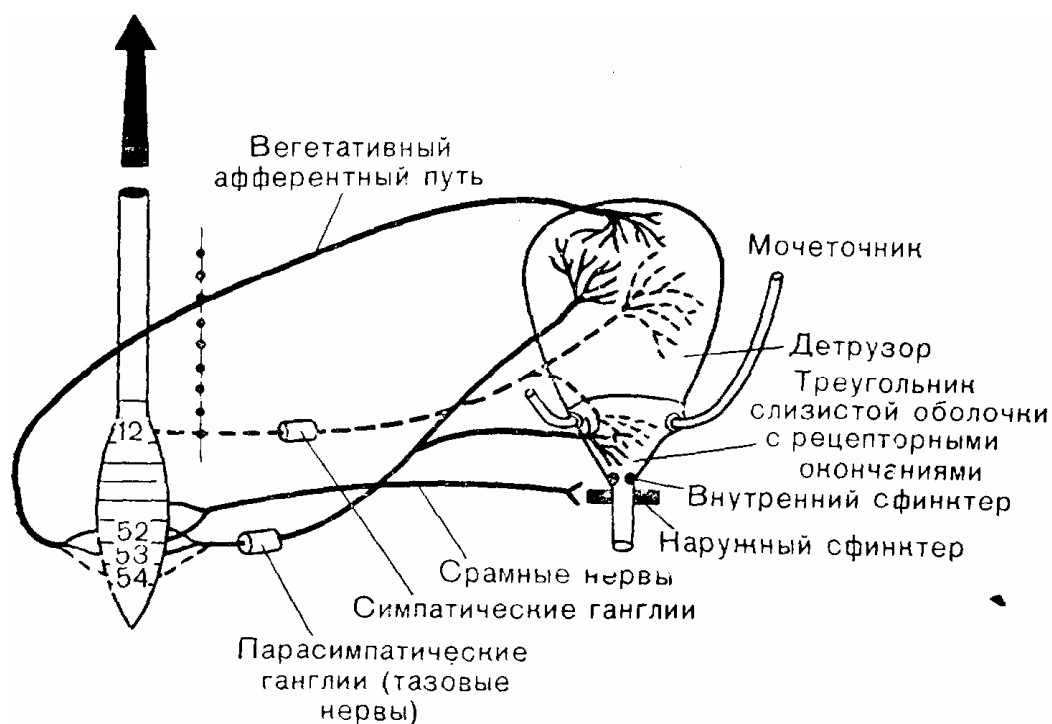


Рис. 67. Иннервация мочевого пузыря. Guyton A. С.: Textbook of Medical Physiology, ed 6. Philadelphia, 1981).

### Функциональная анатомия мочевого пузыря

В мочевом пузыре имеются 3 слоя гладких мышц. Только наружный слой, называемый *m. detrusor*, участвует в мочеиспускании. Он снабжается парасимпатическими нервными волокнами корешков  $S_{II} - S_{IV}$  (рис. 67). Из гладкомышечных волокон *m. detrusor* состоит внутренний сфинктер уретры, а наружный сфинктер образован волокнами скелетной мышцы. Наружный сфинктер уретры открывается произвольно, он иннервируется соматическими нервными волокнами ( $S_{III} - S_{IV}$ ), входящими в состав срамных нервов. Кроме того, мочевой пузырь иннервирован симпатическими волокнами ниж-



него брыжеечного ганглия. Стимуляция симпатического тонуса подавляет сокращения мочевого пузыря и повышает тонус внутреннего сфинктера. Однако во время мочеиспускания роль симпатической иннервации незначительна. Мочеиспускание — вегетативный спинальный рефлекс, который включается или подавляется высшими нервными центрами. Желание освободить мочевой пузырь обычно возникает, когда давление в нем достигает 10 см вод. ст.; это соответствует объему пузыря приблизительно 150 мл. При объеме мочевого пузыря 400 мл отмечается чувство его значительного переполнения. Механизм мочеиспускания состоит вначале в расслаблении мышц промежности и наружного сфинктера уретры, а затем в сокращении *m. detrusor*. Таким образом, акт мочеиспускания в норме обеспечивается нормальной функцией нейромышечной системы и свободной проходимости мочевыводящих путей [1].

### **Патофизиология задержки мочи**

Существует ряд причин послеоперационной задержки мочи. Операции в полости малого таза и на мочевом пузыре могут травмировать мышцы пузыря и тазовые нервы, в результате чего угнетается функция пузыря. Отек в области шейки мочевого пузыря, спазм сфинктеров под влиянием боли или страха также могут вызывать после операции задержку мочи. Поэтому не удивительно, что при операциях на мочеполовых органах, прямой кишке и других органах малого таза чаще всего отмечается послеоперационная задержка мочи [2, 3].

Лекарственные препараты, используемые анестезиологом, также могут вызывать задержку мочи. Особенно подвержены этому страдающие хроническими заболеваниями, закупоривающими мочевыводящие пути, например аденомой предстательной железы. Причиной задержки могут быть алкалоиды белладонны, атропин и скополамин, широко применяемые для уменьшения секреции, кроме того, атропин в сочетании с прозеринном или неостигмином часто используют для декураризации, т.е. прекращения остаточного действия мышечных релаксантов. Задержка мочи может также вызываться синтетическим парасимпатолитиком, гликопирролатом. Эти препараты не только угнетают сокращения мочевого пузыря за счет уменьшения парасимпатической активности. Они, кроме того, способны снижать давление в пузыре, увеличивать его емкость и уменьшать частоту сокращений мышц мочевого пузыря путем подавления парасимпатических механизмов, управляющих его функцией [4].

Роль этих препаратов при развитии послеоперационной задержки мочи оценить довольно трудно, но о них никогда не следует забывать, учитывая их способность угнетать мочеиспускание, особенно у страдающих обструктивными заболеваниями нижних мочевыводящих путей.

Больные, у которых к концу операции сохраняется выраженная медикаментозная седация, предрасположены к задержке мочи, поскольку они не ощущают растяжения мочевого пузыря. Перерастяжение последнего приво-

дит к атонии его стенки, поэтому даже при его последующем опорожнении функция пузыря не может немедленно восстановиться [5]. В этих случаях может возникнуть необходимость длительного лечения, т.е. установки постоянного мочевого катетера. Кроме того, сильные боли после операции могут препятствовать мочеиспусканию, поэтому следует очень тщательно выбирать дозы наркотиков и седативных средств, вводимых во время и после операции.

Обычно считают, что проводниковая анестезия чаще, чем общая, вызывает острую задержку мочи после операции. Причиной этого, как полагают, является задержка в восстановлении вегетативной и соматической иннервации мочевого пузыря при проводниковой анестезии, что может приводить к перерастяжению пузыря и его атонии. Однако изложенное выше мнение не подтвердилось экспериментальными данными. В наиболее подробном к настоящему моменту исследовании, проведенном Scarborough, проанализированы данные 65 000 больных, оперированных под наркозом или при проводниковой анестезии. Автор не обнаружил у них различий в частоте послеоперационной задержки мочи [6]. По данным других авторов [2, 3, 7], вероятность возникновения задержки моче определяется скорее локализацией патологии и операции, чем видом анестезии.

### **Клинические признаки задержки мочи**

Средняя частота задержки мочи после операции составляет 1,3%, чаще она наблюдается после операций на мочеполовых органах, прямой кишке и органах таза, а также у больных с гипертрофированной предстательной железой [7]. Обычно задержка мочи проявляется невозможностью мочеиспускания в сочетании с настойчивым позывом к нему. Диагноз подтверждается пальпацией дна эластичного растянутого мочевого пузыря выше лобкового сочленения. В принципе задержку мочи можно предположить у любого больного, у которого не было мочеиспускания в течение достаточно долгого времени в процессе операции или после нее. Время, за которое может развиться задержка мочи, различно и зависит от длительности операции и от количества введенной на операции жидкости. Если мы хотим избежать у больных атонии мочевого пузыря и длительной его катетеризации, необходимо тщательно наблюдать за каждым больным, у которого после операции невозможно мочеиспускание. Впрочем в конце концов катетеризация все же может понадобиться как для лечения, так и для подтверждения диагноза задержки мочи.

### **Дифференциальная диагностика задержки мочи**

Существует несколько причин, из-за которых у больного после операции иногда невозможно мочеиспускание. Во-первых, общая анестезия сопровождается меньшим, по сравнению с обычным состоянием, образованием мочи, вероятно, за счет снижения почечного кровотока и скорости клубочко-

вой фильтрации. Во-вторых, неадекватное поступление в организм жидкости до, во время или после операции может быть причиной олигурии и задержки мочеиспускания. У больных с ОПН обычно бывает олигурия, хотя иногда встречается и анурия. Последняя служит важным симптомом полной закупорки мочевыводящих путей, например, вследствие двусторонней закупорки их камнями мочеточников, заполнения сгустками крови или хирургической травмы.

### **Лечение задержки мочи**

В неосложненных случаях задержки мочи лучше применить консервативную тактику, помогая больному освободить мочевой пузырь самостоятельно. Большинство больных не привыкло к этой процедуре в положении лежа, поэтому нередко помогает присаживание или поднимание больного на ноги; полезно, если возможно, разрешать больным как можно раньше начинать ходить. Для вызывания мочеиспускания используют звук воды, льющейся из крана, орошения горячей или холодной водой, упоминают о возможности катетеризации уретры. В целом наилучшие результаты дают психотерапия и хороший уход медицинского персонала.

Если консервативные методы оказались неэффективными, нередко удается повысить тонус мышц мочевого пузыря и вызвать мочеиспускание применением парасимпатомиметических средств (например, пилокарпина до 6—8 мг внутрь или бетанекола до 20—50 мг подкожно). Эти препараты назначают в дробных дозах постепенно (например, бетанекол по 5 мг подкожно через каждый час) до тех пор, пока не восстановится мочеиспускание или не появятся симптомы избыточной холинергической стимуляции, например желчная или кишечная колики. Указанные препараты нельзя применять при задержке мочи на почве закупорки (например, при простатите).

Если у больного предполагают аденому предстательной железы или имеются серьезные повреждения мочевого пузыря или окружающих органов, следует избегать возможных дополнительных повреждений и сразу использовать постоянный мочевой катетер. Если отмечается обтурация в области шейки мочевого пузыря, то при любых операциях, кроме вмешательств по поводу аденомы предстательной железы, больному предварительно необходимо ввести постоянный уретральный катетер и сохранять его до полного восстановления двигательной активности после операции. Также следует поступать и в случаях, когда предполагается повреждение мочевого пузыря или нарушение его функции в результате операции. В остальных случаях задержки мочи катетеризацию мочевого пузыря проводят немедленно, как только становится ясным, что самостоятельное мочеиспускание у больного невозможно. Необходимо педантично соблюдать правила асептики при катетеризации и избегать дополнительного травмирования уже поврежденных тканей. В последующем очень важно соблюдать правила ведения больного с мочевым катетером. Во-первых, необходимо следить за проходимостью катетера, предупреждая его перегибы или закупорку. Если сроки катетеризации моче-

вого пузыря затягиваются, то может возникнуть необходимость (хотя этот вопрос остается спорным) промывания мочевого пузыря изотоническим раствором хлорида натрия или слабым раствором окислителя и антисептика типа мапделамина. Промывание пузыря проводят асептически с помощью замкнутой системы. Во время катетеризации необходимо поддерживать кислую реакцию мочи, чтобы предотвратить образование камней в пузыре и уменьшить вероятность занесения инфекции, а также регулярно проводить бактериологические посевы мочи. При необходимости проводят лечение антибиотиками и средствами, закисляющими мочу. Регулярно следует заменять катетер, чтобы исключить отложение мочевых солей, являющихся потенциальным источником инфекции и камнеобразования. После удаления мочевого катетера необходимо тщательно наблюдать больного, чтобы убедиться, что не даступил рецидив задержки мочи.

### **Профилактика задержки мочи**

Если исключить проблему осторожного использования седативных и парасимпатолитических препаратов во время операции, то характер анестезии и выбор анестетика мало влияют на вероятность и тяжесть послеоперационной задержки мочи. Вместе с тем осторожная, щадящая операция, избегающая травмы мочеполовых органов, является лучшей формой профилактики.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Karu M.*: Nervous control of micturition. *Physiol. Rev.*, 45 : 425, 1965.
2. *Bomze E.J.*; Bladder dysfunction following gynecological surgery. *West. J. Surg.*, 62 : 325, 1954.
3. *Egbert L. D.*: Spinal anesthesia for anorectal surgery. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1 : 811, 1963.
4. *Weiner N.*: Atropine, scopolamine and related antimuscarinic drugs. In Gilman A. G., Goodman L. S., and Gilman A. (eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 6. pp. 120—137. New York, Macmillan, 1980.
5. *Creevy C. D.*: The care of the urinary bladder after operation. *Surgery*, 7 : 423, 1940.
6. *Scarborough R.A.*: Spinal anesthesia from the surgeon's standpoint. *J.A.M.A.*, 168 : 1324, 1958.
7. *Lund P. C.*: *Principles and Practice of Spinal Anesthesia*, pp. 631—632. Springfield, Charles C. Thomas, 1971.

# КРОВЬ

## ГЛАВА 24

### ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

*Р.Д. Миллер (R. D. Miller)*

При переливании донорской крови, консервированной цитрат-глюкозным (ЦГ), или цитрат-фосфат-глюкозным (ЦФГ), буферами могут развиваться осложнения, например, нарушения системы свертываемости крови, метаболизма или гепатит. В настоящей главе рассмотрены диагностика и лечение этих осложнений.

#### Сравнение свойств крови, консервированной ЦГ- и ЦФГ-буферами

Цельную кровь консервируют как ЦГ-, так и ЦФГ-растворами. Хотя большинство описанных ниже осложнений встречается при гемотрансфузиях независимо от типа консерванта, из этого правила имеются два важных исключения: эритроциты и 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ), органический фосфат, изменяющий сродство гемоглобина к кислороду, лучше сохраняются в ЦФГ-растворе. По существу консервированная кровь становится непригодной для использования, а следовательно, истекает ее срок хранения, когда через 24 ч после ее переливания сохраняет жизнеспособность менее 70% перелитых эритроцитов. Исходя из этого критерия, срок хранения ЦГ-консервированной крови составляет 21 день, а ЦФГ-консервированной крови—28 дней. Впрочем, несмотря на лучшее сохранение эритроцитов в ЦФГ-растворе, по инструкциям максимальный срок хранения крови, независимо от консерванта, составляет 21 день, после него переливать кровь нельзя. В первые 4—5 дней консервации крови в ЦГ-растворе происходит быстрое снижение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах. Аналогичное снижение концентрации 2,3-ДФГ наблюдается в крови, консервированной ЦФГ, не ранее чем через 2 нед хранения (рис. 68). Хотя фосфат, содержащийся в растворах ЦФГ, и способствует поддержанию более высокого уровня АТФ в консервированной крови, но причиной более высокого содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах является чуть более высокое рН ЦФГ-консервированной крови [1]. Кроме перечисленных, между ЦФГ-и ЦГ-консервированной кровью имеются и другие различия: содержание цитрата и калия в ЦФГ-растворе на 20% меньше, чем в ЦГ-буфере; рН ЦФГ-консервированной крови на 0,1—0,3 выше; уровень АТФ в ЦФГ-крови также ближе к норме; объем микроагрегатов в консервированной крови не зависит от консерванта, но величина частиц больше в ЦФГ-консервированной крови.

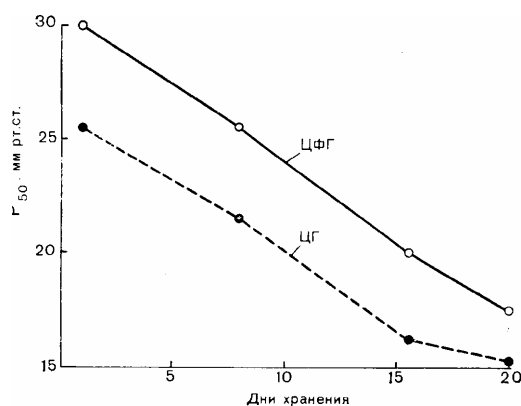


Рис. 68. Зависимость P<sub>50</sub> (P<sub>02</sub>, при котором гемоглобин ни 50% насыщен кислородом) от срока хранения ЦГ- или ЦФГ-консервированной крови. (Dawson, R. B., Ellis, T. J.; Hemoglobin function of blood, stored at 4 °C in ACD and CPD with adenine and inosine. Transfusion, 10 : 113, 1970).

Преимущества, хотя и не очень значительные, ЦФГ-консервированной крови перед ЦГ-консервированной позволяют, по-видимому, рекомендовать именно ЦФГ-консервант для клинического использования. Невзирая на указанные преимущества, нарушения свертываемости крови, легочные, метаболические осложнения и трансфузионные реакции встречаются при введении крови, стабилизированной любым консервантом.

### 2,3-ДФГ и кривая диссоциации оксигемоглобина

В 1954 г. Valtis, Kennedy описали сдвиг влево кривой диссоциации оксигемоглобина *in vitro*. Величина этого сдвига оказалась прямо пропорциональной длительности хранения крови [2]. После переливания ЦФГ- или ЦГ-консервированной крови сроком хранения 7 дней и более в крови у всех больных кривая диссоциации оксигемоглобина также сдвигается влево. Выраженность этого сдвига зависит от количества и сроков хранения перелитой крови. В некоторых случаях сдвиг кривой влево сохраняется до 24 ч с момента трансфузии крови.

До 1965 г. этим фактом обычно пренебрегали. Однако в последние годы исследователи полагают, что при переливании консервированной крови

возможно развитие тканевой гипоксии за счет сдвига влево кривой диссоциации оксигемоглобина.

### Кривая диссоциации оксигемоглобина

Кривая диссоциации оксигемоглобина получается, если отложить на одной из осей парциальное давление кислорода в крови  $P_{Oa}$ , а на другой — процент насыщения гемоглобина кислородом (рис. 69).

Чем выше насыщение гемоглобина кислородом, тем выше и сродство его к кислороду. Эта закономерность отражается S-образной формой кривой диссоциации. Благодаря этой форме при низком  $P_{AO_2}$  в ткани выделяется гораздо больше кислорода, чем в случае линейной зависимости насыщения от  $P_{O_2}$ . За счет данного механизма повышается эффективность кислородотранспортной функции крови.

Для количественной оценки сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина используют понятие  $P_{50}$ , т.е. парциальное давление кислорода, при котором в условиях рН 7,4 и температуры 37 °С гемоглобин на 50% насыщается  $O_2$ . Низкое значение  $P_{50}$  указывает на сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и на повышение сродства гемоглобина к кислороду. В этом состоянии гемоглобин насыщается кислородом в легких при более низком по сравнению с нормой  $P_{O_2}$  и отдача его тканям происходит также при сниженном по сравнению с нормой  $P_{O_2}$  капиллярной крови. Повышение сродства гемоглобина к кислороду может быть настолько значительным, что отдача кислорода тканям становится возможной только при показателях тканевого  $P_{O_2}$ , соответствующих состоянию гипоксии. Теоретические и клинические аргументы в пользу возможности тканевой гипоксии при переливании консервированной крови с низким  $P_{50}$  обсуждаются ниже.

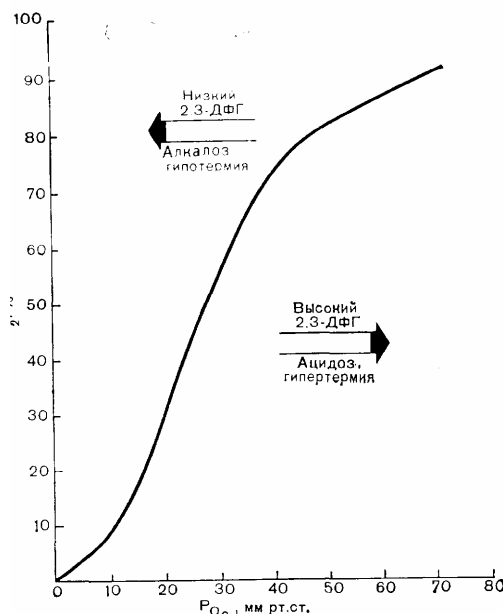
Рис. 69. Факторы, кривой диссоциации

*Теоретические унетающего консервированной отдачи кислорода*

Установлена

способности крови и содержания эритроцитах [3, 4]. снижается как в ЦГ-

и в ЦФГ-консервированной крови, хотя в последнем случае это снижение меньше (см. рис. 68). Например, после 7 дней хранения крови с ЦГ раствором  $P_{50}$  снижается с нормального уровня 26,5 (3,5 кПа) до 18 мм рт. ст. (2,4 кПа),



вызывающие сдвиг оксигемоглобина.

*предпосылки влияния крови на процесс тканям*

прочная связь кислородсвязывающей консервированной 2,3-ДФГ в Уровень 2,3-ДФГ консервированной, так

а концентрация 2,3-ДФГ — с нормального уровня 4,8 мкмоль/мл до 1 мкмоль/мл. Алкалоз и гипотермия усиливают еще более сдвиг кривой влево (см. рис. 68).

Нередко, исследуя оксигенацию тканей, определяют парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови ( $P_{VO_2}$ ), поскольку оно отражает связь между сердечным выбросом и потреблением кислорода тканями. Снижение  $P_{VO_2}$  свидетельствует о том, что сердечный выброс не в состоянии удовлетворить потребность тканей в кислороде. Исследования на крысах обнаружили, что при обменном переливании им ЦГ-консервированной крови с низким содержанием 2,3-ДФГ возможно нарушение оксигенации тканей. После обменного переливания крови у крыс в течение не менее 9 ч отмечались снижение парциального давления кислорода в каждом пузырьке (условный показатель тканевой оксигенации), в смешанной венозной крови, а также снижение  $P_{50}$  [5]. В условиях ацидоза эти показатели уменьшались еще более значительно [6]. Переливание свежей крови вместо ЦГ-консервированной сопровождается минимальным изменением указанных выше показателей. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что массивные трансфузии ЦГ- или ЦФГ-консервированной крови нарушают снабжение тканей кислородом.

### *Клинические данные, свидетельствующие о том, что переливание консервированной крови нарушает оксигенацию тканей*

Трудно выявить однозначно влияние консервации перелитой крови на состояние больных; систематическое и унифицированное обследование больных, находящихся в тяжелом состоянии, в различных клинических учреждениях весьма сложно. Коррива обнаружил, что уровень 2,3-ДФГ повышается у тяжелораненых, получивших 12 и более ампул ЦГ-консервированной донорской крови [7]. По данным других авторов, переливание свежей или консервированной крови не влияет на уровень 2,3-ДФГ. Тем не менее чаще всего обнаруживают, что  $P_{50}$  и концентрация 2,3-ДФГ уменьшаются после переливания консервированной крови [8]. В результате возникает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево и повышается сродство гемоглобина к кислороду, что может вызывать увеличение сердечного выброса и работы миокарда<sup>1</sup>. Если больной со сниженными резервами миокарда в этом состоянии не способен увеличить свой сердечный выброс, наступает тканевая гипоксия.

Хотя предпосылки этой гипотезы достаточно убедительны, до настоящего времени не доказано, что гипоксия какого-либо органа является результатом переливания крови с низким  $P_{50}$  или повышенным сродством к кислороду. Действительно, Bowen, Fleming показали, что, несмотря на повышение сродства оксигемоглобина к кислороду, после переливания консервированной крови артериовенозная экстракция кислорода органами и тканями может не изменяться, в частности, благодаря компенсаторному дополнительному кровотоку на уровне капилляров [9]. За счет этого компенсаторного кровотока



открываются дополнительные капилляры, увеличивается кровоснабжение тканей, возрастает сердечный выброс и снижается капиллярно-тканевой градиент по  $O_2$ , обеспечивая, таким образом, постоянную скорость экстракции кислорода тканями.

### ***Практические меры по профилактике возможных побочных эффектов консервированной крови***

Для оценки возможного патологического действия консервированной крови с низким  $P_{50}$  и повышенным сродством оксигемоглобина к кислороду необходимо изучать функцию каждого органа в отдельности. Поскольку такими данными мы пока не располагаем, выдвигать практические рекомендации весьма трудно. Если считать повышенное сродство оксигемоглобина к кислороду значимым и нежелательным фактором, то его можно уменьшить, принимая следующие меры:

- А. Подогревать всю переливаемую кровь.
- Б. Избегать введения бикарбоната в большом количестве.
- В. Предпочтительнее переливать ЦФГ-консервированную кровь, а не ЦГ-консервированную.
- Г. У больных, у которых сердечный выброс не может быть компенсаторно увеличен, использовать для переливания кровь, хранившуюся менее 5—7 дней. Большинству банков крови выполнить это условие очень трудно.
- Д. По возможности использовать свежезамороженную кровь [10], которая при холодном хранении не подвергается никаким метаболическим изменениям.

### **Нарушения свертываемости крови**

Основные причины посттрансфузионных геморрагических диатезов, которые могут проявляться кровотечениями из мест венепункций, излишней кровоточивостью операционного поля, гематурией, кровоточивостью десен, экхимозами и петехиями, следующие:

- А. Тромбоцитопения разведения.
- Б. Низкая концентрация факторов V и VIII.
- В. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание и фибринолиз.
- Г. Гемолитические трансфузионные реакции.

Коагулопатии, вызванные переливанием крови, часто протекают в виде «порочного круга». Обычно причиной кровоточивости бывает недостаток в крови определенных факторов свертывания. Для возмещения продолжающейся кровопотери приходится переливать дополнительно ЦГ- или ЦФГ-консервированную кровь, т.е. ту же кровь, которая вначале вызвала коагулопатию. В результате кровоточивость усиливается, требуется новое переливание крови, словом, устанавливается «порочный круг», который следует прервать, принимая соответствующие лечебные мероприятия.

## Тромбоцитопения

По нашим данным, тромбоцитопения разведения является наиболее частой причиной посттрансфузионных геморрагических диатезов [11]. В консервированной крови вначале развивается количественный, а затем и качественный дефект тромбоцитов. Основным повреждающим тромбоциты фактором является низкая ( $4^{\circ}\text{C}$ ) температура хранения крови [12]. Если учитывать функциональную полноценность и сроки существования тромбоцитов, то уже после 3-часового хранения в крови сохраняется только 60% гемостатической функции тромбоцитов. Через 24 ч сохраняется только 12% от исходной тромбоцитарной функции. Если больному переливают кровь, хранившуюся более 24 ч, особенно в случае переливания большого количества донорской крови, то имеющийся у него запас собственных тромбоцитов подвергается разведению перелитой кровью (рис. 70). При уменьшении числа тромбоцитов ниже  $65 \times 10^9/\text{л}$  весьма вероятно появление кровоточивости [11, 12].

Количество тромбоцитов в крови не является абсолютным и единственным критерием тромбоцитарной функции. Например, у больных лейкозом число тромбоцитов может быть ниже  $10 \times 10^9$  в  $1 \text{ мм}^3$ , при этом может отсутствовать кровоточивость. Впрочем следует заметить, что у таких больных имеет место хроническая тромбоцитопения и нет больших хирургических повреждений тканей. У больных, не страдающих хронической кровоточивостью, тенденция к спонтанной кровоточивости появляется при снижении числа тромбоцитов менее  $65 \times 10^9/\text{л}$ .

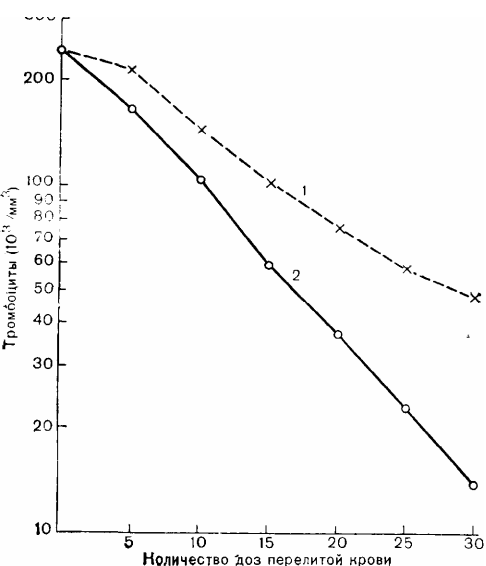


Рис. 70. Сравнение среднего числа тромбоцитов в группе из 21 больного (1), которым переливали более 15 доз ЦГ-кон-сервированной крови, и расчетного числа тромбоцитов у индивида (2), которому переливалась бы кровь, не содержащая тромбоцитов.

Довольно близкое соответствие кривых свидетельствует в пользу механизма разведения как основной причины тромбоцитопении при переливании бестромбоцитарных препаратов (в том числе консервированной крови сроком хранения более 24 ч). (Miller, R. D., Robblns, T. O., Tong, M. J.: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. Ann. Sure., 174: 794, 1971).

### *Факторы V и VIII*

Хотя содержание в консервированной крови факторов свертывания V и VIII постепенно уменьшается, составляя после 21-го дня 20—50% от исходного уровня, тем не менее данное снижение недостаточно, как правило, для того, чтобы быть первичной причиной геморрагической диатеза [11, 13]. Поэтому распространенная практика переливания свежезамороженной плазмы, содержащей все факторы свертывания, кроме тромбоцитов, с целью профилактики или лечения посттрансфузионного геморрагического синдрома не совсем оправдана, исключая, возможно, случаи сопутствующей печеночной патологии, при которой нарушен синтез этих факторов.

### *Диссеминированное внутрисосудистое свертывание и фибринолиз*

Описано развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и фибринолиза после переливания консервированной крови [14], а также при некоторых оперативных вмешательствах, например при удалении отслоившейся плаценты [15], операциях на предстательной железе [16], портокавальном шунтировании, нейрохирургических вмешательствах, сопровождающихся травмой мозга [17]. Хотя точные этиологические причины этого синдрома неизвестны, считается, что некоторые вещества гормонального или токсического происхождения вызывают освобождение тканевого тромбопластина. Тромбопластин в свою очередь активирует систему свертывания крови, что вызывает потребление, а следовательно, и снижение концентрации в крови факторов I, II, V, VIII и тромбоцитов. Тромбы и фибрин, откладываясь в системе микроциркуляции, вероятно, нарушают кровоснабжение тканей. В ответ на состояние гиперкоагуляции активируется система фибринолиза с лизисом части избыточного фибрина. Этот процесс называется вторичным фибринолизом (рис. 71) в отличие от первичного фибринолиза, когда активация фибринолитических механизмов происходит без сопутствующего синдрома ДВС. Для лечения синдрома ДВС с вторичным фибринолизом используют гепарин, а при первичном фибринолизе применяют эpsilon-аминокапроновую кислоту (ЭАК).

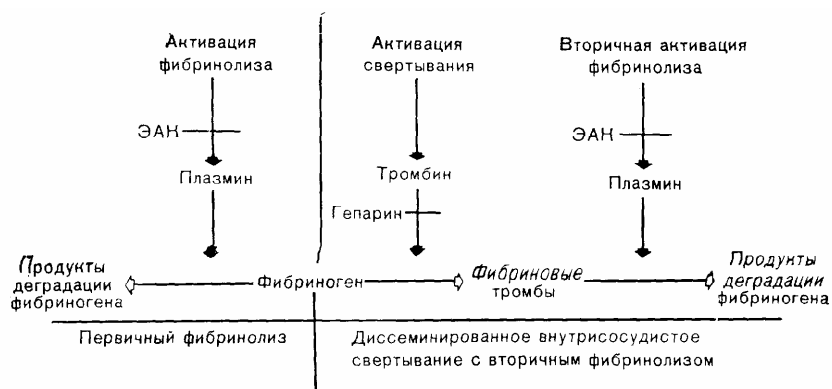
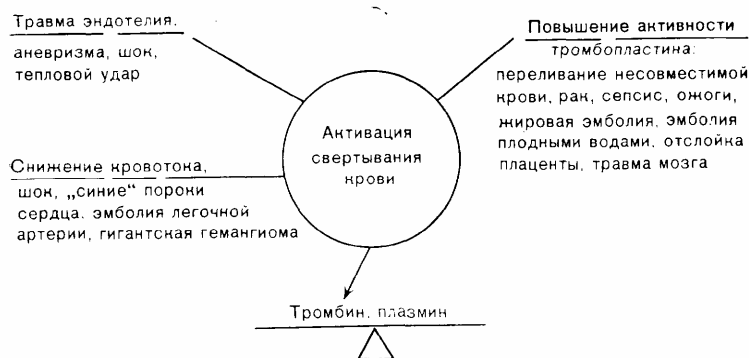


Рис. 71. Схема механизмов первичного и вторичного фибринолиза, вызванных диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

ЭАК ингибирует первичный фибринолиз, но она также ингибирует и вторичный фибринолиз — один из основных защитных механизмов при ДВС-синдроме. (Miller, R. D.: Complications of massive blood transfusion. Anesthesiology, 39:82, 1973).

Точно установить причину кровоточивости нелегко, особенно в условиях операционной или в случаях, когда острое нарушение свертываемости происходит в то время, когда не работает лаборатория. Могут оказаться полезными следующие диагностические меры: определение числа тромбоцитов, частичного тромбопластинового времени, концентрации фибриногена в плазме, исследование лизиса сгустка и наличия свободного гемоглобина в плазме [18, 19].

Если в крови менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  тромбоцитов, причиной кровоточивости может оказаться тромбоцитопения, если число тромбоцитов меньше  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ , то диагноз тромбоцитопенического кровотечения не вызывает сомнений. В этом случае лечение заключается в переливании свежей донорской крови, хранившейся менее 6 ч, или концентрированной тромбоцитарной массы. Одна доза тромбоцитарной массы увеличивает число тромбоцитов в крови приблизительно на  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ . Если у больного удлинено частичное тромбопластиновое время, а остальные тесты свертывания в пределах нормы, то кровотечение, вероятно, вызвано низким содержанием факторов V и VIII [11]. Хотя такие случаи бывают редко, лечат это нарушение свертываемости переливанием свежесзамороженной плазмы, содержащей все факторы свертывания, кроме тромбоцитов.



*Рис. 72.* Схема некоторых из многих причин, активирующих механизмы свертывания с последующим отложением тромбина и развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В консервированной крови уровень фибриногена в плазме почти нормальный. Поэтому, если у больного обнаруживается гипо-фибриногенемия (<1150 мг%), то причиной ее вряд ли является разведение имевшегося фибриногена, а скорее фибринолиз и/или синдром ДВС. Хотя первичный фибринолиз можно устранить путем ингибирования плазмина введением ЭАК, та же ЭАК может усугублять тяжесть синдрома ДВС в результате подавления вторичного фибринолиза [20], который в данном случае является одним из механизмов, компенсирующих патологическое тромбообразование. Простых исследований, помогающих быстро отличить первичный фибринолиз от вторичного, не существует, поэтому вводить ЭАК больным следует только после гепаринизации [21] и по рекомендации специалиста-гематолога. Существуют сомнения в самом существовании «чистого» первичного фибринолиза, почти всегда он бывает следствием синдрома ДВС [22], так что целесообразность клинического применения ЭАК при кровоточивости остается весьма дискуссионной.

Хотя применение гепарина при синдроме ДВС теоретически оправдано, его практическая эффективность сомнительна, так как синдром ДВС представляет собой не отдельное нозологическое заболевание, а проявление ряда заболеваний (рис. 72). Если причина, вызвавшая ДВС (например, гиповолемический шок, или сепсис) устраняется, то синдром ДВС исчезает даже без применения гепарина. Если же, наоборот, причина развития ДВС сохраняется, то введение гепарина не увеличивает шансы выживания больного [23]. Таким образом, роль гепаринотерапии при синдроме ДВС, вероятно, ограничивается восстановлением числа тромбоцитов, уровня фибриногена и уменьшением кровоточивости на период лечения основной этиологической причины синдрома ДВС. (Мы обычно начинаем гепаринотерапию с 50 ЕД/кг внутривенно.) Определив число тромбоцитов и уровень фибриногена, через 2—4 ч можно при необходимости ввести дополнительную дозу гепарина. Если, по данным лабораторных исследований, число тромбоцитов начинает возвращаться к норме и интенсивность кровотечения уменьшается, введение гепарина можно прекратить. После введения гепарина «потребленные» факторы свертывания, например фибриноген и тромбоциты, можно возместить переливанием свежей крови, тромбоцитарной массы или замороженной плазмы. Переливание этих факторов до введения гепарина лишь усиливает их потребление.

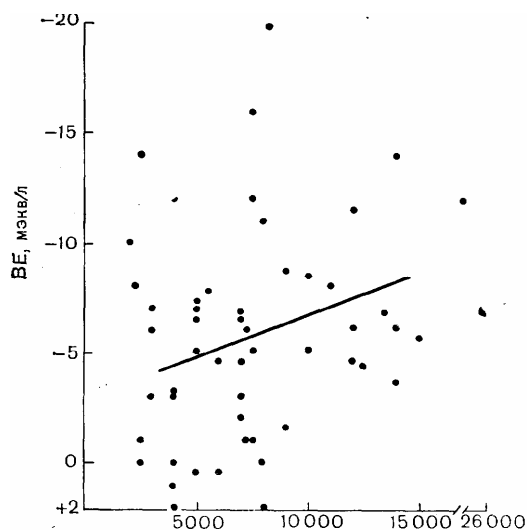
## **Метаболические изменения, вызванные переливанием крови**

### *Кислотно-щелочной баланс*

pH ЦГ-раствора и ЦФГ-раствора составляет соответственно приблизительно 5,0 и 5,5. При добавлении консерванта к ампуле забранной у донора крови pH ее немедленно падает до 7,0—7,1. За счет накопления молочной и пировиноградной кислот в результате метаболизма эритроцитов и гликолиза pH консервированной крови продолжает снижаться по мере хранения, достигая через 21 день приблизительно 6,6. Ацидоз консервированной крови в значительной степени можно объяснить ее высоким  $P_{CO_2}$ , достигающим 150—220 мм рт. ст. (20,0—29,3 кПа; табл. 26). Высокое  $P_{CO_2}$  консервированной крови объясняется непроницаемостью-пластиковых пакетов для двуокиси углерода; впрочем при адекватном дыхании реципиента высокое  $P_{CO_2}$  переливаемой крови не имеет существенного значения.

**Таблица 26 Состав цельной крови в норме и при консервации ее цитратом**

	Норма	После 14 дней хранения
pH	7,40	6,6—6,9
$P_{aCO_2}$	40 мм рт. ст. (5,3 кПа)	150—210 мм рт. ст. (20,0—27,9 кПа)
Дефицит оснований	0	9—15 мэкв/л
Факторы V и VIII	100% от нормы	20—50% от нормы
Калий	3,5—5,0 мэкв/л (3,5—5,0 ммоль/л)	18—26 мэкв/л (18—26 ммоль/л)
Температура	37°C	4—6°C



*Рис. 73. Корреляция количества перелитой ЦГ-консервированной крови с скорректированным во время операции избытком оснований.*  
(Miller R. D., Tong, M. J., Robbins, T. O.: Effects of massive blood transfusions on acid-base balance. J. A. M. A., 216 : 1762, 1971).

Даже если  $P_{\text{CO}_2}$  консервированной крови уменьшается до 40 мм рт. ст. (5,3 кПа), ацидоз в ней все равно сохраняется (см. та,бл. 26), поэтому некоторые врачи советуют эмпирически вводить ощелачивающие агенты. Например, Howland, Schweizer рекомендуют вводить внутривенно по 44,6 мэкв бикарбоната натрия на каждые 5 ампул перелитой крови, особенно у больных с патологией легочных или почечных механизмов компенсации кислотно-щелочного баланса (КЩБ) [24]. Современные исследования, более строго контролируемые, обнаружили, что эмпирическое введение бикарбоната натрия при переливании консервированной крови не показано. Более того, при невозможности контролировать pH и  $P_{\text{CO}_2}$  артериальной крови такое введение может быть нежелательным [25, 26]. Мы обнаружили, что реакция КЩБ больного на переливание крови может быть весьма различной (рис. 73) [26]. Поэтому нелогично эмпирически вводить бикарбонат натрия для профилактики трудно предсказуемых нарушений кислотно-основного баланса.

Лечение бикарбонатом следует начинать не ранее чем на основании определения pH и  $P_{\text{CO}_2}$  артериальной крови будет поставлен диагноз метаболического ацидоза. Мы проводим исследование КЩБ после переливания каждые 5 ампул крови [18, 26]. В случаях, когда во время некоторых оперативных вмешательств артерии бывают трудно доступны для пункции, можно пользоваться для анализа периферической венозной кровью. Обычно во время наркоза  $P_{\text{VO}_2}$  периферической венозной крови составляет более 60 мм рт. ст. (8,6 кПа), т.е. ее можно считать артериализованной и определять ее pH и  $P_{\text{aCO}_2}$ , рассчитывая на основании полученных данных необходимое для введения количество бикарбоната [27]. Общий дефицит бикарбоната рассчитывают приближенно по формуле:

$$(\text{Масса тела, кг}) \times 0,4 \times ([\text{HCO}_3^-] \text{ желаемый} - [\text{HCO}_3^-] \text{ фактический})$$

Обычно приблизительно половину расчетного дефицита бикарбоната вводят сразу, а затем вновь контролируют КЩБ больного. Если у него корригируют большой дефицит бикарбоната или если имеется исходный дефицит концентрации калия в плазме, то в процессе коррекции необходимо контролировать уровень калия в плазме, так как при коррекции ацидоза калий перемещается в клетки, что может вызывать появление или прогрессирование гипокалиемии.

Поскольку важно вовремя корригировать метаболический ацидоз бикарбонатом, заслуживает внимания вопрос, опасно ли введение излишка бикарбоната, т.е. состояние метаболического алкалоза? Алкалоз усиливает сдвиг влево кривой диссоциации оксигемоглобина. Благодаря метаболизму цитрата, введению экзогенного бикарбоната или лактата Рингера после переливания нескольких ампул консервированной крови нередко наблюдается метаболический алкалоз. Кроме того, избыточное введение бикарбоната может быть причиной развития гиперосмоляльного состояния и сопутствующей ему клеточной дегидратации. Внутривенное введение 0,5—1,0 ммоль/л бикарбоната натрия повышает осмоляльность плазмы до 349 мосм/кг в экспе-

рименте на собаках и у человека при лечении остановок сердца [28, 29]. Хотя в период широкого эмпирического применения бикарбоната натрия осмоляльность плазмы обычно не исследовали, но рекомендованные дозы достигали указанного выше количества бикарбоната, поэтому весьма вероятным было развитие гиперосмоляльных состояний. Бикарбонат после переливания крови следует вводить только больным, у которых установлен выраженный метаболический ацидоз (избыток оснований превышает 7 ммоль/л).

### Интоксикация цитратом и гиперкалиемия

Цитратная интоксикация вызывается не самим ионом цитрата, а связыванием его с ионом кальция. Поэтому цитратная интоксикация проявляется признаками гипокальциемии: артериальной гипотензией, уменьшением пульсового давления, повышением конечного диастолического давления в желудочках сердца и центрального венозного давления, удлинением интервала  $Q-T$  на электрокардиограмме [30]. До недавнего времени большинство исследователей полагали, что цитратная интоксикация встречается только в тех случаях, когда по крайней мере одна ампула крови у больного с массой тела 70 кг переливается за 3—4 мин. В настоящее время благодаря внедрению электрода для измерения уровня ионизированного кальция получена более точная информация по этому вопросу. Исследования в этой области еще не завершены, но установлено, что снижение уровня ионизированного кальция плазмы меньше 0,6 ммоль/л может вызывать нарушения свертываемости крови. Следовательно, при прогрессировании гипокальциемии остановка сердца должна происходить раньше, чем коагулопатия [31]. Поэтому маловероятно существование гипокальциемической коагулопатии без выраженной артериальной гипотензии.

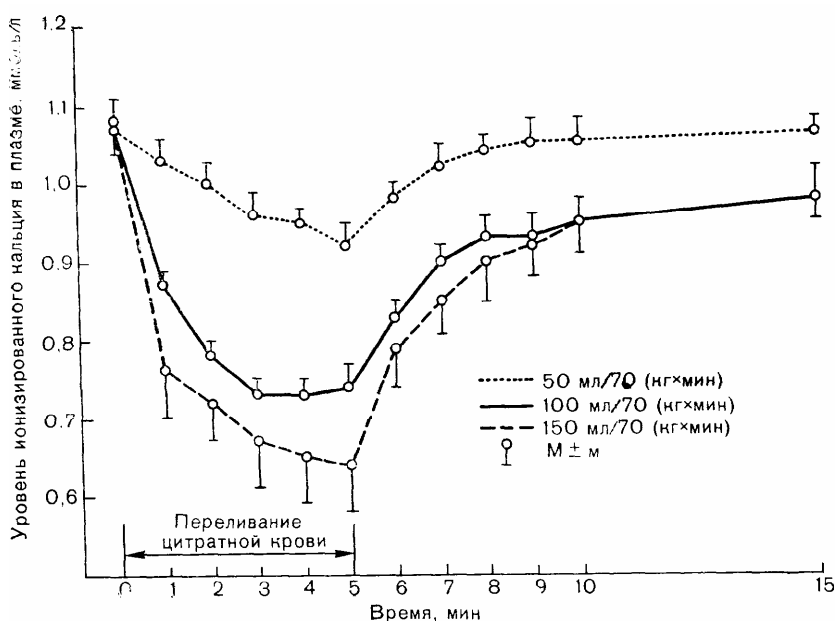




Рис. 74. Динамика уровня ионизированного кальция в плазме крови в зависимости от скорости переливания крови и времени с момента завершения переливания.

(Denlinger, J. K., Nahrwold, M. L., Lecky, J. H. et al.: Hypocalcemia during rapid blood transfusion in anaesthetized man. Br. J. Anaesth., 48 : 995, 1976).

Снижается ли при переливании консервированной крови уровень ионизированного кальция в плазме настолько, чтобы вызвать угнетение сердечной функции? Hinkle, Cooperman обнаружили уменьшение концентрации ионизированного кальция в плазме во время переливания 500 мл ЦГ-консервированной крови [32]. Однако уже через несколько минут после прекращения переливания крови уровень ионизированного кальция быстро повышался, возвращаясь к норме. Более того уровень ионизированного кальция в плазме оказался прямо связанным с  $P_{aCO_2}$ . Исследования, проведенные Denlinger в последние годы, показали, что переливание больному с массой тела 70 кг цитратной крови со скоростью 150 мл/мин снижает уровень кальция максимально до 0,6 ммоль/л (рис. 74) [33], а при скорости 50 мл/мин содержание кальция меняется незначительно. Тем не менее уровень ионизированного кальция в плазме возвращается к норме немедленно после прекращения переливания крови. Столь быстрое восстановление содержания кальция можно объяснить метаболизмом цитрата в печени и мобилизацией кальция из эндогенных депо. Гипотермия, заболевания печени и гипервентиляция могут увеличивать вероятность возникновения цитратной интоксикации. За исключением перечисленных выше состояний, уровень ионизированного кальция в плазме начинает снижаться только при скорости переливания не менее одной ампулы за 10 мин. Поэтому случаи цитратного отравления редки. В консервированной крови, хранившейся 21 день, уровень калия плазмы может достигать 32 мэкв/л (32 ммоль/л). Для создания постоянного повышенного содержания калия в плазме реципиента консервированную кровь необходимо переливать со скоростью 120 мл/мин [34]. Это свидетельствует о том, что введенные с кровью ионы калия быстро покидают сосудистое русло в результате диффузии во внесосудистое пространство или выделяясь через почки.

Поскольку гиперкалиемия и цитратная интоксикация встречаются при переливании крови редко, стандартное введение кальция после крови неоправдано, тем более что препараты кальция небезопасны и могут вызывать аритмии, особенно в состоянии наркоза пиклопропаном или галотаном. Кальций следует применять по строгим показаниям, проявляющимся признаками гипокальциемии (удлинение интервала  $Q - T$ ) или гиперкалиемии (острый зубец T) [18, 19]. Раствор хлорида кальция (10%) хотя и раздражает, по данным литературы, венозную стенку, но содержит в 3 раза больше кальция, чем равный объем глюконата кальция в 10% растворе, поскольку молекулярная масса хлорида кальция составляет 147, а глюконата — 448.

*Гипотермия*

Переливание консервированной крови, хранившейся при температуре 4 °С, может вызывать падение температуры тела реципиента. В случаях, когда температура тела снижается менее 30 °С, резко увеличивается электрическая возбудимость желудочков и даже может наступить остановка сердца. Эти осложнения предотвращаются подогреванием крови перед переливанием (см. гл. 12) [35]. Авторы считают, что существуют еще и другие, менее очевидные, причины для того, чтобы всегда подогревать переливаемую кровь, даже если больному во время операции вводят всего 1—2 ампулы. Во время хирургического вмешательства под влиянием прохладного воздуха операционной организм больного часто охлаждается, особенно при обширных брюшно-полостных вмешательствах, а переливание холодной крови это охлаждение усугубляет (см. гл. 12) [36]. Снижение температуры тела во время операции даже на 0,5—1 °С может быть причиной появления послеоперационной дрожи, которая в свою очередь может повысить потребление кислорода организмом больного до 400% по сравнению с исходным. Для удовлетворения такой потребности необходимо соответствующее повышение сердечного выброса. Не превышает ли это возможности больных с ограниченными резервами сократимости миокарда? [37]. Для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Вероятно, наиболее распространенным и безопасным методом согревания крови является пропускание ее через пластиковую спиральную трубку, погруженную в водяную баню при температуре 37—38 °С. Микроволновые подогреватели крови также довольно удобны [18], однако в них кровь может перегреваться и в результате этого гемолизироваться [38, 39]. Поэтому при пользовании микроволновыми подогревателями для крови рекомендуется соблюдать ряд предосторожностей: раз или два в день ежедневно подогревать вместе с кровью пластиковые пакеты с изотоническим раствором, чтобы убедиться в правильности температурного режима; контролировать температуру крови во время подогревания с помощью термодатчика, помещенного снаружи в складках пакета; разрешать пользоваться прибором только специально обученному персоналу [39].

## **Влияние переливания крови на функцию легких**

### *Аллергическая реакция*

Иногда после переливания только лишь 2—3 доз крови развивается отек легких, не обусловленный перегрузкой малого круга кровообращения [40]. Предположительной причиной отека легких в таких случаях считают сенсibilизацию реципиента к тромбоцитам или лейкоцитам донора. Подтверждением этого диагноза могут быть эозинофилия или уртикарная сыпь. Поскольку данное осложнение встречается очень редко, опыта его лечения и разработанной для него лечебной тактики нет. Некоторые исследователи по-

лагают, что добавление к обычной терапии отека легких стероидных, антигистаминных препаратов и декстранов может оказать эффект [41].

### *Введение неотфильтрованных взвесей («шоковое легкое»)*

В 1970 г. Moseley, Doty показали, что количество тромбов и взвешенных частиц (состоящих из обрывков разрушенных клеток, сгустков фибрина и т. д.) в консервированной крови увеличивается параллельно сроку хранения [42]. Часть этих взвешенных частиц не задерживается стандартным 170 мкм фильтром системы для переливания крови и попадает в сосудистое русло реципиента. На этом основании Moseley, Doty считают, что накопление микроагрегатов в сосудах легких приводит к их закупорке, что у больных с массивными травмами или кровотечениями может быть причиной дыхательной недостаточности («шоковое легкое»). В настоящее время разработано несколько типов дополнительных фильтров для переливания крови с размером отверстий менее 40 мкм (так называемые микропористые фильтры), которые способны задерживать микроагрегаты. При массивных переливаниях консервированной крови они помогают исключить потенциальные причины развития «шокового легкого» [43].

Какими фактами подтверждается приведенная выше гипотеза и необходимость использования микрофильтров при переливании консервированной крови в больших количествах? Прежде всего, что представляют собой микроагрегаты и когда они появляются в консервированной крови? Общий объем микроагрегатов в ЦГ-консервированной и в ЦФГ-консервированной крови примерно одинаков, но сами микроагрегаты в ЦФГ-консервированной крови крупнее [44]. Агрегаты тромбоцитов образуются на 2—5-й день хранения, зато более крупные фибрин-лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты начинают накапливаться в крови только после 10 дней хранения [45]. Если повреждение легких обусловлено прежде всего крупными фибрин-лейкоцитарно-тромбоцитарными микроагрегатами, то при переливании крови, хранившейся менее 10 дней, микрофильтры, оказывается, не нужны. Более того обнаружено, что фильтрационное давление (давление, необходимое для перемещения крови с определенной объемной скоростью через однослойный плоский фильтр с размером отверстий 20—40 мкм) не повышается до тех пор, пока срок хранения крови не превышает 5—9 сут (рис. 75) [46]. Эти данные свидетельствуют, что нет необходимости использовать микропористые фильтры при переливании крови, хранившейся менее 5—10 дней.

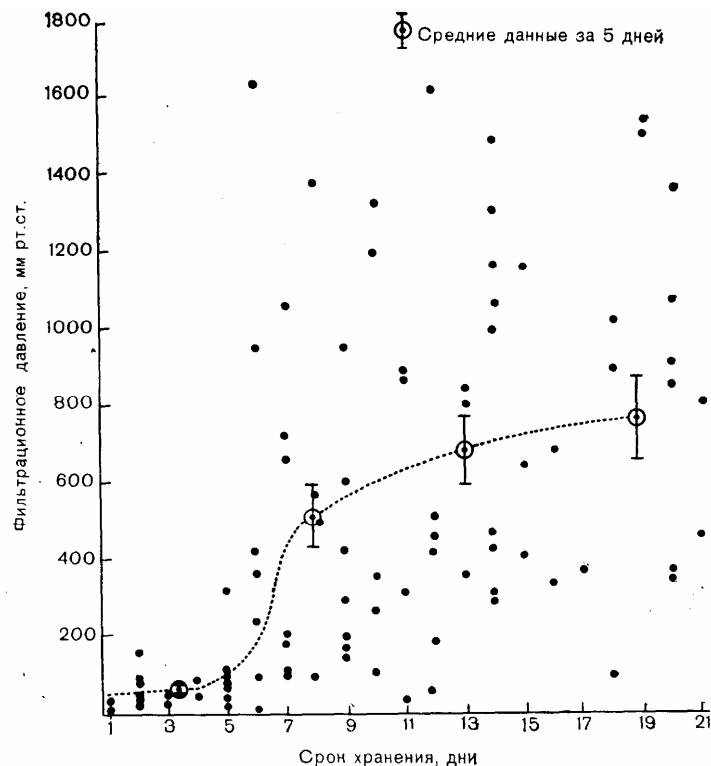


Рис. 75. Фильтрационное давление в стандартных условиях для ЦГ-консервированной крови разных сроков хранения. Фильтрационное давление — показатель количества взвесей в крови.

(Harp J. R., Wyche, M. Q., Marshall, B. E., et al.: Some factors determining rate of microaggregate formation in stored blood. *Anesthesiology*, 40 : 398, 1974<sup>^</sup>).

Необходимы ли вообще микрофильтры? Большинство аргументов в пользу их применения основано на данных электронно-микроскопических исследований осадка на фильтрах систем для переливания крови и биопсийных проб легочной ткани [47, 48]. При использовании микрофильтров в условиях артериальной гипотензии в легочной ткани патологические изменения менее выражены [48]. К сожалению, большая часть этих исследований проведена только на животных. В результате других экспериментальных исследований обнаружено повышение легочного сосудистого сопротивления после переливания ЦГ-консервированной крови [49]. Причиной этого, по предположению авторов, является механическая закупорка сосудов легких микроагрегатами. Впрочем не исключено, что последние вызывают выделение вазоактивных веществ, повышающих сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения. В экспериментальных исследованиях обычно бывает трудно выявить в «чистом» виде роль переливания нитратной крови в патогенезе обнаруженной легочной патологии, поскольку животные находятся под наркозом, им выполняются торакотомия, искусственная вентиляция легких и гепаринизация. Для того чтобы исключить упомянутые выше факторы, Tobeu исследовал воздействие геморрагического шока и массивной гемотрансфузии на обезьян, находящихся на спонтанном дыхании без наркоза. Он не обнаружил изменений газообмена в легких, включая и давление в легочной артерии [50]. При электронной микроскопии, кроме того, не выявилась

микроэмболия легочных сосудов частицами переливаемой крови. Экспериментальные исследования, проведенные в последние годы, также свидетельствуют о том, что микроагрегаты не играют существенной роли в патогенезе синдрома острой дыхательной недостаточности [51].

Поскольку экспериментальные исследования не разрешают сомнений, может быть клинические наблюдения подтверждают необходимость применения микрофильтров? При правильном проведении дыхательной терапии частота развития дыхательной недостаточности (синдром «шокового легкого») у больных, которым перелили консервированную кровь в большом количестве через стандартные 170 мкм фильтры и у которых не было непосредственных повреждений легочной ткани, очень низка [52, 53]. Аналогичные результаты, полученные в экспериментах на собаках, заставляют усомниться в роли микроагрегатов консервированной крови в развитии синдрома «шокового легкого» [54]. Вполне возможно, что микропористые фильтры не нужны при массивных переливаниях консервированной крови и даже могут усугублять травму клеточных элементов переливаемой крови.

По нашему мнению, еще предстоит ответить на основной вопрос: хуже ли функция легких у больных, получивших гемотрансфузию через 170 мкм фильтр, по сравнению с больными, у которых применялись микрофильтры? Reul попытался ответить на этот вопрос, но методика его исследования позволяет усомниться в сделанных выводах [55, 56]. Для окончательного решения проблемы необходимо широкое, хорошо контролируемое исследование, проведенное желательнее в крупном травматологическом центре или в учреждении, где производят обширные хирургические вмешательства. Фильтры в исследовании следует применять методом случайной выборки, необходим инструментальный контроль функции легких после операции или травмы; не следует полагаться на субъективную оценку легочной функции анестезиологом. Наиболее распространенной клинической практикой является применение микрофильтров у больных, которым переливают более 20—35 мл/кг консервированной крови, несмотря на отсутствие пока окончательных доказательств опасности микроагрегатов.

## **Трансфузионные реакции**

### *«Малые» реакции на переливание крови*

«Малыми» обычно считают трансфузионные реакции нетяжелого течения с клиникой лихорадки или аллергии. Лихорадочная реакция характеризуется дрожью, повышением температуры тела, уртикарной сыпью и вызывается, вероятно, антигеном, к которому у реципиента имеются лейкоцитарные антитела. Аллергические трансфузионные реакции очень напоминают лихорадочные реакции и проявляются уртикарной сыпью или, в более тяжелых случаях, сыпью, дрожью и лихорадкой. Хотя установить причину этих реакций удается редко, они чаще встречаются у больных, переносивших раньше трансфузионные реакции или аллергические заболевания. При таких

состояниях может понадобиться симптоматическая поддерживающая терапия: назначение антигистаминных средств или ацетилсалициловой кислоты. Если реакция начинается с дрожи и лихорадки, но без сыпи, необходимо исследовать плазму и мочу на наличие свободного гемоглобина, чтобы исключить гемолитическую трансфузионную реакцию. Дрожь и лихорадка могут быть признаками бактериального загрязнения переливаемой крови, но такие случаи стали редкими с применением пластиковых пакетов для крови.

### *Гемолитические реакции на переливание крови*

Гемолитические трансфузионные реакции представляют собой одно из наиболее печальных осложнений в медицине. Обычно они бывают результатом лабораторной ошибки, неправильной маркировки или неправильного прочтения этикетки крови. Летальность при тяжелых гемолитических реакциях составляет 40—60%. В условиях общей анестезии гемолиз может проявляться гипотензией, кровоточивостью или, чаще всего, гемоглобинурией.

Внутрисосудистый гемолиз вызывает прежде всего почечную недостаточность и ДВС-синдром. Причиной почечной недостаточности, вероятно, является осаждение гемоглобина в виде кислого гематина в дистальных канальцах. Количество осажженного гематина обратно пропорционально объему и скорости диуреза и рН. Причиной частого развития синдрома ДВС является разрушение стромы эритроцитов с выделением эритроцитина, активирующего систему свертывания крови. Поскольку синдром ДВС развивается лишь спустя некоторое время после переливания несовместимой крови, то желательно как можно раньше взять у больного пробу крови для определения параметров свертывания и сравнения в последующем.

### *Лечение гемолитической трансфузионной реакции*

1. Прекратить переливание крови!
2. Поддерживать диурез не менее 75—100 мл/ч с помощью следующих методов:
  - а) осторожного внутривенного переливания жидкостей;
  - б) введения 12,5—50 г маннитола внутривенно медленно;
  - в) в случае недостаточного эффекта от переливания жидкости и введения маннитола, внутривенного введения 40 мг фуросемида.
3. Ощелачивание мочи. Поскольку бикарбонат избирательно выводится почками, обычно для повышения рН мочи до 8,0 требуется введение не более 40—70 ммоль бикарбоната на 70 кг массы тела, в последующем в дополнительных дозах бикарбонат вводят по показаниям рН мочи.
4. Определить содержание гемоглобина в плазме и моче.
5. Определить число тромбоцитов, активированное тромбопластиновое время, концентрацию фибриногена в плазме.
6. Вернуть неиспользованную кровь в центр переливания крови для повторного определения ее совместимости.

7. Предотвратить артериальную гипотензию для поддержания адекватного почечного кровотока.

Учитывая высокую вероятность смертельного исхода, Seager у больного, которому перелили 3000 мл несовместимой крови, применил необычный терапевтический подход [57]. Он предположил, что почки больного еще можно спасти от воздействия значительного количества гемолизированных эритроцитов, полностью заменив всю кровь больного совместимой донорской кровью. Это было выполнено с помощью аппарата искусственного кровообращения. У больного отмечено быстрое восстановление нормальной функции почек, как видно, этот метод заслуживает определенного внимания.

### *Гепатит*

В последнем проспективном исследовании, охватывающем 14 медицинских центров, обследовано почти 5000 больных, каждому из которых перелито в среднем 7,7 доз крови. Симптомы гепатита обнаружены в 2,8% случаев с летальностью 0,1%, причем отмечены значительные различия данных при сравнении их по отдельным лечебным учреждениям [58]. Инкубационный период гепатита колебался в пределах 16—180 дней после операции, чаще всего он составлял 30—60 дней. Хотя в этом исследовании не обнаружено уменьшения вероятности заболевания гепатитом при внутримышечном введении иммуноглобулина плазмы, содержащего небольшое количество антител гепатита-В, [58], Katz выявил частичный защитный эффект добавления иммуноглобулина к крови – перед ее переливанием [59]. Впрочем, анализируя результаты клинических исследований эффективности плазменных иммуноглобулинов, следует принимать во внимание различный титр в них антител гепатита-В [60]. Оценку этих данных еще более затрудняет возможность того, что патология печени после переливания крови может быть вызвана не только гепатитом-В, но и гепатитом-А или гепатитом не-А, не-В [61] (см. гл. 39). И наконец, вероятность заболевания гепатитом у больных, которым была перелита плазма, собранная от нескольких доноров, составляет около 9%, а у больных, которым переливали фибриноген,—10—50%. Так как гипофибриногемия встречается редко и к тому же почти всегда сопровождается синдромом ДВС, то переливание фибриногена требуется редко, если вообще оно показано.

### **Клинические рекомендации по переливанию крови**

При переливании цельной донорской крови рекомендуется соблюдать следующие правила:

**Предупреждать нарушения свертываемости**, т.е. для больных, которым уже перелита кровь в 10 дозах и требуется дальнейшее переливание, заказывать только свежую кровь или иметь наготове тромбоцитарную массу. Это позволит начать немедленно лечение геморрагического диатеза, вызванного тромбоцитопенией разведения. Следует контролировать число тромбо-

цитов и лизис сгустка по крайней мере после каждых 5—10 доз перелитой ЦФГ-консервированной крови. Кроме того, после каждых 10 доз перелитой ЦФГ-консервированной крови желательнее контролировать активированное тромбопластиновое время и концентрацию фибриногена.

**Для того чтобы избежать введения нефилтруемых взвесей и снижения уровня 2,3-ДФГ, следует пользоваться возможно более свежей кровью и предусмотреть применение микрофильтров.**

**Всегда подогревать кровь** перед переливанием.

Периодически (т.е. после каждых 5 ампул перелитой крови) **контролировать**  $PaO_2$  и  $Paco_2$ , **pH артериальной или артериализованной венозной крови** для точного дозирования бикарбоната и контроля оксигенации.

**Постоянно в мониторном режиме наблюдать ЭКГ** для своевременной диагностики нарушений концентрации калия и кальция в циркулирующей крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dawson R. B., Jr., Liken M. F., and Crater D. H.*: Hemoglobin function in stored blood. *Transfusion*, 12 : 46, 1972.
2. *Valtis D.J., and Kennedy A. C.*: Defective gas-transport function of stored red blood cells. *Lancet*, 1 : 119, 1954.
3. *Bunn H. F., May M. H., Kocholaty W. F., et al.*: Hemoglobin function in stored blood. *J. Clin. Invest.*, 48 : 311, 1969.
4. *Benesch R. E., and Benesch R.*: The reaction between diphosphoglycerate and hemoglobin. *Fed. Proc.*, 29 : 1101, 1970.
5. *Guy J. T., Bromberg P. A., Meta E. N; et al.*: Oxygen delivery following transfusion of stored blood. I. Normal rats. *J. Appl. Physiol.*, 37 : 60, 1974.
6. *Mondzelewski J. P., Guy J. T., Bromberg P. A., et al.*: Oxygen delivery following transfusion of stored blood. II. Acidotic rats. *J. Appl. Physiol.*, 37 : <64, 1974.
7. *Kopriua C. L., Ratliff J. L., Fletcher J. R., et al.*: Biochemical and hematological changes associated with massive transfusion of ACD-stored blood in severely injured combat casualties. *Ann. Surg.*, 176 : 585, 1972.
8. *McConn R., and Derrick J. B.*: The respiratory function of blood: transfusion and blood storage. *Anesthesiology*, 36 : 119, 1972.
9. *Bow en J. C., and Fleming W. H.*: Increased oxyhemoglobin affinity after transfusion of stored blood: evidence for circulatory compensation. *Ann. Surg.*, 180 : 760, im.
10. *Valeri C. R.*: Blood components in the treatment of acute blood loss: use of freeze—preserved red cells, platelets, and plasma proteins. *Anesth. Analg.*, 54 : 1, 1975.
11. *Miller R. D., Robbin T. O., and Tong M. 7.*: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann. Surg.*, 174 : 794, 1971.
12. *Lim R. C., Jr., Olcott C., IV, Robinson A. J., et al.*: Platelet response and coagulation changes following massive blood replacement. *J. Trauma*, 13 :



577, 1973.

13. *Simmons R. L., Collins J. A., and Heisterkamp C. A.*: Coagulation disorders in combat casualties. *Ann. Surg.*, 169 : 455, 1969.

14. *Attar S.*: Alteration in coagulation and fibrinolytic mechanisms in acute trauma. *J. Trauma*, 9 : 939, 1969.

15. *Himansu K. B.*: Fibrinolytic and abruptio placenta. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 76 : 481, 1969.

16. *Friedman N. J., Hoag M. S., and Robinson A. J.*: Hemorrhagic syndrome following transurethral prostatic resection for benign adenoma. *Arch. Intern. Med.*, 124 : 341, 1969.

17. *Goodnight S. H., Kenoyer G., Rapaport S. I., et al.*: Defibrination after brain-tissue destruction. *N. Engl. J. Med.*, 290 : 1043, 1974.

18. *Miller R. D.*: Complications of massive blood transfusion. *Anesthesiology*, 39 : 82, 1973.

19. *Miller R. D.*: Transfusion therapy and associated problems. *Refresher Courses in Anesthesiology*, 1 : 101, 1973.

20. *Ratnoff O. D.*: Epsilon aminocaproic acid-dangerous weapon. *N. Engl. J. Med.*, 280 : 1124, 1969. ^

21. *Robboy S., Colman R., and Minna J.*: Fibrinolysis vs. disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.*, 281 : 222, 1969.

22. *Cans H.*: Is primary fibrinolysis a real entity? *Surg. Gynecol. Obstet.*, 136 : 975, 1973.

23. *Priano L. L., Wilson R. D., and Traber D. L.*: Lack of significant protection afforded by heparin during endotoxic shock. *Am. J. Physiol.*, 220 : 901, 1971.

24. *Howland W. S., and Schweizer O.*: Physiologic compensation for storage lesion of bank blood. *Anesth. Analg.*, 44 : 8, 1965.

25. *Collins J. A., Simmons R. L., James P. M., et al.*: The acid-base status of seriously wounded combat casualties: I. Resuscitation with stored blood. *Ann. Surg.*, 173 : 6, 1971.

26. *Miller R. D., Tong M. J., and Robbins T. O.*: Effects of massive transfusions of blood on acid-base balance. *J. A. M. A.*, 216 : 1762, 1971.

27. *France C. J., Eger E. I., II, and Bendixen H. H.*: The use of peripheral venous blood for pH and carbon dioxide tension determinations during general anesthesia. *Anesthesiology*, 40 : 311, 1974.

28. *Matter J. A., Well M. H., Shubin H., et al.*: Cardiac arrest in the critically ill. II. Hyperosmolal states following cardiac arrest. *Am. J. Med.*, 56 : 162, 1974.

29. *Bishop R. L., and Weisfeldt M. L.*: Sodium bicarbonate administration during cardiac arrest. *J. A. M. A.*, 235 : 507, 1976.

30. *Banker J. P., Bendixen H. H., and Murphy J. A.*: Hemodynamic effects of intravenously administered sodium citrate. *N. Engl. J. Med.*, 266 : 372, 1962.

31. *Dixon W. G.*: Does transfusion citrate cause hemorrhage? *Am. Surg.*, 24 : 818, 1958.

32. *Hinkle J. E., and Cooperman L. H.*: Serum ionized calcium changes following citrated blood transfusion in anaesthetized man. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 1108, 1971.

33. *Denlinger J. K., Nahrwold M. L., Lecky J. H., et al.*: Hypocalcemia during rapid blood transfusion in anaesthetized man. *Br. J. Anaesth.*, 48 : 995, 1976.
34. *Smith N. T., and Corbascio A. N.*: The hemodynamic effects of potassium infusion in dogs. *Anesthesiology*, 26 : 633, 1965.
35. *Boyan C. P.*: Cold or warmed blood for massive transfusions. *Aim. Surg.* 160 :282, 1964.
36. *Morris R. H.*: Influence of ambient temperature on patient temperature during intra-abdominal surgery. *Ann. Surg.*, 173 : 230, 1971.
37. *Bay J., Nunn J. F., and Prys-Roberts C.*: Factors influencing arterial Po<sub>2</sub> during recovery from anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 40 : 398, 1969.
38. *Staples P. J., and Griner P. F.*: Extracorporeal hemolysis of blood in a microwave blood warmer. *N. Engl. J. Med.*, 285 : 317, 1971.
39. *Arens J. F., and Leonard G. L.*: Danger of overwarming blood by microwave. *J. A. M. A.*, 218 : 1045, 1971.
40. *Byrne J. P., Jr., and Dixon J. A.*: Pulmonary edema following blood transfusion reaction. *Arch. Surg.*, 102 : 91, 1971.
41. *Ward H. N., Lipscomb T. S., and Cawley L. P.*: Pulmonary hypersensitivity reaction after blood transfusion. *Arch. Intern. Med.*, 122 : 362, 1968.
42. *Moseley R. V., and Doty D. B.*: Changes in the filtration characteristics of stored blood. *Ann. Surg.*, 171 : 329, 1970.
43. *Walker A. K. Y.*: Blood microfiltration. A review. *Anaesthesia*, 33 : 35, 1978.
44. *Gervin A. S., Mason K. G., and Wright C. B.*: Microaggregate volumes in stored human blood. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 139 : 519, 1974.
45. *Arrington P., and McNamara J. J.*: Mechanism of microaggregate formation in stored blood. *Ann. Surg.*, 179 : 146, 1974.
46. *Harp J. R., Wyche M. Q., Marshall B. E., et al.*: Some factors determining rate of microaggregate formation in stored blood. *Anesthesiology*, 40 : 398, 1974.
47. *Goldiner P. L., Howland W. S., and Ray C., Jr.*: Filter for prevention of microembolism during massive transfusions. *Anesth. Analg.*, 51 : 712, 1972.
48. *Swank R. L., Connell R. S., and Webb M. C.*: Dacron wool filtration and hypotensive shock: an electron microscopical study. *Ann. Surg.*, 179 : 427, 1974.
49. *Bennett S. H., Geelhoed G. W., Aaron R. K., et al.*: Pulmonary injury resulting from perfusion of stored bank blood in the baboon and dog. *J. Surg. Res.*, 13 : 295, 1972.
50. *Tobey R. E., Kopriva C. J., Homer L. D., et al.*: Pulmonary gas exchange following hemorrhagic shock and massive blood transfusion in the baboon. *Ann. Surg.*, 179 : 316, 1974.
51. *Giordano J., Zinner M., Hobson R. W. et al.*: The effect of microaggregates in stored blood on canine pulmonary vascular resistance. *Surgery*, 80 : 617, 1976.
52. *Horovitz J. H., Carrico C. J., and Shires G. T.*: Pulmonary response to major injury. *Arch. Surg.*, 108 : 349, 1974.

53. *Proctor J. H, Ballantine T. V. N., and Broussard N. D.*: An analysis of pulmonary function following non-thoracic trauma, with recommendations for therapy. *Ann. Surg.*, 172 : 180, 1970.

54. *Marshall B. E., Soma L. R., Harp J. R., et al.*: Pulmonary function after exchange transfusion of stored blood in dogs. *Ann. Surg.*, 179 : 46, 1974.

55. *Reui G. J., Greenberg S. D., Lefrak E. A; et al.*: Prevention of posttraumatic pulmonary insufficiency. *Arch. Surg.*, 106 : 386, 1973.

56. *Reui G. J., Beall A. C., and Greenberg S. D.*: Protection of pulmonary micro-vasculature by fine screen blood filtration. *Chest*, 66 : 4, 1974.

57. *Seager O. A., Nesmlth M. A., Begelman K. A. et al.*: Acute hemodilution for incompatible blood reaction. *J. A. M. A.*, 229 : 790, 1974.

58. *National Transfusion Hepatitis Study*: Risk of post-transfusion hepatitis in the United States. *J. A. M. A.*, 220 : 692, 1972.

59. *Katz M., Rodriquez J., and Ward R.*: Post-transfusion hepatitis: effect of modified gamma globulin added to blood in vitro. *N. Engl. J. Med.*, 285 : 925, 1971.

60. *Maynard J. E.*: Passive immunization against hepatitis B: a review of recent studies and comments on current aspects of control. *Am. J. Epidemiol.*, 107 : 77, 1978.

61. *Veinstone S. M; and Purcell R. H.*: Non-A, non-B hepatitis. *Annu. Rev., Med.*, 29 : 359, 1978.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

*Miller R. D.*: Complications of massive blood transfusion. *Anesthesiology*, 39 : 82, 1973.

*Miller R. D., and Brzica S. M.*: Blood, blood component, colloid, and auto-transfusion therapy. In *Miller R. D. (ed.): Anesthesia*, pp. 885—922. New York, Churchill Livingstone, 1981.

## ОСЛОЖНЕНИЯ СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ

*Ш. Б. Мэрфи (Sh. B. Murphy)*

Серповидно-клеточные заболевания вызываются патологией эритроцитов, обычно к ним относят: болезнь гомозиготного гемоглобина SS, сочетание гетерозиготности по гемоглобину SC и S-талассемии, а также сочетание гемоглобина S с врожденной персистенцией плодного гемоглобина. Носительство серповидно-клеточности (генотип гемоглобина AS) не является заболеванием и крайне редко проявляется какими-либо симптомами. У больных серповидно-клеточной анемией повышен риск осложнений и смертельного исхода при операции и наркозе. Справедливо ли это утверждение по отношению к носителям гена серповидно-клеточной анемии, тюка еще не совсем ясно. Вероятно, факторы анестезии, представляющие опасность для такого носителя, будут также небезопасными и для лиц, не обладающих геном серповидно-клеточной анемии. Невозможно предложить точные указания по проведению анестезии у страдающих серповидно-клеточной анемией, каждый случай следует рассматривать индивидуально в зависимости от клинической картины. Наилучших результатов можно добиться, заранее выявив наличие серповидно-клеточного заболевания, проведя предоперационную подготовку к плановой операции, тщательно контролируя состояние больного во время операции и избегая факторов, способных провоцировать криз серповидно-клеточной анемии, в частности ацидоза, гипоксии, артериальной гипотензии, стаза крови и гипотермии. Несмотря на эти предосторожности, у страдающих серповидно-клеточной анемией могут возникать непредвиденные осложнения операции и наркоза. Результаты лечения этих осложнений не всегда удовлетворяют врачей.

В настоящей главе обсуждаются осложнения, которые встречаются до операции и наркоза, во время и после них у больных серповидно-клеточной анемией. Анестезиологическая тактика у этой категории больных основана на частоте и клинической симптоматике распространенных серповидно-клеточных заболеваний, а также на понимании патофизиологических механизмов этих заболеваний, затрагивающих транспорт кислорода, нарушения реология кровообращения, функции сердца и легких. Непосредственной причиной большинства осложнений бывает закупорка сосудов агрегатами слипшихся эритроцитов. Лечение этих состояний включает адекватную гидратацию, переливание донорской крови для коррекции волемии, плановую предоперационную гипертрансфузию, экстренное частичное обменное переливание крови. Тщательный контроль жизненно важных функций больного серповидно-клеточной анемией не должен ограничиваться периодом наркоза, поскольку в послеоперационном периоде могут развиваться лихорадка, болевые кризы, дыхательные осложнения и желтуха. Полноценную помощь этой

категории больных обеспечивают совместно анестезиолог, хирург и гематолог.

## Клинические симптомы серповидно-клеточных состояний

### Частота серповидно-клеточных заболеваний

Наиболее тяжелым среди серповидно-клеточных заболеваний является болезнь гемоглобина SS. Ее частота среди темнокожего населения США при рождении составляет приблизительно 1 случай на 625 человек [1]. Кроме того, к серповидно-клеточным заболеваниям относятся HbS-P-талассемия, болезнь HbS-C и болезнь HbS-HbF (плодный гемоглобин). Частота их среди темнокожего населения при рождении составляет соответственно 1 на 1667, 1 на 833 и 1 на 25 000 [1]. В целом в популяции частота серповидно-клеточных заболеваний ниже, чем при рождении. Это объясняется летальностью при таких заболеваниях, поэтому точно определить заболеваемость в каждой возрастной группе довольно трудно. Серповидно-клеточность в форме носительства встречается у 8% темнокожих американцев [1].

### Клинические симптомы серповидно-клеточных заболеваний

Клинические признаки серповидно-клеточных заболеваний представлены в табл. 27. Болезнь гемоглобина SS является тяжелым страданием, которое характеризуется хронической гемолитической анемией и рецидивирующими кризами в виде острых окклюзий сосудов, приводящих к инфарктам органов и нарушению их функции. Симптоматика заболевания весьма изменчива, чаще всего наблюдаются приступы острых болей в животе, спине и конечностях, желтуха, почечная недостаточность, деформации костей, язвы на ногах, неврологические симптомы в виде гемиплегии или слепоты. Возможно развитие застойной недостаточности сердечно-сосудистой системы и тяжелых инфекционных осложнений, например пневмонии или остеомиелита [2].

Таблица 27

### Сравнение типичной симптоматики распространенных серповидно-клеточных заболеваний

Заболевание	Наличие симптомов	Спленомегалия	Уровень г%, г/л	Эритроциты		Наличие при электрофореза
				Серповидные клетки	Мишеневидные клетки	
Болезнь гемоглобина	+++++	0	6—8 60—80	Много	Много	90—100% S, остальной — F

S-талассе- мия	++—+++	++	7—8 70—80	Мало	»	65—85% S, ос тальной — A., AzF
Болезнь ге- моглобина SC	+—++	++— +++	9—11 90—110	»	Очень много	40—60% S, ос тальной C
HbS-врож- денная персистен- ция HbF	0—+	0	Норма	0	±	70-80% S, 20—30% F

Симптоматика болезни гемоглобина SC и S-талассемии аналогична симптомам болезни гемоглобина SS, но обычно выражена в меньшей степени и встречается реже. Болезнь гемоглобина SC крайне вариабельна по своим проявлениям, тяжесть их колеблется от бессимптомного течения до весьма тяжелых расстройств. S-талассемия также может проявляться по-разному, однако тяжесть ее может не уступать таковой при болезни гемоглобина SS, кроме того, S-талассемию трудно отличить от нее по клинической картине и лабораторным данным, для этого обычно требуется обследование родственников больного. HbS в сочетании с врожденной персистенцией HbF встречается редко, это заболевание обычно протекает бессимптомно.

### *Носительство серповидно-клеточных заболеваний*

Носительство гена серповидно-клеточной анемии не сопровождается симптомами патологии, изучение летальности у носителей не выявило повышения по сравнению с таковой у здоровых людей [3]. У носителей гена серповидно-клеточной анемии обычно не наблюдается анемии и картина периферической крови совершенно нормальна. Если у них все-таки обнаруживается анемия, то следует искать какую-то дополнительную, внешнюю, причину ее появления. Носительство гена серповидно-клеточной анемии, за исключением особых случаев, является вполне нормальным состоянием [3а, 4]. Иногда у носителей этого заболевания появляются гипостенурия и гематурия. У носителей описаны почти все окклюзионные поражения сосудов, характерные для серповидно-клеточных заболеваний. Однако в большей части сообщений рассматриваются исключительно редкие клинические случаи и оценка их не всегда достоверна. Тем не менее некоторые опасности носительства хорошо изучены, например вероятность инфаркта селезенки при полетах на большой высоте в негерметизированной кабине самолета [6]. В состояниях крайней гипоксии, дегидратации или при застое крови у носителей могут развиваться потенциально смертельные тяжелые серповидно-клеточные кризы [6, 7].

## *Диагностика серповидно-клеточной болезни*

Поставить диагноз серповидно-клеточной болезни обычно нетрудно, он обычно становится ясен после сбора анамнеза, клинического осмотра больного, определения уровня гемоглобина, микроскопии мазка периферической крови и пробы на серповидно-клеточный гемоглобин. Для обнаружения HbS в настоящее время используют тест на его растворимость, он вытеснил в основном старую пробу с 2% метабисульфитом натрия, которая требовала обработки фиксированных свежих препаратов крови. Проба на растворимость (дитионитная проба) основана на нерастворимости восстановленного HbS в мощном фосфатном буфере при слабокислом pH — раствор мутнеет. Для этой пробы требуется лишь одна капля крови, по времени она занимает только 5 мин [8]. В продаже имеется стандартный набор для проведения такой пробы (Ortho). Для окончательного уточнения диагноза необходим электрофорез гемоглобина. Перед наркозом и операцией у каждого больного с темной кожей следует проводить по крайней мере пробу на наличие HbS.

## **Патофизиология серповидно-клеточной болезни**

Патогенез серповидно-клеточной болезни изучен исключительно хорошо. Врожденное замещение в аминокислотной цепи молекулы гемоглобина приводит к слипанию молекул гемоглобина в условиях диоксигенации. Это приводит к серповидной деформации эритроцитов, что в свою очередь вызывает хроническую гемолитическую анемию и окклюзии сосудов, характерные для этого заболевания.

## *Молекулярные основы серповидно-клеточности*

HbS обозначают следующим образом: альфа<sub>2</sub>бета<sub>2</sub>Глу→Вал; т.е. в шестой аминокислотной позиции, считая с аминоконца, в цепях бета-глобина валин замещается глутаминовой кислотой. Это патологическое замещение приводит к деформации молекулы гемоглобина при деоксигенации.

В последние годы исследован физический механизм, вызывающий линейную агрегацию деоксигенированных молекул MbS [9]. В кратком изложении он таков: деоксигенация вызывает изменение конформации патологической молекулы HbS, в результате расстояние между группами гема двух р-цепей увеличивается на 0.65 нм. За счет этого определенные поверхностные участки одной молекулы сближаются с другой молекулой настолько, что между ними начинают действовать слабые межмолекулярные связи (водородные связи, ван-дер-ваальсовы силы, электростатические силы), обеспечивающие образование линейных полимеров молекул гемоглобина. В последующем линейные полимеры самостоятельно соединяются в спиральные пучки, образующие нити достаточно прочные для того, чтобы клетка приняла серповидную форму. Силы, связывающие деоксигенированные молекулы

гемоглобина, относительно слабые и связи довольно легко разрываются под влиянием изменений температуры, концентрации гемоглобина или добавления лигандов (кислорода или окиси углерода).

Присутствие, кроме HbS, еще и гемоглобина других типов (HbA, HbC, HbF) также существенно влияет на образование линейных агрегатов в состоянии деоксигенации. HbA, HbC могут полностью полимеризоваться вместе с HbS, но HbF почти совсем не включается в нити гемоглобина. Этим объясняется обычно бессимптомное течение заболевания у людей, одновременно гетерозиготных по HbS и персистенции плодного гемоглобина, несмотря на то что в их эритроцитах содержится 70—80% HbS. В этом состоянии молекулы HbF равномерно распределены в популяции эритроцитов и количество его в каждом эритроците достаточно для того, чтобы предотвратить его серповидно-клеточную деформацию. Присутствием HbF также объясняется легкое течение серповидно-клеточной анемии в первые 6 мес жизни.

### *Транспорт кислорода*

Механизмы транспорта кислорода в норме и физиологической адаптации его к условиям анемии, включая повышение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах, достаточно подробно описаны [10, 11]. В интактных эритроцитах SS больше 2,3-ДФГ, чем в нормальных, и у больных серповидно-клеточной анемией сродство крови к кислороду ниже, чем в норме [12]. Кривая диссоциации оксигемоглобина SS сдвинута значительно вправо. Парциальное давление кислорода ( $P_{50}$ ), при котором гемоглобин насыщается на 50%, для цельной крови SS составляет 49,7 мм рт. ст. (6,6 кПа), а для нормальной крови — 30—32 мм рт. ст. (4,0—4,3 кПа) при pH 7,38 и 37 °C [13]. Повышение  $P_{50}$  у страдающих серповидно-клеточной болезнью не следует объяснять только повышением уровня 2,3-ДФГ,  $P_{50}$  возрастает также за счет увеличения числа необратимо поврежденных эритроцитов и повышения средней концентрации гемоглобина в оставшихся эритроцитах [13]. Таким образом, снижение кислородной емкости крови при серповидно-клеточной болезни за счет снижения гематокрита не всегда обозначает уменьшенную доставку кислорода, поскольку имеется существенный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо [14]. Кроме того, при серповидно-клеточной анемии наблюдается значительное увеличение сердечного выброса, которое, само по себе, корригирует сниженную кислородную емкость крови. При серповидно-клеточной анемии сердечный индекс составляет в среднем 6,7 л/(мин·м<sup>2</sup>), а расчетное среднее напряжение кислорода в венозной крови — 44 мм рт. ст. (5,9 кПа) [15].

### *Реология*

Клиническая симптоматика серповидно-клеточной болезни вызвана не столько самой анемией, сколько нарушениями реологических свойств крови



за счет присутствия в ней HbS [16]. Первичной причиной повышенного сопротивления кровотоку и блокирования капилляров является увеличение вязкости крови в результате сниженной пластичности деоксигенированных, обратимо серповидно-клеточных, эритроцитов и оксигенированных, необратимо серповидно-клеточных, эритроцитов. Harris показал, что в крови больных серповидно-клеточной анемией параллельно уменьшению насыщения гемоглобина кислородом увеличивается вязкость крови и оно прямо пропорционально числу серповидных эритроцитов и степени их деформации [17]. Аналогичное явление было обнаружено и в крови носителей гена серповидно-клеточной анемии, но только при напряжении кислорода менее 15 мм рт. ст. (2,0 кПа) [17].

Выраженность клинических симптомов различных серповидно-клеточных заболеваний коррелирует со степенью увеличения вязкости крови страдающих этими болезнями в условиях деоксигенации и зависит от взаимодействия других типов гемоглобина, находящихся в эритроцитах наряду с гемоглобином S [18]. Самая высокая вязкость крови при деоксигенации отмечается в присутствии гемоглобина SS, затем — SC, SF и AS. Снижение пластичности серповидно-клеточных эритроцитов в условиях деоксигенации занимает ограниченное время. Harris, Messer отметили, что эритроциты больных с гемоглобином SS уменьшают свои фильтрационные свойства за 0,12 с деоксигенации, а фильтруемость эритроцитов носителей серповидно-клеточности не изменяется даже за 5 с деоксигенации [19]. Эти данные подтверждают значение замедленного прохождения эритроцитов по руслу капилляров в развитии гипоксических нарушений микроциркуляции.

Кроме того, на вязкость крови при серповидно-клеточной анемии влияют многие известные (и, вероятно, некоторые неизвестные) факторы. Примешивание нормальных эритроцитов к серповидным, следовательно, и переливание донорской крови больным уменьшают повышение вязкости крови в условиях деоксигенации при серповидно-клеточной патологии [20]. Обнаружено, что снижение температуры увеличивает вязкость крови при серповидно-клеточной анемии [21], что подтверждается хорошо известными клиническими фактами, когда воздействие холода вызывало серповидно-клеточный криз. Laasberg, Hedley—Whyte исследовали влияние галотана на вязкость нормальной крови, крови AS и SS. Они обнаружили, что вязкость деоксигенированной крови при серповидно-клеточной анемии при эквilibрации с галотаном в клинических концентрациях увеличивается; а вязкость нормальной крови не изменяется [22]. Влияние лекарственных препаратов на сосудистые компоненты кровотока, на артериальное давление и калибр сосудов при серповидно-клеточных заболеваниях играет, несомненно, важную роль, однако до настоящего времени эти факторы недостаточно исследованы.

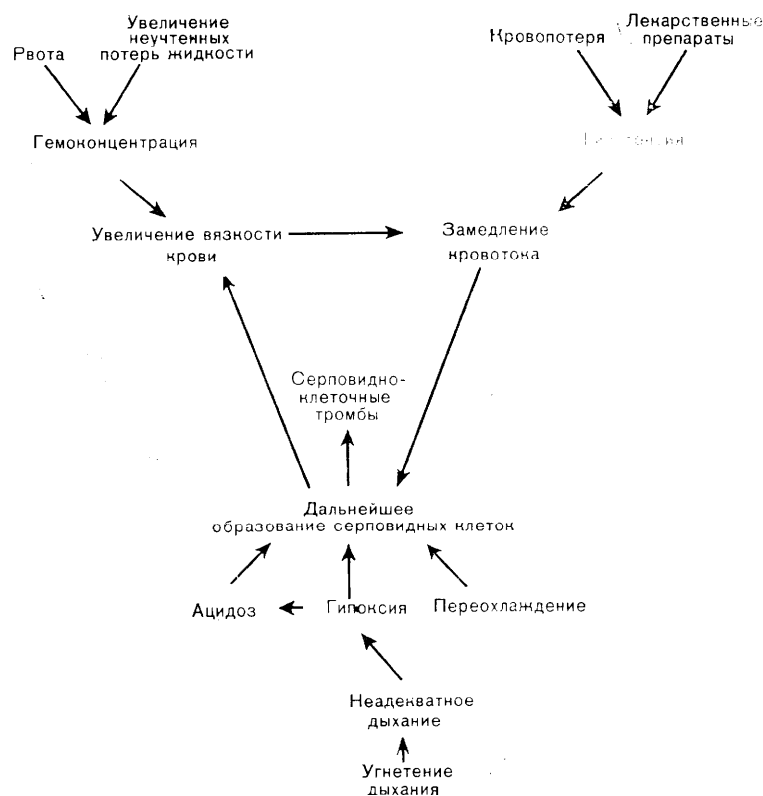


Рис. 76. Порочный круг патогенеза серповидноклеточной болезни и факторы, взаимодействие которых провоцирует криз во время анестезии и операции.

### Порочный круг

Зная нарушения реологических свойств крови при серповидно-клеточных заболеваниях и факторы, провоцирующие серповидно-клеточность, нетрудно представить себе «порочный круг» механизмов, вызывающих развитие клиники серповидно-клеточного заболевания [23]. За счет деоксигенации в медленном кровотоке капиллярного русла образуются серповидные эритроциты, вызывающие повышение вязкости крови. В результате этого еще более замедляются кровотоки, вызывая дальнейшую деоксигенацию и ацидоз. Это способствует образованию дополнительного числа серповидных клеток и может в некоторых случаях приводить к возникновению статической массы серповидно-клеточных эритроцитов. Такие нарушения у страдающих серповидно-клеточной болезнью имеют место при физиологических цифрах напряжения кислорода в крови. Аналогичные изменения могут возникать у носителей гена серповидно-клеточной анемии, но только в исключительно нефизиологических условиях.

Схема взаимодействия факторов, способных спровоцировать механизм «порочного круга» и вызвать окклюзию сосудов при серповидно-клеточной болезни, представлена на рис. 76. При ведении страдающих серповидно-клеточной анемией в условиях наркоза и операции необходимо тщательно избегать ацидоза, гипоксии, гипотензии, охлаждения и циркуляторного стаза.

### Нарушения функции легких и сердца

У страдающих серповидно-клеточной анемией рецидивирующие окклюзионные поражения сосудов на протяжении жизни приводят к постоянному нарушению функции внутренних органов. В частности, возможно значительное ухудшение функции сердца, легких и почек, которое нуждается в подробной оценке при планировании оптимального лечения.

Патология сердечно-сосудистой системы клинически проявляется кардиомегалией, признаками гипердинамического кровообращения (полный пульс, пульсация в парастеральной зоне, смещение влево и расширение зоны верхушечного толчка), наличием шумов при аускультации, дополнительного III тона, акцента II тона, эти симптомы почти всегда присутствуют при серповидно-клеточной болезни [24]. Описанные признаки являются следствием длительной перегрузки сердечно-сосудистой системы в виде хронически повышенного сердечного выброса, сниженного в результате вентиляционно-перфузионных нарушений и веноартериального шунтирования насыщения артериальной крови кислородом, постепенно прогрессирующей тромботической окклюзии легочного сосудистого русла. Изменения ЭКГ обычно носят неспецифический характер, но весьма часто встречаются ЭКГ-признаки гипертрофии левого и правого желудочков [24]. Как правило, описанная сердечно-сосудистая патология наблюдается только при гомозиготных серповидно-клеточных состояниях. Они встречаются гораздо реже при гетерозиготных серповидно-клеточных гемоглобинопатиях и, разумеется, не наблюдаются у носителей гена серповидно-клеточной анемии.

При серповидно-клеточной болезни распространены инфекционные процессы в легких и окклюзионные поражения сосудов легких с инфарктом легких. Эти поражения довольно трудно дифференцировать, они могут быть причиной острых или хронических нарушений функции легких [25]. При изучении функции легких у страдающих серповидно-клеточной анемией SS обнаруживается патология, помогающая объяснить нарушения газообмена при серповидно-клеточных заболеваниях [25—27]. В покое  $PaO_2$  у таких больных обычно составляет 70—90 мм рт. ст. (9,3—12,0 кПа).  $P(A-a)O_2$  у них увеличена по сравнению с нормой и часто составляет более 20 мм рт. ст. (2,7 кПа) за счет шунтирования крови пока еще неизвестными путями и патологически увеличенной неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений в легких. Средняя мембранодиффузионная способность и легочно-диффузионная способность у больных с болезнями SS и SC ниже нормальных значений [26].

### *Нарушения функции почек*

Нарушения концентрационной функции и, как их следствие, высокий суточный диурез являются распространенными проявлениями серповидно-клеточной анемии, они также встречаются и у носителей ее гена, но значительно реже [28, 29]. Поэтому страдающих серповидно-клеточной анемией не следует оставлять на длительное время после операции без адекватного

внутривенного восполнения потерь жидкости. Кроме того, у обычного больного по объему и концентрации выделенной мочи можно довольно просто и достоверно определить необходимый объем внутривенных трансфузий, а у страдающих серповидно-клеточной анемией полагаться на эти показатели не следует, у них для оценки степени гидратации необходимо определять уровень осмоляльности и электролитов D плазме. Наряду с гипостенурией у таких больных могут развиваться некроз сосочкового слоя почки и нефротический синдром.

## **Осложнения анестезии у страдающих серповидно-клеточными заболеваниями**

### *Осложнения серповидно-клеточной анемии*

У страдающих серповидно-клеточной анемией описаны практически любые послеоперационные и посленаркозные осложнения, включая инфаркт селезенки [30], ателектаз, инфаркт легкого и пневмонию [31, 32, 33], внезапную смерть [32, 34], эмболию легочной артерии [35], нагноение операционной раны [31], желтуху [32], болевые кризы [32], недостаточность почечной функции [36] и преходящую слепоту [37].

Истинную частоту осложнений операции и наркоза, связанных непосредственно с наличием у больного серповидно-клеточной анемии, оценить довольно трудно. Данные литературы по этому вопросу несколько тенденциозны, поскольку авторы склонны описывать смертельные исходы и прочие осложнения, а не гладкое течение операции и наркоза. Тем не менее летальность и вероятность осложнений у страдающих серповидно-клеточной анемией, по-видимому, выше, чем у больных без сопутствующей патологии. Searle обсуждает 144 случая серповидно-клеточной болезни, описанные в литературе, всем этим больным проводили общую анестезию [38]. Летальность среди них составила 7,6%, разумеется, часть этих больных страдала тяжелыми заболеваниями и смерть их была неизбежной.

Вероятность осложнений оценивать еще сложнее, чем показатели летальности. Был предпринят ретроспективный анализ 69 хирургических операций, проведенных у 45 страдающих серповидно-клеточной анемией (36 больных — SS, 9 — SC) в детской больнице Филадельфии и в больнице университета штата Пенсильвания с 1960 по 1972 г., с целью выявления частоты осложнений и факторов, способствующих их развитию<sup>1</sup>. (<sup>1</sup>Сообщено лично G. Packman, S. B. Murphy, S. Chung.) Смертельных исходов не было. Из 59 операций, проведенных у страдающих SS-заболеванием, осложнения отмечены в 14 случаях (24%), из страдающих SC-заболеванием — у 4 (36%). Наиболее распространенными осложнениями были послеоперационная лихорадка неясного происхождения, болевые кризы, раневая инфекция и трансфузионные реакции. Типичны сочетанное развитие осложнений и их обычно непредсказуемое появление. Отчетливой связи их с клиническими и лабораторными показателями перед операцией и с характером премедикации не обнаружено.

Применялись по отдельности или в сочетаниях следующие анестетики: диэтиловый эфир, циклопропан, закись азота, галотан, метоксифлуран и кетамин. Применение любого из них не сопровождалось повышенной частотой осложнений. Ни у одного страдающего SC-заболеванием не проводили послеоперационных профилактических переливаний крови. Страдающим SS-заболеванием перед 47 из 58 операций в целях профилактики переливали кровь, но убедительного влияния этих мер на частоту осложнений не обнаружили. Сочетание предоперационного переливания крови с внутривенной гипергидратацией, превышающей в 2—3 раза суточную необходимость в жидкости, возможно, уменьшает вероятность осложнений, хотя их не исключает.

Приводим типичное наблюдение.

**Клинический пример.** Африканец 15 лет поступил в детскую больницу Филадельфии по поводу серповидно-клеточной болезни типа SS и асептического некроза правой бедренной кости, прогрессирующего, несмотря на консервативное лечение, в течение 8 нед. Трансфузионная подготовка осложнялась частыми лихорадочными реакциями и наличием антител анти-Келл. Тем не менее больной был подготовлен к операции при помощи многократных переливаний эритроцитарной массы с целью подавления продукции серповидных эритроцитов и восполнения циркулирующих эритроцитов нормальными клетками. Перед операцией уровень гемоглобина составил 127 г/л (12,7 г%), электрофорез гемоглобина выявил 88% НbА и НbS. После премедикации морфином, фенobarбиталом и атропином в условиях эндотрахеального наркоза закисью азота, галотаном и тубокурарином больному произведена подвертельная варусная остеотомия правой бедренной кости с применением костного трансплантата по Фемистеру с тенотомией сухожилий приводящих мышц. Операция продолжалась 4 ч 45 мин, кровопотеря составила 2000 мл. Во время операции было перелито 1000 мл эритроцитарной массы и 2700 мл жидкости. За 5 дней после операции перелито 1500 мл эритроцитарной массы. Послеоперационное состояние осложнилось лихорадкой, постоянной тахикардией и болями в животе. Через 2 мес после операции у больного отмечены гипербилирубинемия и кратковременное повышение уровня трансаминаз плазмы. Кроме того, у больного развилась хроническая язва в области большеберцовой кости, осложненная отторжением спицы.

Таким образом, у страдающих серповидно-клеточной анемией, несмотря на адекватное и внимательное лечение, могут часто возникать разнообразные осложнения.

### *Осложнения носительства гена серповидно-клеточной анемии*

Определить опасность наркоза у лиц с носительством гена серповидно-клеточности трудно. Поскольку серьезные осложнения такого носительства встречаются достаточно редко, они, по мнению врачей, заслужива-

ют публикации, поэтому медицинская литература заполнена многочисленными описаниями клинических наблюдений осложнений носительства. McGarry, DuDcan описали у 4 детей — носителей гена серповидно-клеточной анемии — смертельные исходы, имевшие место во время, или сразу после наркоза [39]. Schenk описал смертельный исход, которому предшествовали судороги, кома, тромбоз верхнего продольного синуса мозговой оболочки и почечная недостаточность у 12-летнего мальчика через 8 дней после тонзилэктомии в условиях общего обезболивания, при котором отмечено затруднение вводного наркоза [40]. Необходимость выявления носительства гена серповидно-клеточной анемии у лиц, которым предстоит операция на открытом сердце, подтверждается сообщением о смертельных исходах вследствие множественных серповидно-клеточных тромбов и инфарктов органов после искусственного кровообращения [41].

Указанные случаи осложнений следует оценивать, учитывая распространенность носительства гена серповидно-клеточной анемии, которой страдают миллионы людей, и трудность выделения первичной причины осложнения, так как нередко оно обусловлено рядом взаимодействующих факторов. Если исключить случаи ацидоза, гипоксии и стаза крови, то в целом непосредственный риск носительства гена серповидно-клеточной анемии (если он вообще существует) при проведении операции и анестезии незначителен. Searle описано 513 наблюдений больных — носителей гена серповидно-клеточной анемии, подвергавшихся различным хирургическим вмешательствам, за исключением операций на открытом сердце. Среди них отмечено только 4 смертельных исхода, у 3 из 4 погибших больных смерть не была связана с наркозом [38]. Atlas проведен анализ клинического течения заболевания у 56 больных африканцев — носителем гена серповидно-клеточной анемии, подобранных попарно с учетом операции, вида анестезии, возраста и пола с больными африканцами без носительства такого гена. Достоверных различий по частоте и характеру осложнений, а также по срокам госпитализации не обнаружено [42].

## **Профилактика и лечение осложнений наркоза при серповидно-клеточных состояниях**

Меры профилактики и лечения осложнений серповидно-клеточных заболеваний, возникающих вследствие операции и наркоза, следует рассматривать вместе, поскольку патогенетическая основа их одна и некоторые из них являются как профилактическими, так и лечебными. Кроме того, лечение развернутых клинических осложнений весьма малоэффективно и заключается в основном в поддерживающей терапии. Поэтому основное внимание следует уделять профилактике.

Единых рекомендаций по предоперационной подготовке и проведению наркоза у страдающих серповидно-клеточными заболеваниями предложить нельзя. Каждого больного следует оценивать индивидуально, тактика лечения зависит от состояния больного, характера и срочности оперативного

вмешательства. У таких больных успешно применяли различные методики наркоза. Searle полагает, что выбор конкретной методики наркоза не так важен, как важно умение анестезиолога пользоваться ею [38].

### *Ведение больных — носителей гена серповидно-клеточной анемии*

При проведении наркоза и операции у больных — носителей гена серповидно-клеточной анемии необходимо соблюдать следующие принципы: обязательная ингаляция кислорода перед вводным наркозом, тщательное поддержание адекватной оксигенации во время наркоза, контроль состояния больного (включая газовый состав артериальной крови), исключение возможности ацидоза и гипотензии, оксигенотерапия после операции. Указанные меры желательны при проведении наркоза у любого больного, но для носителей гена серповидно-клеточной анемии они обязательны.

### *Ведение страдающих серповидно-клеточной болезнью*

Приведенные ниже замечания относятся к лечению больных серповидно-клеточной анемией, в частности гомозиготов SS.

**Предоперационная подготовка.** Первым необходимым шагом в лечении является выявление у больного гена серповидно-клеточной анемии. Плановых вмешательств лучше вообще избегать, но если они необходимы, их следует провести, когда больной находится в наилучшем общем состоянии, у него отсутствуют боли и признаки инфекции. Премедикация не должна угнетать дыхание и кровообращение.

**Предоперационная трансфузионная подготовка.** Переливание эритроцитарной массы перед операцией не совсем безопасно, если учитывать вероятность острых трансфузионных реакций, переноса гепатита и изосенсибилизации. Многие исследователи считают, что предоперационные переливания эритроцитарной массы следует проводить не всем больным — носителям гена серповидно-клеточной анемии, а только тем, у кого уровень гемоглобина ниже 50—70 г/л (5-7 г%) [30, 32-35, 43].

Эффективность предоперационных переливаний с точки зрения уменьшения летальности и числа осложнений анестезии и операции страдающих SS-болезнью никогда не была доказана в клинических контролируемых исследованиях со случайной выборкой. Тем не менее целесообразность переливания говорит сама за себя, особенно в тех случаях, когда характер операции или состояние больного делают риск анестезии весьма высоким. Целью предоперационного переливания эритроцитарной массы является уменьшение концентрации HbS в крови за счет разведения или частичной замены его кровью с НbА. В присутствии нормальных эритроцитов уменьшается степень максимального повышения вязкости крови в условиях сниженного рН и напряжения кислорода в крови [20]. Если больному предпола-

гается провести плановое вмешательство, то переливания эритроцитарной массы можно начать за 2—3 нед до операции. В результате этого удается повысить уровень гемоглобина до нормы или чуть выше ее, несколько подавить эндогенный эритропоэз, когда короткоживущие серповидно-клеточные эритроциты больного уже будут разрушены и удалены из сосудистого русла, а их место займут перелитые нормальные эритроциты [44, 45]. В случаях экстренного вмешательства можно провести частичное обменное переливание крови. Эта манипуляция одновременно разводит серповидные эритроциты нормальными и повышает кислородотранспортную емкость крови без увеличения объема крови и нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Один из методов частичного обменного переливания крови у взрослых сводится к следующему: 1 — у больного удаляют 500 мл крови с помощью набора для плазмафереза; 2 — переливают больному 300 мл изотонического раствора хлорида натрия через канюлю типа Люэр; 3 — удаляют еще 500 мл крови, присоединив с помощью переходной трубки пакет для крови к набору плазмафереза, если состояние больного ухудшается или развивается тахикардия, забор крови прекращают; 4 — переливают одну дозу эритроцитарной массы и еще 4 дозы за последующие 6—8 ч [46]. Этот способ удобен тем, что вначале выводится только кровь больного, а переливаемые нормальные эритроциты абсолютно не выводятся и не повреждаются. Обменные переливания крови у страдающих серповидно-клеточной анемией успешно применяли при лечении кризов серповидно-клеточности [46, 47] при предоперационной подготовке [48], а также на завершающих стадиях беременности и при родах [49].

**Прочие методы, предотвращающие кризы серповидно-клеточности.** Наряду с переливаниями крови предложено много методов профилактики или лечения серповидно-клеточных кризов. К ним относятся: ощелачивание крови [30, 32, 43, 50], гидратация [30], профилактический прием фолиевой кислоты [30, 32, 34], сульфата магния [30, 32, 50], гепаринизация [30, 32], введение низкомолекулярного декстрана [51]. Разнообразие предлагаемых методов безошибочно свидетельствует о том, что ни один из них полностью не удовлетворяет врачей. Практически отсутствуют данные, которые помогли бы выделить какой-либо один из предлагаемых методов: как правило, положительные результаты первоначальных наблюдений опровергаются последующими контролируруемыми исследованиями, которые чаще всего обнаруживают малую эффективность или неэффективность метода.

Для лечения хирургических больных многие авторы рекомендуют ощелачивание [30, 32, 43, 50], однако другие исследователи не считают это необходимым [33, 34]. Предлагают прием внутрь бикарбоната по 1 г/(кг-сут) дробными дозами или введение его внутривенно по 3,3 ммоль/(кг-ч) до, во время и после операции. Действительно, у больных серповидно-клеточной анемией необходимо не допускать ацидоза или как можно быстрее диагностировать и лечить его. Но еще ни разу не удалось показать, что вызванный



фармакологически алкалоз может предотвратить окклюзионные кризы. Тем не менее весьма важно обеспечить адекватную гидратацию больного.

В последнее время возник внезапный интерес к экспериментальным препаратам, способным предотвращать деформацию эритроцитов, типа мочевины или нианата, хотя ни один из предлагавшихся препаратов не был разрешен к применению у человека. Теоретически поиски препарата, препятствующего агрегации молекул HbS, представляются перспективными, но пока еще в практике такого препарата нет [46]. В контролируемом исследовании сравнивали относительную эффективность внутривенного введения ошелачиваемых препаратов, мочевины и инвертозы в лечении болевых кризов серповидно-клеточной анемии, достоверных различий в эффекте этих веществ не обнаружено [52].

**Проведение наркоза.** Ни один из большого числа авторов в клинических наблюдениях страдающих серповидно-клеточной болезнью не обнаружил ни у одного из видов наркоза и анестетиков какого-то особенно отрицательного действия по сравнению с остальными. Поэтому ни один из методов наркоза или анестетиков не противопоказан данной группе больных. Тем не менее в тех случаях, где это возможно, общей анестезии следует предпочесть инфльтрационную или проводниковую анестезию.

Важно правильно уложить больного на операционном столе, воздух в операционной должен быть достаточно теплым. Лучше избегать наложения жгутов, хотя некоторые исследователи использовали их и это оказалось довольно безопасно. Важно контролировать во время операции функцию легких и сердца, кислотно-основной баланс и функцию почек. При обширных операциях необходимо контролировать газовый состав артериальной крови.

Совершенно необходимо поддерживать адекватную оксигенацию организма больного. Для этого рекомендуют перед вводным наркозом проводить ингаляцию 100% кислорода, а во время основного наркоза поддерживать вдыхаемую концентрацию кислорода на уровне, обеспечивающем  $P_{O_2}$  не менее 80—100 мм рт. ст. (10,6—13,3 кПа). Перед экстубацией следует проводить ингаляцию 100% кислорода, а после операции необходима оксигенотерапия до полного восстановления сознания больного. Требуется тщательное внутривенное восполнение потерь жидкости и крови, обеспечивающее поддержание адекватного объема циркулирующей крови. Особое внимание следует уделить дыхательной терапии, поскольку ателектазы и пневмонии у страдающих серповидно-клеточной болезнью встречаются чаще, чем у больных без сопутствующей патологии [33], а эти осложнения могут спровоцировать «порочный круг» серповидно-клеточного криза [53].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Motulsky A. G.*: Frequency of sickling disorders in U. S. blacks. *N. Engl. J. Med.*, 288 : 31, 1973.

2. *Karayalcin G., Rosner F., Chandra P., et al.*: Sickle cell anemioclinical manifestations in 100 patients and review of literature. *Am. J. Med. Sci.*, 51 : 51, 1976.
3. *McCormick W. F., and Kashgarian M.*: Age at death of patients with sickle cell trait. *Am. J. Hum. Genet.*, 17 : 101, 1965. 3a. *Sears D. A.*: The morbidity of sickle cell trait. *Am. J. Med.*, 64 : 1021, 1978.
4. *Ashcroft M. T., and Desai P.*: Mortality and morbidity in Jamaican adults with sickle-cell trait and with normal haemoglobin followed up for twelve years. *Lancet*, 2 : 784, 1976.
5. *Conn H. O.*: Sickle-cell trait and splenic infarction associated with high-altitude flying. *N. Engl. J. Med.*, 251 : 417, 1954.
6. *Oker W. B., Bruno M. S., Weinberg S. B., et al.*: Fatal intravascular sickling in a patient with sickle-cell trait. *N. Engl. J. Med.*, 263 : 947, 1960.
7. *Jones S. R., Binder R. A., and Donowho E. M.*: Sudden death in sickle-cell trait. *N. Engl. J. Med.*, 282 : 323, 1970.
8. *Diggs L. W.*: Screening tests for sickle cell disease. *Postgrad. Med.*, 51 : 267, 1972.
9. *Bertles J. F.*: Hemoglobin interaction and molecular basis of sickling. *Arch. Intern. Med.*, 133 : 538, 1974.
10. *Finch C. A., and Lenfant C.*: Oxygen transport in man. *N. Engl. J. Med.*, 286 : 407, 1972.
11. *Torrance J., Jacobs S., Restrepo A., et al.*: Intraerythrocytic adaptation to anemia, *N. Engl. J. Med.*, 283 : 165, 1970.
12. *Charache S., Grisolia S., Fiedler A. J., et al.*: Effect of 2,3-diphosphoglycerate on oxygen affinity of blood in sickle cell anemia. *J. Clin. Invest.*, 49 : 806, 1970.
13. *Seakins M., Gibbs W. N., and Milner P. F.*: Erythrocyte Hb-S concentration: an important factor in the low oxygen affinity of blood in sickle cell anemia. *J. Clin. Invest.*, 52 : 422, 1973.
14. *Milner P.*: Oxygen transport in sickle cell anemia. *Arch. Intern. Med.*, 133 : 565, 1974.
15. *Leight L., Snider T. H., Clifford G. O., et al.*: Hemodynamics studies in sickle cell anemia. *Circulation*, 10 : 653, 1954.
16. *Klug P., Lessin L., and Radice P.*: Rheologic aspects of sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.*, 133 : 577, 1974.
17. *Harris J. W.; Brewster H. H., Ham T. H., et al.*: Studies on the destruction of blood cells. X. The biophysics and biology of sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.*, 97 : 145, 1956.
18. *Charache S., and Conley C. L.*: Rate of sickling of red cells during deoxygenation of blood from persons with various sickling disorders. *Blood*, 24 : 25, 1964.
19. *Messer M. J., and Harris J. W.*: Filtration characteristics of sickle cells: rates of alteration of filterability after deoxygenation and reoxygenation, and correlations with sickling and unsickling. *J. Lab. Clin. Med.*, 76 : 537, 1970.
20. *Anderson R., Cassell M., Mullinax G. L., et al.*: Effect of normal cells on viscosity of sickle-cell blood. *Arch. Intern. Med.*, 113 : 286, 1963. 21 *Rubenstein E.*: Studies on the relationship of temperature to sickle cell

- anemia. *Am. J. Med.*, 30 : 95, 1961.
22. *Laasberg L. H., and Hedley-Whyte J.*: Viscosity of sickle disease and trait blood, changes with anesthesia. *3. Appl. Physiol.*, 35 : 837, 1973.
  23. *Harris J. W., and Kellermeyer R. W.*: *The Red Cell*. rev. ed. pp. 168—202. Cambridge, Harvard University Press, 1970.
  24. *Lindsay J., Jr., Meshel J. C., and Patterson R. H.*: The cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.*, 133 : 643, 1974.
  25. *Bromberg P. A.*: Pulmonary aspects of sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.*, 133 : 652, 1974.
  26. *Femi-Pearse D., Gazioglu K. M., and Ya P. N.*: Pulmonary function studies in sickle cell disease. *J. Appl. Physiol.*, 28 : 574, 1970. *2. J. Spro-a'te B. 5., Vio\oen E. R., and M'l'uer W. P.*: A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell disease and its variants. *J. Clin. Invest.*, 37 : 486, 1958.
  28. *Levitt M. F., Hauser A. D., and Levy M. S.*: The renal concentrating defect in sickle cell disease. *Am. J. Med.*, 29 : 611, 1960.
  29. *Schlitt L., and Keitel H.*: Renal manifestations of sickle cell disease: A review. *Am. J. Med. Sci.*, 239 : 773, 1960.
  30. *Hilary-Howells T., Huntsman R. G., Boys J. E; et al.*: Anaesthesia and sickle cell haemoglobin. With a case report. *Br. J. Anaesth.*, 44 : 975, 1972.
  31. *Spiegelman A., and Warden M. J.*: Surgery in patients with sickle cell disease. *Arch. Surg.*, 104 : 761, 1972.
  32. *Gilbertson A. A.*: Anaesthesia in West African patients with sickle cell anaemia, haemoglobin SC disease, and sickle-cell trait. *Br. J. Anaesth.*, 37 : 614, 1965.
  33. *Hoizmann L., Finn H., Lichtman H. C; et al.*: Anesthesia in patients with sickle cell disease: a review of 112 cases. *Anesth. Analg.*, 48 : 566, 1969.
  34. *Oduro K. A., and Searle J. F.* Anaesthesia in sickle-cell states: a plea for simplicity. *Br. Med. J.*, 2 : 596, 1972.
  35. *Oduntan S. A., and Isaacs W. A.*: Anaesthesia in patients with abnormal haemoglobin syndromes: a preliminary report. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 1159, 1971.
  36. *McPhillips F. L., and Bickers J. N.*: Operations on patients with sickle cell anemia at Charity Hospital in New Orleans. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 135 : 870, 1972.
  37. *Lewin P., and Goodell R. A.*: Post-operative blindness with complete recovery in a patient with sickle-cell anemia. *Br. Med. J.*, 2 : 1373, 1962.
  38. *Searle J. F.*: Anaesthesia in sickle cell states. *Anaesthesia*, 28 : 48, 1973.
  39. *McGarry P., and Duncan C.*: Anesthetic risks in sickle cell trait. *Pediatrics*, 51 : 507, 1973.
  40. *Schenk E.*: Sickle cell trait and superior longitudinal sinus thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, 60 : 465, 1970.
  41. *Leachman R. D., Miller W. T., and Atlas I. M.*: Sickle cell trait complicated by sickle cell thrombi after openheart surgery. *Am. Heart J.*, 74 : 268, 1967.
  42. *Atlas S. A.*: The sickle cell trait and surgical complications. A matched-pair patient analysis. *J. A. M. A.*, 229 : 1078, 1974.

43. *Browne R. A.*: Anaesthesia in patients with sickle-cell anaemia. *Br. J. Anaesthe.*, 37 : 181, 1965.
44. *Nadel J. A., and Spivack A. S.*: Surgical management of sickle cell anemia: the use of packed red blood cell transfusions. *Ann. Intern. Med.*, 48 : 399, 1958.
45. *Donegan C. C., MacLhavaire W. A., and Leavell B. S.*: Hemotologic studies on patients with sickle cell anemia following multiple transfusions. *Am. J. Med.*, 17 : 29, 1954.
46. *Charache S.*: The treatment of sickle cell anemia. *Arch. Intern. Med.*, 133 : 698, 1974.
47. *Brody J. I., Goldsmith M. H., Park S. K., et al.*: Symptomatic crises of sickle cell anemia treated by limited exchange transfusion. *Ann. Intern. Med.*, 72 : 327, 1970.
48. *Macleod J.*: Exchange transfusion in a 7-year-old girl with sickle cell anaemia as preparation for adenoidectomy. *Proc. R. Soc. Med.*, 62 : 1095, 1969.
49. *Ricks P.*: Exchange transfusion in sickle cell anemia and pregnancy. *Ob-stet. Gynecol.*, 25 : 117, 1965.
50. *Hugh-Jones K., Lehmann H., and McAUster J. M.*: Some experiences in managing sickle cell anaemia in children and young adults, using alkalis and magnesium. *Br. Med. J.*, 2 : 226, 1964.
51. *Watson-Williams E. J.*: Sickle cell crisis treated with Rheomacrodex. *Lancet*, 1 : 1053, 1963.
52. *Cooperative urea trials group*: clinical trials of therapy for sickle cell vaso-occlusive crises. *J. A. M. A.*, 228 : 1120, 1974.
53. *Aldrete J. A.*: Hematologic disease. In *Katz J., and Kadis L. B. (eds.): Anesthesia and Uncommon Diseases*, pp. 244—250. Philadelphia, W. B. Saunders, 1973.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Conley C. L.*: Sickle-cell anemia- the first molecular disease. In *Wintrobe M. W. (ed): Blood, Pure and Eloquent: A Story of Discovery, of People and Ideas*, pp. 318—371. New York, McGraw-Hill Book Co., 1980.
- Finch C. A.*: Pathophysiological aspects of sickle cell anemia. *Am. J. Med.*, 53 : 1972.
- Flye M. W., and Silver D.*: The role of surgery in sickle cell disease. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 137 : 115, 1973.
- Harris J. W., and Kellermeyer R. W.*: *The Red Cell*. rev. ed. pp. 168—202. Cambridge, Harvard University Press, 1970.
- Howells T. H., Huntsman R. G., Boys J. E., et al.*: Anaesthesia and sickle cell haemoglobin. *Br. J. Anaesth.*, 44 : 975, 1972.
- Searle J. F.*: Anaesthesia in sickle cell states. *Anaesthesia*, 28 : 48, 1973.
- Tarn J. A., and Epstein B. S.*: Sickle cell disease and anesthesia. *Anesth. Crit. Care Med.*, 1 (9): March 1978.

## **ГЛАВА 26**

### **УГНЕТЕНИЕ ИММУНИТЕТА**

*Д. Л. Брюс (D. L. Bruce)*

На протяжении последних 70 лет в литературе публиковались сообщения о том, что анестетики общего действия являются одновременно иммунодепрессантами [1—3]. В настоящее время нет клинических данных, позволивших бы с абсолютной точностью подтвердить это мнение. Тем не менее эта проблема в наши дни приобретает важное значение, поскольку мы все чаще сталкиваемся с больными, у которых иммунная защита против инфекции или метастатических опухолевых клеток уже исходно ослаблена из-за сепсиса, приема лекарственных средств или нарушений питания, вызванных предшествовавшим инфекционным и/или опухолевым процессом. В тех случаях, когда такому больному предполагается применение наркоза, квалифицированный анестезиолог должен помнить о возможности дополнительного угнетающего действия анестетика на подорванные защитные силы организма больного. Для того чтобы понять роль анестезии в этих процессах, необходимо вначале рассмотреть основные принципы иммунной реакции в норме. По необходимости большая часть изложенных ниже соображений носит спекулятивный характер, для оценки клинического значения иммунодепрессивного действия общих анестетиков необходимы дальнейшие клинические исследования.

#### **Иммунная реакция**

Слово «иммунитет» происходит от латинского *immunitas*, означавшего дословно освобождение от общественных работ или, в более переносном смысле, освобождение от нагрузки. Все, что организм человека не воспринимает как «свое», т.е. бактерии, вирусы, пыльцу растений, нормальные клетки другого организма или собственные злокачественные клетки, расценивается организмом как чужеродная нежелательная нагрузка. В основе процессов распознавания чужеродных продуктов и последующей защиты от них находятся механизмы специфического и неспецифического иммунитета, которые могут действовать как вместе, так и по отдельности.

#### **Механизмы неспецифического иммунитета**

Механизмы неспецифического иммунитета, вероятно, генетически обусловлены и поэтому для их действия не требуется предшествующего контакта с чужеродными продуктами. Из многочисленных примеров неспецифического иммунитета можно назвать действие реснитчатого эпителия дыхательных путей, перемещающего чужеродные частицы в направлении глотки, действие бактерицидных ферментов в составе слюны и слез, литическое дей-

ствии жирных кислот, входящих в состав секрета потовых и сальных желез кожи.

Если чужеродная частица, например инфекционный микроорганизм, проникает через барьер, отграничивающий организм от окружающей среды, то возникает острая воспалительная реакция, которая должна изолировать, а затем и уничтожить постороннего агента. Этот неспецифический иммунный механизм включает последовательные этапы: для увеличения регионарного кровотока (для доставки белков плазмы и лейкоцитов к месту повреждения), повышение проницаемости эндотелия (для облегчения скопления фагоцитов и бактерицидных агентов в месте повреждения), повышение тонуса сфинктеров венул (для вызывания стаза крови и гипоксии в месте повреждения), сближение инородного агента и фагоцита, фагоцитоз, переваривание чужеродного продукта фагоцитом.

### *Механизмы специфического иммунитета*

Механизмы специфического иммунитета обеспечивают создание приобретенного иммунитета. В результате предшествующего контакта с определенным чужеродным агентом в организме синтезируются специфические белки, называемые антителами. Антитела можно обнаружить в жидких средах организма (гуморальные антитела) или в связанном состоянии на поверхности эффекторных клеток (клеточные антитела), их задачей является реакция с чужеродными продуктами. Существует несколько классов антител, вырабатываемых двумя основными типами лимфоцитов.

В вилочковой железе (тимусе) лимфоциты становятся Т-клетками. Второй основной тип лимфоцитарных иммунных клеток обозначается буквой В, так как эти клетки образуются у птиц в сумке (bursa) Фабрициуса, органе, расположенном рядом с клоакой. У человека В-клетки вырабатываются, вероятно, лимфоидной тканью, обнаруживаемой в органах желудочно-кишечного тракта и в селезенке. Эти два типа лимфоцитов очень похожи друг на друга, но их можно отличить по способности Т-клеток связывать эритроциты барана с образованием розеток. Из Т-лимфоцитов образуются эффекторные клетки, обеспечивающие отсроченную гиперреактивность, отторжение трансплантатов и противоопухолевый иммунитет. Из В-лимфоцитов образуются плазматические клетки, синтезирующие циркулирующие антитела. Существуют данные о взаимодействии Т- и В-клеток во многих иммунных реакциях, но природа этого взаимодействия неизвестна.

Активация как Т-, так и В-клеток происходит следующим образом (рис. 77): стимуляция сенсibilизированных клеток антигенами приводит к их трансформации в крупные, бластные формы, начинающие делиться с образованием новых клеток, число которых увеличивается в логарифмической прогрессии. Гуморальная реакция сопровождается дифференцированием родительских В-клеток в плазматические клетки с развитой эндоплазматической сетью, в которой синтезируются антитела, выделяемые затем в кровь. При клеточном и гуморальном путях иммунитета создаются клетки «памяти».

Развитие этих клеток приостанавливается, они составляют резерв специфически сенсibilизированных клеток, которые могут быстро реактивировать при повторном контакте с антигеном. Таким образом, формируется основа «анамнестической» иммунной реакции, которая при повторном контакте с антигеном протекает очень быстро.

Реакции специфического иммунитета стимулируются антигенами, которые разделяют на полные и неполные. Полные антигены — макромолекулы, обычно белковые, которые одновременно вызывают иммунную реакцию и взаимодействуют специфически с продуктами этой реакции. Неполные антигены, называемые гаптенами, представляют собой более мелкие молекулы, которым, для того чтобы образовать антиген, вызывающий иммунную реакцию необходимо соединиться с белком-носителем. Ни гаптен, ни белок-носитель в отдельности но в состоянии вызвать иммунную реакцию. Существуют убедительные данные о том, что макрофаги фагоцитируют и «обрабатывают» многие антигены, чтобы они приобрели способность стимулировать соответствующие лимфоциты.

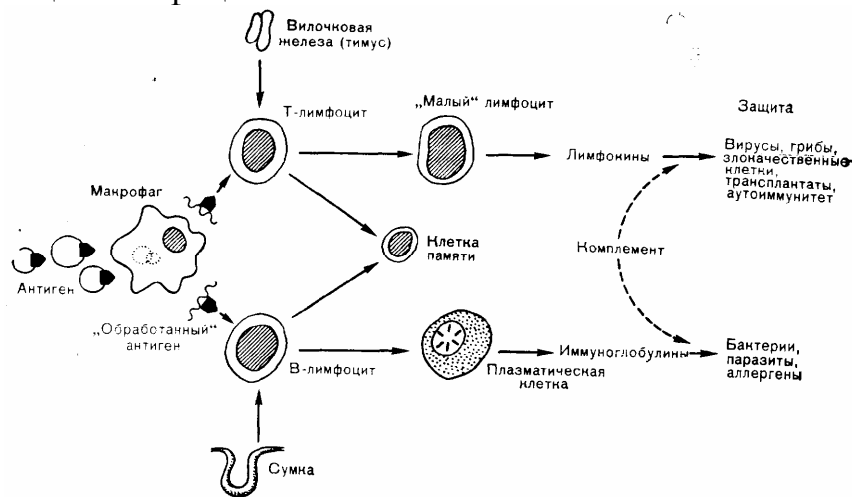


Рис. 77. Пути специфического иммунитета.

Макрофаги фагоцитируют чужеродные агенты (антигены), «обрабатывают антигенную» информацию и передают антигенспецифическую РНК циркулирующим лимфоцитам. В-лимфоциты, приняв антигенную информацию, образуют плазматические клетки, вырабатывающие антигенспецифические иммуноглобулины (антитела). Благодаря аналогичной стимуляции антигеном Т-лимфоциты превращаются в малые циркулирующие лимфоциты, вырабатывающие при непосредственном клеточном контакте с антигеном химические медиаторы (лимфокины). Любой тип лимфоцитов может продуцировать клетки памяти, которые в последующем при контакте с данным антигеном обладают ускоренной реакцией. Система комплемента облегчает реакции гуморального и клеточного иммунитета. Приведены защитные функции каждого из типов иммунных клеток (Duncan, F. G., Cullen, B. F.: Anesthesia and immunology. Anesthesiology, 45 : 522, 1976).

Реакция организма на проникновение антигенов требует образования антител. Антитела — белки, которые при электрофорезе перемещаются медленно, как бета- или гамма-глобулины. Эти белки называются иммуноглобулинами (Ig). Каждая молекула иммуноглобулина состоит из двух пар полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями. Одна из пар, легких (L) цепи, одинакова у всех иммуноглобулинов. Другая пара, тяжелые (H) цепи, существует в 5 разновидностях, образуя соответственно 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE. Каждый класс иммуноглобулинов предназначен для выполнения особых функций. Например, IgG и IgM участвуют в антибактериальной защите, IgG проникает из крови в ткани, где осуществляет защиту внесосудистых секторов организма, а более крупные молекулы антител IgM постоянно циркулируют в крови. IgA обнаруживается в секретах желез внешней секреции, например в слюне, обеспечивает защиту пищеварительного тракта и верхних дыхательных путей.

Рассмотрев действие антигенов, иммунных клеток и продукцию иммуноглобулинов, необходимо упомянуть еще один, последний, класс иммунореактивных продуктов. Система комплемента состоит по крайней мере из 11 отдельных белков плазмы, организованных в 9 факторов, составляющих комплемент и обозначенных от C1 до C9. Комплемент может активироваться и связываться IgM и большей частью антител IgG. В зависимости от вида антител активация комплемента вызывает характерную ступенчатую цепную реакцию, результатом которой являются процессы хемотаксиса, фагоцитоза и цитолиза.

### **Воздействие анестетиков на клетки**

Анестетики общего действия угнетают многие клеточные процессы, включая сократимость клеток. Эти процессы происходят на всех этапах иммунной реакции, каждый из них может угнетаться анестетиками. Ниже перечислены некоторые компоненты иммунной реакции, включающие элементы клеточной сократимости и угнетаемые общими анестетиками:

- фагоцитоз антигена макрофагами,
- выбрасывание (экзоцитоз) «обработанного» антигена,
- поглощение (пиноцитоз) обработанного антигена лимфоцитами,
- бластная трансформация стимулированных лимфоцитов,
- деление бластных клеток и клональная пролиферация,
- выделение синтезированных антител.

Фагоцитоз и пиноцитоз являются особыми формами эндоцитоза, это понятие включает все активные процессы, при помощи которых клетка поглощает макромолекулы. Различаются эти процессы в основном размерами поглощаемых частиц, макроскопически фагоцитоз близок пиноцитозу. Возвращение поглощенного вещества из клетки в окружающую среду называют экзоцитозом. Существуют свидетельства угнетающего действия анестетиков на указанные функции клеточного транспорта, хотя обычно эти данные по-



лучали при экспериментах, не предназначенных непосредственно для изучения иммунологических функций.

Действие эфира, хлороформа и в последнее время галотана наблюдали на амебах — прототипе активно сокращающейся клетки [4]. В этих исследованиях обнаружено обратимое прекращение движения цитоплазмы и фагоцитоза при воздействии на клетку ингаляционных анестетиков. В 1911 г. Graham показал, что под действием эфирного наркоза обратимо угнетается фагоцитоз у нейтрофилов человека, полученных во время операции [5]. На протяжении последующих 60 лет аналогичные результаты экспериментальных исследований иногда публиковались в европейской литературе. В последние годы возродился интерес к этой проблеме, результаты ее изучения обсуждаются ниже.

Хотя влияние анестетиков на процессы эндо- и экзоцитоза выяснено еще не полностью, зато в последнее время стало известно гораздо больше о воздействии анестезии на процесс бластной трансформации лимфоцитов человека *in vitro* под влиянием фитогемагглютина (ФГА). ФГА — растительный экстракт, неспецифическим путем стимулирующий Т-лимфоциты к росту, синтезу белков, РНК и ДНК, а затем к делению. Этот процесс, как полагают, близок специфической реакции сенсibilизированной клетки на антиген.

Галотан вызывает пропорциональное дозе угнетение трансформации лимфоцитов человека *in vitro* [6, 7]; впрочем, для аналогичного ингибирования активности лимфоцитов используемыми в клинике концентрациями анестетика требуется экспозиция более чем в 24 ч. Галотан в концентрации 2% угнетает рост ядер [8] и синтез белков и РНК [9], возникающие обычно при добавлении ФГА к культуре лимфоцитов. Функция лимфоцитов оказалась нормальной у больных после кратковременных операций [10] и у здоровых обследуемых после длительного наркоза галотаном или энфлураном без операции [11]. Угнетение трансформации лимфоцитов наблюдалось при наркозе закисью азота у здоровых обследуемых [12], зато *in vitro* этого угнетения не отмечали [13], а степень угнетения реактивности лимфоцитов обнаружила обратную корреляционную связь с кортизоловой реакцией на поверхностный наркоз [12]. На основании этого можно предположить, что нарушение функции лимфоцитов является результатом нейрогуморальной реакции, например, в виде повышения уровня адренкортикостероидов и катехоламинов на хирургический стресс [14, 15].

После того как антиген вызвал бластную трансформацию лимфоцита, иммунная реакция происходит в виде прогрессивного деления клетки, потомство которой увеличивается в логарифмической прогрессии. Потомство одной иммунной клетки называют клоном. Таким образом, деление клеток является сутью иммунитета, а со времени исследований Клода Бернара известно, что анестетики угнетают клеточное деление [16].

Итак, имеются указания на то, что применение анестетиков общего действия *может* вызывать угнетение иммунитета. Изменения иммунитета, вызываемые операцией и сопутствующим стрессом, вероятно, «перекрыва-

ют» любые эффекты анестетиков, поэтому они не подтверждены клиническими данными. Воздействие анестетиков на иммунитет может затрагивать реакции на инфекцию, на трансплантаты, на опухоли, а также анафилаксию.

## **Клиническое значение вызываемой анестетиками иммуносупрессии**

### *Инфекция*

Сопrotивляемость инфекции поддерживается множеством защитных механизмов. Например, инфицирующий агент вызывает образование высокого титра циркулирующих антител в организме, который, кроме того, снабжен активной системой комплемента и фагоцитарными клетками, однако эти факторы иммунитета должны быть доставлены в очаг инфекции благодаря адекватному системному кровотоку и нормальной перфузии тканей, иначе они неэффективны. Ниже при обсуждении проблем иммунитета авторы основываются на нормальном состоянии кровообращения, питания и других неспецифических факторов, рассматривая только собственно иммунные специфические реакции, тем не менее не следует забывать о том, что анестетики могут влиять и на многие неспецифические защитные факторы!

Alexander, Good определили, что при внедрении бактерии в организм число бактерий, необходимое для вызывания клинической картины инфекции в нормальной ткани человека, составляет  $10^6$  организмов, при отсутствии специфических антител —  $10^2$ , а при отсутствии фагоцитов — только 10 микробных организмов [17]. Основным антителом, защищающим организм от грамотрицательных бактерий, является IgM. Для борьбы с другими бактериями, а также с вирусами предназначен IgG. Реакция этих антител с бактериальными антигенами активирует систему комплемента, которая в свою очередь также вызывает ряд важных эффектов, в том числе хемотаксис, в рамках которого фагоциты перемещаются в очаг инфекции; иммуноадгезию, которая включает «опсонизацию» бактериальной поверхности, т.е. покрытие бактериальной клетки под действием комплемента слоем антитела, что облегчает прикрепление ее к мембране фагоцита; фагоцитоз бактерий, активацию внутриклеточного переваривания фагоцитированных микробных организмов.

От инфицирования многими вирусами, грибами и относительно мало-вирулентными бактериями, например, микобактериями, организм защищает механизм клеточного иммунитета. Антитела, находящиеся на поверхности Т-клеток, взаимодействуют с поверхностными антигенами, активируя лимфоциты к синтезу и выделению лимфотоксина, ферментативно разрушающего мембрану чужеродной клетки. Эти реакции могут протекать *in vitro* в отсутствие комплемента. Больные с серьезно нарушенным клеточным иммунитетом, например с диссеминированным туберкулезом, с запущенными опухолями, принимающие иммунодепрессанты, патологически чувствительны к банальным инфекциям типа краснухи, ветряной оспы, заражению цитомегаловирусом.

В 1903 г. Snel показал, что наркоз эфиром или хлороформом увеличивает летальность морских свинок, страдающих сибирской язвой [18]. Имунная реакция на это заболевание носит преимущественно клеточный характер, однако вскоре были проведены исследования с инфекционными агентами, вызывающими преимущественно гуморальный иммунитет. В 1904 г. Rubin сообщил, что эфир и хлороформ повышают вирулентность стрептококковой и пневмококковой инфекции у кроликов [19]. После этих исследований были опубликованы другие, и в те годы большинство врачей полагали, что наркоз опасно снижает сопротивляемость организма инфекциям. Интерес к экспериментальным исследованиям этой проблемы уменьшился приблизительно к 1925 г. и в течение многих последующих лет она очень мало освещалась в медицинской хирургической литературе. Позже Koscióiek обнаружил, что у нейтрофилов, полученных у кроликов и людей, находящихся в состоянии галотанового или эфирного наркоза, нарушается способность фагоцитировать стафилококки [20]. У людей стрессовое влияние операции накладывалось на эффект анестезии, но у кроликов операцию не производили, а между тем результаты исследования оказались одинаковыми.

Кроме того, у наркотизированных кроликов в крови обнаруживалась лимфопения, ее выявляли также у крыс Bruce, Коерке [21]. Хотя в экспериментах этих авторов ингаляция галотана продолжалась в течение нескольких дней, лимфопения все же появлялась на ранних этапах эксперимента. Кроме того, был отмечен сдвиг состава нейтрофилов, что может свидетельствовать о блокировании деления миелоидных клеток. Если допустить возможность аналогичного процесса у человека, то оказывается, что состав нейтрофилов периферической крови в первые несколько дней после операции не является информативным [22]. При наркозе галотаном было обнаружено нарушение функции нейтрофилов у мышей, инфицированных сальмонеллами, на фоне наркоза число бактерий, поглощенных нейтрофилами брюшины, уменьшилось с 24,6 до 2,7 микробных тел [23]. Позднее Cullen [1, 24] и другие авторы [2, 3] пришли к выводу о том, что влияние наркоза на фагоциты весьма незначительно по сравнению с нарушениями их функции, сопровождающими хирургическую травму, а полученные ранее довольно существенные изменения могут быть вызваны неспецифической реакцией на «стресс». Таким образом, доказательства влияния анестетиков на число и функцию фагоцитов неполны и противоречивы.

Поскольку в упомянутых выше экспериментах использовали модели гуморального иммунитета, возник интерес к вопросу о влиянии анестезии на синтез антител. Эта проблема исследована только Wingard, Humphrey, Lang, описавшими угнетение функции селезеночных клеток, продуцирующих антитела, у крыс и у мышей, которым проводили наркоз галотаном в течение 2—4 ч [25, 26]. В целом подавление продукции антител коррелировало с длительностью ингаляции анестетика, для восстановления функции требовалось 72 ч. Тем не менее у больных, подвергавшихся обычным операциям, было обнаружено лишь недостоверное изменение уровня иммуноглобулинов в плазме [27—29]. Тем не менее в послеоперационном периоде, когда существ-

вует вероятность развития раневой инфекции или пневмонии, возможно угнетение клеточных и гуморальных компонентов иммунитета. Поскольку основным препятствием к развитию вирусного гепатита является преимущественно реакция гуморального иммунитета, то можно заподозрить, что иногда нарушение функции печени после операции может возникнуть из-за нарушений иммунитета.

Способность комплемента взаимодействовать с антителами в условиях анестезии непосредственно не изучали. Комплемент влияет на многие процессы, в том числе и на хемотаксис. При исследовании реакции нейтрофилов брюшины на бактериальные эндотоксины и живые сальмонеллы у мышей при наркозе галотаном обнаружено значительное уменьшение числа нейтрофилов, мобилизованных в очаг инфекции [23]. Это изменение может быть связано с нарушениями функции комплемента, но с такой же вероятностью причиной его может быть нарушение тонкой структуры нейтрофилов или даже уменьшение кровотока в органах брюшной полости. Последнее впрочем маловероятно, так как при введении мышам в аналогичных условиях в кровь синьки Эванса она появляется в брюшной полости спустя нормальный промежуток времени. Хотя в предшествовавших работах описывались смертельные исходы у мышей в состоянии наркоза галотаном при внутрибрюшинном введении бактерий, при использовании контрольной группы без наркоза оказалось, что показатели летальности мышей в 2 группах не отличаются, только под наркозом смерть животного наступает раньше. В последние годы Duncan, Cullen, Pearsall использовали модель калового перитонита, более чувствительного к действию анестетиков, и обнаружили, что летальность мышей, получавших галотановый наркоз, составила 81%, а в контрольной группе — 44% [30]. Поскольку в другой серии экспериментов выяснилось, что галотан не влияет на размер поврежденной кожи, вызванных грибом кандиды, авторы пришли к выводу о том, что анестетик, вероятно, мало влияет на мобилизацию и отложение фагоцитов в очаге инфекции. Стерилизация при высокой температуре имплантируемого фекального материала устраняла различия в показателях летальности, вызываемые галотаном, поэтому можно предположить, что смерть животных в данной модели вызывается скорее активной инфекцией, а не эндотоксином. В заключение указанные авторы пришли к выводу, что повышение летальности при действии галотана объясняется снижением опсонизации плазмы веществами типа комплемента или антител и/или нарушением ретикулоэндотелиального фагоцитоза.

Еще меньше известно о влиянии анестетиков на течение инфекций, против которых развивается в основном клеточный иммунитет. Этой проблеме посвящена лишь одна работа Snel, обнаружившего повышение летальности у мышей от сибирской язвы в условиях наркоза. Поскольку анестетические препараты влияют на нейрогуморальные реакции, сопровождающие операцию [12, 14, 15], то глубина анестезии может играть важную роль в развитии клинической реакции организма на инфекции, сопровождающиеся реакциями клеточного иммунитета.

Во время операции может наблюдаться следующая картина инфицирования: патогенные бактерии попадают в операционную рану, функция нейтрофилов ингибирована, поэтому они медленнее достигают отдаленного внесосудистого очага инфекции и, находясь в очаге, хуже поглощают микроорганизмы, скорость деления пролиферирующих бактерий относительно устойчива к угнетающему действию анестетиков, кроме того, в тканях парциальное напряжение анестетика невелико, некоторые бактерии достигают региональных лимфатических узлов и не фагоцитируются там, как в норме, макрофагами коркового слоя; из-за этого находящиеся в более глубоких слоях лимфатического узла В-лимфоциты не могут подвергаться бластной трансформации, поскольку не хватает антигенного материала, «обработанного» макрофагами, в результате образуется недостаточно плазматических клеток, синтезирующих циркулирующие антитела к бактериальным антигенам. В итоге облегчается начальный этап инфицирования, ко 2—3-му дню после операции скорость размножения бактерий может превысить скорость синтеза антител, к этому моменту в результате угнетения миелоидного ростка костного мозга во время операции в крови может находиться меньше, чем требуется в настоящий момент, нейтрофилов. К этим факторам можно добавить снижение реактивности сосудистой лимфопению, вызванных повышением уровня кортикостероидов и катехоламинов в ответ на хирургический стресс, а также наличие инородных тел в виде шовного материала, создающего для бактерий хорошие условия роста. Все это дает возможность сделать вывод, что операция и наркоз весьма благоприятствуют инфицированию.

Если приведенную гипотезу считать правильной хотя бы частично, то даже удивительно, почему серьезные инфекционные осложнения не случаются чаще, чем мы их наблюдаем? Для точного определения роли наркоза в развитии послеоперационных инфекций еще необходимы окончательные проспективные исследования, не несомненно, что продолжительные операции и наркозы сопровождаются более высокой вероятностью нагноения послеоперационной раны [31, 32]. Безусловно, послеоперационные инфекции могут быть вызваны целым рядом факторов (например, старческий возраст, выраженное ожирение, истощение, диабет) [33—37], но сравнительное значение каждого фактора в отдельности неизвестно. Не исключено, что хирургам придется задуматься и оценить заново важность максимального сокращения длительности наркоза.

### *Трансплантаты и опухоли*

Иммунная реакция настолько высокоспецифична, что даже замена одной аминокислоты в длинной полипептидной цепи белка вызывает «узнавание» ее как «чужой» клетками, образующими антитела. Поэтому неудивительно, что ткани, взятые у индивида с другой генетической конституцией, вызывают иммунную реакцию. По этой же причине злокачественные клетки, которые когда-то были собственными клетками организма хозяина, но потом подверглись настолько существенным изменениям, что стали считаться «чу-

жими», тоже обладают антигенными свойствами. Более того, злокачественное перерождение тканей часто сопровождается прогрессирующие иммунодефицитные состояния и/или терапию иммунодепрессантами [38—41].

Поскольку анестезия в некоторых условиях может подавлять Т-клетки, обеспечивающие клеточный иммунитет [12], следовательно, она может также отрицательно влиять и на противоопухолевую сопротивляемость организма, а также способствовать приживлению пересаженной ткани. Тем не менее экспериментальные доказательства, подтверждающие эту точку зрения, довольно противоречивы. Некоторые исследователи указывают на возможность усиления процесса метастазирования в условиях наркоза [42, 43], другие – этого явления не обнаружили [44—46]. Галотан с закисью азота [47] и тиопентал [48, 49] подавляли процесс уничтожения опухолевых клеток под действием сенсibilизированных лейкоцитов *in vitro*, причем степень этого угнетения зависела от длительности воздействия анестетика или анестетиков. Если в будущем исследователи обнаружат, что общие анестетики способствуют развитию опухолевых клеток и подавляют отторжение пересаженной ткани, то роль этих сведений будет различной применительно к каждому клиническому случаю в зависимости от длительности наркоза и, вероятно, ряда других факторов. Впрочем даже несколько часов гипотетического угнетения иммунитета под действием анестетиков достаточно для того, чтобы опухолевый рост «опередил» мобилизацию защитных механизмов по аналогии с гипотезой о распространении инфекции под наркозом. Для полного исключения возможности облегчения роста некоторых опухолей у отдельных больных под влиянием общей анестезии необходимо еще провести дополнительные исследования.

### *Анафилаксия*

Во время анестезии у больных могут возникать аллергические реакции, наиболее тяжелой из них является анафилаксия.\* При анализе анафилактических реакций, зарегистрированных у 11526 наблюдавшихся стационарных больных, основными провоцирующими факторами оказались кровь и ее продукты [50]. Анафилактическая реакция проявляется сочетанием тяжелых клинических симптомов, остро возникающих вслед за связыванием попавшего в организм антигена с тучными клетками, сенсibilизированными при помощи антител к данному антигену. Антитела при анафилаксии относятся к классу IgE, связывание их с антигеном приводит к дегрануляции тучных клеток путем экзоцитоза. Выделенные клетками «гранулы» представляют собой комплекс биологически активных веществ, вызывающих сокращение гладких мышц. У человека этими веществами являются в основном гистамин и медленно действующее вещество анафилаксии (МДВ-А, SRS-A). Гистамин вызывает быстрое сокращение гладких мышц, антагонистами его являются антигистаминные препараты. МДВ-А действует более медленно, вызывая такое же сокращение мышц, антагонистом его является атропин. У человека в наи-

большей степени подвержены анафилаксии гладкие мышцы бронхов, они сокращаются, вызывая тяжелый бронхоспазм.

В процессах дегрануляции тучных клеток и спазмирования гладких мышц участвует циклический АМФ (3,5-аденозинмоно-фосфат). Вещества, повышающие концентрацию в клетках цАМФ, могут подавлять оба эти процесса и, таким образом, быть полезными для купирования анафилактической реакции. Уровень цАМФ в клетке может повыситься за счет усиления его синтеза, вызываемого бета-адреномиметиками, или за счет подавления его деградации фосфодиэстеразой. Ингибиторами последнего фермента являются метилксантиновые препараты. Таков механизм лечебного действия адреналина и аминофиллина (эуфиллина) при остром приступе бронхиальной астмы.

Данные экспериментальных исследований о влиянии анестезии на процессы анафилаксии неполны и противоречивы [51]. Основными затруднениями при исследованиях бывают различия клиники анафилаксии у видов животных, разные пути введения антигена, угнетение дыхания за счет центрального действия наркоза и отсутствие точной дозировки анестетика. Поэтому интерпретировать данные исследований довольно трудно. В опубликованных ранее работах упоминалось о некоторой защитной роли эфира [52], но этот эффект ограничивался только ингаляционным путем введения антигена и не воспроизводился при наркозе другими анестетиками [53]. В свете современных данных о роли медиаторов и цАМФ в процессах анафилаксии описанный эффект эфира связан скорее с вызываемым им выделением катехоламинов, а не с действием «собственно молекулы анестетика». Известно, что эфир и галотан способствуют расслаблению мускулатуры бронхов при бронхоспазме [54]. Обусловлено ли это действие влиянием анестетиков на цАМФ гладкомышечных клеток, пока неизвестно. В настоящее время уже начаты исследования роли цАМФ и циклических нуклеотидов в качестве медиаторов анестетического действия [55]. Таким образом, в настоящее время следует полагать, что анестетики не влияют на процесс выделения медиаторов при воздействии антигена на тучные клетки и на взаимодействие медиатор—эффекторный орган—мишень, хотя клинические симптомы этого взаимодействия (например, бронхоспазм) анестетики в состоянии купировать.

### **Клинические рекомендации для проведения анестезии**

При сравнении с остальными возможными осложнениями наркоза угнетение иммунитета является наиболее маловероятным и спекулятивным. О влиянии анестетиков на иммунитет известно мало, несмотря на довольно значительный интерес к этой проблеме, который возник еще на заре современной хирургии с появлением масочного капельного наркоза и первых послеоперационных пневмоний вместе с ним. В то время о физиологии дыхания было известно мало, не было ни аппаратов для вентиляции легких, ни антибиотиков. Позже стали применять более тонкие методики наркоза, улучшилась вентиляция легких у больных, появились мышечные релаксанты и

антибиотики. Послеоперационные пневмонии стали возникать реже, а если возникали, то лучше поддавались лечению.

Почему же в этом случае наблюдается как бы возрождение интереса к этой проблеме? Вероятно, что интерес является признаком зрелости анестезиологии как врачебной и научной дисциплины. Пройден этап, на котором проведение наркоза считали искусством, полагаясь в основном лишь на интуицию анестезиолога. В настоящее время мы проводим безопасно наркоз у больных, которым раньше отказали бы в операции, поскольку они не смогли бы ее перенести. Операции стали более продолжительными, более сложными и более травматичными. В наши дни при лечении больных в тяжелых состояниях анестезиологу приходится использовать значительное число фармакологических препаратов и технических средств анестезии, на фоне всех этих факторов влияние наркоза на иммунитет становится малозаметным.

На современном уровне знаний в области влияния анестетиков на иммунные системы твердых рекомендаций, касающихся выбора анестетика и метода анестезии, предложить нельзя. Мы располагаем определенными лабораторными данными, свидетельствующими о том, что лучше избегать проведения плановых операций у инфицированных больных, а также длительных операций и наркозов. Однако необходимы новые сведения об относительных иммунодепрессивных возможностях применяемых нами веществ и методик, а также о взаимодействии их с другими факторами, например с возрастом больных, принимаемыми лекарственными препаратами, состоянием питания и характером хирургического вмешательства в отношении влияния на иммунитет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Duncan P. G., and Cullen B. F.*: Anesthesia and immunology. *Anesthesiology*, 45 : 522, 1976.
2. *Moudgil G. C., and Wade A. G.*: Anaesthesia and immunocompetence. *Br. J. Anaesth.*, 48 : 31, 1976.
3. *Walton B.*: Anaesthesia, surgery and immunology. *Anaesthesia*, 33 : 322, 1978.
4. *Bruce D., and Christiansen R.*: Morphologic changes in the giant amoeba *Chaos Chaos* induced by halothane and ether. *Exp. Cell. Res.*, 40 : 544, 1965.
5. *Graham E. A.*: The influence of ether and ether anesthesia in bacteriolysis». agglutination, and phagocytosis. *J. Infect. Dis.*, 8 : 147, 1911.
6. *Brace D. L.*: Halothane inhibition of phytohemagglutinin-induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology*, 36 : 201, 1972.
7. *Cullen B. F., Sample W. F., and Chfctien P. B.*: The effect of halothane on phytohemagglutinin-induced transformation of human lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*, 36 : 206, 1972.
8. *Bruce D. L.*: Halothane effect on nuclear volume of PHA treated human-lymphocytes. *Reticuloendothel. Soc.*, 15 : 497, 1974.



9. *Bruce D. L.*: Halothane inhibition of RNA and protein synthesis of PHAPH<sup>^</sup> treated human lymphocytes. *Anesthesiology*, 42 : 11, 1974.
10. *Cullen B. F., and Van Belle G.*: Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count: effect of anesthesia and operation. *Anesthesiology*, 43 : 563, 1975.
11. *Duncan P. G., Cullen B. F., Calverly R., et al.*: Failure of enflurane and halothane anesthesia to inhibit lymphocyte transformation in volunteers. *Anesthesiology*, 45 : 661, 1976.
12. *Lecki/ J. H.*: Anesthesia and the immune system. *Surg. Clin. North Am.*, 55: 795, 1975.
13. *Brace D. L.*: Failure of nitrous oxide to inhibit transformation of lymphocytes by phytohemagglutinin. *Anesthesiology*, 44 : 155, 1976.
14. *Bancewicz J., Gray A. C., and Lindop C.*: The immunosuppressive effect of surgery—a possible mechanism. *Br. J. Surg.*, 60 : 314, 1973.
15. *Wilmore D. W. Long J. M., Mason A. D., et al.*' Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 142 : 257, 1976.
16. *Sturrock J. E., and Nunn J. F.*: Mitosis in mammalian cells during exposure to anesthetics. *Anesthesiology*. 43 : 21, 1975.
17. *Alexander J. W., and Good R. A.*: *Immunobiology for Surgeons*. Philadelphia, W. B., Saunders, 1970.
18. *Snel J. J.*: Immunitat und narkose. *Berlin Klin. Wschr.*, 40 : 212, 1903.
19. *Rubin G.*: The influence of alcohol, ether and chloroform on natural immunity in its relation to leukocytosis and phagocytosis. *J. Infect. Dis.*, 1 : 425, 1904.
- '20. *Koscioiek E.*: Fagocytarna aktywnosc leukocytow krwi i whysieku otzewnowego wogolnym znieculeniu fluotanowyn. *Roczn. Pom. Akad. Med. swierce.*, 13 : 149, 1967.
- '21. *Bruce D. L., and Koepke J. A.*: Changes in granulopoiesis in the rat associated with prolonged halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 27 : 811, 1966.
22. *Bruce D. L., and Koepke J. A.*: Clinical implications of the effect of halothane on depressed rat bone marrow. *Anesthesiology*, 34 : 573, 1971.
- '23. *Brace D. L.*: Effect of halothane anesthesia on experimental salmonella peritonitis in mice. *J. Surg. Res.*, 7 : 180, 1967.
- "24. *Cullen B. F.*: The effect of halothane and nitrous oxide on phagocytosis and human leukocyte metabolism. *Anesth. Analg.*, 53: 531, 1974.
- "25. *Wingard D. W., Lang R., and Humphrey L. J.*: Effect of anesthesia on immunity. *J. Surg. Res.*, 7 : 430, 1967.
- '26. *Wingard D. W., and Humphrey L. J.*: Depression of antibody production by halothane: a dose response. *Anesthesiology*, 30 : 353, 1969.
- '27. *Cohen P. J.*: Response of human immunoglobulins to halothane anesthesia and surgery. *Fed. Proc.*, 31 : 534, 1972.
28. *Slade M. S., Simmons R. L., Yanis E., et al.*: Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery*, 78 : 363, 1975.
- '29. *Fuller J. M., and Keyser J. W.*: Serum immunoglobulins after surgical operation. *Clin. Chem.*, 21 : 667, 1975.

- '30. *Duncan P. G., Cullen B. F., and Pearsall N. N.*: Anesthesia and the modification of response to infection in mice. *Anesth. Analg.*, 55 : 776, 1976.
- ."31. *National Academy of sciences-National Research Council Ad Hoc Committee of the Committee on Trauma*: Postoperative wound infections- the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann. Surg.*, 160 (Suppl. 2):1, 1964.
132. *Jepsen O. B., Larsen S. O., and Thomson V. F.*: Postoperative wound sepsis in general surgery. II. An assessment of factors influencing the frequency of wound sepsis. *Acta Chir. Scandinav.*, 396 (Suppl.) :80, 1969.
33. *Cruse P. J. E., and Foord R.*: A five-year prospective study of 23, 649 surgical wounds. *Arch. Surg.*, 107 : 206, 1973.
34. *MacLean L. D., Meakin J. L., Taguchi K., et al.*: Host resistance in sepsis and trauma. *Ann. Surg.*, 182 : 207, 1975.
35. *Miller W. E., and Counts G. W.*: Orthopedic infections: a prospective study of 378 clean procedures. *South Med. J.*, 68 : 386, 1975.
36. *Stevens D. B.*: Postoperative orthopaedic infections. *J. Bone Joint surg.*, 46 : 96, 1964.
37. *Stone H. H., and Hesser T. R.*: Incisional and peritoneal infection after emergency celiotomy. *Ann. Surg.*, 177 : 669, 1973.
38. *Faikow P. J.*: Immunologic oncogenesis. *Blood* 30 : 388, 1967.
39. *Penn L., Hammond W., Brettschneider L., et al.*: Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant. Proc.*, 1 : 106, 1969.
40. *Miller D. G.*: The immunologic capability of patients with lymphoma. *Cancer Res.*, 28 : 1441, 1968.
41. *Southam C. M.*: The immunologic status of patients with nonlymphomatous cancer. *Cancer Res.*, 28 : 1433, 1968.
42. *Agostino D., and Clifton E. E.*: Anesthetic effect on pulmonary metastases in rats. *Arch. Surg.*, 88 : 735, 1964.
43. *Gaylord H. R., and Simpson B. T.*: The effect of certain anesthetics and loss of blood upon the growth of transplanted mouse cancer. *J. Cancer Res.*, 1 : 379, 1916.
44. *Cullen B. F., and Sundsmo J. F.*: Failure of halothane anesthesia to alter growth of sarcoma in mice. *Anesthesiology*, 41 : 580, 1974.
45. *Fisher B., and Fisher E. R.*, Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. III. Effect of surgical trauma with special reference to liver injury. *Ann. Surg.*, 150 : 731, 1959.
46. *Van Den Brenk H. A. S., and Shapington C.*: Effect of phenobarbital on growth of metastasizing allogeneic sarcoma in the rat. *Experimentia*, 28 : 686, 1972.
47. *Cullen B. F., Duncan P. G., and Ray-Keil L.*: Inhibition of cell-mediated cytotoxicity by halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 44 : 386, 1976.
48. *Duncan P. G., Cullen B. F., and Ray-Keil L.*: Thiopental inhibition of tumor immunity. *Anesthesiology*, 46 : 97, 1977.
49. *Lundy J., Lovett E. J. II, and Conran P.*: Pulmonary metastases, a potential biologic consequence of anesthetic-induced immunosuppression by thiopental. *Surgery*, 82 : 254, 1977.

50. *Jick H., and Shapiro S.:* Drug-induced anaphylaxis. A cooperative study. *J. A. M. A.*, 224 : 613, 1973.
51. *Bruce D. L., and Wingard D. W.:* Anesthesia and the immune response. *Anesthesiology*, 34 : 271, 1971.
52. *Carron H.:* Anaphylaxis and anesthesia. *Anesthesiology*, 8 : 625, 1947.
53. *Parrish W. E., Hall L. W., and Coombs R. R. A.:* The effects of anesthesia on anaphylaxis in guinea pigs. *Immunology*, 6 : 462, 1963.
54. *Eletcher S. W; Flacke W., and Alper M. H.:* The actions of general anesthetic agents on tracheal smooth muscle. *Anesthesiology*, 29 : 517, 1968.
55. *Wiklund R. A.:* Cyclic nucleotides. *Anesthesiology*, 41 : 490, 1974.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Duncan P. G., and Cullen B. F.:* Anesthesia and immunology. *Anesthesiology*, 45 : 522, 1976.
- Norman J., and Whitwam J. G. (eds.):* Symposium on immunology in anaesthesia and intensive care. *Br. J. Anaesth.*, 51 : 1, 1979.
- Mathieu A., and Kahan B. D. (eds.):* Immunologic Aspects of Anesthetic and Surgical Practice. New York, Grune & Stratton, 1975.
- Moudgil G. C., and Wade A. G.:* Anaesthesia and immunocompetence. *Br. J. Anaesth.*, 48 : 31, 1976.
- Samter M. (eds.):* Immunological Diseases, ed. 3. Boston, Little, Brown & Co., 1979.
- Walton B.:* Anaesthesia, surgery and immunology. *Anaesthesia*, 33 : 322, 1978.

## ПРИБРЕТЕННЫЕ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ И СУЛЬФГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)

Внезапное появление цианоза обычно бывает признаком катастрофических осложнений со стороны органов дыхания или кровообращения, например закупорки дыхательных путей, пневмоторакса, аритмий. В типичных случаях цианоз является признаком гипоксии. Однако иногда он может быть вызван нарушением структуры гемоглобина, например, в виде метгемоглобинемии или сульфгемоглобинемии, которые ухудшают транспорт кислорода. В данной главе рассматриваются механизмы нарушений структуры гемоглобина, вызванных лекарствами, введенными в организм до, во время или после наркоза.

### Физические основы развития метгемоглобинемии и сульфгемоглобинемии

Молекула гемоглобина состоит из 4 субъединиц, каждая из которых в свою очередь образована железосодержащей порфириновой группой гема, соединенной с полипептидной цепью глобина (рис. 78). Молекула железа содержится в геме в восстановленной форме. Каждый атом железа соединяется четырьмя пиррольными кольцами, составляющими гем, пятая связь атома железа соединена с гистидиновым остатком глобина, а шестая валентная связь остается свободной для временного связывания с одной молекулой кислорода.

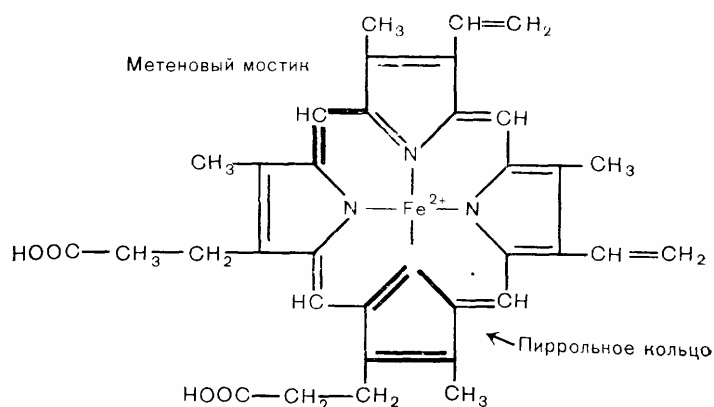
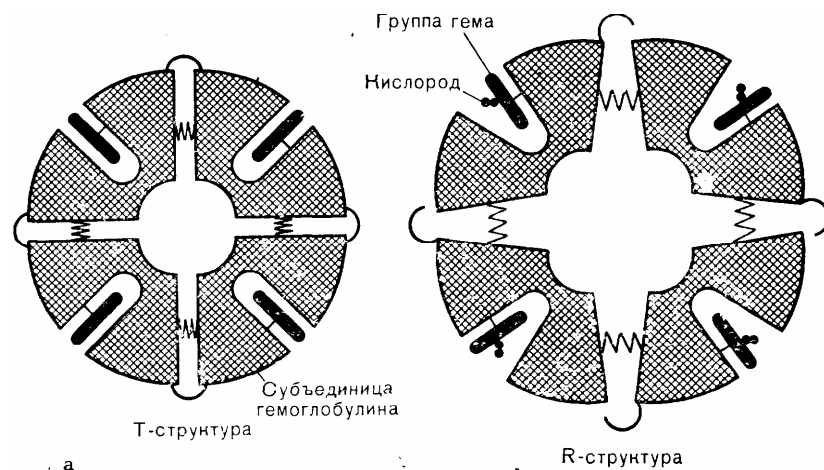


Рис. 78. Структура железосодержащего порфирина — гелга.

Гем (ферропротопорфирин) состоит из пятивалентного атома железа, соединенного с четырьмя пиррольными кольцами, которые удерживаются в одной плоскости, метеновыми мостиками. Для упрощения картины атомы углерода в пиррольных кольцах обозначены углами пятиугольника, атомы водорода опущены. По одну сторону этой плоскости железо связывается с полипеп-

тидной цепью глобина, по другую — с кислородом. Четыре субъединицы гем-полипептид составляют молекулу гемоглобина, в которой каждая группа гема обращена к поверхности молекулы.

Связывание кислорода гемоглобином представляет собой сложный последовательный кооперативный процесс. При связывании кислорода каждой группой гема сродство остальных групп гема к кислороду увеличивается. Поэтому кривая диссоциации оксигемоглобина вначале поднимается полого, затем более круто и, наконец, когда кислород уже присоединен ко всем четырём группам гема, становится вновь более пологой (рис. 79). Для объяснения взаимодействия гем—гем, возникающего в молекуле гемоглобина между не соприкасающимися друг с другом группой гема, Perutz предложил гипотезу двух состояний, между которыми колеблется структура молекулы гемоглобина [1]. В напряженном Т-состоянии молекулы карманы гема в субъединицах гемоглобина настолько сужены, что кислород не может в них проникнуть, а в расслабленном R-состоянии молекулы карманы гема открыты и кислород легко связывается в них гемом (рис. 79, а). Связывание кислорода гемом в легочных капиллярах сопровождается разрывом солевых связей, удерживающих субъединицы в плотной Т-структуре (рис. 79,б). Разрыв солевых связей в свою очередь вызывает изменение конформации молекулы гемоглобина, за счет которого увеличивается родство каждой группы гема к молекуле кислорода (аллостерический эффект). Потеря молекулы кислорода в тканевых капиллярах позволяет солевым связям восстановиться, и молекула снова принимает напряженную плотную Т-структуру, карманы гема вновь суживаются. В соответствии с этой теорией любые изменения структуры гемоглобина, затрудняющие взаимное превращение Т- и R-структур, будут нарушать транспорт кислорода гемоглобином.



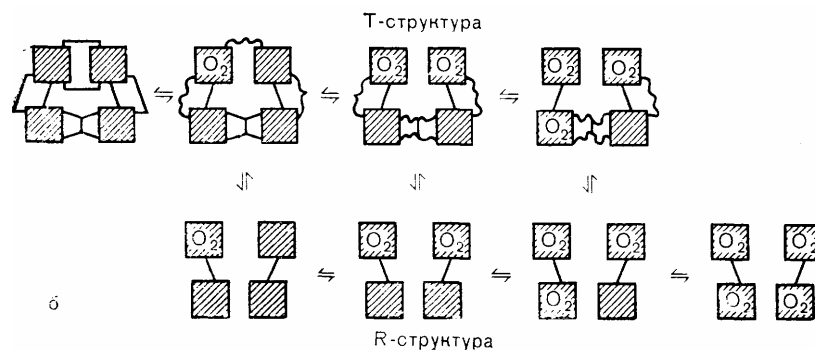
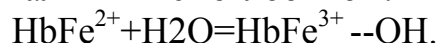


Рис. 79. Транспорт кислорода гемоглобином предположительно обеспечивает попеременное изменение конформации молекулы в виде двух структур: а—в Т-структуре субъединицы тесно притянуты друг к другу солевыми мостиками, за счет этого карманы гема сужены: в R-структуре солевые мостики разорваны, карманы гема расширяются и в них легко может проникнуть кислород; б — при переходе от Т-структуры к R-структуре по мере присоединения кислорода происходит ослабление за счет аллостерического эффекта всех оставшихся солевых мостиков (изображено волнистой линией), что облегчает последующие этапы присоединения кислорода. (Perutz, M. F.: Hemoglobin structure and respiratory transport. Sci. Am. 239:92, 1978).

**Метгемоглобинемия.** В нормальных условиях лишь очень небольшая часть гемоглобина, находящегося в жизнеспособных эритроцитах, подвергается оксигенации. Поэтому часть атомов железа гема продолжает оставаться восстановленной и образует метгемоглобин ( $\text{HbFe}^{3+}$ ), который в норме находится в равновесии с нормальным гемоглобином:



В оксигенированном состоянии шестая валентная связь метгемоглобина соединяется с гидроксильной группой (основная форма) (рис. 80) или с молекулой воды (кислая форма) и уже не может более присоединять кислород [2]. Согласно модели, предложенной Perutz, метгемоглобин фиксируется в R-структуре и колебания между T- и R-структурами становятся невозможными [1].

Метгемоглобинемией называют состояние, при котором более 1 % гемоглобина превращается в метгемоглобин. Эта небольшая, но относительно постоянная концентрация отражает разницу в скорости двух постоянно протекающих процессов: спонтанного образования метгемоглобина и восстановления его вновь в гемоглобин.

В эритроцитах присутствуют четыре механизма, восстанавливающие метгемоглобин в гемоглобин (см. рис. 80). Наиболее важный из них в количественном отношении требует участия восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД-Н), который образуется при окислении глюкозы. НАД • Н-зависимая метгемоглобинредуктаза восстанавливает цитохром bs, используя НАД • и в качестве донатора водородного иона, а восстановленный цитохром в свою очередь восстанавливает метгемоглобин [3]. Второй ферментативный процесс восстановления метгемоглобина протекает при

участии восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ-Н), который образуется во время действия гексозомонофосфатного шунта при превращении глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюкозу в присутствии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [4]. В присутствии НАДФ-Н НАДФ • Н-зависимая метгемоглобинредуктаза восстанавливает метгемоглобин, правда, этот механизм действует только в присутствии кофактора или введенного извне переносчика электронов, например метиленового синего. В практике введение метиленового синего вызывает значительно более быстрое восстановление метгемоглобина, чем обычный метаболизм эритроцита [5, 6] (рис. 81). После введения глутатиона [7] и аскорбиновой кислоты [8] наблюдается неферментативное восстановление метгемоглобина в небольшом количестве.

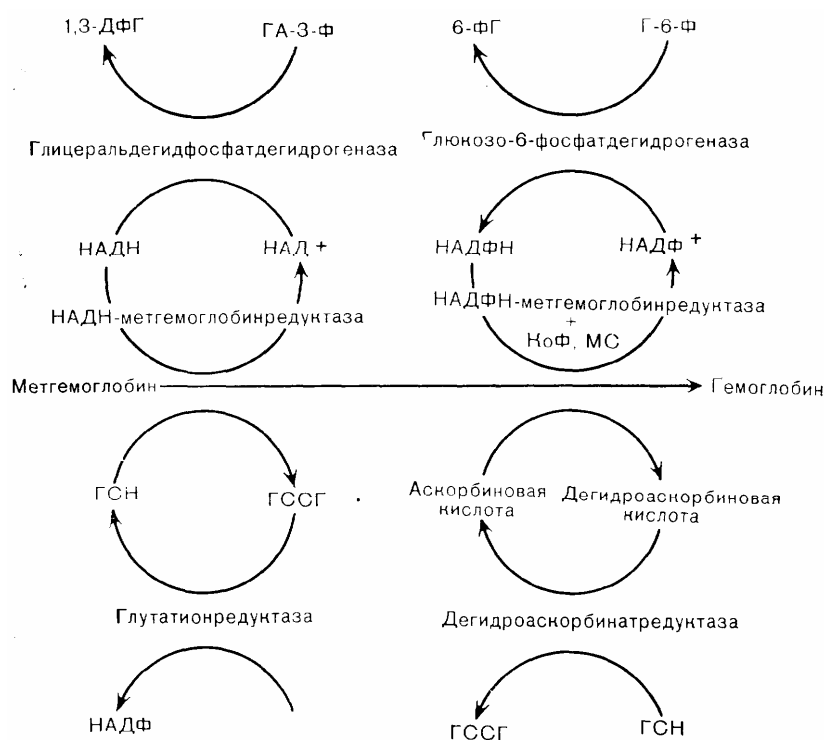


Рис. 80. Схема метаболических механизмов восстановления метгемоглобина в гемоглобин в эритроцитах и регенерации восстанавливающих реагентов.

Сокращения: 1,3-ДФГ — 1,3-дифосфоглюкоза; ГА-3-Ф — глицеральдегид-3-фосфат;

6-ФГ — 6-фосфоглюкоза; Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат; НАДН — восстановленный **нико**-тинамидаденин-динуклеотид; НАДФН — восстановленный никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат; КоФ — кофактор; МС — метиленовый синий; ГССГ — окисленный глутатион; ГСН — восстановленный глутатион.

**Сульфгемоглобинемия.** В противоположность метгемоглобину структура молекулы сульфгемоглобина неизвестна. Кроме того, сульфгемоглобин образуется в организме в норме. Под действием любого химического вещества, которое может вызвать образование метгемоглобина, возможно также образование и сульфгемоглобина (см. ниже), но он уже не может опять превратиться в гемоглобин. Таким образом, сульфгемоглобин удаляется из

крови только тогда, когда заканчивается срок жизни содержащего его эритроцита.

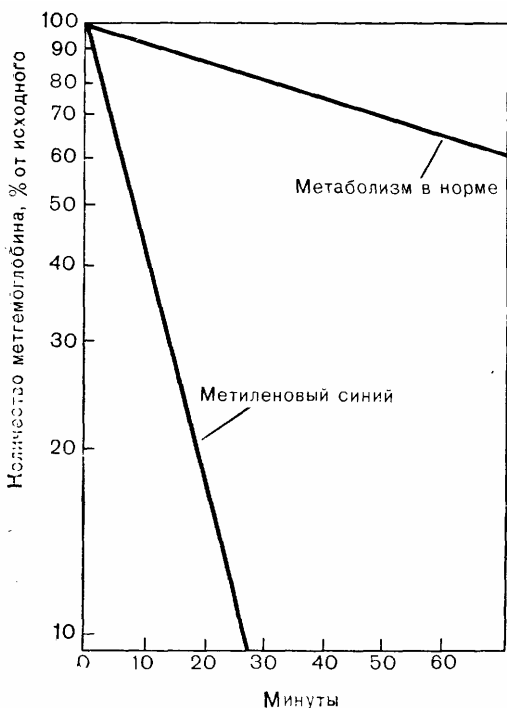


Рис. 81. Скорость восстановления метгемоглобина при нормальном метаболизме эритроцита и при добавлении метиленового синего.

На оси ординат отложен процент изменения концентрации метгемоглобина по сравнению с исходным уровнем, который у обследованных больных составил 2—5 г%. (Finch, C. A.: Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. N. Engl. J. Med., 239 : 470. 1948).

### Этиология метгемоглобинемии и сульфгемоглобинемии

Метгемоглобиномия может быть врожденной или приобретенной; сульфгемоглобинемия всегда бывает приобретенной (есть только единственное сообщение о возможной врожденной причине сульфгемоглобинемии). В практике анестезиолога врожденные формы встречаются редко или вообще не встречаются, поэтому они заслуживают лишь краткого обсуждения.

**Врожденная метгемоглобинемия.** Врожденный дефект НАД-Н-метгемоглобинредуктазы является редким заболеванием, описано лишь несколько сот случаев этого заболевания. Причиной его может быть недостаток действующего фермента или синтез патологического фермента со сниженной активностью. У лиц, гомозиготных по гену этой болезни, приблизительно половина гемоглобина находится в организме в форме метгемоглобина. У таких больных цианоз наблюдается с самого рождения, но в остальных отношениях они чувствуют себя хорошо, поэтому лечение метиленовым синим или аскорбиновой кислотой предпринимают у них только по косметическим



показаниям. У гетерозиготов по гену метгемоглобинемии цианоза обычно не наблюдается, однако эти люди очень чувствительны к лекарственным препаратам и химическим веществам, способным вызывать приобретенную метгемоглобинемию (см. раздел о приобретенной метгемоглобинемии). В исключительно редких случаях описанное заболевание может быть причиной цианоза во время анестезии [9].

Болезнь М-гемоглобина встречается столь же редко, как и дефект НАД•Н-метгемоглобинредуктазы. Существуют 5 вариантов этого заболевания. В каждом из них наблюдается замещение аминокислотного остатка на участке полипептидной цепи глобина, расположенном вблизи гема. Параллельно патологическим цепям существует нормальный А-гемоглобин. Однажды образованный в результате спонтанной оксигенации метгемоглобин-М становится малоподходящим субстратом для ферментного восстановления из-за нарушения своей структуры. У гомозигот случаи этого заболевания неизвестны, вероятно, потому, что в данном случае гомозиготность несовместима с жизнью. У гетерозигот в форме метгемоглобина присутствует до  $\frac{1}{3}$  всего гемоглобина, точное соотношение зависит от имеющегося количества гемоглобина-А и гемоглобина-М. При лечении цианоза в данном случае ни метиленовый синий, ни аскорбиновая кислота неэффективны. В литературе не описаны случаи этой патологии, связанные каким-то образом с анестезией.

**Приобретенные метгемоглобинемия и сульфгемоглобинемия.** Приобретенная, или токсическая, метгемоглобинемия встречается гораздо чаще, чем врожденная. Это состояние вызывается разнообразными лекарственными и химическими веществами, которые создают несоответствие между скоростью оксигенации гемоглобина и восстановительной способностью эритроцита. За исключением нитратов и нитритов, окислители, вызывающие метгемоглобинемию, могут вызвать и сульфгемоглобинемию. Влияние производственных вредностей в виде веществ, способствующих окислению гемоглобина (например хлоратов, нитробензолов, хинонов) [10], в последнее время уменьшилось благодаря ужесточению гигиенических норм [11, 12], однако метгемоглобинемия все-таки может встречаться, поскольку многие лекарственные средства, воздействующие на больного до, во время или после наркоза, содержат химические оксиданты. В принципе ни один из широко используемых препаратов в клинических дозировках не вызывает метгемоглобинемии или сульфгемоглобинемии. В большинстве описанных случаев эти осложнения развивались при использовании редко применяемых препаратов в чрезмерных дозах или же (еще реже) при введении лекарственных препаратов больным с врожденным дефектом НАД•Н-метгемоглобинредуктазы. Чаще всего оксиданты являются метаболитами, а не непосредственной составной частью лекарственного препарата.

*Анальгетики и антипиретики*

**Фенацетин и ацетаминофен**, а также более редко применяемые производные парааминобензола [например, ацетанилид, парааминосалициловая кислота (ПАСК)] вызывают метгемоглобинемию [12], правда, обычно только при приеме в избыточных дозах. Фенацетином особенно злоупотребляют в Великобритании. В одном из сообщений о 10 случаях метгемоглобинемии, наблюдавшихся в течение 3 лет у хирургических больных в одной из английских больниц, 9 из них оказались связанными с приемом фенацетина [13]. В последние годы этот препарат также стали считать причиной метгемоглобинемии [14] и сульфгемоглобинемии [15], наблюдавшихся в некоторых случаях во время наркоза в больницах США. Хотя в обычных терапевтических дозах фенацетин, как правило, не вызывает образования метгемоглобина в таких количествах, которые могли бы проявиться цианозом, но у некоторых больных повышенная чувствительность к этому препарату объясняется особенностями метаболизма препарата, когда большая, чем обычно, часть его превращается в окислительный метаболит [16]. Новорожденные особенно чувствительны к препаратам этой группы, поскольку у них отмечается незрелость печеночных ферментов системы связывания глюкуронидом, которая предназначена для обезвреживания парааминофенола [17]. Кроме того, новорожденные вообще чувствительны ко всем оксидантам, поскольку у них имеет место незрелость НАД•Н-метгемоглобинредуктазы [18].

### *Антимикробные препараты и антисептики*

Описаны случаи метгемоглобинемии после применения противомаларийных средств — хлорохина и дапсона, и других сульфаниламидных производных, уросептика феназопиридина, а также других, более редко используемых, препаратов [12].

### *Вазодилататоры*

**Амилнитрит и нитроглицерин** являются мощными оксидантами, глицерил тринитрат превращается в нитриты кишечными бактериями и также может вызывать метгемоглобинемию при постоянном приеме. Нитраты и нитриты, используемые для консервации мясных продуктов, также могут быть причиной метгемоглобинемии [11], как например, у пациента с дефектом НАД-Н-метгемоглобинредуктазы, нюхавшего бутилнитрат для повышения либидо [19], у других лиц при случайной передозировке [19a] или при приеме нитроглицерина в обычных клинических дозах [19].

**Нитропруссид натрия** в качестве причины метгемоглобинемии у больного с острым инфарктом миокарда упомянут Bower, Peterson [20]. Другие исследователи показали, что образование метгемоглобина при введении нитропруссиде натрия является промежуточным этапом в образовании цианметгемоглобина и цианидов [21], впрочем клиническое значение этих фактов пока неясно.

**Прилокаин**, производное толуидина, широко известен как местный анестетик с метгемоглинообразующими свойствами [22—37]. Этот препарат внедрялся в начале 1960-х годов в качестве препарата выбора для местной анестезии (достоинствами его были более длительное действие и сниженная токсичность для ЦНС по сравнению с другими анестетиками), но он не получил широкого распространения, именно из-за способности к метгемоглинообразованию. Подобно другим лекарственным метгемоглинообразователям, оксидантом является не сам прилокаин, а его метаболит, вероятно, о-толуидин [24, 25]. При введении прилокаина иногда наблюдается цианоз даже при применении его в малых дозах (400 мг) при блокаде крупных нервов или эпидуральной анестезии [22, 25, 27—29], хотя чаще цианоз возникает после введения прилокаина в более высоких дозах (600—1200 мг), например при длительной эпидуральной анестезии [22, 25, 26—30]. Вероятность развития цианоза с повышением дозы прилокаина увеличивается [25], по связь образования метгемоглобина с дозой анестетика довольно малозначительна по сравнению с другими фармакокинетическими факторами, например влиянием места инъекции, индивидуальным состоянием метаболизма больного, применением сосудосуживающих средств. Именно они, вероятно, являются решающими факторами. Цианоз обычно появляется через 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—6 ч после введения анестетика в зависимости от характера блокады и использования вазоконстрикторов и обычно исчезает без лечения в течение первых суток. Ни в одном из клинических наблюдений не сообщалось о тахикардии, гипертензии или других клинических симптомах гипоксии, сопровождавших цианоз. Тем не менее сомнения в целесообразности применения прилокаина для длительной перидуральной блокады в родах обоснованы, поскольку анестетик влияет на плод в такой же степени, как на мать [31—33], а у плода, как упоминалось выше, системы, метаболизирующие препарат [17], и НАД • Н-метгемоглобинредуктаза [17] незрелы и действуют неадекватно.

**Бензокаин**, производное парааминобензойной кислоты (ПАБК), считают причиной цианоза у детей, которым его применяли местно [38] и ректально [39—41], а также у ребенка старшего возраста, у которого цианоз развился после интубации трахеи трубкой, смазанной желе, содержащим бензокаин (сетакаин) [42]. Аэрозольные препараты для местной анестезии, содержащие бензокаин, быстро вызывали метгемоглобинемию у 3 больных, находившихся в тяжелом состоянии, по крайней мере у 2 из них анестетик был передозирован, но у третьего опрыскивание бензокаином в течение 3 с оказалось достаточным для развития метгемоглобинемию [43, 43a].

**Лидокаин** по своей химической структуре похож на прилокаин и его обычно причисляют к препаратам, способным вызывать метгемоглобинемию. В двух фундаментальных работах по этой проблеме [44, 45] такое мнение основано на описании 3 клинических наблюдений. В первом из них развитие цианоза отмечалось у женщины, получившей за 8 ч 1,8 г

лидокаина, через 9 ч после родов [46]. Метгемоглобинемия была доказана спектрофотометрически, после введения больной метиленового синего цианоз исчез. Эта больная получала после родов фенацетин, поэтому считать, что цианоз у нее развился только под действием лидокаина, нельзя, кроме того, при использовании препарата в клинических дозах не возникает метгемоглобинемии, достаточной для возникновения цианоза [28, 36]. Вместе с тем в данном случае реакция на метиленовый синий возникла не сразу, через несколько минут, а потребовала «несколько часов», что может свидетельствовать о наличии у больной дефицита глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) (см. рис. 80) [47]. Второй случай касается молодого человека, которому под местной анестезией лидокаином в дозе 300 мг удалили все зубы [48]. После операции больной получил кодеин и был оставлен на ночь в больнице, а утром выписан домой, через 4 ч после возвращения домой больной почувствовал головокружение и потерял сознание. Он был вновь госпитализирован, при поступлении обнаружен цианоз, который исчез после введения метиленового синего, но тоже медленнее, чем это можно было ожидать. В описанном случае острая симптоматика возникла спустя почти 24 ч после блокады, к этому времени лидокаин почти наверняка был полностью удален из организма. Возможно, больной после операции получил не кодеин, а какое-то другое вещество или сложную таблетку, содержащую наряду с кодеином фенацетин? В третьем случае метгемоглобинемия развилась у больного после введения 4% раствора лидокаина в неизвестной дозе в заднюю стенку глотки дважды за 1 ч, причем менее чем за сутки перед этим у больного отмечалась метгемоглобинемия, вызванная бензокаином [43 а]. У больного не было обнаружено никакого предрасполагающего гематологического дефекта, но можно усомниться в том, что механизм восстановления гемоглобина успел полностью прийти в норму после недавно перенесенного первого цианотического эпизода. Короче говоря, считать действие лидокаина причиной развития метгемоглобинемии пока еще преждевременно.

#### *Поверхностно-активные вещества*

**Мафенида ацетат**, сульфаниламидный препарат, используемый для местного лечения ожогов, вызвал тяжелую метгемоглобинемию у 2 детей с ожогами более 50 % поверхности тела [49]. Это вещество быстро всасывается через ожоговую поверхность, концентрация его в крови достигает пика уже через несколько часов. Оба ребенка происходили из замкнутых популяций, где часты браки между родственниками, что увеличивает вероятность наличия врожденных дефектов метаболизма (например, дефицита НАД-Н-метгемоглобинредуктазы), которые делают носителя чувствительными к действию оксидантов.

**Нитрат серебра**, которым лечат ожоги, также связывают с развитием нескольких случаев метгемоглобинемии [50—52]. Вероятно, бактерии на поверхности ожога превращают нитрат в нитрит, который является оксидантом.

**Анилиновые красители**, которые используют для метки детских пеленок, связывали с коллективными случаями развития метгемо-глобинемии в детских учреждениях [53].

### **Клиническое значение метгемоглобинемии и сульфгемоглобинемии**

Для появления цианоза необходимо наличие в крови не менее 0,05 г/л (5 мг%) восстановленного гемоглобина, для возникновения цианоза такой же степени достаточно 0,15 г/л (1,5 мг%) метгемоглобина или 0,005 (0,5 мг%) сульфгемоглобина. Симптом цианоза отражает снижение кислородотранспортной функции крови и повышение сродства оставшегося нормального гемоглобина к кислороду (таким образом, кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево, что проявляется уменьшенной отдачей кислорода тканям при низком парциальном напряжении в них кислорода) [54]. Остальные клинические симптомы в свою очередь отражают не только количество метгемоглобина или сульфгемоглобина в крови, но и способность органов дыхания и кровообращения компенсировать эту перегрузку. Например, максимальная рекомендуемая доза прилокаина для однократного введения составляет 600 мг, она вызывает снижение кислородотранспортной способности крови менее чем на 5%. Такая потеря может быть легко восполнена соответствующим увеличением сердечного выброса. Даже нарушения транспорта кислорода, вызванные прилокаином в гораздо больших дозах (например на 20% при введении 1200—1600 мг), неопасны, поскольку у здорового взрослого человека сердечный выброс при нагрузке может возрастать до 300%. Зато более значительное снижение транспортной функции гемоглобина, особенно у людей со сниженными резервами кровообращения, становится небезразличным. При потере более 20% кислородотранспортной функции, что нередко встречается на фоне потребления нитратов и нитритов, появляются слабость, утомляемость, головная боль, головокружение и тахикардия. При потере 50% функции развивается метгемоглобинемический ступор, при потере более 60—70% — кома и наступает смерть.

### **Диагностика приобретенной метгемоглобинемии и сульфгемоглобинемии**

Обычно приходится предполагать приобретенную метгемоглобинемию или сульфгемоглобинемию при появлении у больного цианоза, резистентного к оксигенотерапии, особенно если у больного нет нарушений дыхания и кровообращения. Цвет венозной крови при этой патологии описывают как шоколадно-коричневый, красно-коричневый или темно-коричневый. При смешивании крови с воздухом этот цвет сохраняется, в то же время темная кровь, содержащая много восстановленного гемоглобина (например у больных с выраженным шунтированием крови справа налево), после смешивания с воздухом становится красной. Обычно при спектрофотометрической оксиметрии обнаруживается относительно низкое насыщение

гемоглобина кислородом для данного  $P_{aO_2}$ , однако измеренное насыщение соответствует степени цианоза и цвету крови. Кроме того, программа автоматических газоанализаторов крови составлена с учетом наличия в крови лишь оксигемоглобина, дезоксигемоглобина и карбоксигемоглобина [43], поэтому у больных с метгемоглобинемией эти приборы дают ошибочно низкие показатели уровня гемоглобина и ложноотрицательные данные о наличии карбоксигемоглобина. Для установления окончательного диагноза используют спектрофотометрию гемоглобина. Метгемоглобин поглощает максимально волны 502 и 632 нм, а пик поглощения сульфгемоглобина составляет 620 нм. Наконец, добавление нескольких капель 10% раствора цианида к коричневой крови вызывает ярко-красное окрашивание за счет образования цианметгемоглобина и устраняет пики спектра метгемоглобина.

### **Лечение приобретенной метгемоглобинемии и сульфгемоглобинемии**

Лечение таких состояний обычно предпринимают не из соображений необходимости, а по косметическим показаниям. Внутривенное введение метиленового синего в дозе 1 мг/кг быстро устраняет цианоз, вызванный метгемоглобинемией (см. рис. 81). Метиленовый синий следует вводить медленно, в течение 5 мин, чтобы избежать симптомов интоксикации в виде беспокойства, страха, дрожи и за грудиных болей, которые возникают также при введении чрезмерных доз (500 мг и более) [55]. Метиленовый синий нельзя вводить больным с дефицитом Г-6-Ф во избежание развития острого гемолиза [47]. Специфического лечения сульфгемоглобинемии не существует, необходимо прекратить применение провоцирующего агента.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Perutz M. F.*: Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin (haem-haem interaction and the problem of allostery). *Nature*, 228 : 726, 1970.
2. *Jaffe E. R., and Heller P.*: Methemoglobinemia in man. *Prog. Hematol.*, 4 : 48, 1964.
3. *Hultquish D. E., and Passon P. G.*: Catalysis of methaemoglobin reduction by erythrocyte cytochrome B5 and cytochrome B5 reductase. *Nature (New Biol.)*, 229 : 252, 1971.
4. *Gibson Q. H.*: The reduction of methaemoglobin in red blood cells and studies on the cause of idiopathic methaemoglobinaemia. *Biochem. J.*, 42 : 13, 1948.
5. *Wendel W. B.*: Control of methemoglobinemia with methylene blue. *J. Clin. Invest.*, 18 : 179, 1939.
6. *Bodansky O., and Gutmann H.*: Treatment of methemoglobinemia. *J. Pharmacol. Exp. Therp.* 89 : 46, 1947.
7. *Morrison D. B., and Williams E. F.*: Methemoglobin reduction by glutathione or cysteine. *Science*, 87 : 15, 1938.
8. *Gibson Q. H.*: Reduction of methaemoglobin by ascorbic acid. *Biochem. J.* 37 : 615, 1943.

9. *Gabel R. A., and Bunn H. F.*: Hereditary methemoglobinemia as a cause of cyanosis during anesthesia. *Anesthesiology*, 40 : 516, 1974.
10. *Hooper R. R., Husted S. R., and Smith E. L.*: Hydroquinone poisoning aboard a navy ship *Morbidity Mortality Weekly Report*, 27 : 237, 1978.
11. *Bodansky O.*: Methemoglobinemia and methemoglobin-producing compounds. *Pharmacol. Rev.*, 3 : 144, 1951.
12. *Smith R. P., and Olson M. V.*: Drug-induced methemoglobinemia. *Semin. Hematol.*, 10 : 253, 1973.
13. *Joseph D.*: Methaemoglobinaemia and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 34 : 309, 1962.
14. *Easley J. E., and Condon B. F.*: Phenacetin-induced methemoglobinemia and renal failure. *Anesthesiology*, 41 : 99, 1974.
15. *Schmitter C. R. Jr.*: Sulfhemoglobinemia and methemoglobinemia-uncommon causes of cyanosis. *Anesthesiology*, 43 : 586, 1975.
16. *Shahidi N. T., and Hemaidan A.*: Acetophenetidin-induced methemoglobinemia and its relation to the excretion of diazotizable amine. *J. Lab. Clin. Med.*, 74 : 581, 1969.
17. *Vest M. F., and Streiff R. R.*: Studies on glucuronide formation in newborn infants and older children. *Am. J. Dis. Child.*, 98 : 688, 1959.
18. *floss J. D.*: Deficient activity of DPNH-dependent methemoglobin diaphorase in cord blood erythrocytes. *Blood*, 21 : 51, 1963.
19. *Home. M. K., Waterman R. R., Simon L. M., et al.*: Methemoglobinemia from sniffing butyl nitrite. *Ann. Intern. Med.*, 91 : 417, 1979. 19a. *Marshall J. B., and Eckland R. E.*: Methemoglobinemia from overdose of nitroglycerin. *J. A. M. A.*, 242:44 : 330, 1980. 19b. *Fibuch E. E., Cecil W. T. and Reed W. A.*: Methemoglobinemia associated with organic nitrate therapy. *Anesth. Analg.*, 58 : 521, 1979.
20. *Bower P. J., and Peterson J. N.*: Methemoglobinemia after sodium nitroprusside therapy. *N. Engl. J. Med.*, 293 : 865, 1975.
21. *Smith R., and Kruszyna H.*: Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction -with hemoglobin. *J. Pharm. Exp. Therp.*, 191 : 557, 1975.
22. *Daly D. J., Davenport J., and Newland M. C.*: Methaemoglobinaemia following the use of prilocaine ("Citanest") *Brit. J. of Anaesthesia*, 36:737, 1964.
23. *Sadove M. S., Rosenberg R., Heller F. N., et al.*: Citanest. a new local anesthetic agent. *Anesth. Analg.*, 43 : 527, 1964.
24. *Onji Y., and Tyuma I.*: Methemoglobin formation by a local anesthetic and some related compounds. *Acta Anaesth. Scand. (Suppl.)*, XVI : 151, 1965.
25. *Crawford O. B., Hollis R. W., and Covino B. G.*: Clinical tolerance and effectiveness of propitocaine, a new local anesthetic agent. *J. New Drugs*, 5 : 162., 1965.
26. *Lund P. C., and Cwik J. C.*: Citanest, a clinical and laboratory study. Part 2. *Anesth. Analg.*, 44 : 712, 1965.
27. *Hjelm M., and Holmdahl M. H.*: Clinical chemistry of priocaine and clinical evaluation of methaemoglobinaemia induced by this agent. *Acta Anaesth. Scand. (Suppl.)*, XVI : 161, 1965.

28. *Hjelm M., and Holmdahl M. H.*: Biochemical effects of aromatic amines. II. Cyanosis, methaemoglobinaemia and heinz-body formation induced by a local anaesthetic agent (prilocaine). *Acta Anaesth. Scand.*, 9 : 99, 1965.
29. *Sadove M. S., Jobgen E. A., Heller F. N., et al.*: Methemoglobinemia effect of a new local anesthetic, L-67 (prilocaine). *Acta Anaesth. Scand. (Suppl.) XVI* : 175, 1965.
- 29a. *Lund P. C., and Cwik J. C.*: Propitocaine (Citanest), and methemoglobinemia. *Anesthesiology*, 26 : 569, 1965.
30. *Scott D. B.*: Toxicity and clinical use of prilocaine. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 58 : 420, 1965.
31. *Poppers P. J., Vosburgh G. J., and Finster M.*: Methemoglobinemia following epidural analgesia during labor. A case report and literature review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 95:630, 1966.
32. *Climie C. R., McLean S., Starmer G. A.; et al.*: Methaemoglobinaemia in mother and foetus following continuous epidural analgesia with prilocaine. Clinical and experimental data. *Br. J. Anaesth.*, 39 : 155, 1967.
33. *Marx G. F.*: Fetal arrhythmia during caudal block with prilocaine. *Anesthesiology*, 28 : 222, 1967.
34. *Mazze R. I.*: Methemoglobin concentrations following intravenous regional anesthesia. *Anesth. Analg.*, 47 : 122, 1968.
35. *Harris W. H., Cole D. W., Mital M., et al.*: Methemoglobin formation and oxygen transport following intravenous regional anesthesia using prilocaine. *Anesthesiology*, 29 : 65, 1968.
36. *Brindenbaugh P. O.; Bridenbaugh L. D., and Moore D. C.*: Methemoglobinemia and infant response to lidocaine and prilocaine in continuous caudal anesthesia: A doubleblind study. *Anesth. Analg.*, 48 : 824, 1969.
37. *Arens J. F., and Carrera A. E.*: Methemoglobin levels following peridural anesthesia with prilocaine for vaginal deliveries. *Anesth. Analg.*, 49 : 219» 1970.
38. *Haggerty R. J.*: Blue baby due to methemoglobinemia. *N. Engl. J. Med.*, 267 : 1303, 1962.
39. *Peterson H. DeC.*: Acquired methemoglobinemia in an infant due to benzocaine suppository. *N. Engl. J. Med.*, 263 : 454, 1960.
40. *Hughes J. R.*: Infantile methemoglobinemia due to benzocaine suppository. *J. Pediatr.*, 66 : 797, 1965.
41. *Block A.*: More on infantile methemoglobinemia due to benzocaine suppository. *J. Pediatr.*, 67 : 509, 1965.
42. *Steinberg J. B., and Zepemick R. G.*: Methemoglobinemia during anesthesia. *J. Pediatr.*, 67 : 885, 1962.
43. *Douglas W. W., and Fairbanks V. F.*: Methemoglobinemia induced by topical anesthetic spray (Cetacaine). *Chest*, 71: 587, 1977.
- 43a. *O'Donohue W. J., Moss L. M., and Angelillo V. A.*: Acute methemoglobinemia induced by topical benzocaine and lidocaine. *Arch. Intern. Med.*, 140 ; 1508, 1980.



44. *Beutler E.*: Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. In Williams» W. J., Beutler E., Erslev A. J., et al. (eds.): Hematology, Ed. 2, pp. 491— 494. New York, McGraw-Hill, 1977.
45. *Cartwright G. E.*: Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. In Thorn, G. E., Adams R. D., Braunwald E. et al. (eds.): Principles of Internal Medicine, Ed. 8, pp. 1710—1713. New York, McGraw-Hill, 1977.
46. *Burne D., and Doughty A.*: Methaemoglobinaemia following lignocaine. *Lancet*, 2 : 971, 1964.
47. *Rosen P. J., Johnson C., McGehee W. G., et al.*: Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with glucose-6-phosphatase deficiency. *Ann. Intern. Med.*, 75 : 83, 1971.
48. *Deas T. C.*: Severe methemoglobinemia following dental extractions under lidocaine anesthesia. *Anesthesiology*, 17 : 204, 1956.
49. *Ohigisser M., Adier M., Ben-Dov D., et al.*: Methaemoglobinaemia induced by mafenide acetate in children. A report of two cases. *Br. J. Anaesth.*, 50 : 299, 1978.
50. *Ternberg J. L., and Luce E.*: Methemoglobinemia: A complication of the silver nitrate treatment of burns. *Surgery*, 63 : 328, 1968.
51. *Cushing A. H., and Smith S.*: Methemoglobinemia with silver nitrate therapy of burns. Report of a case. *Pediatrics*, 74 : 613, 1969.
52. *Strauch B., Buch W., Grey W; et al.*: Successful treatment of methemoglobinemia secondary to silver nitrate therapy. *N. Engl. J. Med.*, 281 : 257, 1969.
53. *Graubarth J., Bloom C. J., Coleman F. C., et al.*: Dye poisoning in the nursery: A review of seventeen cases. *J. A. M. A.*, 128 : 1155, 1945.
54. *Darling R. C., and Roughton F. J. W.*: Effect of methemoglobin on equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Am. J. Physiol.*, 137 : 56, 1942.
55. *Finch C. A.*: Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *N. Engl. J. Med.*, 239 : 470, 1948.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Beutler E.*: Energy metabolism and maintenance of erythrocytes. In Williams. W. J. Bentler E., Erslev A. J., et al. (eds.): Hematology, ed. 2, pp. 177—190. New York, McGraw-Hill, 1977.
- Finch C. A.*: Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *N. Engl. J. Med.*, 239 : 470, 1948. *Perutz M. F.*: Hemoglobin structure and respiratory transport. *Sci. Am.*, 239 : 92, December, 1978.
- Smith R. P., Olson M. V.*: Drug-induced methemoglobinemia. *Semin. Hematol.*, 10(3) : 253, 1973.

## ГЛАВА 28

### ОБОСТРЕНИЯ ПОРФИРИИ

Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)

Более 25 лет назад в период подготовки анестезиологов их стали предостерегать от использования тиопентала или других барбитуратов при проведении анестезии у больных с установленным или предполагаемым диагнозом порфирии [1, 2]. «Зловещие» последствия применения барбитуратов у таких больных проявляются острым началом довольно причудливых неврологических расстройств в виде болей в животе, тошноты и рвоты (и другими вегетативными симптомами), психическими расстройствами и периферической нейропатией, часто приводящей к параличу дыхательных мышц со смертельным исходом почти у  $\frac{2}{3}$  больных. Исключая общее представление о врожденной предрасположенности к этому осложнению, до недавнего времени патогенез обострения порфирии оставался неясным, поэтому эффективное лечение было невозможным.

Порфириями в настоящее время называют группу разнообразных по своим клиническим проявлениям заболеваний как приобретенных, так и врожденных. В основе патогенеза этих заболеваний лежат нарушения биосинтеза гема, который является протетической группой важных дыхательных ферментов, таких, как гемоглобин и цитохромы. Каждая из порфирий характеризуется специфической картиной повышенного синтеза и накопления порфиринов их предшественников (тетрапирроловые пигменты, в норме являющиеся промежуточными продуктами при биосинтезе гема).

Барбитураты и другие препараты, способные в экспериментальных условиях индуцировать биосинтез порфирина, в клинике могут вызывать острые кризы трех порфирических заболеваний: острой и перемежающейся порфирии, вариетатной порфирии и врожденной копропорфирии. Поэтому перечисленные заболевания называют *inducible* (индуцируемые, провоцируемые) [3]. В настоящей главе рассмотрены физико-химические механизмы, симптоматология, лечение и профилактика редких, но опасных для жизни больного острых индуцируемых порфирий, представляющих особый интерес для анестезиологов.

#### Классификация порфирий

Несмотря на клинику приобретенного заболевания, порфирий являются классическим примером страдания, вызванного врожденным дефектом метаболизма, впервые описанного Garrod [4]. Таким образом, порфирий являются такой же метаболической патологией, как и гематологические заболевания. Поскольку причиной дефекта метаболизма в каждом виде порфирий является мутантный соматический ген, то порфирий следует рассматривать как клеточные заболевания. Действительно, при каждой из форм порфирий в любой

изучаемой ткани обычно обнаруживается накопление характерных для данной болезни порфиринов или их предшественников. Это не удивительно, так как все клетки млекопитающих способны синтезировать порфирины, необходимые для построения гемсодержащих ферментов: цитохромов, каталазы и пероксидазы. Вскоре, вероятно, появится классификация порфирий, основанная на конкретном ферментном дефекте конкретного этапа биосинтеза гема, но пока мы пользуемся схематической классификацией порфирий по органам и тканям, в которых наиболее проявляется метаболический дефект [5]. В табл. 28 приведена классификация порфирий.

#### **Таблица 28 Классификация порфирий**

---

Эритропоэтические порфирии

    Врожденная эритропоэтическая порфирия

    Эритропоэтическая копропорфирия

Эритрогепатическая порфирия

    Протопорфирия

Печеночные порфирий

    Острая перемежающаяся порфирия

    Вариегатная порфирия

    Врожденная копропорфирия

    Поздняя кожная порфирия

    Кожные порфирии

---

С функциональной точки зрения можно классифицировать порфирий по симптоматике. Только острая перемежающаяся порфирия, вариегатная (многообразная) порфирия и врожденная копропорфирия могут проявляться острыми неврологическими синдромами в ответ на введение лекарственных препаратов, и поэтому они представляют существенный интерес для анестезиолога. Кроме того, у некоторых больных вариегатной порфирией или врожденной копропорфирией может появляться кожная сыпь на участках инсоляции.

Однако фотосенсибилизация с кожной симптоматикой в противоположность неврологическому синдрому более характерна для неиндуцируемых порфирий [6, 7]. Описано только 84 случая врожденной эритропоэтической порфирий (болезнь Гантера), которая проявляется в раннем возрасте кожными поражениями, гирсутизмом на лице, гемолитической анемией, отделением мочи «цвета портвейна» и быстро приводит к смерти. Эритропоэтическая копропорфирия протекает более легко, она описана только у членов одной семьи. Протопорфирия проявляется в детстве кожной сыпью после инсоляции и постепенно прогрессирует в виде заболевания печени, приводя у некоторых больных к печеночной недостаточности. Поздняя кожная порфирия, вероятно, встречается чаще всего и проявляется хроническими поражениями участков кожи, подверженных солнечному свету, и сидерозом печени. И наконец, существует несколько видов кожных порфирий, напоминающих клинически позднюю кожную порфирию, и сопровождающих крас-



Уропорфирин	↑↑↑	↑↑	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Копропорфирин	↑↑	↑↑	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Протопорфирин	Н или ↑	↑↑↑	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Моча: Цвет <sup>1</sup>	Красный <sup>1</sup>	Н <sup>1</sup>	Н <sup>1</sup>	Красный <sup>1</sup>	Н <sup>1</sup>	Н или красный <sup>1</sup>	Н <sup>1</sup>	Н или красный <sup>1</sup>	Красный <sup>1</sup>
АЛК	Н	Н	↑	↑↑	Н	↑↑	↑	↑↑	Н
Порфобилиноген	Н	Н	↑↑	↑↑↑	Н	↑↑	↑	↑↑	Н
Уропорфирин	↑↑↑	Н	↑↑	↑↑	Н	↑↑↑	Н	↑↑	↑↑↑
Копропорфирин	↑↑	Н	↑↑	↑↑	Н	↑↑↑	Н или ↑	↑↑↑	↑↑
Кал:									
Копропорфирин	↑	Н	Н	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	Н
Протопорфирин	↑	Н или ↑	н	↑	↑↑↑	↑↑	Н	↑	Н

<sup>1</sup> Свежевыпущенная моча. При стоянии возможно окрашивание мочи в темный коричневатый-красный или в черный цвет. Обозначения: Н — норма, ↑ — повышено, ↑↑↑ — значительно повышено, АЛК—б-аминолевулиновая кислота.

**Регуляция биосинтеза гема.** Многие этапы биосинтеза гема являются термодинамически экономными деградация гема (до желчных пигментов) проходит по совершенно другим путям. Поэтому биосинтез гема является однонаправленным и необратимым процессом. Механизмом контроля этого процесса считают ферменты первого этапа синтеза гема, которые, что удивительно, участвуют и в синтезе конечного продукта [8]. Этим этапом при биосинтезе гема является образование АЛК. Ведущую роль АЛК-С как фермента, контролирующего скорость реакции, подтверждают его значительно меньшая активность по сравнению с ферментами последующих этапов, избыток исходных продуктов сукцинил-кофермента-А и глицина, а также присутствие более «дистальных», промежуточных предшественников гема только в следовых концентрациях [9].

Репрессия АЛК-С по принципу обратной связи. В обычных условиях биосинтез гема регулируется таким образом, чтобы удовлетворять эффективно потребность в геме синтеза различных гемсодержащих белков. Эта регуляция осуществляется, как видно на рис. 83, путем отрицательной обработки связи конечного продукта, гема с активностью АЛК-С [10, 11]. Возможным механизмом этой регуляции может быть подавление активности АЛК-С за счет изменения его конформации в процессе физического связывания с гемом [12], однако, такой механизм ингибирования методом обратной связи доказан только для очищенных форм препарата. Основным механизмом регуляции активности АЛК-С, вероятно, является репрессия его синтеза.

Хотя точный механизм этого процесса ингибирования конечным продуктом пока еще неясен, имеющиеся данные соответствуют общей модели регуляции белкового синтеза, предложенной Jacob и Monod [13]. Если эту модель применить к процессу биосинтеза гема (рис. 84), то представляется

вероятным соединением его с белком, называемым апорепрессором, синтез которого управляется геном-регулятором [14]. Комплекс гема, действующего в качестве корепрессора, с апорепрессором называется репрессором. Последний воздействует на ген-оператор, подавляющий транскрипцию структурного гена, ответственного за синтез мРНК, которая в свою очередь контролирует синтез АЛК-С на рибосомах цитозоля. Таким образом, появление избытка гема приводит к снижению уровня АЛК-С на этапе, определяющем скорость всего процесса синтеза гема.

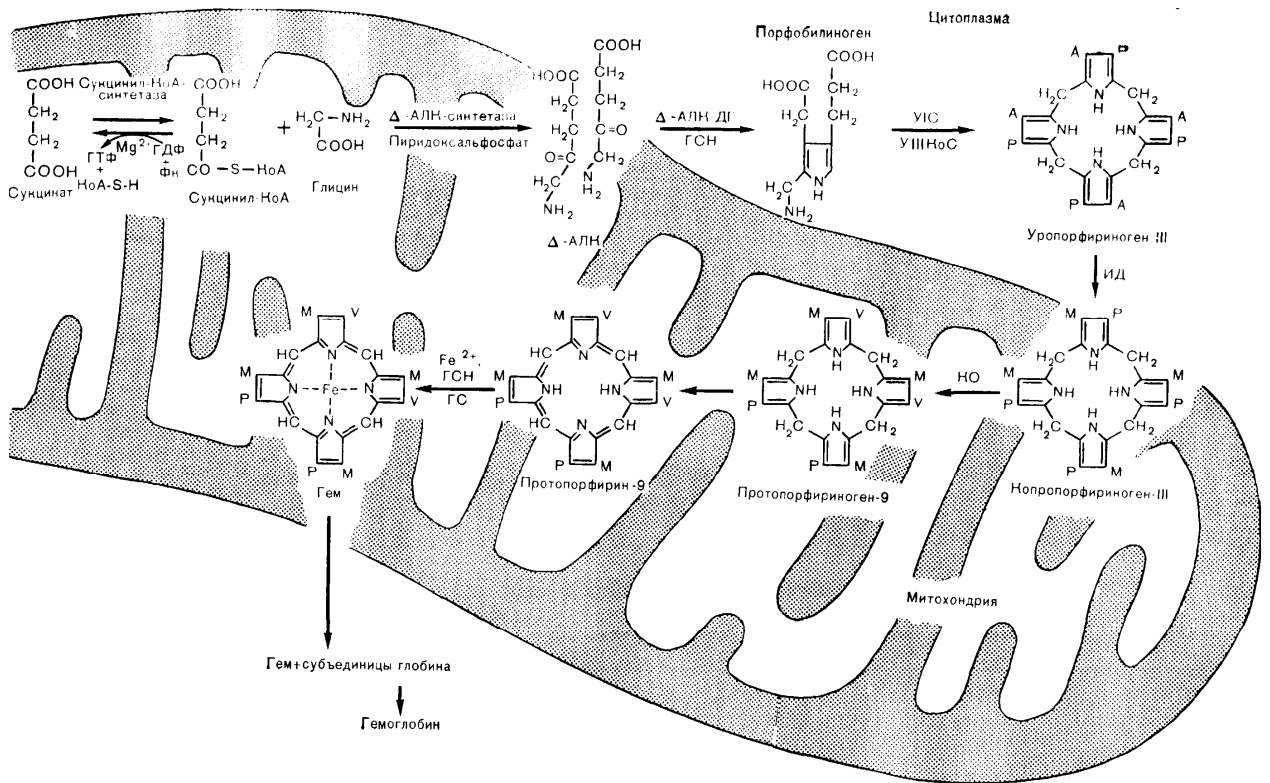


Рис. 82. Биосинтез гема.

Сокращения: КоЛ—кофсрмент А; ГТФ—гуанозинтрифосфат; ГДФ—гуанозидифосфат; Фн — неорганический фосфор ГСН — глутатион;  $\delta$  — АЛК-ДГ-6-аминолевулинат дегидраза; У1С — уropopфириноген-1-синтетаза; УШКоС — уropopфирино ген-111-косинтетаза- УД—у)ropopфириногендекарбоксилаза: КО—копропорфириногенокоидаза: ГС—гемсинтстаза (Tsso)]a cher, K. J., Adams, R. D., Braunwald, E. et al. (eds.): Har- risons Textbook of Internal Medicine, ed. 9. p. 2G5. NY. 1980).

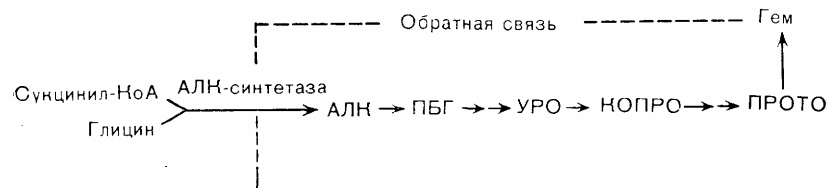


Рис. 83. В процессе своего биосинтеза гем осуществляет регуляцию за счет обратной отрицательной связи активности б-аминолевулинат-синтетазы. Прочие сокращения: ПБГ — порфобилиноген; УРО — уropopфириноген; КОПРО — копропорфириноген; ПРОТО — протопорфирин.

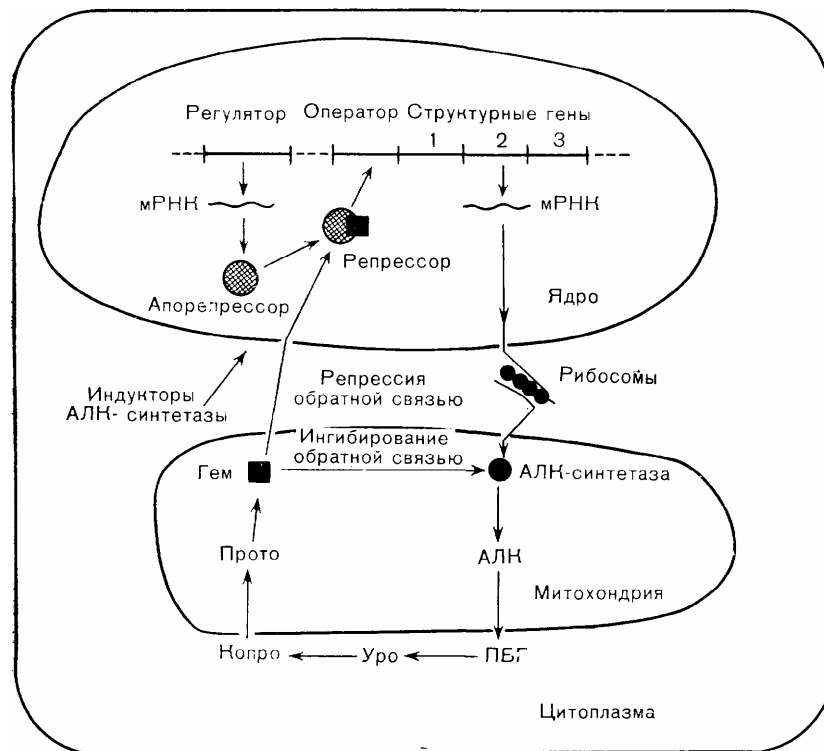


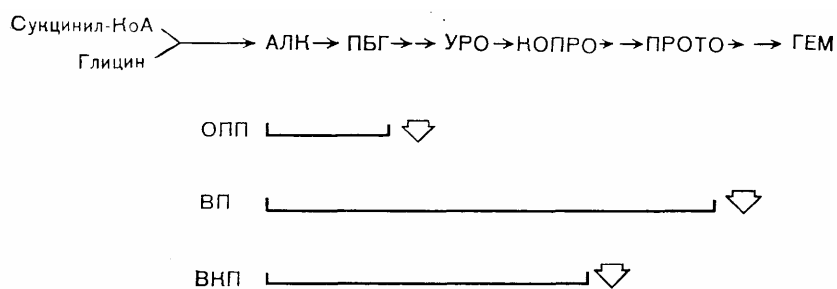
Рис. 84. Механизмы регуляции биосинтеза гема.

Гем, действуя как корепрессор, соединяется с репрессором, синтез которого управляется геном-регулятором. Образованный репрессор воздействует на ген-оператор, который «выключает» структурный ген, управляющий синтезом мРНК для продукции АЛК-синтетазы на рибосомах. Снижение продукции мРНК и соответственно АЛК-С частично блокирует наиболее важный для скорости процесса этап синтеза предшественников гема. Кроме того, гем может соединяться с АЛК-С, изменяя конформацию фермента и ограничивая за счет этого его активность. При повышении потребности в геме количество репрессора уменьшается, при вытеснении гема из мест его связывания некоторыми препаратами также может наблюдаться инактивация репрессора с повышением синтеза мРНК и АЛК-С, обеспечивающих увеличение продукции гема.

*Индукция АЛК-С.* В соответствии с рассмотренной выше схемой регуляции биосинтеза гема повышение его утилизации приводит к дерепрессии гена-оператора, в результате чего начинает синтезироваться больше АЛК-С, обеспечивая повышенный синтез предшественников гема для удовлетворения увеличенной потребности в нем (см. рис. 84). В нормальных условиях большая часть гема, синтезированного в печени, используется для синтеза цитохрома Р450 — группы микросомальных ферментов, выполняющих функции концевых оксидаз в процессах метаболизма лекарственных препаратов [6]. Введение в организм многих липофильных химических веществ и лекарств индуцирует синтез цитохрома Р<sub>1</sub>5е и соответственно АЛК-С [9]. Хорошо известно, что барбитураты вызывают индукцию ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных веществ, но такую же роль могут играть инсектициды, эндо- и экзогенные стероиды и другие лекарства, в основном

антибиотики и снотворные небарбитуровой структуры. Не случайно порфирию, развивающуюся в лабораторных условиях под действием химических веществ, нарушающих механизмы регуляции и способствующих избыточному синтезу АЛК-С, называют химической или экспериментальной порфирией [9, 15, 16].

Модификация индукции АЛК-С. Многочисленные экзогенные и эндогенные факторы, некоторые из которых имеют клиническое значение, могут видоизменять процесс индукции синтеза АЛК-С [17]. Повышенное потребление углеводов и белка может блокировать индукцию, механизм «глюкозного эффекта» неизвестен [15, 18]. Голодание, кроме того, способствует индукции АЛК-С, вероятно, в результате повышенного распада гема [6, 19]. Хелированное железо в виде цитрата железа или железосодержащего декстрана также способствует распаду гема и вторичному существенному повышению индукции синтеза АЛК-С [6]. Обширная группа стероидов, включая метаболиты половых и адренокортикоидных гормонов [20] и промежуточные продукты деградации желчных кислот [21], также может индуцировать АЛК-С [22]. У животных после адреналэктомии гидрокортизон «пермиссивно» влияет на индукцию АЛК-С [22].



*Рис 85.* Предполагаемый первичный ферментный дефект (широкие стрелки, направленные вниз) и патологические продукты, выделяемые с мочой (квадратные скобки) при острых приступах индуцируемых порфирии.

Сокращения: АЛК — аминоклевулиновая кислота; ПБГ — порфобилиноген; УРО — уропорфириноген; КОПРО - копропорфириноген; ПРОТО - протопорфириноген. ОПП — острая перемежающаяся порфирия; ВП — вариетатная порфирия; ВКП — врожденная копропорфирия.

**Нарушения метаболизма при индуцируемых порфириях.** Принимая во внимание регуляторную взаимосвязь между имеющимся в настоящий момент количеством гема и синтезом АЛК-С (см. рис. 83), нетрудно догадаться, что любой частичный блок биосинтеза гема на этапах между АЛК и гемом приведет к повышению синтеза АЛК-С и накоплению предшественников гема на этапе, предвещающем уровень блока. Действительно, при каждой из индуцируемых порфирии наблюдаются, казалось бы, неадекватное усиление активности АЛК-С и особая для каждой нозологии картина накопления и выделения предшественников гема (см. табл. 29, рис. 85). Никогда тем не менее ферментный дефект не блокирует весь метаболизм, так как полное прерывание синтеза гема несовместимо с жизнью.



*Острая перемежающаяся порфирия.* При этом заболевании наблюдается недостаток активности уропорфирноген-1-синтетазы, что приводит к накоплению АЛК и порфобилиногена (ПБГ) в моче [23, 24]. Патогенный ген расположен в аутосоме 11 [25].

Вариегатная (многообразная) порфирия. По характеру экскреции пигментов можно предположить, что в данном случае дефект фермента расположен где-то между протопорфириногеном и гемом, в одном из исследований показано, что дефект заключается в дефиците феррохелатазы [26]. В результате увеличивается экскреция с мочой АЛК и ПБГ, а в кале обнаруживаются многочисленные порфириновые соединения.

*Врожденная копропорфирия.* При этом заболевании дефект, по видимому, заключается в недостаточной активности копропорфириногеноксидазы [27—29]. Таким образом, как и при вариегатной порфирии, наблюдается экскреция АЛК, ПБГ и многочисленных порфиринов.

**Происхождение симптомов порфирии.** О биохимических механизмах синтеза гема и порфирии известно довольно много, но остается относительно малоизученной связь между ферментным дефектом и симптомами заболевания, особенно с неврологическим синдромом. Тем не менее поверхностная дифференцировка симптоматики в зависимости от биохимических нарушений уже возможна [30], острые кризы всех индуцируемых порфирий сопровождаются неврологическим синдромом и экскрецией АЛК и ПБГ; фотосенсибилизация наблюдается при вариегатной и врожденной порфириях, которые связаны с накоплением порфиринов в организме, а при острой перемежающейся порфирией избытка порфиринов не отмечается и фотосенсибилизация отсутствует.

*Фотосенсибилизация.* Порфирины интенсивно флюоресцируют при ультрафиолетовом излучении с длиной волны около 400 нм. В экспериментальных условиях применение ультрафиолетовых лучей именно с такой длиной волны вызывает максимально выраженную кожную реакцию [6]. Механизм кожных поражений не совсем ясен, но известно, что порфирины, способные вызывать фотосенсибилизацию, накапливаются в лизосомах [31]. Поглощение световых волн длиной 400 нм в присутствии кислорода может обусловить «вытекание» гидролитических ферментов, тоже хранящихся в лизосомах, с последующим разрушением клетки и выделением веществ, вызывающих характерную эритему, образование пузырей, а затем рубцевание.

*Неврологический синдром.* Весьма соблазнительно предположить, что АЛК и ПБГ, накапливающиеся в крови при порфирических кризах, оказывают нейротоксическое действие. Эти вещества могут вызывать пресинаптическое ингибирование выделения нейромедиаторов, ингибировать АТФ-азу мозга, угнетать моносинаптические рефлексы в спинном мозге, снижать потенциал покоя мышц [32]. Однако ни одно из этих веществ не проникает сквозь гематоэнцефалический барьер настолько, чтобы создать в мозге концентрации, необходимые для появления указанных эффектов. Более того нарастание уровня этих продуктов в крови не сопровождается ухудшением

неврологического статуса у некоторых больных [33]. Более реально предположить присутствие сопутствующего дефекта биосинтеза гема в нервных клетках, вызывающего демиелинизацию с последующей вторичной дегенерацией аксонов [32]. Интересно, что у лиц с биохимическим дефектом порфирий, но никогда не переживавших порфирического криза (т.е. при бессимптомном течении заболевания) с помощью электромиографии можно обнаружить признаки периферической нейропатии [34]. Таким образом, весьма вероятно, что латентный генетический дефект, имеющий место во всех соматических клетках, в том числе и в нервных, активируется во время обострения заболевания.

### **Клинические особенности индуцируемых порфирий**

**Распространение индуцируемых порфирий.** Индуцируемые порфирии передаются генетически по аутосомному доминантному типу со значительными индивидуальными колебаниями экспрессивности. Распространение заболевания весьма вариабельно в различных географических районах и этнических группах. Из-за существенных индивидуальных колебаний экспрессивности дефекта (при одном и том же ферментном дефекте у некоторых больных наблюдаются частые порфирические кризы, а у других не бывает ни одного обострения) выявить всех носителей патологии невозможно без трудоемких и дорогостоящих методов сплошного обследования. Поэтому данные о распространении индуцируемых порфирий среди населения неточны. Соответственно неточны также данные о частоте обострения заболевания.

**Острая перемежающаяся порфирия.** Острая перемежающаяся порфирия является наиболее частым заболеванием из индуцируемых порфирий, она зарегистрирована у  $\frac{3}{4}$  всех страдающих болезнями этой группы, выявленных в произвольной популяции США при массовом обследовании. При ретроспективном изучении обращений в больницы г. Сиэтла в 1952—1962 годах, когда впервые возник достаточно широкий интерес клиницистов к порфириям, обнаружено 66 историй болезней у лиц, страдающих порфириями, тип которых не уточнялся [35]. Частота установления диагноза порфирий у больных, большинство из которых обращались в стационар по другим поводам, составила 1 : 7088. Разумеется, данная группа больных не является репрезентативной, кроме того, больные обследованы не полностью, но тем не менее данная работа остается единственным исследованием такого рода, проведенным в США. Чаще всего заболевание встречается в Швеции, особенно в Лапландии, где распространенность его превышает 1 : 1000 [36], поэтому этот тип порфирий называют шведским. Реже данное заболевание отмечается в других странах: в Северной Ирландии — 1 : 5000, в Ирландии — 1 : 80 000, в Западной Австралии — 3 : 100 000 [35, 37]. Во всех обследованиях, данные которых приведены выше, заболеваемость была выше у женщин по сравнению с мужчинами, что позволяет подозревать роль гормонального фактора в патогенезе обострения порфирий.

**Вариегатная порфирия.** В США это заболевание встречается в  $\frac{1}{5}$  всех случаев индуцируемых порфирий, чаще всего заболевание наблюдается в Южной Африке, поэтому этот тип порфирий называют южноафриканским. Среди белого населения в ЮАР распространенность этого заболевания составляет 3 : 1000. ген ее был занесен в ЮАР первыми голландскими колонистами в 1688 г. [37]. В других районах мира заболеваемость гораздо ниже.

**Врожденная копропорфирия.** Это заболевание встречается у оставшихся 5% больных с индуцируемыми порфириями в США. Поскольку болезнь встречается редко и примерно у 50% пораженных ею людей протекает бессимптомно, данных о распространенности ее среди населения в настоящее время не опубликовано.

**Этиология обострений порфирии.** Развитие обострений индуцируемых порфирий в виде кризов неврологической патологии зависит в значительной степени от генетических факторов, а также от взаимодействия биохимического дефекта с рядом провоцирующих средств. К этим внешним факторам относятся лекарственные вещества, эндогенные и экзогенные стероиды, а также инфекция и голодание [27].

**Лекарственные средства.** Барбитураты являются одним из первых, описанных в литературе веществ, способных провоцировать порфирические кризы, однако с течением времени список лекарственных средств, которых рекомендуется избегать у лиц, подверженных обострениям порфирии, расширился и обогатился новыми лекарственными препаратами (табл. 30).

Таблица 30

**Лекарственные препараты и другие агенты, способные провоцировать обострения порфирии (по данным литературы)**

---

Седативные:

барбитураты [6, 39, 40, 45]  
небарбитуровые снотворные [40, 41, 45]  
хлордиазепоксид [47]  
глютетимид  
изопропилмепробамат  
мепробамат  
метиприлон

Анальгетики:

пентазоцин [45\*]  
жаропонижающие — производные пиразолона [40]  
амидопирин  
антипирин  
изопропилаантипирин  
дипирон

Ингаляционные анестетики [45]:

энфлуран \*

- метоксифлуран \*
- Анестетики местного действия [45]:
  - лидокаин \*
- Противосудорожные [48]:
  - фенитоин [39, 41]
  - мефенилтоин [15\*]
  - метсуксимид [41]
  - фенсуксимид [15\*]
  - примидон
- Антибиотики:
  - хлорамфеникол [15\*]
  - гризеофульвин [6, 40, 42, 43]
  - сульфанилампы [6, 39, 43]
- Стероиды [37]:
  - альтезин [45\*]
  - гидроксидион
  - эстрогены [50, 51]
  - прогестерон [51, 52]
  - метапирон [53\*]
- Противодиабетические средства —
  - производные сульфонилмочевины [37]:
    - хлорпропамид
    - толбутамид [54]
- Токсины:
  - мышьяк [6]
  - этанол [40]
  - гексахлоробензол [6]
  - свинец [6, 44]
- Прочие препараты:
  - амфетамины
  - дихлорофеназон [40]
  - препараты спорыньи [40]
  - хлорид железа [6]
  - имипрамин [41]
  - никетимид [53\*]

\* Индуцирует синтез синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты *in vitro* или вызывает порфирию в экспериментальных системах *in vivo*, однако способность провоцировать порфирические кризы у человека безусловно не доказана.

До недавнего времени в этот список вносили препараты на основании опубликованного сообщения об их характерном побочном действии. Теперь, когда биохимический дефект при порфириях известен уже достаточно хоро-

шо, появилась возможность заблаговременно проверять лекарственные средства, если предполагается, что они оказывают порфириногенное действие в экспериментах на животных или на клеточных системах [16, 44—46]. Препараты, способные индуцировать АЛК-С, фермент, контролирующей скорость порфиринового метаболизма, считаются порфириногенными. В контрольных исследованиях количественно оценивают накопление избытка порфиринов и их предшественников при индукции активности АЛК-С [15, 16, 53, 55]. Если в эксперименте это явление подтверждается, то препарат относят к порфириногенным средствам. Кроме лекарственных препаратов, активность многих ферментов в процессе биосинтеза гема может угнетаться железом, свинцом и другими тяжелыми металлами [6].

Следует заметить, что чувствительность и специфичность экспериментальных методик контроля потенциальных порфириногенных свойств лекарств бывают весьма различными, а препараты, индуцирующие синтез АЛК-С в различных экспериментальных системах, совершенно не обязательно оказываются порфириногенными для человека [37]. Кроме того, даже после введения несомненно провоцирующего агента носителю порфирии [6, 37, 40] далеко не всегда развивается криз или же обострение возникает через какое-то неопределенное время. В некоторых таких случаях доза введенного порфириногенного средства может оказаться слишком маленькой, недостаточной для вызывания обострения болезни, у других больных может оказаться ошибочным первоначально поставленный диагноз индуцируемой порфирии, у них, разумеется, криза в любом случае не будет. И, наконец, чувствительность к провоцирующим факторам зависит от ряда сопутствующих обстоятельств, таких, как диета и гормональный статус.

Поиск общих характеристик у потенциально порфириногенных средств затрудняется многообразием используемых одновременно препаратов и присутствием в клинических наблюдениях дополнительных провоцирующих факторов. Тем не менее, общим свойством препаратов этой группы является высокая жирорастворимость, облегчающая проникновение их сквозь клеточную мембрану и контакт с микросомальными ферментами в цитозоле [37]. Если исключить описания отдельных клинических наблюдений и обзоры опубликованных данных [1, 2, 56—69], то в литературе обнаруживается всего одно систематически выполненное исследование способности анестетических препаратов индуцировать АЛК-С *in vitro* [45].

### ***Барбитураты сверхкороткого действия***

Из провоцирующих порфирию барбитуратов больше всех известен наиболее часто применяемый препарат для вводного наркоза тиопентал, он часто упоминается в первых описаниях клинических наблюдений острой порфирии [1, 2, 58, 61]. Тиопентал особенно опасен тем, что его вводят внутривенно в больших дозах, кроме того, нередко тиопентал инъецируют на фоне уже имеющихся симптомов, т.е. появляющаяся после введения боль в животе может симулировать картину острого аппендицита или другой острой

брюшнополостной патологии, требующей срочного вмешательства [37]. В последнее время опубликовано несколько наблюдений, в которых после введения тиопентала у больных не отмечалось порфирического криза, а между тем позже при обследовании у этих больных обнаруживалась индуцируемая порфирия [35, 39, 65—67]. Обследование, проведенное в больницах Сиэтла, выявило, что кризы встречаются довольно редко после введения барбитуратов, обычно тиопентала: на 36 вводных наркозов тиопенталом у больных порфирией встречались лишь 3 острых криза. Правда, в указанном исследовании диагноз «порфирия» не был уточнен в достаточной степени, чтобы утверждать, что у всех была индуцируемая порфирия. В других работах диагноз индуцируемых порфирий ставился более точно [39, 65—67], в них также было показано, что даже у конкретного больного после вводного тиопенталового наркоза совершенно не обязательно развитие порфиринового криза [39, 65]. Особый интерес вызывают случаи, когда не наблюдается криза при вводном наркозе тиопенталом в латентной фазе течения порфирий, но почти всегда возникает криз при проведении индукции тиопенталом на фоне существующего обострения порфирий [67].

Метогекситал (гексенал) также вызывает синтез АЛК-С [45] и хотя связь его с возникновением кризов порфирий у человека не установлена, возможно, из-за редкого применения его на практике.

### *Этомидат*

Хотя сведения об обострениях порфирий, вызванных этомидатом, отсутствуют, это производное имидазола также индуцирует синтез АЛК-С *in vitro* [45].

### *Кетамин*

Кетамин может, вероятно, заменить барбитураты в качестве средства вводного наркоза в случаях, когда барбитураты противопоказаны, описано применение кетамина дважды у больного с порфирическим дефектом без последующих признаков обострения в послеоперационном периоде [68]. Тем не менее в данном случае, как и при использовании остальных препаратов, довольно рискованно, учитывая непредсказуемость кризов, обобщать результаты, полученные у отдельных больных или в небольших группах больных. При введении кетамина в дозе 20 мг/кг, т.е. дозы, в 2 раза превышающей максимально рекомендуемую для однократного применения у человека, кетамин не индуцирует синтез АЛК-С в печени крысы [45], однако при исследовании на более чувствительной модели печени куриного эмбриона лишь немногим более высокие дозы кетамина уже оказываются порфириногенными [69]. Для выяснения вопроса, может ли, например, длительная анестезия кетаминном в высоких дозах оказаться порфириногенной, необходимы дальнейшие клинические наблюдения.

## *Ингаляционные анестетики*

Энфлуран и метоксифлуран индуцируют синтез АЛК-С *in vitro* [45], хотя в клинических наблюдениях в качестве фактора, провоцирующего криз, они не описаны. Парадоксально, но у галотана, который в организме метаболизируется в гораздо большей степени, чем энфлуран, не обнаружено порфириногенных свойств. Принимая во внимание способность всех ингаляционных анестетиков, за исключением циклопропана, неспецифически стимулировать активность микросомальных ферментов [70], удивительно, что только у двух из них обнаружены потенциально порфириногенные свойства. Тем не менее, обилие внутривенных препаратов, используемых до операции и во время нее, а также почти повсеместное распространение индукции барбитуратами вынуждают нас не считать ингаляционные анестетики фактором, провоцирующим обострения порфирии.

## *Анестетики местного действия*

Лидокаин обладает порфириногенными свойствами, а прокаин (новокаин) уменьшает синтез АЛК-С на модели печени крыс [45]. Лидокаин отличается высокой жирорастворимостью и метаболизируется микросомальными ферментами, а прокаин, как обнаружено, способен вызывать ремиссию острой порфирии [71].

## *Анальгетики*

Пентазоцин способен индуцировать синтез АЛК-С *in vitro* [45], его молекула содержит аллельную группу, которая из-за стерических взаимоотношений препятствует процессу гидролиза, такую группу обнаруживали и у других порфириногенных препаратов [72].

## *Антихолинэстеразные средства*

Неостигмин (прозерин) и другие антихолинэстеразные препараты считают порфириногенными вследствие того, что некоторые инсектициды (например, хлордан, линдан) оказывают антихолинэстеразное действие и могут вызывать демиелинизацию. Однако при порфириновых кризах происходит скорее дегенерация аксонов, а не демиелинизация, кроме того, при обострениях порфирии использовались антихолинэстеразные вещества и ухудшения симптоматики при этом не наблюдалось. Поэтому, вероятно, нет разумных оснований для того, чтобы считать антихолинэстеразные вещества порфириногенными.

**С т е р о и д ы.** Значительное число косвенных внешних обстоятельств указывает на то, что женские половые гормоны могут быть фактором, провоцирующим обострения порфирии. К числу этих признаков относятся: появ-

ление биохимических и клинических симптомов порфирии после полового созревания, преобладание женщин среди больных, появление у многих женщин приступов накануне менструации, обострение течения болезни во время беременности, провоцирование кризов приемом экзогенных эстрогенов и оральных контрацептивных средств, слабые порфириногенные свойства эстрадиола, эстрогена, прогестерона и тестостерона на модели печени куриного эмбриона [37]. Впрочем, у некоторых больных прием эстрогенов и оральных контрацептивов может предотвратить обострение заболевания. Наиболее порфириногенными считают экзогенные и эндогенные стероиды, обладающие 5β-конфигурацией, их обнаруживают среди многих стероидных метаболитов.

**А л т е з и н.** Этот препарат, представляющий собой смесь двух стероидных веществ, альфаксалона и альфадолона, индуцирует синтез АЛК-С *in vitro* [45].

**Инфекция.** Создается впечатление, что бактериальные и вирусные инфекции могут провоцировать обострения порфирии. Связано ли это с увеличением продукции 5β-стероидов (т.е. с повышенным катаболизмом) или с уменьшенным поступлением питательных веществ (т.е. с голоданием), неизвестно [37].

**Голодание.** При изучении экспериментальных моделей порфирии голодание признается фактором, провоцирующим обострения [73]. Диета, богатая углеводами, наоборот, уменьшает экскрецию порфирина и его предшественников [37, 74, 75]. Указанный «эффект глюкозы» является основой одного из методов лечения кризов порфирии.

**Клинические проявления обострения порфирии.** Симптомы острых порфирических кризов так же разнообразны, как и провоцирующие их факторы. Клиническая картина кризов у отдельных больных значительно отличается, но при повторении кризов у конкретного больного она, как правило, повторяется. Если сравнить относительную частоту клинических симптомов у различных групп обследованных больных, то, как ни странно, она оказывается довольно унифицированной (табл. 31).

В основе симптоматики криза порфирии, изученной еще далеко не полностью, лежит полинейропатия, проявляющаяся дегенерацией аксонов. Обычно преобладает моторная полинейропатия, хотя поражаться может любая часть нервной системы, что и объясняет разнообразие и причудливость возможных неврологических симптомов. Острая порфирия настолько часто симулирует другие заболевания, что ее называли «малой притворщицей» [79]. Кроме того, затрудняет диагностику возможность отсроченного появления симптоматики криза спустя какое-то время после воздействия провоцирующего фактора. Через несколько часов после воздействия такого фактора могут наблюдаться боли, а остальные неврологические симптомы могут появиться спустя месяц. В результате провоцирующий фактор останется нераспознанным. Отчасти этот факт может объяснить, почему некоторые страдающие порфирией переносят введение тиопентала, казалось бы, «без осложнений».



**Клинические симптомы, зарегистрированные  
у больных с острыми приступами порфирии**

Симптомы	69 боль- ных, 1954 г.	233 боль- ных. 1957 г.	50 боль- ных, 1959 Г.	10 боль- ных, 1962 г.	46 боль- ных. 1970 Г.
Заболевание	ОПП	ОПП	ОПП	ВП	ОПП
Преобладание женщин	61%	60%	62%	70%	76%
Боли в животе	95	85	94	90	95
Рвота	52	59	78	80	43
Психические расстройства	80*	55	56	55	40
Запор	46	48	74	80	48
Паралич	72	42	68	53	32
Гипертензия	49	40	56	55	40
Лихорадка	36	37	14	38	9
Тахикардия	51	28	64	83	80
Патология черепных нервов	51	?	29	9	?
Судороги	?	10	18	12	20
Потери чувствительности	24	9	38	15	26
Амавроз	?	4	3	3	6
Понос	11	9	12	8	5
Азотемия	67	9	6	69	32
Протеинурия	?	9	14	8	0
Лейкоцитоз	48	7	24	20	11
Патология ЭКГ	47	?	44	23	37

\* Включены судороги. Обозначения: ОПП — острая перемежающаяся порфирия, ВП — varieгатная порфирия.

Некоторые проявления острого приступа порфирии особенно важны в анестезиологической практике.

**Нестабильность вегетативной регуляции.** Нейропатия вегетативных нервов приводит к диффузной неустойчивости вегетативной нервной системы. Причиной болей в животе, которые почти всегда наблюдаются при кризах, вероятно, является нарушение иннервации кишечника с развитием спазма и пареза отдельных участков кишки. Поскольку такие боли напоминают картину острого живота и при них, кроме того, могут иметь место лихорадка и лейкоцитоз, то больного с порфириновым кризом могут подвергнуть ненужной лапаротомии. Вегетативная нестабильность проявляется также в виде тахикардии, лабильной гипертензии и постуральной гипотензии. Может также наблюдаться недержание мочи или ее задержка.

**Паралич.** Обычно через несколько дней или даже месяцев после эпизода болей в животе появляются признаки периферической нейропатии в ви-

де болей в спине или в конечностях. Иногда через несколько дней после этого возникает вялый парез или паралич. В случае поражения бульбарных черепных нервов могут наблюдаться афония, дисфагия и паралич дыхания. В частности, параличи или парезы, возможно, чаще отмечаются после введения барбитуратов [77] (рис. 86). В противоположность синдрому Гийена—Барре при порфирической нейропатии паралич обычно распространяется каудально, верхние конечности поражаются более значительно, чем нижние [80].

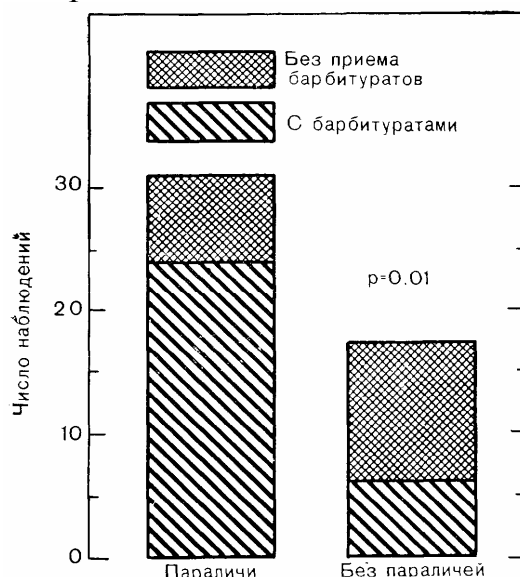


Рис. 86. Потребление барбитуратов характерно для группы больных порфирией, у которых развиваются парезы или параличи. (Goldberg, A.: Acute intermittent porphyria: A study of 50 cases. Quart. J. Med., 28 : 183, 1959).

**Психические расстройства.** Нередко больные порфирией страдают бессонницей или ощущают беспокойство, что заставляет их принимать барбитураты. Острая психическая патология весьма вариабельна, выраженность ее колеблется от состояний легкой спутанности сознания до острого психоза.

**Нарушение жидкостно-электролитного баланса.** При рвоте и диарее наблюдаются чрезмерные потери жидкости и электролитов из желудочно-кишечного тракта. Это приводит к гипонатриемии и гиповолемии. Однако у большинства больных отмечается, наоборот, задержка свободной жидкости, при этом нарушается секреция антидиуретического гормона и возникает гипонатриемия [82—84]. Параллельно задержке воды часто наблюдается метаболическая энцефалопатия, проявляющаяся судорогами, которые могут сохраняться даже после восстановления нормального водно-электролитного баланса. У больных, кроме того, может развиваться гипомагниемия, достаточно выраженная для того, чтобы возникла тетания [82, 83]. У ряда страдающих порфирией описан синдром нейрогенной центральной гипервентиляции, приводящей к значительному алкалозу и коме [85].

## Диагностика индуцируемых порфирий

Обнаружить латентную форму индуцируемой порфирий чрезвычайно трудно, обычных лабораторных исследований для этого недостаточно. Обычно можно предположить порфирию у больного на основании перенесенных острых эпизодов с причудливой симптоматикой, связанных, может быть, с каким-либо провоцирующим фактором. Предположительный диагноз требует подтверждения с помощью химического анализа мочи и, возможно, крови и кала (см. табл. 29). Еще до получения результатов лабораторных исследований необходимо прекратить воздействие провоцирующего фактора и быстро начать терапию (см. ниже).

**Острая перемежающаяся порфирия.** При наличии биохимического дефекта диагноз острой перемежающейся порфирии устанавливается на основании доказанного повышения концентрации в моче АЛК и ПБГ. Обычно определяют только уровень ПБГ, так как определить содержание АЛК очень сложно, концентрация порфиринов в моче и кале находится в пределах нормы. Существует несколько способов для того, чтобы определить, повышен ли уровень ПБГ. Моча, содержащая его в очень высоких концентрациях, чернеет на воздухе, особенно при добавлении кислоты. Низкие концентрации ПБГ в моче можно определить с помощью методики, предложенной Watson—Schwartz [86], или более простой и специфичной пробы Hoesch [87]. Оба анализа дают положительный ответ (моча приобретает красный цвет при добавлении реагента) при концентрации ПБГ выше 10 мг/сут [88]. Можно также использовать хроматографию.

К сожалению, в латентный период между приступами, а иногда и во время приступов уровень АЛК и ПБГ может быть близким к нормальному (т.е. 3—9 мг/сут). Окончательный диагноз в этих случаях можно поставить, выявив дефицит уропорфириноген-1-синтетазы в эритроцитах [89]. Эту пробу можно также использовать при обследовании членов семьи больного на носительство этого заболевания.

**Вариегатная порфирия и врожденная копропорфирия.** Во время кризов уровень в моче АЛК и ПБГ, как и при острой перемежающейся порфирии, повышается, правда, не столь значительно. Во время латентной фазы содержание в моче АЛК, ПБГ и порфиринов находится в пределах нормы. Уровень копропорфирина и протопорфирина в кале даже в латентной фазе остается повышенным; преобладает возрастание содержания копропорфирина при врожденной копропорфирии и протопорфирина — при вариегатной порфирии.

### **Лечение острых эпизодов индуцируемых порфирии**

**Общие мероприятия.** Лечение этих состояний в значительной степени носит поддерживающий характер, включая коррекцию водно-электролитного баланса, особенно дегидратации, гипонатриемии и гипомагниемии. Если гипонатриемия сочетается с нормоволемией, то лежащий в основе этого со-

стояния синдром нарушенной секреции АДГ лечат ограничением приема жидкости.

Выраженную тахикардию и гипертензию, а также возможное беспокойство и чувство дискомфорта в животе можно безопасно устранять с помощью бета-адреноблокаторов, например пропранолола [90]. Болевой синдром можно устранить, применяя распространенные наркотические препараты (меперидин, морфин), правда, всегда следует помнить о потенциальной возможности наркомании у таких больных. Как ни странно, в качестве анальгетика нередко оказывается эффективным хлорпромазин в дозе 25—100 мг внутрь или парентерально [91]. Судороги можно устранить введением диазепама или клоназепама [92], представляющих безопасную альтернативу барбитуратам и препаратам группы гидантоина и сукцинимиды. Все лекарства, исключая самые необходимые, должны быть отменены. Разумеется прием потенциально опасных препаратов (см. табл. 30), если они применяются, следует немедленно прекратить и в будущем не использовать. При угрожающей или развернутой дыхательной недостаточности необходимо провести механическую вентиляцию легких.

**Методы специфической терапии.** *Пиридоксин.* У некоторых больных с порфирической нейропатией отмечается недостаток витамина В<sub>6</sub>, нейроактивного вещества, являющегося кофактором активности АЛК-С и участвующего в других важных этапах порфиринового метаболизма [93]. Учитывая его малую токсичность, витамин В<sub>6</sub> следует применять, даже если его эффективность в данном случае не совсем доказана.

*Глюкоза.* Внутривенное введение глюкозы от 10—20 г/ч до 500 г/сут обеспечивает «глюкозный эффект», в результате которого этот простой углевод блокирует индукцию АЛК-С [37, 74, 75]. К сожалению, клинические результаты такого лечения бывают весьма переменными, а после прекращения введения глюкозы наблюдается ребаунд-эффект в виде повышения активности АЛК-С и увеличения экскреции предшественников порфирина.

*Гематин.* Если у больного появляется неврологическая симптоматика или наблюдается прогрессирование любых симптомов, несмотря на поддерживающую терапию и введение глюкозы, следует назначить внутривенно гематин по 4 мг/кг каждые 12 ч. Гематин представляет собой гем, извлеченный из эритроцитов и действующий подобно собственному гему, блокируя синтез АЛК-С [94]. Подобно глюкозе и гему гематин уменьшает экскрецию порфирина и его предшественников и уже за 48 ч вызывает ремиссию [95—98]. После прекращения введения гематина возможно повторное повышение уровня АЛК и ПБГ, но это значит, что обязательно рецидивируют симптомы криза [33]. Гематин надежен и эффективен при лечении криза порфирии, но побочно он может вызвать острую почечную недостаточность, и вновь увеличить экскрецию порфирина и его предшественников после прекращения инфузии гематина.

## **Профилактика острых эпизодов индуцируемых порфирии**

**Общие соображения.** Самым важным элементом профилактики является ознакомление страдающих порфирией с деталями заболевания и особенно с необходимостью тщательно избегать провоцирующих факторов в виде определенных препаратов (см. (табл. 30) или голодания. Для этого необходимо обследовать всех родственников лиц с наблюдавшимся кризом порфирии. Все больные должны постоянно иметь при себе какую-либо информацию о своем заболевании (браслет, карточка и т. п.) и принимать как можно меньше лекарственных препаратов.

**Проведение анестезии.** Перед операцией следует тщательно оценить неврологический статус больного, отметив существующие исходно дефекты, особенно в системе дыхания и других бульбарных функций. Необходима предоперационная коррекция водно-электролитных нарушений.

Поскольку проводниковая анестезия может затруднять диагностику и лечение в случае возникновения или усугубления порфиринового криза, обычно у больных порфирией предпочитают применение общей анестезии. Однако, исключая запрещение к применению препараты, перечисленные в табл. 30, выбор методов анестезии не ограничивается. Учитывая множество препаратов, которые нередко принимают больные в стационаре, а также многообразие потенциально порфириногенных веществ, во время операции и наркоза следует применять как можно меньше лекарственных средств. Страдающих вариетатной порфирией или врожденной копропорфирией при наличии кожных поражений следует особенно аккуратно устраивать на операционном столе и при транспортировке.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dean G.*: Porphyria. Br. Med. J., 2 : 1291, 1953.
2. *Dundee J. W.; and Riding J. E.*: Barbiturate narcosis in porphyria. Anaesthesia, 10 : 55, 1955.
3. *Watson C. J., Pierach C. A., Bossenmaier I., et al.*: Postulated deficiency of hepatic heme and repair by hematin infusions in the "inducible" hepatic porphyrias. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 74 : 2118, 1977.
4. *Garrod A. E.*: Inborn Errors of Metabolism, ed. 2. London, Frowde, Hodder, and Stoughton, 1923.
5. *Meyer U. A.*: Hepatic porphyrias: New findings on the nature of metabolic defects. Prog. Liver Dis., 5 : 280, 1976.
6. *Meyer U. A., and Schmid R.*: The porphyrias. In Stanbury, J. B., Wyngaarden J. B., and Frederickson, D. S. (eds.): The Metabolic Bases of Inherited Disease, ed. 4. pp. 1166—1220. New York, McGraw-Hill, 1948.
7. *Elder G. H., Gray C. H., and Nicholson D. C.*: The porphyrias: A review, J. Clin. Path., 25 : 1013, 1972.
8. *Kaplan B. H.*: Synthesis of heme. In Williams, W. J., Beutler, E., Erslev A. J., et al.: Hematology. ed. 2. pp. 149—157. New York, McGraw-Hill, 1977.

9. *Granick S., and Urata G.*: Increase in activity of 6-aminolevulinic acid synthetase in liver mitochondria induced by feeding of 3', 5-dicarbethoxy-1, 4-dihydrocollidine. *J. Biol. Chem.*, 238 : 821, 1963.
10. *Burnham B. F., and Lascelles J.*: Control of porphyrin biosynthesis through a negative-feedback mechanism. Studies with preparations of  $\gamma$ -aminolaevulinate synthetase and  $\alpha$ -aminolaevulate dehydrase from *Rhodospseudomonas spheroides*. *Biochem. J.*, 87 : 462, 1963.
11. *Granick S., Sassa S.*: 6-aminolaevulinic acid synthetase and the control of heme and chlorophyll synthesis. In Vogel H. J. (ed.): *Metabolic Regulation*. p. 77. New York, Academic Press, 1971.
12. *Monod J., Changeux J. B., and Jacob F.*: Allosteric proteins and cellular control systems. *J. Mol. Biol.*, 6 : 306, 1963.
13. *Jacob F., and Monod J.*: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.*, 3 : 318, 1961.
14. *Granick S., and Levere R. D.*: Heme synthesis in erythroid cells. *Prog. Hematol.*, 4 : 1, 1964.
15. *Granick S.*: The induction in vitro of the synthesis of  $\alpha$ -aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: A response to certain drugs, sex hormones and foreign chemicals. *J. Biol. Chem.*, 241 : 1359, 1966.
16. *Tschudy D. P., and Bonkowski H. L.*: Experimental porphyria. *Fed. Proc.*, 31 : 147, 1966.
17. *DeMatteis F.*: Drug interactions in experimental hepatic porphyria. *Enzyme*, 16 : 266, 1973.
18. *Tschudy D. P., Welland F. H., Collins A., et al.*: The effect of carbohydrate feeding on the induction of aminolevulinic acid synthetase. *Metabolism*, 13 : 396, 1964.
19. *Hose J. A., Hellman E. S., and Tschudy D. P.*: Effect of diet on the induction of experimental porphyria. *Metabolism*, 10 : 514, 1961.
20. *Granick S., and Kappas A.*: Steroid control of porphyrin and heme biosynthesis: A new biological function of steroid hormone metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 57 : 1463, 1967.
21. *Javitt N. B., Rifkind A., and Kappas A.*: Porphyrin-heme pathway: Regulation by intermediates in bile acid synthesis. *Soc. Exp. Biol. Med.*, 182 : 841, 1973.
22. *Marver H. S., Collins A., and Tschudy D. P.*: The permissive effect of hydrocortisone on the induction of ALA-S. *Biochem. J.*, 99 : 31C, 1966.
23. *Strand J. L., Felsher B. F., Redeker A. G., et al.*: Heme biosynthesis in intermittent acute porphyria: Decreased hepatic conversion of porphobilinogen and increased 6-aminolevulinic acid synthetase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 67 : 1315, 1970.
24. *Meyer U. A., Strand L. J., Doss M., et al.*: Intermittent acute porphyria: Demonstration of a genetic defect in porphobilinogen metabolism. *N. Engl. J. Med.*, 286 : 1277, 1972.
25. *McKusick V. A.*: The anatomy of the human genome. *Am. J. Med.*, 69 : 267, 1980.
26. *Becker D. M., Viljoen J. D., Katz J., et al.*: Reduced ferrochelatase activity:

A defect common to variegate porphyria and protoporphyria. *Br. J. Haematol.*, 36 : 171, 1977.

27. *Elder G. H., Evans J. D., Thomas N., et al.*: The primary enzyme defect in hereditary coproporphyria. *Lancet*, 2 : 1217, 1976.

28. *Brodie M. J., Thomson G. G., Moore M. R., et al.*: Hereditary coproporphyria: Demonstration of the abnormalities in haem biosynthesis in peripheral blood. *Q. J. Med.*, 46 : 229, 1977.

29. *Nordmann Y., Grandchamp B., Phung N., et al.*: Coproporphyrinogenoxidase deficiency in hereditary coproporphyria. *Lancet*, 1 : 140, 1977.

30. *Brodie M. J., Moore M. R., and Goldberg A.*: Enzyme abnormalities in the porphyrias. *Lancet*, 2 : 699, 1977.

31. *Allison A. C., Magnus I. A., and Young M. R.*: Role of lysosomes and of cell membranes on photosensitization. *Nature*, 209 : 974, 1966.

32. *Shanley B. C., Percy V. A.; and Neethling A. C.*: Pathogenesis of neural manifestations in acute porphyria. *S. Afr. Med. J.*, 51 : 458, 1977.

33. *Watson C. J.*- Hematin and porphyria. *N. Engl. J. Med.*, 293 : 605, 1975.

34. *Mustajoki P., and Seppalainen A. M.*: Neuropathy in latent hereditary hepatic porphyria. *Br. Med. J.*, 2 : 310, 1975.

35. *Ward R. J.*: Porphyria and its relation to anesthesia. *Anesthesiology*, 26 : 212, 1965.

36. *Waldenstrom J.*: The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am. J. Med.*, 22 : 758, 1957.

37. *Tschudy D. P., Valsamis M., and Madnussen C. R.*: Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. *Ann. Intern. Med.*, 83 : 851, 1975.

38. *Dean G., and Barnes H. D.*: Porphyria: A South African screening experiment. *Br. Med. J.*, 1 : 298, 1958.

39. *Stein J. A., and Tschudy D. P.*: Acute intermittent porphyria: A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine*, 49 : 1, 1970.

164

40. *Eales L.*: Acute porphyria: The precipitating and aggravating factors. *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 17 : 120, 1971.

41. *Cowger M. L., and Labbe R. F.*: Contraindications of biological oxidation inhibitors in the treatment of porphyria. *Lancet*, 1 : 88, 1965.

42. *Redeker A. G., Sterling R. E., and Bronow R. S.*: Effect of griseofulvin in acute intermittent porphyria. *J. A. M. A.*, 188 : 466, 1964.

43. *Rerman A., and Franklin R. L.*: Precipitation of acute intermittent porphyria by griseofulvin therapy. *J. A. M. A.*, 192 : 1005, 1965.

44. *Maxwell J. D., and Meyer U. A.*: Drug sensitivity in hereditary hepatic porphyria. In *Porphyrias in Human Disease: 1st Int. Porphyrin Meeting, Freiburg, 1975*, pp. 1—9. Basel, Karger, 1976.

45. *Parikh R. K., and Moore M. R.*: Effect of certain anaesthetic agents on the activity of rat hepatic 6-aminolaevulinic synthetase. *Br. J. Anaesth.*, 50: 1099, 1978.

46. *Eales L.*: Porphyria and the dangerous life-threatening drugs. *S. Afr. Med. J.*, 56 : 914, 1979.

47. *Goldberg A., Rimington C., and Lockhead A. C.*: Hereditary coproporphyruria. *Lancet*, 1 : 632, 1967.
48. *Birchfield R. I., and Cowger M. L.*: Acute intermittent porphyria with seizures. Anticonvulsant medication-induced metabolic changes. *Am. J. Dis. Child.*, 112 : 561, 1966.
49. *Davidson R.*: Acute porphyria in an epileptic. *Br. J. Clin. Pract.*, 17 : 33, 1963.
50. *Welland F. II., Hellman E. S.; Collins A., et al.*: Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. II. The effect of ethynyl estradiol. *Metabolism*, 13 : 251, 1964.
51. *Wetterberg L.*: Oral contraceptives and acute intermittent porphyria. *Lancet*, 2 : 1178, 1964.
52. *Levit E. J., Nodine J. H., and Perloff W. H.*: Progesterone-induced porphyria. *Am. J. Med.*, 22 : 831, 1957.
53. *DeMatteis F.*: Disturbances of liver porphyrin metabolism caused by drugs. *Pharmacol. Rev.*, 19 : 523, 1967.
54. *Schlesinger F. G., and Gastel C.*: Possible aggravation of abdominal symptoms by tolbutamide in a patient with diabetes and hepatic porphyria. *Acta Med. Scand.*, 169 : 433, 1961.
55. *DeMatteis F.*: Drugs and porphyria. *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.*, 17 : 126, 1971.
56. *Dundee J. W., and Riding J. E.*: Barbiturate narcosis in porphyria. *Anaesthesia*, 10 : 55, 1955.
57. *Norris W., and Macnab G. W.*: Anaesthesia in porphyria. *Br. J. Anaesth.*, 32 : 505, 1960.
58. *Dundee J. W., McCleery W. N. C., and McLoughlin G.*: The hazard of thiopental anesthesia in porphyria. *Anesth. Analg.*, 41 : 567, 1962.
59. *Lepinskie F. F.*: Porphyria as a problem in anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.*: 10 : 286, 1963.
60. *Murphy P. C.*: Acute intermittent porphyria: The anaesthetic problem and its background. *Br. J. Anaesth.*, 36 : 801, 1964.
61. *Eales L.*: Porphyria and thiopentone. *Anesthesiology*, 27 : 703, 1966.
62. *Mees D. E., Jr., and Frederickson E. L.*: Anesthesia and the porphyrias. *South. Med. J.*, 68 : 29, 1975.
63. *Summer E.*: Porphyria in relation to surgery and anaesthesia. *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.*, 56 : 81, 1975.
64. *Silvay G., and Miller R.*: Porphyrias. *Anesthesiol. Rev.*, 6(5) : 51, 1979.
65. *Slavin S. A., and Christoforides C.*: Thiopental administration in acute intermittent porphyria without adverse effect. *Anesthesiology*, 44 : 77, 1976.
66. *Mustajoki P., and Koskelo P.*: Hereditary hepatic porphyrias in Finland. *Acta Med. Scand.*, 200 : 171, 1976.
67. *Mustajoki P., and Heinonen J.*, General anesthesia in "inducible" porphyrias. *Anesthesiology*, 53 : 12, 1980.
68. *Rizk S. F., Jacobson J. H., II, and Silvay G.*: Ketamine as an induction agent for acute intermittent porphyria. *Anesthesiology*, 46 : 305, 1977.
69. *Kostrzewska E., Gregor A., and Lipinska D.*: Ketamine in acute intermittent porphyria-dangerous or safe? *Anesthesiology*, 49 : 376, 1978.



70. *Linde H. W., and Berman M. L.*: Nonspecific stimulation of drug-metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents. *Anesth. Analg.*, 50 : 656, 1971.
71. *Grubschmidt H. A.*: A case of acute porphyria remissions induced with procaine intravenously. *Calf. Med.*, 77 : 243, 1950.
72. *Racz W. J., and Moffat J. A.*: Drug metabolism in cell cultures. I. Importance of steric factors for activity in porphyrin inducing drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 23 : 215, 1974.
73. *Rose J. A., Hellman E. S., and Tschudy D. P.*: Effect of diet on the induction of experimental porphyria. *Metabolism*, 10 : 514, 1961.
74. *Welland F. H., Hellman E. S., Collins A., et al.*: Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. I. The effect of diet. *Metabolism*, 13 : 232, 1964.
75. *Perlroth M. G., Tschudy D. P., Ratner A., et al.*: The effect of diet in variegate (South African genetic) porphyria. *Metabolism*, 17 : 571, 1968.
76. *Markowitz M.*: Acute intermittent porphyria: A report of five cases and a review of the literature. *Ann. Intern. Med.*, 41 : 1170, 1954.
77. *Goldberg A.*: Acute intermittent porphyria: A study of 50 cases. *Quart. J. Med.*, 28 : 183, 1959.
78. *Eales L., and binder G. C.*: Porphyria-the acute attack-an analysis of 80 cases. *S. Afr. Med. J.*, 36 : 284, 1962.
79. *Waldenstrom J.*: Neurological symptoms caused by so-called acute porphyria. *Acta Psychiatr. Scand.*, 14 : 375, 1939.
80. *Sergay S. M.*: Management of neurologic exacerbations of hepatic porphyria. *Med. Clin. N. A.*, 63(2):453. 1979.
81. *Macalpine I., and Hunter R.*: Porphyria and King George III. *Sci. Am.*, 221: 38, July 1969.
82. *Hellman E. S., Tschudy D. P., and Bartter F. C.*: Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria: The transient inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.*, 32 : 734, 1962.
83. *Nielsen B., and Thorn N. A.*: Transient excess urinary excretion of antidiuretic material in acute intermittent porphyria with hyponatremia and hypomagnesemia. *Am. J. Med.*, 38 : 345, 1965.
84. *Lipshutz D. E., and Reiter J. M.*: Acute intermittent porphyria with inappropriately elevated ADH secretion. *J. A. M. A.*, 230 ; 716, 1974.
85. *Baker N. H., and Messert B.*: Acute intermittent porphyria with central neurogenic hyperventilation. *Neurology*, 17 : 559, 1967.
86. *Watson C. J., Taddeini L., and Bossenmaier I.*: Present status of the Ehrlich aldehyde reaction for urinary porphobilinogen. *J. A. M. A.*, 190 : 501, 1964.
87. *Larnon J., With T. K., and Redeker A. G.*: The Hoesch test: Beside screening for urinary porphobilinogen in patients with suspected porphyria. *Clin. Chem.*, 20 : 1438, 1974.
88. *Lamon J. M., Frykholm B. C., and Tschudy D. P.*: Screening tests in acute porphyria. *Arch. Neurol.*, 34 : 709, 1977.
89. *Magnussen C. R., Levine J. B., Doherty J. M., et al.*: A red cell enzyme method for the diagnosis of acute intermittent porphyria. *Blood*, 44:857, 1974.

90. *Atsmon A., Blum I., and Fischi J.*: Treatment of acute attack of porphyria variegata with propranolol. *S. Afr. Med. J.*, 46 : 311, 1972.
91. *Monaco R. N., beeper R. D., Robbins J. J., et al.*: Intermittent acute porphyria treated with chlorpromazine. *N. Engl. J. Med.*, 256 : 309, 1957.
92. *Larson A. W., Wasserstrom W. R., Felsher B. R., et al.*: Posttraumatic epilepsy and acute intermittent porphyria: Effects of phenytoin, carbamazepine, and clonazepam. *Neurology*, 28 : 824, 1978.
93. *Elder T. D., and Mengel C. E.*: Effect of pyridoxine deficiency on porphyrin precursor excretion in acute intermittent porphyria. *Am. J. Med.*, 41 : 369, 1966.
94. *Waxman A. D., Collins A., and Tschudy D. P.*: Oscillations of hepatic 6-aminolevulinic acid synthesis produced in vivo by heme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 24 : 675, 1966.
95. *Bonkowsky H. L., Tschudy D. P., Collins A., et al.*: Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, 68 : 2725, 1971.
96. *Peterson A., Bossenmaier J., Cardinal R., et al.*: Hematin treatment of acute porphyria: Early remission of an almost fatal relapse. *J. A. M. A.*, 235 : 520, 1976.
97. *Lamon J. M., Frykholm B. C., Bennett M., et al.*: Prevention of acute porphyric attacks by intravenous haematin. *Lancet*, 2 : 492, 1978.
98. *McCull K. E. L., Thompson G. T., Moore M. R., et al.*: Haematin therapy and leucocyte 6-aminolaevulinic-acid-synthase activity in prolonged attack of acute porphyria. *Lancet*, 1 : 133, 1979.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Elder G. H., Gray C. H., and Nicholson D. C.*: The porphyrias: A review. *J. Clin. Path.*, 25 : 1013, 1972.
- London I. M.*: Iron and heme: Crucial carriers and catalysts. In Wintrobe, M. M. (ed.): *Blood, Pure and Eloquent*, pp. 170—208. New York, McGraw-Hill, 1980.
- Meyer U. A., and Schmid R.*: The porphyrias. In Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B., and Frederickson, D. S. (eds.): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. ed. 4, pp. 1166—1220. New York, McGraw-Hill, 1978.
- Mastajoki P., and Heinonen J.*: General anesthesia in "inducible" porphyrias. *Anesthesiology*, 53 : 15, 1980.
- Tschudy D. P., Valsamis M., and Magnussen C. R.*: Acute intermittent porphyria: Clinical and selected research aspects. *Ann. Intern. Med.*, 83 : 851, 1975.

# АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

## ГЛАВА 29

### ТЕРАТОГЕННОСТЬ

*Б. Э. Смит (B. E. Smith)*

За последние 15 лет все больше внимания стали уделять изучению токсического действия на плод применяемых анестезиологами средств. Причиной этого явилась трагедия, связанная с использованием талидомида в Европе [1]. Действующее в США в то время законодательство все же смогло предотвратить подобную катастрофу в этой стране, европейские события заставили коренным образом в невиданных ранее масштабах пересмотреть медицинскую и фармацевтическую практику. В результате усовершенствования фармацевтического законодательства в США в настоящее время созданы юридические нормы, регулирующие практически любой аспект лекарственной терапии.

#### **Частота тератогенных эффектов анестетиков**

Сообщения о потенциально тератогенном действии анестетиков (или по крайней мере о влиянии хирургической анестезии в целом) появлялись еще до поступления в продажу талидомида [2]. По приблизительной оценке до 2% всех женщин за время беременности подвергаются анестезии для проведения хирургических вмешательств [3, 4]. Отмечается также, что акушерская патология (выкидыши, преждевременные роды, повышенная перинатальная смертность) значительно чаще наблюдается у женщин, перенесших во время беременности операции. Перинатальная смертность у них составляет 5—35%. Исследования тератогенного действия анестетиков у людей ограничивались очень малым числом наблюдений, в которых весьма скромно отмечалось повышение частоты аномалий у плода под влиянием анестезии. Поскольку прицельно обследовано лишь весьма небольшое число беременных, а каждая хирургическая анестезия включает множество факторов, воздействующих на больных, то выводы о причинной связи анестетика с выявленным пороком развития, описанным в каждом отдельном клиническом наблюдении, следует делать очень осторожно [3].

#### **Трудности в изучении тератогенного действия препаратов**

Изучение побочного действия лекарственных препаратов на функцию размножения сопряжено с рядом трудностей. Проводить контроль в этих исследованиях, пожалуй, сложнее, чем в любой другой области. В частности, не совсем определены показатели частоты нарушений функции размножения в норме. Частота врожденных аномалий у человека на самом деле значи-

тельно выше, чем принято считать. В некоторых публикациях ее ограничивают 1—2%, на самом деле при тщательном изучении оказывается, что она составляет, вероятно, около 7%. В США врожденные аномалии являются причиной гибели плода в 17% случаев и в 29% случаев обуславливают неонатальную смертность [5, 6]. Во многих современных исследованиях авторы, пытаясь показать учащение аномалий под действием какого-то лекарства, пользовались «контрольными» данными, основанными на ошибочно заниженной «приблизительной частоте врожденных аномалий». Эти публикации еще более затруднили получение объективной картины.

Кроме неточности сведений о частоте тератогенных эффектов, обращает на себя внимание и неясность определения понятий «тератогенность» и «врожденная аномалия». Более того, трудно даже представить себе множество самых разнообразных токсических воздействий, которые могут оказать на организм матери какие-либо лекарственные препараты или другие вещества. В экспериментах на животных токсическое влияние препаратов на функцию размножения чаще оценивают по частоте выкидышей или резорбции плода, а не по способности вызывать дефекты у живорожденных детенышей [7]. Аналогичным образом тератогенные свойства отдельных препаратов были доказаны в результате обнаруженного повреждения клеток спермы, способности нарушать оплодотворение или имплантацию оплодотворенной яйцеклетки.

К таким токсическим воздействиям лекарственных веществ относят гибель плода, выкидыш развивающегося плода, анатомические и функциональные нарушения, приводящие к смерти. Кроме того, врожденные дефекты, которые не обнаруживаются при рождении, могут развиваться только в более зрелом возрасте или под влиянием стрессовых ситуаций. Можно предположить также возникновение скрытых генетических отклонений, которые могут проявляться только в репродуктивном возрасте или даже в последующих поколениях [5]. Поэтому гораздо проще объявить препарат тератогенным на основании его достаточно заметных токсических свойств, чем не посчитаться с возможной токсичностью препарата в отношении функции размножения [8].

После 15 лет подробных клинических исследований безусловно тератогенные свойства для человека [9] доказаны лишь у нескольких препаратов. Это талидомид, диэтилстильбэстрол, диазепам, некоторые цитостатические средства и витамин А. Специфическая тератогенность этих препаратов была установлена вследствие относительно высокой частоты вызываемых ими хорошо заметных анатомических или функциональных дефектов или же в результате целенаправленных исследований, проведенных в широком масштабе.

В отношении многих других препаратов также имеются предположения о тератогенности, однако описания клинических наблюдений, статистические и клинические исследования без убедительных «контрольных» показателей не дают возможности полностью доказать это. Так, например, предполагают, что у человека токсическое влияние на функцию размножения

оказывают следовые концентрации анестетических веществ при хроническом воздействии [10] (см. гл. 41).

Вполне возможно, что некоторые вещества, в настоящее время считающиеся «безопасными», могут впоследствии оказаться токсическими, просто их побочное действие пока не обнаружено. Для выявления их тератогенных свойств, как и в отношении диазепама, может понадобиться применение современных специфических и высокочувствительных методов исследования. Средства хирургической анестезии в настоящее время не считают безусловно тератогенным для человека, но их вполне можно отнести к указанной категории потенциально токсических факторов.

Доказано, что тератогенное действие на человека оказывает лишь небольшое число препаратов, но имеется практически бесконечный перечень фармакологических средств, тератогенных для животных. Анестетики входят в их число. Из употребляемых в настоящее время ингаляционных анестетиков почти каждый оказывает на определенный вид животных, в определенных условиях тератогенное действие [11].

Существует несколько объяснений трудностей, с которыми сталкиваются исследователи, пытающиеся интерпретировать и перенести на человека результаты исследования тератогенного воздействия некоторых препаратов на животных. Значительное число проведенных раньше работ в области тератогенности носило эпизодический, неконтролируемый характер или же не были учтены какие-то очень важные сопутствующие факторы [5].

Например, до недавнего времени очень плохо соблюдали эквивалентность доз исследуемых веществ. Большинство препаратов, обладающих в какой-то степени токсичностью, разумеется в определенных дозах, оказываются токсичными и для плода. Нередко концентрации препарата, являющиеся летальными для плода более чем наполовину, менее легальны для материнского организма. Обычно тератогенные концентрации препарата не превышают нижней границы токсичности для матери или бывают даже меньше. Дозы препарата, вызывающие наибольшее число врожденных аномалий у животных, обычно близки к пределам ЛД<sub>50</sub> для плода. Пределы эти весьма узкие и обычно при дозах, не превышающих  $\frac{1}{2}$  ЛД<sub>50</sub> плода, не наблюдается никаких эмбриотоксических эффектов. Поэтому если при исследовании препарата используют дозы ниже указанных или значительно превышающие их, то может создаться абсолютно ошибочное представление о полной безопасности веществ. Разумеется, существуют исключения из этого правила. Так, например, создается впечатление о том, что метоксифлуран может вызывать аномалии почти с 50% вероятностью при ЛД<sub>10</sub> для плода [12].

Вторым серьезным затруднением при исследовании тератогенности являются совершенно различные типы аномалий, вызываемые одним и тем же веществом на разных стадиях беременности. Например, высокое парциальное напряжение кислорода на 3-й день инкубации куриного эмбриона вызывает высокую вероятность аномалий крыльев и лап. Воздействие того же фактора на 5-й день инкубации обуславливает малую вероятность появления аномалий конечностей, но зато высокую вероятность развития анофтальмии

и других дефектов глаз. Причиной такой вариабельности результатов, по-видимому, является различная скорость метаболизма отдельных тканей на различных стадиях беременности. Аналогичным образом при использовании хирургической анестезии в период 6—11-го дня беременности у черных мышей линии  $C_{57}$  даже в условиях повторных наркозов опасность повреждения эмбриона невелика. В то же время воздействие анестезии на 12—13-й день беременности сопровождается внезапным, катастрофическим повышением вероятности врожденных дефектов [12]. Если бы в описанном исследовании методично не проверяли влияние анестезии на каждой стадии развития плода, тератогенный эффект можно было бы очень легко не заметить.

Чувствительность к определенным тератогенам различна не только у разных видов животных, но и у разных линий одного вида. Например, кортизон вызывает 100% вероятность расщепления неба у мышей линии  $A=Jax$ , а у черных мышей  $C_{57}$  частота дефекта составляет только 12%. Межвидовые различия чувствительности к тератогенам могут быть обусловлены различными путями детоксикации введенного препарата. Например, у мышей одной из линий 5-фторурацил разлагается печеночными ферментами, которые и обеспечивают защиту от тератогенных свойств 5-фторурапила. У мышей других линий этой ферментной системы нет и у них отмечается тератогенное действие [11].

Костное тератогенное действие метоксифлурана обусловлено непрямым механизмом токсичности: тератогенным является не сам препарат, а продукт его метаболизма [13]. В данном примере мыши одной из линий отличаются способностью образовывать в значительном количестве неорганические фториды из молекулы метоксифлурана. Фториды оказываются наиболее токсичными к 12—13-му дню беременности, поскольку активность центров оссификации «включается» приблизительно к 11-му дню. Свободные фториды связывают кальций в центрах оссификации, в частности в ребрах и позвонках [12].

## **Механизмы тератогенности**

Каким образом тератогенные средства вызывают аномалии? Один из наиболее распространенных механизмов — повреждение генетического материала. Многие мощные тератогенные вещества, в частности ряд противоопухолевых препаратов, способны повреждать ДНК или мРНК. Антибиотик актиномицин-D образует стабильный комплекс с ДНК, препятствуя таким образом образованию мРНК, что приводит к полному прекращению в клетке [5]. Диэтиловый эфир не угнетает синтез РНК, но зато может угнетать транспорт мРНК, что обуславливает аналогичный результат [14].

Многие вещества конкурентно блокируют метаболизм незаменимых субстратов нуклеиновых кислот. Например, метотрексат и азасерин угнетают синтез пуринов и пиримидинов, что приводит к блокированию синтеза ДНК и, следовательно, к тератогенности. Интересно, что в лабораторных условиях анестетики тоже обнаруживают влияние на ДНК, поэтому не исключено, что

некоторые тератогенные эффекты, наблюдаемые у животных, отчасти вызваны именно этими механизмами [15].

Известно, что высшие окислы азота обладают мутагенными свойствами вследствие вызываемого повреждения ДНК. Они могут загрязнять имеющуюся в продаже медицинскую закись азота и могут быть, хотя это и не доказано, источником тератогенности [5]. Кроме того, азотистый иприт способен образовывать стабильный комплекс между двумя соседними молекулами гуанина ДНК, вызывая повреждение ДНК и последующие мутации. Поскольку некоторые хлорсодержащие анестетики в определенных условиях могут быть источником незначительных количеств токсических веществ, подобных азотистому иприту, описанный выше механизм может входить в число потенциальных причин тератогенности ингаляционных анестетиков. Детальные исследования на низших животных обнаружили у анестетиков свойство повреждать хромосомы. Однако до настоящего времени не удалось доказать возможность аналогичных повреждений у человека [16].

Еще одним механизмом развития врожденных аномалий под действием лекарств является нарушение метаболизма тканей. Анестетики оказывают существенное влияние на энергетический метаболизм, в частности, они угнетают окисление в цепи передачи электронов и окислительное фосфорилирование [17]. В целом потребность органов в энергии во время беременности повышается и у материнского организма, и у плода. Кроме того, у отдельных органов и систем плода, когда они вступают в период быстрого роста и развития, внезапно и значительно возрастает потребность в энергии в целом и в метаболизме определенных специфических субстратов.

Экспериментально доказано, что в период своего быстрого развития система органов и тканей плода более чувствительна к недостатку энергии и специфических субстратов, вызванному приемом определенных тератогенов. В результате возможны гибель клеток и патология последующего развития органов. Это приводит в свою очередь к возникновению анатомического или функционального дефекта, хотя развитие плода в целом, казалось бы, не страдает [11]. Например, антагонист цитохрома-с, антимицин, при введении на определенном этапе развития куриного эмбриона вызывает распространенную гибель миобластов. Если же антимицин ввести раньше или позже этого срока, то он не оказывает никакого действия. Таким образом, можно предположить, что в «уязвимый» период мнобласты эмбриона отличаются повышенной потребностью в субстрате, который взаимодействует с цитохромом-с (сукцинат), или же относительным дефицитом цитохрома-с в сравнении с метаболическими потребностями.

Анестетики (некоторые из них, вероятно, угнетают тот же путь метаболизма) при введении в тот же «уязвимый» период легко могут оказать действие, подобное эффекту антимицина. Действительно, аномалии, вызываемые у куриного эмбриона под воздействием диэтилового эфира, напоминают описанный выше механизм повреждения клеток. После применения эфира происходит немедленная гибель клеток глаза с последующим некрозом и расса-

сыванием этих тканей. Эмбрион, однако, продолжает нормально развиваться [18].

К возможным тератогенным механизмам относится также известное антимиотическое действие анестетиков даже в низких концентрациях. Например, хорошо известно блокирующее действие закиси азота на метафазу митоза в культуре клеток [19]. Четкий антимиотический эффект обнаружен у развивающихся эмбрионов, подвергавшихся действию закиси азота, циклопропана, галотана [20].

Наряду с перечисленными выше предполагаемыми механизмами прямого тератогенного действия анестетиков имеется вероятность повреждающего действия различных факторов, осложняющих хирургическую анестезию. Даже если анестезия не сопровождается закупоркой дыхательных путей или заметной гиповентиляцией, то существует вероятность тканевой гипоксии, вызванной более тонкими механизмами, например шунтированием кровя справа налево при ателектазе или сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина на почве метаболического ацидоза. Хотя гипоксии свойственно бесспорно тератогенное действие, его легче обнаружить у низших животных, чем у млекопитающих [5]. Эмбрион млекопитающих имеет ряд защитных противогипоксических механизмов в виде оптимального расположения кривой диссоциации оксигемоглобина, более высокой концентрации гемоглобина, способности к расширению капилляров плаценты и увеличению сердечного выброса плода в ответ на гипоксию материнского организма. Плод человека, например, способен перенести гипоксический стресс, сопровождающий врожденный цианотический порок сердца у матери или длительное искусственное кровообращение при операциях на «открытом» сердце [12].

У человека не доказана тератогенность длительного воздействия на плод повышенного парциального напряжения кислорода. Тем не менее у других видов этот фактор потенциально обладает тератогенностью, степень которой усиливается параллельно увеличению времени экспозиции и: повышению парциального давления кислорода [11].

Гиперкапния увеличивает вероятность мертворожденности и аномалий сердца у крыс. Кроме того, наблюдается синергизм действия гиперкапнии и тератогенного эффекта анестетиков, например метоксифлурана [21]. Гиперкапния и гипоксия изменяют проницаемость биологических мембран по отношению к некоторым веществам. Поэтому данные нарушения газообмена могут усиливать накопление потенциально тератогенных веществ в организме плода. Реакции материнского организма на асфиксию или гипотензию, а также на многие сопутствующие лекарственные препараты, применяемые во время анестезии, сами по себе могут оказывать тератогенное действие. Катехоламины, как экзогенные, так и продуцируемые в состоянии стресса, вызывают значительное снижение кровотока в матке (см. гл. 30) и на млекопитающих оказывают тератогенное действие [5].

Еще не выработано единого мнения о действии на плод дыхательного алкалоза, вызванного гипервентиляцией, но имеются довольно убедительные свидетельства неблагоприятного влияния на плод алкалоза, развивающегося



при длительной анестезии. Причиной этого может быть длительное угнетение плацентарного кровотока со снижением плацентарного транспорта метаболитов и питательных веществ.

Поскольку почти все анестетические и снотворные препараты обладают высокой жирорастворимостью, они легко проникают от матери в организм плода. Но некоторые анестетики, например трихлорэтилен и метоксифлуран, при длительном наркозе в крови плода содержатся в более высокой концентрации, чем в крови матери. Это явление усиливает вероятность их тератогенного действия [5].

Некоторые потенциально тератогенные вещества, вводимые матери, могут накапливаться в организме плода в очень высоких концентрациях, так как у плода может иметь место незрелость систем, обезвреживающих и выделяющих эти вещества. У плода, например, очень низка активность печеночной глюкуронилтрансферазы, что затрудняет связывание и выделение билирубина, сульфобромофталейна, лидокаина, мепивакаина и мепробамата. Микросомные ферменты печени плода также медленнее по сравнению с печенью взрослого деградируют барбитураты и другие препараты. Кроме того, у плода значительно снижен почечный клиренс некоторых препаратов, в частности пенициллина. Эти особенности не только способствуют накоплению токсических препаратов в неожиданно высоких концентрациях, но и удлиняют время воздействия этих веществ на плод, что усиливает их потенциальную тератогенность.

## **Тератогенность анестетиков**

### *Ингаляционные анестетики*

Экспериментальные исследования достаточно убедительно выявили тератогенные свойства почти у всех ингаляционных анестетиков при использовании их у лабораторных животных. Инкубация куриных яиц в атмосфере с 80% закиси азота значительно уменьшает вероятность выклевывания цыплят, а у немногих выживших цыплят наблюдается множество неврологических дефектов [22]. Экспозиция только в течение 6 ч при такой концентрации закиси азота значительно повышает частоту гибели эмбрионов. Умеренная гипоксия, самостоятельно недостаточная для повреждения эмбриона, в сочетании с применением закиси азота значительно повышает ее токсичность, проявляя синергизм тератогенного действия [23]. Ингаляция 50% закиси азота на протяжении 24—48 ч сопровождается высокой вероятностью внутриутробной гибели и рассасывания плода, множественными дефектами скелета и значительной гипотрофией плода у крыс [24].

Диэтиловый эфир, применяемый в клинических концентрациях, повышает частоту гибели куриных эмбрионов и вызывает аномалии у 21% выживших цыплят. В норме частота гибели эмбрионов и развитие врожденных аномалий в атмосферном воздухе составляют менее 1%. Концентрация эфира

в крови эмбрионов в ходе описанного эксперимента оказалась ниже, чем в крови человека при эфирном наркозе [18].

Циклопропан также вызывает гибель эмбрионов и увеличение числа аномалий пропорционально своей концентрации. Дефекты у куриного эмбриона проявляются прекращением роста, анофтальмией и недоразвитием мозга [25].

Аналогичным образом воздействие метоксифлурана в концентрациях, не вызывающих гибели материнского организма, на черных мышей линии C<sub>57</sub> на 12—13-й день беременности приводит к чрезвычайно высокой вероятности появления костных аномалий у потомства. Несмотря на этот тератогенный эффект, частота внутриутробной гибели и резорбции плода остается относительно небольшой [12].

Тератогенное действие галотана на куриный эмбрион прямо зависит от концентрации анестетика и длительности экспозиции [23]. При воздействии галотана в низких концентрациях на беременных крыс в течение 12—48 ч было обнаружено появление костных аномалий и дефектов развития [26]. Ингаляция галотана в течение 3 ч на 13, 14 или 15-й день беременности у мышей линии «Свисс» высокодостоверно учащает появление расщелин неба и аномалий конечностей у выживших эмбрионов [27]. Ингаляция 1,5% галотана в течение лишь 3 ч на 13-й день беременности у мышей сопровождается появлением аномалий у 46% выживших эмбрионов, при этом гибели матерей не наблюдалось. У интактных эмбрионов такие дефекты не обнаружены. Концентрация галотана в крови мышей приближалась к уровню, наблюдаемому при клинической анестезии у человека [27]. Двухчасовой галотановый наркоз на ранних сроках беременности у крыс вызывает последующие дефекты способности к обучению у взрослого потомства [28], в данном случае неясно, является ли обнаруженная «психологическая тератогенность» результатом воздействия самого вещества или же каких-то неизученных сопутствующих факторов.

### *Неингаляционные препараты*

В литературных источниках обсуждается потенциальная тератогенность барбитуратов. Тем не менее в одном весьма хорошо контролируемом исследовании у потомства макаков резусов, получавших в середине беременности и на поздних ее сроках в больших дозах пентобарбитал, не обнаружено аномалий. Принимая во внимание эти противоречивые мнения, можно считать, что барбитураты не являются тератогенными для млекопитающих [11]. Мепробамат, вероятно, вызывает дефекты обучения у потомства крыс, которым во время беременности скармливали этот препарат. Хотя глутетимид по клиническому действию очень напоминает печально известный талпдомид, при тщательном исследовании в первые 3 мес беременности оказалось, что он не вызывает врожденных дефектов ни у животных, ни у человека [5].

Наркотические средства, хотя и не подвергались столь тщательному изучению, вероятно, в основном лишены тератогенных свойств. Несмотря на определенные противоречия, данные, полученные при обследовании детей, родившихся у матерей-наркоманок, по-видимому, подтверждают такую точку зрения [5].

Тератогенные свойства серьезно предполагали у антигистаминных и противорвотных препаратов этиламиновой структуры. Тем не менее подробные исследования на крысах не обнаруживали тератогенности даже при использовании дименгидрината в дозах, в 4 раза превышающих клинические. Циклизин считают тератогенным для животных, для человека это не доказано. Аналогичным образом меклизин, хлорпромазин и прохлорперазин тератогенны для животных, а тератогенное действие их на человека не доказано. Трифлуперазин, прометазин и нипирамин также, вероятно, не являются тератогенными для человека [5, 29].

### **Тератогенность следовых концентраций анестетиков**

Анестезиологи, хирурги и средние медицинские работники операционной подвергаются воздействию доступных измерению следовых концентраций анестетических газов, поступающих в атмосферу операционной из наркозного аппарата [30—36]. Догадки относительно возможности токсического действия этих следовых концентраций на функцию размножения, психические функции, а также о вероятном канцерогенном действии у медицинского персонала высказывались весьма широко [37]. Обсуждаемая проблема отличается сложностью и многообразием. Ниже рассматривается только возможное влияние следов анестетиков на функцию размножения, остальные аспекты обсуждаются в гл. 41.

Национальный институт профессионального здравоохранения США рассматривает рекомендации, согласно которым воздух операционной должен содержать не более 25 чнм<sup>1</sup> закиси азота, 0,5 чнм галогеносодержащих анестетиков, применяемых с закисью азота, или 2 чнм при использовании их без закиси азота [38]. Однако целесообразность предлагаемых концентраций еще не доказана. Строгое ограничение допустимых концентраций анестетиков в воздухе операционной находится в явном противоречии с применяемыми в промышленности предельно допустимыми концентрациями таких веществ в воздухе производственных помещений. Согласно этим нормам, допускается наличие в воздухе до  $1/25$  пороговой концентрации биологического действия препарата. Применительно к некоторым анестетикам безопасным считается присутствие в воздухе  $1/12$  анестетической концентрации [39].

Таким образом, если обсуждаемое в настоящее время мнение о том, что концентрации анестетиков от  $1/1000$  до  $1/100$  уже являются токсическими, окажется справедливым, то все установленные нормы промышленного загрязнения воздуха указанными веществами будут значительно превышать безопасные концентрации. В воздух операционной анестетическая газовая смесь по-

падает в сравнительно небольшом объеме, а скорость вентиляции современных операционных очень высока (около 700 куб. футов в 1 мин, или  $471,9 \times 10^{-6} \text{ м}^3/\text{с}$ ), поэтому концентрации анестетиков, которые вдыхает персонал, очень низки. Например, концентрация метоксифлурана, попадающая в дыхательные пути анестезиолога, находящегося вблизи наркозного аппарата, составляет от 0,001 до 0,01% [40]. Минимальная эффективная анестетическая концентрация метоксифлурана в 160—1600 раз больше. Вдыхаемый воздух возле наркозного аппарата при анестезии галотаном содержит 0,001—0,04% галотана [10, 33, 41], а минимальная эффективная анестетическая концентрация препарата также в сотни раз больше. В нормальных обстоятельствах в легкие анестезиолога поступает не более 0,03—0,97% закиси азота [30, 32, 33], т.е. в 100—1000 раз меньше минимальной концентрации, необходимой для анестезии. Концентрацию указанных анестетиков в крови персонала операционной можно определить при помощи только предельно чувствительных методов. Обычно эти концентрации приблизительно в 10 раз меньше концентрации вдыхаемого анестетика и сохраняются на таком или более низком уровне в течение нескольких часов [10, 31, 40].

---

<sup>1</sup> Следовые концентрации газов выражаются в объемных единицах частей на миллион, чнм, ррт. 100% концентрация газа равна (1 000 000 чнм, 1 % == 10 000 чнм. (Примеч. авт.)

### *Экспериментальные исследования тератогенности следовых концентраций анестетиков*

Исследования токсического влияния на функцию размножения следовых концентраций ингаляционных анестетиков, как правило, дают неудовлетворительные, отрицательные или невоспроизводимые результаты в условиях эксперимента на животных. В этих работах обычно обследовалось весьма малое число беременных животных, используемые концентрации анестетиков были гораздо выше наблюдаемых в настоящее время в воздухе операционной уровней, полученные данные обрабатывались некорректно [32, 41]. Например, в одном из исследований крысы находились в атмосфере, содержащей 1% закиси азота, в течение целых суток на протяжении 8—13 дней беременности. В данном случае и концентрация анестетика и время экспозиции значительно превышают уровни, с которыми сталкивается персонал во время работы. В той же работе рассматривается частота рассасывания плода у 10 беременных крыс, получавших 0,01% закиси азота в течение 8 ч с 8-го по 13-й день беременности, частота гибели плода у них оказалась в  $2\frac{1}{2}$  раза выше, чем в другой серии опытов при таком же режиме дыхания закисью азота, но на протяжении 8—19 дней беременности, что свидетельствует об уменьшении токсичности с увеличением экспозиции!

В другом исследовании 30 беременных крыс находились в атмосфере, содержащей 8—10 чнм галотана, в течение 5 ч 5 дней в неделю на протяже-

нии периода созревания и беременности. Влияния анестетика на плодовитость и состояние потомства при рождении (280 особей) не обнаружено [41]. В случаях, когда тот же режим дыхания галотаном продолжался в родах и в период лактации, и вскармливания, отмечалось значительное возрастание перинатальной смертности, которое авторы считают проявлением тератогенности! Вероятно следует считать, что описанная в изложенной работе нагрузка значительно превышает реальную в клинике.

*Bruce* в проведенном недавно исследовании хронического воздействия следовых концентраций галотана на мышей не обнаружил его токсического действия на функцию размножения [42]. В других исследованиях, выполненных на крысах линии «Спрэг-Доули», также не обнаружено токсического влияния на размножение следовых концентраций метоксифлурана [43] или галотана [44] при постоянном воздействии. При изучении возрастающих концентраций анестетиков оказалось, что признаки тератогенности галотана [45, 46], закиси азота [46] и метоксифлурана [46] появлялись лишь после того, как концентрация анестетиков не менее чем в 40 раз превышала уровень, регистрируемый в воздухе операционных, не имеющих активной вентиляции. У крыс при дыхании 20% закиси азота в течение нескольких недель обнаружено угнетение сперматогенеза, проявляющееся сниженной продукцией зрелых сперматозоидов [47]. Неизвестно, отмечается ли этот эффект при значительно более низких концентрациях, наблюдаемых в воздухе операционных. «Психологическая терато-генность» в виде нарушений обучения, зарегистрированных у взрослого потомства крыс, получавших галотан на ранних сроках беременности [28], встречается и при хроническом воздействии следовых (10 част/млн) концентраций галотана [48, 49].

### ***Клинические исследования тератогенности следовых концентраций анестетиков***

У всех работ, посвященных предполагаемому токсическому действию анестетиков на медицинский персонал, много общего. Все они проводились ретроспективно с помощью рассылаемых по почте вопросников. Во всех исследованиях, кроме одного, наблюдалось относительно небольшое число женщин, продолжающих работать в операционной. Как правило, не использовались контрольные группы [34] или подбор этих групп проводили с помощью методов, не исключающих влияние субъективного фактора [30, 36]. В некоторых случаях обследуемые медицинские работники были значительно старше женщин «контрольной» группы [10]. В другом наблюдении детородную функцию женщин, подвергающихся производственной вредности, сравнили с их же детородной функцией в более молодом возрасте. В данном случае фактор возраста очень важен, так как даже без дополнительного вредного влияния производственных условий за время исследования с возрастом нарушения функции размножения произвольно и значительно учащаются.

Подобные недостатки контроля имели место в обследовании 563 женщин-анестезиологов в Великобритании [35]. При исследовании не было об-

наружено достоверных различий у потомства, рожденного женщинами двух групп, относительно пола, частоты мертворожденности, смерти в перинатальном периоде и врожденных аномалий. В выводах авторов четко сформулировано: «на основании полученных данных нами не обнаружено аналогии с известным тератогенным действием ингаляционных анестетиков, имеющим место у других видов...» Правда, в указанном исследовании сравнивали частоту самопроизвольных выкидышей у женщин-анестезиологов в период работы и в периоды, когда они по каким-либо причинам не работали, частота выкидышей в период работы оказалась большей. Достоверного контроля в данном случае не проводили, поэтому можно предположить, что любая работа может повышать у женщин вероятность выкидыша по сравнению с периодом спокойного пребывания дома. С большей степенью достоверности в описанном исследовании установлено, что частота врожденных дефектов у детей анестезиологов, работавших во время беременности, достоверно не отличается (6,5% по сравнению с 4,9%) от частоты врожденных дефектов у детей женщин контрольной группы, не связанных с профессиональными вредностями. Частота выкидышей у женщин-анестезиологов, активно работающих в период беременности, оказалась больше, чем у женщин контрольной группы, не подвергающихся воздействию профессиональной вредности, но она не отличалась от частоты выкидышей у женщин-анестезиологов, временно не работающих по какой-либо причине.

Объяснить повышение частоты выкидышей у работающих женщин-анестезиологов можно целым рядом факторов, например повышенной физической активностью, нарушениями сна, эмоциональными перегрузками при работе в операционной. Последнее объяснение может привести к мысли о том, что для успешной работы женщина-анестезиолог должна обладать определенными свойствами личности, склонностью к самопожертвованию. Такой тип личности и влияние эмоций и психологических нагрузок на функцию размножения человека широко обсуждались в литературе [50].

Результаты Национального исследования действия следовых концентраций анестетиков на анестезиологов, проведенного в США, отчасти подтверждают высказанную выше точку зрения [35]. Частота самопроизвольных выкидышей у женщин-анестезиологов, не имевших контакта с анестетиками на протяжении первого триместра беременности или в течение года до беременности, составила 15,7%. Эта частота почти в 2 раза выше частоты выкидышей у женщин-педиатров и почти не отличается от таковой у женщин-анестезиологов, постоянно работающих в операционной (17,1%).

В Национальном исследовании США выявлено, хотя авторы не обратили на это внимания, что врожденные дефекты у детей женщин-анестезиологов, работающих в операционной, наблюдаются чаще чем у детей медицинских сестер, работающих дежурными и не связанных с профессиональными вредностями. В исследовании обнаружена более высокая частота выкидышей у женщин-анестезиологов по сравнению с таковой у женщин «контрольной» группы. Правда, авторы отметили, что частота выкидышей в «контрольной группе» женщин-педиатров «достаточно низкая», т.е. показав-

тели этой группы благополучны, ниже средних данных. Если бы вместо результатов, полученных в «контрольной» группе, использовали данные Американского общества медицинских сестер, статистически достоверного повышения частоты выкидышей у женщин-анестезиологов обнаружить не удалось бы.

Кроме того, в указанном исследовании вызывает сомнение непоследовательность методики проведения исследования и статистического анализа полученных результатов [51—53]. В исследовании не обнаружено также зависимости предполагаемого тератогенного действия вещества от его дозы в отдельных группах обследованных. Например, анестезиолог в большей степени подвергается воздействию профессиональных вредностей по сравнению с операционной сестрой, поэтому частота и вероятность потенциального токсического действия у анестезиологов должны быть больше, чем у операционных сестер. Этого не установлено.

И наконец, не исключено, что обнаруженное в американском исследовании повышение частоты выкидышей и врожденных аномалий у детей работников операционной может быть тенденциозно. В частности, вопросник, который использовали авторы, собирая сведения, назывался «Влияние анестетиков, загрязняющих воздух операционной, на здоровье персонала» [36]. Прочитав такое название, люди, подвергающиеся воздействию профессиональных вредностей, склонны более подробно и тщательно излагать имеющиеся у них нарушения по сравнению с теми, кто им не подвержен. Косвенным подтверждением этого мнения является значительно более высокий процент лиц, ответивших на вопросы авторов, среди персонала, подверженного вредности. Кроме того, женщина, родившая ребенка с врожденным дефектом или у которой был выкидыш, гораздо с большей вероятностью ответит на вопросы анкеты, чем женщина, не имеющая серьезной патологии. Это также может быть источником тенденциозности результатов. Авторы, проведенного в Швеции в последние годы обследования среднего медицинского персонала операционной, избежали этих трудностей. Пользуясь существовавшими ранее амбулаторными историями болезни, а не анкетами, они не обнаружили повышения частоты выкидышей и врожденных аномалий [54].

В большинстве клинических исследований присутствуют также и другие неконтролируемые факторы. К ним относятся: различия в приеме оральных контрацептивных средств обследованными женщинами в наблюдаемый и контрольный периоды, более высокая по сравнению со средними для популяции показателями вероятность нарушения менструального цикла и дисменорей у женщин-анестезиологов, а также последствия влияния этих факторов на эффективность системы размножения. Весьма скупо освещены в литературе влияние частого рентгенологического облучения на персонал операционной, а также доказанный повышенный риск заболевания вирусными инфекциями всех видов (особенно, гепатитом).

## **Клинические рекомендации по предотвращению тератогенного действия анестетиков**

Убедительно доказано, что ингаляционные анестетики при вдыхании их в концентрациях, достаточных для развития хирургической анестезии, оказывают токсическое действие на функцию размножения у беременных лабораторных животных. Аналогичное токсическое действие анестетиков на плод человека не доказано, но представляется целесообразным принимать некоторые меры предосторожности при проведении анестезии у беременных.

Поэтому абсолютно плановые вмешательства, вероятно, лучше откладывать до разрешения беременности. Приходится усомниться в правильности распространенного мнения о том, что даже если какой-то препарат и обладает потенциальным тератогенным действием, то опасность для плода исчезает при использовании его после первых 3 мес беременности.

Если, кроме того, операция беременной необходима, то следует использовать методику наркоза с применением наименее токсичных препаратов в минимальных дозах на протяжении возможно более короткого времени. Например, если существует выбор между общей и спинномозговой анестезией, то следует предпочесть спинномозговую, разумеется, избегая артериальной гипотензии.

Если беременной приходится проводить общую анестезию, то сочетание барбитуратов, наркотиков и мышечных релаксантов представляется наименее токсичным по сравнению со всеми остальными видами общей анестезии. Допустимо использовать в минимальных концентрациях закись азота, но только лишь потому, что она представляется менее токсичной, чем остальные ингаляционные анестетики.

Высказывались категорические суждения о предполагаемой опасности для здоровья персонала операционной вдыхания в процессе работы ингаляционных анестетиков в следовых концентрациях. При внимательном рассмотрении этих утверждений и данных, на которых они основаны, оказывается, что окончательных доказательств реальности такой опасности не существует. Женщинам-анестезиологам, работающим в операционной, возможно» более часто угрожает развитие нарушений функции размножения по сравнению с другими женщинами, но причиной данной повышенной статистически вероятности могут быть определенные особенности популяции врачей-анестезиологов, переносимые психические и физические перегрузки, различные другие тератогенные факторы, встречающиеся в работе, а не непосредственно анестезирующие вещества.

Тем не менее, поскольку имеются доступные, сравнительно эффективные и недорогие, средства, значительно уменьшающие даже обычные небольшие концентрации потенциально вредных примесей анестетиков в воздухе, представляется разумным поддерживать их распространение. Ужесточение санитарно-гигиенических норм и требований применительно к следовым концентрациям анестетиков в атмосфере операционной приведет к существенным (и, возможно, совершенно неоправданным) юридическим и эко-



номическим ограничениям в работе медицинских учреждений, а также увеличит трудности подбора персонала операционной, поэтому утверждение таких строгих норм следует отложить до получения убедительных доказательств тератогенного действия на человека анестетиков в следовых концентрациях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Taussig R. B.*: A study of the German outbreak of phocomelia. *J. A. M. A.*, 180 : 1106, 1962.
2. *Ingalls T. H., and Phibrook F. R.*: Monstrosities induced by hypoxia. *N. Engl. J. Med.*, 245 : 558, 1958.
3. *Smith B. E.*: Fetal prognosis after anesthesia during gestation. *Anesth. Analg*, 42 : 521, 1963.
4. *Shnider S. M., and Webster G. M.*: Maternal and fetal hazards of surgery during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 92 : 891, 1965.
5. *Smith B. E.*: Teratogenic capabilities of surgical anaesthesia. In *Wbolam, D. H. M. (ed.): Advances in Teratology*, vol. 3, pp. 127—180. Cambridge, Logos Press, 1968.
- 182
6. *Mellin G. W.*: The fetal life study. In *Chipman, S. S. (ed.): Methodology and Needs in Perinatal Studies*, pp. 88—117. Springfield, Charles C Thomas, 1966.
7. *Runner M. N.*: Comparative pharmacology in relation to teratogenesis. *Fed. Proc.*, 26 : 1131, 1967.
8. *Neel J. V.*: Some genetic aspect of congenital defects. — In: *Fishbein, M. (ed.): First International Congress of Congenital Malformations*, pp. 130 — 142. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1962.
9. *Wilson J. G.*: Present status of drugs as teratogens in man. *Teratology*, 7 : 3, 1973.
10. *CoJien E. N., Bellville J. W., and Brown D. W., Jr.*: Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. *Anesthesiology*, 35 : 343, 1971.
11. *Smith B. E.*: Teratogenicity of inhalation anesthetics. In *Progress in Anesthesiology*. pp. 589—593. London, Excerpta Medica, 1970.
12. *Smith B. E.*: Teratology in anesthesia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 17 : 145, 1974.
13. *Fiseroua-Bergerova V.*: Changes of fluoride concent in bone: an index of drug defluorination in vivo. *Anesthesiology*, 38 : 345, 1973.
14. *Korfsmeier K. H., and Schoof J.*: The action of diethyl ether in RNA metabolism. Autoradiographic studies on human fibroblast cultures. *Pflugers Arch. Ges. Physiol.* 293 : 357, 1967.
15. *Green C. D.*: The effect of nitrous oxide on ribonucleic and deoxyribonucleic acid content of rat bone marrow. In *Fink, B. R. (ed.): Toxicity of Anesthetics*. pp. 114—122. Baltimore, Willams and Wilkins, 1968.

16. *Usubiaga L. E., and Smith B. E.*: Studies of the effects of halothane on chromosomes in human leukocyte cultures. In *Advances in Anaesthesiology and Resuscitation*. pp. 1019—1024. Prague, Czechoslovak Medical Press, 1972.
  17. *Cohen P. J., and Marshall B. E.*: Effects of halothane on respiratory control and oxygen consumption of rat liver mitochondria. In Fink, B. R. (ed.): *Toxicity of Anesthetics*, pp. 24—36. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968.
  18. *Smith B. E., Gaub M. L., Usubiaga L., et al.*: Teratogenic effects of diethyl ether. In Fink, B. R. (ed.): *Toxicity of Anesthetics*, pp. 269—278. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968.
  19. *Rao P. N.*: Mitotic synchrony in mammalian cells treated with nitrous oxide at high pressure. *Science*, 160 : 774, 1968.
  20. *Snegireff S. L., Cox !. R., and Eastwood D. W.*: The effect of nitrous oxide, cyclopropane or halothane on neural tube mitotic index, weight, mortality, and gross anomaly rate in the developing chick embryo. In Fink, B. R. (ed.): *Toxicity of Anesthetics*, pp. 279—293. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968.
  21. *Smith B. E., Gaub M. L., and Moya F.*: Investigations into the teratogenic effects of anesthetic agents. The fluorinated agents. *Anesthesiology*, 26 : 260, 1965.
  22. *Rector G. H. M., and Eastwood D. W.*: The effects of nitrous oxide and oxygen on the incubating chick. *Anesthesiology*, 25 : 109, 1964.
  23. *Smith B. E., Gaub M. L., and Moya F.*: Teratogenic effects of anesthetic agents: nitrous oxide. *Anesth. Analg.*, 44 : 726, 1965.
  24. *Fink B. R.; Shepard T. H., and Blandau R. J.*: Teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature*, 214 : 146, 1967.
  25. *Andersen N. B.*: The teratogenicity of cyclopropane in the chicken. *Anesthesiology*, 20 : 113, 1968.
  26. *Ba^ord A. B., and Fink B. R.*: The leratogenicity of halothane in the rat. *Aiiesthesiology*, 29 : 1167, 1968.
  27. *Smith B. E., Usubiaga L. E., and Lehrer S. B.*: Cleft palate induced by halothane anesthesia in C-57 mice. *Teratology*, 4 : 242, 1971.
  28. *Smith R. F., Bowman R. E., and Katz I.*: Behavioral effects of exposure to halothane during early development in the rat: sensitive period during pregnancy. *Anesthesiology*, 49 : 319, 1978.
  29. *Yerushalmy J., and Milkouich L.*: The evaluation of the teratogenic effect of meclizine in man. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 93 : 533, 1965.
- 183
30. *Askrog V., and Harvald B.*: Teratogen effekt of inhalations-anesthetika. *Nord. Med.*, 83 : 498, 1970.
  31. *Corbett T. H.*: Anesthetics as a cause of abortion. *Fertil. Steril.*, 23 : 866, 1972.
  32. *Corbett T. H. and Endres J. L.*: Chronic exposure to nitrous oxide: a possible occupational hazard to operating room personnel (abstr.). pp. 249—250. American Society of Anesthesiologists, Annual Meeting, 1972.
  33. *Whitcher C. E., Cohen E. N., and Trudell J. R.*: Chronic exposure to anesthetic gases in the operating room. *Anesthesiology*, 35 : 348, 1971.
  34. *Vaisman A. I.*: Working conditions in surgery and their effect on the health of anesthesiologists. *Eksp. Khir. Anesteziol*, 3 : 44, 1967.

35. *Knill-Jones R. P., Moir D. D., Rodrigues L. V., et al.*: Anaesthetic practice and pregnancy. *Lancet*, 1 : 1326, 1972.
36. *Cohen E. N., Brown B. W., Jr., Bruce D. L., et al.*: Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology*, 41 : 321, 1974.
37. *Greene N. M.*: Traces of anesthetics. *Anesthesiology*, 41 : 317, 1974.
38. *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*: Criteria for a Recommended Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gases and Vapors DHEW Pub. No. (NIOSH) 77—140.
39. *McGowen J. C.*: Effects of anaesthetics and related substances on the division of living cells. *Lancet*, 2 : 279, 1972.
40. *Corbett T. H., and Ball G. L.*: Chronic exposure to methoxyflurane: a possible occupational hazard to anesthesiologists. *Anesthesiology*, 34 : 532, 1971.
41. *Katz J., and Clayton W.*: Fetal mortality in rats chronically exposed to low concentrations of halothane (abstr). pp. 57—58. American Society of Anesthesiologists, Annual Meeting, 1973.
42. *Bruce D. L.*: Murine fertility unaffected by traces of halothane. *Anesthesiology*, 38 : 473, 1973.
43. *Corbett T. H., Cornell R. G., Page A., et al.*: Occupational disease among operating room personnel. *Anesthesiology*, 41 : 321, 1974.
44. *Lansdown A. B. G., Pope W. D. B., Halsey M. J.; et al.*: Analysis of fetal development in rats following maternal exposure to subanesthetic concentrations of halothane. *Teratology*, 13 : 299, 1976.
45. *Wharton R. S., Mazze R. I., Baden J. M. et al.*: Fertility, reproduction and post-natal survival in mice chronically exposed to halothane. *Anesthesiology*, 48 : 167, 1978.
46. *Pope W. D., Halsey M. J., Lansdown A. B. G., et al.*: Fetotoxicity in rats following chronic exposure to halothane, nitrous oxide, or methoxyflurane. *Anesthesiology*, 48 : 11, 1978.
47. *Kripke B. J., Kelman A. D., Shah N. K., et al.*: Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology*, 44 : 104, 1976.
48. *Quimby K. L., Aschkenaze L. J., Bowman R. E., et al.*: Enduring learning deficits and cerebral synaptic malformation from exposure of 10 parts of halothane per million. *Science*, 185 : 625, 1974.
49. *Quimby K. L., Katz J., and Bowman R. E.*: Behavioral consequences in rats from chronic exposure to 10 ppm halothane during early development. *Anesth. Analg.*, 54 : 628, 1975.
50. *Mann E. T.*: Psychiatric investigation of habitual abortion. *Obstet. Gynecol.*, 7 : 589, 1956.
51. *Waltz L. F., Forsythe H. B., and Moore J. G. M.*: Critique: occupational disease among operating room personnel. *Anesthesiology*, 42 : 608, 1975.
52. *Vessey M. P.*: Epidemiological studies of the occupational hazards of anaesthesia—a review. *Anaesthesia*, 33 : 430, 1978.
53. *Ferstanding L. L.*: Trace concentrations of anesthetic gases: a critical review of their disease potential. *Anesth. Analg.*, 57: 328, 1978.

54. *Ericson A., and Kallen B.*: Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth. Analg.* 58 : 302, 1979.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

*Persia riding L. L.*: Trace concentrations of anesthetic gases: a critical review of their disease potential. *Anesth. Analg.*, 57 : 328, 1978.

*Johnson E. M.*: Screening for teratogenic hazards. *Ann. Rev. Toxicol.*, 21 : 417, 1981.

*Pedersen H., and Finster M.*: Anesthetic risk in the pregnant surgical patient. *Anesthesiology*, 51 : 439, 1979.

*Smith B. E.*: Teratology in anesthesia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 17 : 145, 1974.

*Wilson J. G.*: Present status of drugs as teratogens in man. *Teratology*, 7 : 3, 1973.

*Vessey M. P.*: Epidemiological studies of the occupational hazards of anaesthesia—a review. *Anaesthesia*, 33 : 430, 1978.

#### ГЛАВА 30

### СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ ПОЛОЙ ВЕНЫ И АОРТЫ

*О. К. Филлипс (O. C. Phillips)*

Maugicseau называл беременность «девятимесячной болезнью» [1]. С этим мнением многие не соглашались, так как беременность считают естественным для женщины состоянием, возникновение и течение которого легко предсказать. Тем не менее у беременных встречаются физиологические изменения, которые в норме у небеременных считаются признаками заболевания. Некоторые из них носят характер адаптации к физиологическим условиям беременности (увеличение минутной вентиляции и сердечного выброса), а другие (повышение объема циркулирующей крови и уровня фибриногена) возникают в виде подготовки к возможным в будущем расстройствам. Некоторые возникающие во время беременности изменения требуют существенной компенсаторной перестройки остальных систем, которая в некоторых случаях оказывается недостаточной. Это относится и к увеличению размера матки с ее содержимым.

Средняя масса матки небеременной женщины в норме составляет 45—80 г. К родам масса самой матки достигает 1100 г, а с ее содержимым (плод, плацента, амниотическая жидкость) — приблизительно 6000 г, т.е. масса матки за время беременности увеличивается приблизительно в 100 раз. Такое весьма массивное образование оказывает давление и влияет на функцию других органов брюшной полости, в том числе и на нижнюю полую вену и брюшную аорту. Кровоток в этих сосудах затрудняется.

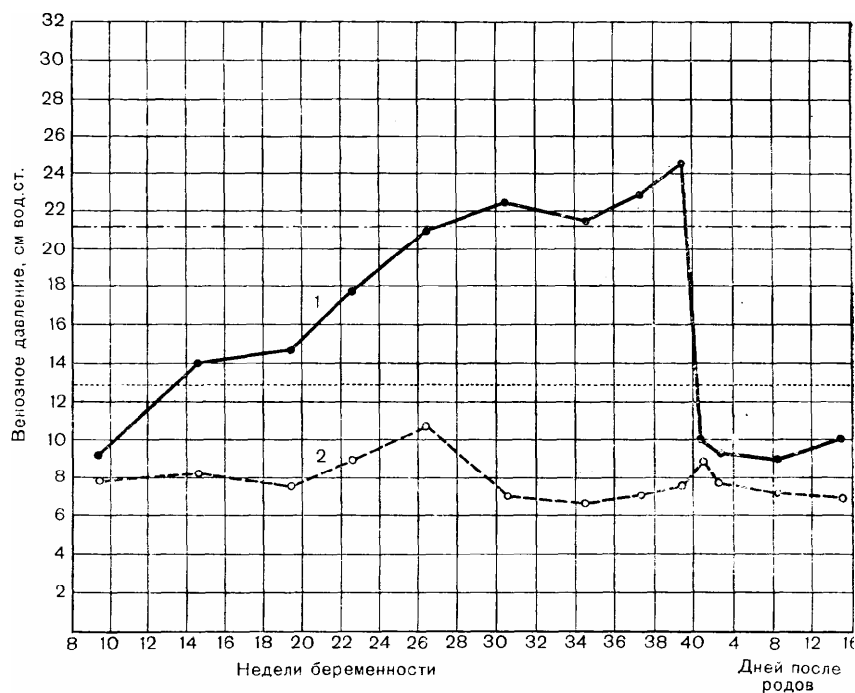


Рис. 87. Давление в бедренной вейе (1) и в вене локтевой ямки (2) до и после родов.

(McLeiman C. E.: Antecubital and femoral venous pressure in normal and toxemic pregnancy. Am. J. Obst. Gynecol., 45 : 568, 1943).

### Данные литературы о синдроме сдавления нижней полой вены

В 1943 г. McLennan описал различие венозного давления в сосудах верхних и нижних конечностей у женщин во время беременности и в родах [2]. Он обнаружил, что среднее давление в венах локтевой ямки до родов составляло 7,7 см вод. ст. (0,75 кПа), после родов — 8,0 см вод. ст. (0,78 кПа). Эти показатели мало отличались от показателей периферического венозного давления у небеременных. Зато давление в бедренной вене в первом триместре беременности составляло 9,1 см вод. ст. (0,89 кПа), к родам постепенно возрастало до 24 см вод. ст. (2,35 кПа) (рис. 87), а после родов быстро снижалось до исходного, предшествующего беременности, уровня. Во время кесарева сечения также наблюдалось значительное падение давления в бедренной вене после извлечения плода. McLeiman обратил внимание на сходство этих симптомов с картиной, наблюдаемой при удалении обширных опухолей малого таза.

В 1951 г. McRoberts изучал «постуральный шок» у беременных; им описано появление гипотензии у беременных в горизонтальном положении на спине при отсутствии существенных сопутствующих заболеваний [3]. В 1953 г. Howard, Goodson, Mengert обнаружили, что гипотензия у беременных в положении лежа на спине исчезает при сокращениях матки или при поворачивании на бок (рис. 88). Аналогичная картина наблюдалась при временном пережатии лигатурой нижней полой вены в эксперименте на собаках на поздних стадиях беременности, при расслаблении лигатуры артериальное давление быстро возвращалось к норме (рис. 89). Кровоток в аорте при этом

не нарушался, так как стенки ее толще и давление в ней выше, чем в нижней полой вене. Беременные животные никогда не занимают положение лежа на спине; беременные женщины находятся в этом неестественном положении исключительно для удобства проведения акушерских манипуляций.

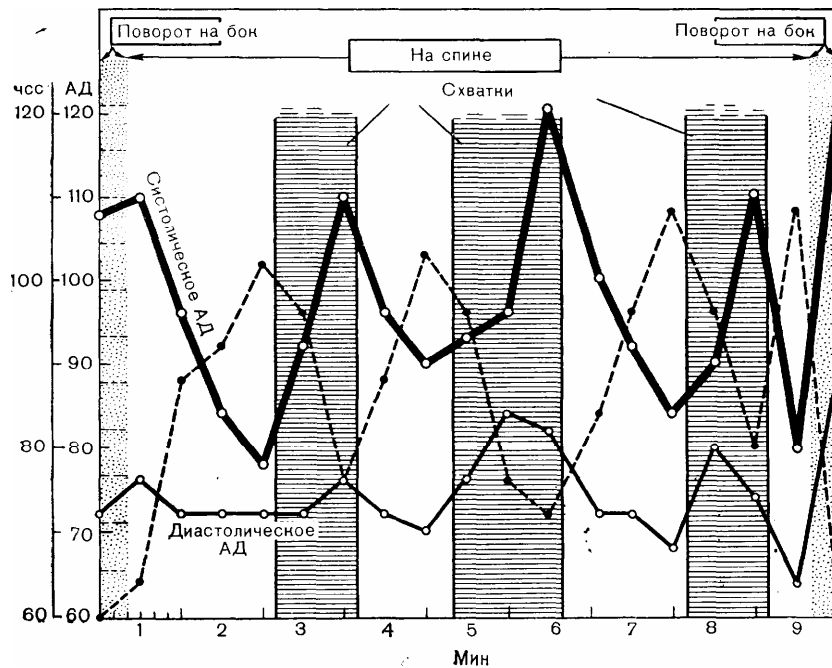


Рис. 88. Схема синдрома нижней полой вены: данные артериального давления и частоты пульса (чсс) в родах.

(Howard B K.: Goodson J. И., Mengert W. F.: Supine hypotensive syndrome in late pregnancy. Obstet. Gynecol., 1 : 371, 1953).



Рис. 89. Окклюзия полой вены у собаки.

ОКК — окклюзия полой вены с помощью лигатуры: СВ — полая вена освобождена. лигатура распущена. (Howard B. K., Goodson J. H., Mengert W. F.: Supine hypotensive syndrome in late pregnancy. Obstet. Gynecol., 1 : 371, 1953).

Kerr [4, 5] в 1964 и 1965 гг. и Scott [6] в 1968 г. показали, что окклюзия нижней полой вены в положении лежа на спине у беременных перед родами является скорее правилом, чем исключением, при этом венозный возврат к сердцу осуществляется в основном через венозные коллатерали, впадающие в безымянную вену. Сдавление полой вены происходит даже в положении лежа на боку, однако при этом сердечный выброс все же на 25% больше, чем в положении лежа на спине. Таким образом, одним из факторов, определяю-

щих выраженность артериальной гипотензии при синдроме нижней полой вены у беременных, является степень развития коллатерального венозного кровообращения. Впоследствии Bieniarz продемонстрировал с помощью ангиографии тазовых сосудов сдавление и смещение аорты беременной маткой [7].

Таким образом, матка беременных сдавливает как нижнюю полую вену, так и аорту в брюшном отделе. Сдавление нижней полой вены приводит к уменьшению венозного возврата к сердцу, уменьшению сердечного выброса и к артериальной гипотензии. Сдавление и сужение аорты вызывают ухудшение кровоснабжения матки, симптомы которого обнаруживаются у 30% плодов.

### **Вероятность синдрома сдавления нижней полой вены и аорты**

Имеются весьма различные данные о частоте появления синдрома нижней полой вены. Carpe, Surks из 2000 беременных, подвергшихся кесареву сечению, обнаружили синдром нижней полой вены менее чем у 1 % [8]. Quilligan, Tuier отметили развитие синдрома у 3% из 196 беременных [9]. Howard установил наличие синдрома у 11,2% из 160 беременных при сроках беременности 7—9 мес [10]. Holmes обследовал 500 беременных на последнем лунном месяце беременности и у 70% обнаружил признаки синдрома нижней полой вены [11]. Правда, в последнем случае только у 8 % беременных симптомы гипотензии в положении лежа на спине были выраженными. На частоту и тяжесть клинической картины синдрома нижней полой вены может оказывать влияние ряд факторов, поэтому необходимо хорошо понимать и помнить патофизиологические механизмы этого синдрома.

### **Лечение синдрома сдавления нижней полой вены и аорты**

Лечение синдрома нижней полой вены начинается с выявления признаков, по которым можно обнаружить беременных с этим синдромом. Для этой цели обычное предродовое обследование в последние 3 мес перед родами целесообразно дополнить измерением артериального давления в положениях лежа на спине и на боку. Кроме того, обычно беременные сами чувствуют довольно характерные признаки синдрома полой вены. Они могут жаловаться на слабость или затруднение дыхания в положении лежа на спине и замечают исчезновение этих симптомов при поворачивании на бок. В истории болезни у таких женщин необходимо сделать отметку о том, что во время родов роженица не должна лежать на спине.

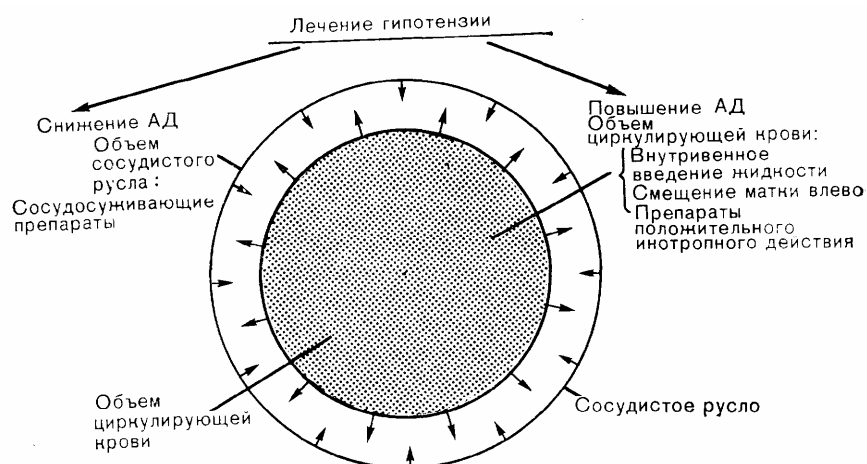


Рис. 90. Лечение артериальной гипотензии основано на устранении диспропорции между размером сосудистого русла и объемом циркулирующей крови.

Для правильного использования методов коррекции артериальной гипотензии при синдроме нижней полой вены следует хорошо знать все факторы, участвующие в поддержании нормального артериального давления, и механизмы их взаимодействия. Артериальным давлением называется давление, оказываемое кровью на стенку артерии. Артериальное давление может повышаться при увеличении эффективного циркулирующего объема крови или при уменьшении объема артериальной системы (рис. 90). При уменьшении объема крови или при увеличении объема артериального русла артериальное давление, наоборот, снижается. Взаимодействие объема крови и сосудистого тонуса обусловлено рядом противоположно направленных факторов, при этом уменьшение влияния одного из факторов может компенсироваться усилением воздействия другого фактора. Таким образом, квалифицированное лечение определенного физиологического или клинического нарушения должно основываться на коррекции «нарушенного» фактора равновесия. Непонимание этого положения приводит к непатогенетическому лечению, к чрезмерной стимуляции непрямых компенсаторных механизмов и дополнительной опасной нагрузке на сердечно-сосудистую систему.

Причинами гипотензии при сдавлении маткой нижней полой вены являются неадекватность венозного возврата, уменьшение сердечного выброса и эффективного циркулирующего объема крови. Компенсация этого состояния у многих больных происходит за счет повышения симпатической активности и сердечного выброса. Артериальная гипотензия, наоборот, усугубляется при кровопотере, уменьшении объема циркулирующей крови, а также при искусственной вентиляции легких с положительным давлением, способствующим снижению сердечного выброса. В условиях, когда факторы, вызывающие гипотензию, не корригированы, блокада симпатической иннервации при спинномозговой или эпидуральной анестезии может значительно усугубить гипотензию в результате расширения сосудистого русла. Таким образом, синдром сдавления нижней полой вены существует в организме не отдельно, а в тесной связи с рядом факторов, оказывающих положительное или



отрицательное воздействие на артериальное давление. Синдром нижней полой вены может вызывать опасную гипотензию в присутствии других гипотензивных механизмов.

Лечение синдрома нижней полой вены основано непосредственно на перечисленных выше физиологических принципах. Для освобождения нижней полой вены матку необходимо сместить в сторону от средней линии. Howard и соавт. весьма убедительно продемонстрировали эффективность этой манипуляции [10]. Kennedy сообщил, что смещение матки влево восстанавливает артериальное давление до нормы у 93,4% беременных с развившейся в условиях спинномозговой анестезии при родах артериальной гипотензией [12]. Ueland показал, что перемена положения лежа на спине на положение лежа на боку обеспечивает повышение сердечного выброса у беременных на 21,7% [13]. Аналогичным образом, во время схваток в положении лежа на спине сердечный выброс увеличивается на 15,3%, в положении лежа на боку этот эффект менее заметен. Ueland подтвердил также мнение других исследователей о том, что после развития спинномозговой анестезии при проведении кесарева сечения почти всегда отмечается снижение артериального давления [14], причем степень гипотензии непосредственно не связана ни с дозой анестетика, ни с уровнем спинального блока. Описанная гипотензия полностью устраняется при поворачивании больной на бок. Кроме того, после родоразрешения происходит повышение сердечного выброса на 52%.

Весьма существенно несколько отсроченное развитие гипотензии при помещении беременной в положение лежа на спине. Между началом сдавления нижней полой вены и появлением гипотензии проходит 5—10 мин, за которые депонирование крови и уменьшение венозного притока достигают степени, необходимой для существенного снижения сердечного выброса. Поэтому, после того как беременная займет положение лежа на спине, 1—2 раза можно зарегистрировать нормальное артериальное давление и возникает ложное ощущение благополучия. А через 10 мин у больной может наступить гипотензия с неадекватным кровоснабжением мозга, что при ослаблении внимания к состоянию больной может стать причиной необратимого повреждения головного мозга. Поэтому акушерские больные, находящиеся в положении лежа на спине, должны постоянно находиться под наблюдением. Если при этом беременной проводится проводниковая анестезия типа спинномозговой или перидуральной, то абсолютно необходимо постоянное и частое измерение артериального давления.

Существует несколько методов, уменьшающих давление матки на нижнюю полую вену. Пожалуй, лучший из них — отведение матки в сторону рукой. Рука врача очень чувствительна, точно дозирует силу и направление смещения и всегда имеется «под рукой». Многие родовые столы можно наклонять влево, часто удается, наклонив стол и однократно сдвинув матку рукой влево, удержать ее в этом положении и избежать сдавления полой вены. Если стол наклонить нельзя, то под правый бок и ягодицу больной можно подложить подушки или сложенные простыни. Сейчас имеются в продаже специальные механические приспособления, фиксирующие матку в боковом

положении, однако, при некоторых положениях матки и при движении роженицы они нередко теряют эффективность, поэтому смещение матки рукой все еще имеет существенные преимущества.

Нефизиологические методы коррекции симптоматики синдрома нижней полой вены могут быть причиной серьезных осложнений. Например, попытки коррекции гипотензии мощными симпатомиметиками являются примером антифизиологического лечения: после родов сдавление полой вены внезапно исчезает, эффективный объем циркулирующей крови увеличивается, а сосудистое русло остается суженным под действием симпатомиметиков. В результате могут развиваться резкая артериальная гипертензия и перегрузка кровообращения. Такое непатогенетическое лечение может быть причиной острой сердечной недостаточности или нарушения мозгового кровообращения. Одновременное применение препаратов, стимулирующих сокращения матки и оказывающих сосудосуживающее сопутствующее действие (окситоцин, эргоновин), увеличивает опасность гипертонических кризов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *DeLee J.*: Principles and Practice of Obstetrics, ed. 7. p. xiii. Philadelphia, W. B. Saunders, 193.
2. *McLennan C. E.*: Antecubital and femoral venous pressure in normal and toxemic pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 45 : 568, 1943.
3. *McRoberts W. A.*: Postural shock in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 62 : 627, 1951.
4. *Kerr M. G., Scott D. B., and Samuel E.*: Studies of the inferior vena cava in late pregnancy. Br. Med. J., 1 : 532, 1964.
5. *Kerr M. G.*: The mechanical effects of the gravid uterus in late pregnancy. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw., 72 : 513, 1965.
6. *Scott D. B.*: Inferior vena caval occlusion in late pregnancy and its importance in anaesthesia. Br. J. Anaesth., 40 : 120, 1968.
7. *Bieniarz J., Crottogini J. }, Caruchet E., et al.*: Aortocaval compression by the uterus in late human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 100 : 203. 1968. 191
8. *Cappe B. E., and Surks S. N.*: Inferior vena cava syndrome in late pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 79 : 162, 1960.
9. *Quilligan F. J., and Tyier C.*: Postural effects on the cardiovascular status in pregnancy: a comparison of the lateral and supine postures. Am. J. Obstet. Gynecol., 79 : 162, 1960.
10. *Howard B. K., Goodson J. H., and Mengert W. F.*: Supine hypotensive syndrome in late pregnancy. Obstet. Gynecol., 1 : 371, 1953.
11. *Holmes F.*: The supine hypotensive syndrome, its importance to the anesthetist. Anaesthesia, 15 : 298, 1960.
12. *Kennedy R. L., Friedman D. L., Katchka D. M., et al.*: Hypotension during obstetrical anesthesia. Anesthesiology, 20 : 153, 1959.

13. *Ueland K., and Hansen J. M.:* Maternal cardiovascular dynamics II: posture and uterine contractions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 103 : 1, 1969.
14. *Ueland K., Gills R. E., and Hansen J. M.:* Maternal cardiovascular dynamics I: cesarean section under subarachnoid block anesthesia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 100 : 42, 1968.

### АТОНИЯ МАТКИ

*О. К. Филлипс (O. C. Phillips)*

Маточные кровотечения остаются одной из ведущих причин акушерской смертности [1, 2]. Они могут возникать как в дородовом, так и в послеродовом периодах. Причиной 90% послеродовых кровотечений является атония матки. Поэтому она остается одной из существенных этиологических причин акушерской смертности и клинические наблюдения данной патологии продолжают встречаться в литературе [3].

#### Этиология атонии матки

Атония матки после родов может быть результатом остаточного действия анестетических препаратов или травмы. После внедрения Simpson хлороформного наркоза в практику акушерства обнаружилась способность хлороформа вызывать выраженную релаксацию матки; поэтому он стал препаратом выбора при различных внутриматочных манипуляциях. С внедрением прямых методов изучения сократимости матки с помощью регистрации давления амниотической жидкости появилась возможность объективной оценки влияния многочисленных анестетических веществ и методик анестезии на тонус миометрия.

Vasicka, Kretchmer обнаружили, что диэтиловый эфир на хирургической стадии наркоза почти полностью устраняет схватки, при этом введение окситоциновых препаратов неэффективно [4]. Аналогичный эффект наблюдается и при галотановом наркозе, только наступает он скорее. Интересно, что после наркоза этими веществами, даже на фоне полностью восстановленного сознания больной, сохраняется некоторое остаточное угнетение тонуса матки. Впоследствии Munson, Embro показали, что галотан, энфлуран и изофлуран оказывают эквипотенциальное, пропорциональное дозе угнетающее действие на сократимость матки [5].

Эти данные подтверждены клиническими наблюдениями. Albert и соавт. сообщили, что у 75% рожениц, получавших галотан в течение 30 мин и более в родах, после родов наблюдались симптомы атонии матки, у некоторых из них были послеродовые кровотечения. McKay также отметил нежелательную релаксацию матки у половины обследованных им рожениц, получавших галотановый наркоз в родах [7].

Вначале полагали, что галотан оказывает расслабляющее влияние на матку только перед родами, а не на ранних сроках беременности. Однако Cullen, Margolis, Eger отметили, что при проведении планового искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям в условиях наркоза галотаном кровопотеря более чем в 11 раз превышает кровопотерю при аналогичной операции в условиях парацервикальной блокады (283 мл по

сравнению с 25 мл) [8]. При использовании флуороксена вместо галотана кровопотеря в 9 раз превышает таковую при проводниковой анестезии. Аналогичный результат получен при исследовании изофлурана [9]. Поэтому галотан и другие ингаляционные анестетики в акушерстве следует применять с большой осторожностью. Показания к их использованию необходимо ограничить случаями тетании матки в родах и акушерскими манипуляциями, при которых требуется релаксация матки. В заключение можно еще раз напомнить о длительном последствии ингаляционных анестетиков на тонус матки после наркоза и о неэффективности на этом фоне окситоциновых препаратов.

Акушерская практика в последнее время существенно изменилась, сейчас реже, чем раньше, возникают акушерские показания к релаксации матки. В настоящее время методом выбора стало кесарево сечение, а не тяжелые и травматичные оперативные роды через естественные пути. Кроме того, акушеры научились проводить в случае необходимости оперативные вагинальные роды без релаксации матки, что раньше считалось непременным условием для этих манипуляций.

Рассматривая проблему атонии матки, вызываемой ингаляционными анестетиками, следует во избежание недоразумений четко различать термины «анестезия» и «анальгезия». Так, Smith, Moya показали, что большинство ингаляционных анестетиков при использовании в низких концентрациях у рожениц обладают анальгетическими свойствами и лишены побочного действия анестетических концентраций тех же препаратов [10]. Другие авторы, наоборот, сообщали о безопасности применения галотана в качестве анестетика, хотя исследовали лишь анальгетические концентрации галотана. Например, Stoelting, использовавший галотан при акушерской анестезии, утверждал, что галотан превосходно обеспечивает анестезию и мало влияет на тонус матки при ингаляции его в небольших концентрациях [11]. Однако автор применял концентрации 0,6—0,8%, лишь незначительно превышающие концентрацию 0,5%, которую Smith, Moya считали анальгезирующей.

Таким образом, ингаляционные анестетики при использовании их по прямому назначению, т.е. для анестезии, обладают способностью угнетать тонус и сократимость матки, что часто приводит к повышенной кровопотере или даже к опасным кровотечениям после родов. Влияние анестетиков на миометрий проявляется уже на ранних сроках беременности и продолжается до родов. В малых анальгетических концентрациях ингаляционные анестетики не оказывают характерного угнетающего действия на матку.

### **Дифференциальная диагностика атонии матки**

Послеродовое кровотечение может быть вызвано не только атонией матки, но и другими причинами: анатомическими дефектами, задержкой последа, коагулопатиями. Следует помнить о всех указанных причинах и перед началом лечения необходимо правильно поставить патогенетический диаг-

ноз. Задержка с выяснением причины кровотечения препятствует своевременному началу терапии.

### *Анатомические дефекты*

Thornton описал разрывы шейки матки в 4/7% и разрывы стенок влагалища в 4,1% спонтанных родов [12]. Применение инструментов или щипцов в родах приводит к 3-кратному повышению вероятности разрывов шейки матки или влагалища по сравнению с таковой при нормальных родах. Разрывы, распространяющиеся на широкие связки или тело матки, могут быть причиной массивных кровотечений. Всегда при продолжении истечения крови из родовых путей после родов следует предположить и искать разрывы стенок влагалища или шейки матки. Кровоизлияния в широкие связки часто бывают субсерозными, *поэтому* обнаружить их трудно, а трещины тела матки могут вызывать массивное кровотечение в брюшную полость. Если после родов наблюдается необъяснимая нестабильность показателей гемодинамики, то всегда следует заподозрить гиповолемию и кровотечение анатомического происхождения и постараться быстро найти его источник. Симптомы внутреннего или наружного кровотечения обычно появляются вскоре после родов, когда роженица, как правило, еще находится в родовой палате.

Травма матки является распространенной причиной как последующей атонии матки, так и анатомических повреждений. Травма может быть результатом длительных родов, бурных родов (применение стимуляции родовой деятельности) у крупноплодия, многоплодия, многоводия, частых беременностей, оперативного родоразрешения. Все перечисленные факторы приводят к чрезмерной, патологической, перегрузке матки, которая становится дряблой и кровоточивой.

### *Задержка последа*

Послеродовые кровотечения возникают при повреждении матки, плохого сокращения ее, неполного опорожнения полости матки после родов. В норме после опорожнения матки зияющие крупные сосуды в ее стенках, образовавшиеся во время беременности, перекрываются сокращающимися мышечными слоями стенки матки. Приблизительно у 4% рожениц наблюдается задержка части плаценты или плодных оболочек [13], она может быть причиной неполного сокращения матки и продолжения кровотечения до тех пор, пока не будет удалена задержанная часть последа. Поэтому некоторые акушеры после каждого родов проводят ручное обследование полости матки. При ручном обследовании можно быстро обнаружить задержку последа, сгустки крови в полости матки или определить атонию и столь же быстро начать соответствующее лечение.

### *Нарушения свертываемости крови*

Нарушения свертываемости крови, или патологический фибринолиз, почти всегда осложняют некоторые патологические состояния. Токсемия беременных, предлежание плаценты, септический выкидыш, внутриутробная смерть плода, эмболия плодными водами и особенно любые кровотечения у беременных независимо от причины сопровождаются высокой вероятностью нарушений свертываемости крови. Акушерские кровотечения можно сравнить с пожаром в прерии: чем дольше они продолжаются, тем сложнее с ними бороться. Многие акушерские осложнения при несвоевременной диагностике могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и каскадно нарастающим нарушениям сложных механизмов свертывания крови.

### **Лечение атонии матки**

Поскольку всегда существует вероятность атонии матки, все врачи, участвующие в лечении беременных и рожениц, должны знать ее причины и методы лечения, которые можно разделить на три группы: профилактика, диагностика, терапия.

#### *Профилактика атонии матки*

Предотвратить атонию матки можно, избегая факторов, благоприятствующих ее развитию. Травма матки может быть неотъемлемым элементом акушерской патологии или результатом акушерских манипуляций. В обоих случаях следует предвидеть угнетающее действие травмы матки на ее сократимость. При возможности следует избегать применения у беременных ингаляционных анестетиков как основного или дополнительного фактора возможной атонии. Если имеются показания к применению ингаляционных анестетиков, то следует строго взвесить вероятность их побочного действия на матку и сопоставить серьезность показаний с риском побочного действия. Кроме того, после родоразрешения матка становится плотнее и на фоне введения препаратов окситоцинового действия необходимость лечения снижается [14].

#### *Диагностика атонии матки*

Профузное кровотечение или выделение ярко-красной крови при плотной сократившейся матке является признаком разрыва родовых путей. Постоянное, медленное истечение крови более характерно для задержки последа или для атонии матки. Поскольку акушерские кровотечения могут начинаться внезапно, у всех рожениц следует тщательно в мониторинговом режиме наблюдать показатели дыхания и кровообращения.

#### *Лечение атонии матки*

У всех рожениц перед родами необходимо определить группу крови и наладить надежное внутривенное введение жидкости. Для больных, подверженных высокому риску послеродовых кровотечений, необходимо подобрать и совместить донорскую кровь при поступлении в стационар. Если открывается кровотечение, необходимо обеспечить переливание цельной крови или ее компонентов для поддержания адекватного объема крови. Акушер при кровотечении должен провести ручное обследование полости матки в поисках остатков плаценты, плодных оболочек или для выявления разрывов. После отделения последа необходимо пропальпировать дно матки, чтобы убедиться в ее плотности и хорошем сокращении. Если матка оказывается слишком мягкой, целесообразно провести осторожный массаж ее кончиками пальцев. Массаж матки на кулаке не только стимулирует ее сократимость, но и пережимает маточные вены. Массаж проводят, прижимая заднюю стенку матки через брюшную стенку к передней поверхности матки с кулаком акушера, помещенного в полость матки.

Тампонирование полости матки в настоящее время не рекомендуется, поскольку инородное тело в ее полости препятствует сокращению матки и может вместо остановки маточного кровотечения его усугубить. Fribourg предложил промывание полости матки горячей водой [15]. В своей практике автор описал несколько случаев применения этого метода с хорошим результатом. И наконец, если лечение безрезультатно, следует выполнять гистерэктомию. Перед принятием этого решения не следует колебаться слишком долго, так как продолжительное кровотечение увеличивает вероятность развития дополнительных нарушений свертываемости крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Phillips O. C., Davis G. H., Frazier T. M., et al.*: The role of anesthesia in obstetric mortality. *Anesth. Analg.*, 40 : 557, 1961.
2. *Phillips O. C., Hulka J. F., and Christy W. C.*: Obstetric hemorrhage: 28-year review of death at the Magee-Womens Hospital. *Anesth. Analg.*, 43 : 453, 1965.
3. *Jewett J. F.*: Multiparous uterine atony. *N. Engl. J. Med.*, 286 : 778, 1972.
4. *Vasicka A., and Kretchmer H. E.*: Effect of conduction and inhalation anesthesia on uterine contractions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 82 : 600, 1961.
5. *Munson E. S., and Embro W. J.*: Enflurane, isoflurane, and halothane on isolated human uterine muscle. *Anesthesiology*, 46 : 11, 1977.
6. *Albert C. A. Anderson G., Wallace W., et al.*: Fluothane for obstetric anesthesia. *Obstet. Gynecol.*, 13 : 282, 1959.
7. *McKay L. M.*: Clinical evaluation of Fluothane with special reference to a controlled percentage of vaporizer. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 4 : 235, 1957.
8. *Cullen B. F., Margolis A. J., and Eger E. I; II*: The effects of anesthesia and pulmonary ventilation on blood loss during elective therapeutic abortion. *Anesthesiology*, 32 : 108, 1970.
9. *Dolan W. M., Eger E. L. II, and Margolis A. J.*: Forane increases bleeding in therapeutic suction abortion. *Anesthesiology*, 36 : 96, 1972.



10. *Smith B. E., and Moya F.*: Inhalational analgesia with methoxyflurane for vaginal delivery. *South Med. J.*, 61 : 386, 1968.
11. *Stoelting V. K.*: Fluothane in obstetric anesthesia. *Anesth. Analg.*, 43 : 243, 1964.
12. *Thorton W. N.*: Discussion of Newton, M: Postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 94 : 711, 1966.
13. *Briscoe C.*: Discussion of Newton, M.: Postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 94 : 711, 1966.
14. *Newton M.*: Postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 94 : 711, 1966.
15. *Friboarg S. R., Rothman I. A., and Rovinsky J. J.*: Intrauterine lavage for control of uterine atony. *Obstet. Gynecol.*, 41 : 876, 1973.

## **ГЛАВА 32**

### **УГНЕТАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АНЕСТЕЗИИ НА ПЛОД**

*Дж. С. Девор (J. S. DeVore)*

Обезболивание родов стало признанной частью медицинской практики еще в XIX веке, с тех пор как королева Виктория отвергла предрассудки, связанные с обезболиванием родов, и воспользовалась хлороформной анестезией при рождении своего восьмого ребенка. За прошедшие с тех пор годы исследователи тем не менее довольно мало внимания уделяли влиянию методов анестезии на плод и новорожденного. Довольно давно выявлены опасности, которым подвергается организм матери при обезболивании родов, но только в последние годы, пожалуй, существенное внимание стали обращать на новорожденного. Разработанные в последнее время методики анестезии имели целью снизить, насколько возможно, угнетающее действие анестезии на плод, однако у значительной части новорожденных все еще можно наблюдать остаточные явления анестезии.

#### **Физиология плода**

Для лучшего понимания причин, методов профилактики и лечения угнетающего действия анестезии на плод необходимо кратко рассмотреть основные положения физиологии плода.

#### ***Транспорт через плаценту***

Все вещества, используемые во время анестезии, за исключением мышечных релаксантов, способны проникать через плаценту в клинически значимых количествах [1]. Сукцинилхолин, кураре и родственные им препараты тоже поступают через плаценту, однако, исключая случаи массивной передозировки, не оказывают заметного действия на плод. Проницаемость плацентарного барьера для определенного вещества зависит от ряда факторов: жирорастворимости — чем более жирорастворимы молекулы вещества, тем легче они проникают сквозь плаценту; степени ионизации — неионизированные формы веществ легче проникают через плаценту, чем ионизированные; градиента концентрации — количество вещества, проникающее в кровь плода, прямо пропорционально концентрации вещества в крови матери; молекулярной массы — препараты с молекулярной массой менее 300 легко проникают через плаценту, а вещества с массой более 1000 проникают через плаценту с большим трудом или вообще не проникают. Последнее обстоятельство особенно важно, поскольку препараты, связанные с белками крови матери, теряют способность поступать сквозь плаценту [1].

#### ***Кровообращение плода***

Реакция организма плода на анестезию в значительной степени обусловлена особенностями кровообращения у плода. Плод получает кислород через плаценту из маточной артерии и выделяет углекислоту также через плаценту в маточную вену. Обычно любое вещество или воздействие, уменьшающее маточный кровоток, нарушает одновременно и дыхательную функцию плода, а препараты или воздействия, снижающие  $P_{CO_2}$  в организме матери, ухудшают одновременно и оксигенацию тканей плода. Кроме того, имеется несколько дополнительных особенностей кровообращения у плода, оказывающих влияние на действие полученных матерью анестетиков. Наиболее важным из них является поступление в организм плода значительной части его кровотока через систему пупочной вены, т.е. через печень, перед попаданием в большой круг кровообращения плода. Кроме того, в данном случае печень плода действует подобно биологическому фильтру и поглощает значительное количество введенного матери вещества перед поступлением его к сердцу или мозгу плода.

### **Причины угнетающего действия анестезии на плод**

По этиологическим причинам угнетение плода, связанное с проведением анестезии, можно разделить на три категории: угнетение, непосредственно вызванное данным препаратом; угнетение, вызванное артериальной гипотензией матери; и угнетение, вызванное гипоксическим состоянием матери.

### ***Угнетающее действие лекарственных препаратов на плод***

**Ингаляционные анестетики:** закись азота, циклопропан, галотан, метоксифлуран, энфлуран, легко проникают через плаценту [1]. Степень угнетения плода зависит от общей дозы ингаляционного анестетика, т.е. не только от вдыхаемой концентрации, но и от продолжительности ингаляции анестетика. Субанестетические концентрации (т.е. 50% закиси азота, 0,25% метоксифлурана, 0,5% галотана, 0,5% энфлурана) не оказывают угнетающего действия на плод даже при длительном применении [2—4]. По мере повышения вдыхаемой концентрации анестетика время, необходимое для развития угнетения плода, уменьшается. Например, при вдыхании 70% закиси азота угнетение плода наступает за 7—10 мин. Такое действие ингаляционных анестетиков на плод, разумеется, можно устранить вспомогательной вентиляцией легких новорожденного через маску, обеспечивающей «вымывание» анестетика из крови через легкие.

**Наркотики** могут вызывать у плода и новорожденного угнетение дыхания и в меньшей степени кровообращения. В принципе наркотики в малых дозах, например 50 мг меперидина, 50 мкг фентанила или 20 мг альфапродина, оказывают на плод незначительное действие. Тем не менее следует избегать введения наркотиков матери приблизительно за 1 ч до родоразрешения. Следует помнить, однако, что длительность угнетающего действия нарко-

тиков на плод и новорожденного значительно превышает продолжительность их обезболивающего эффекта [5].

**Барбитураты**, как правило, мало используют в акушерской анестезии. Они не являются анальгетиками и могут вызывать трудноустраняемое угнетение плода, в частности, из-за незрелости печени плода с ограниченной возможностью метаболизма барбитуратов. Вероятно, безопаснее применять у матери барбитураты ультракороткого действия, например тиопентал натрия. Вводный наркоз тиопенталом в дозе 4 мг/кг не оказывает существенного влияния на плод [6, 7]. Частично это объясняется значительным накоплением активного препарата в печени плода.

**Транквилизаторы** широко используют в акушерстве, поскольку они устраняют дискомфорт в родах, уменьшая тревогу, и потенцируют обезболивающее действие наркотиков. Транквилизаторы оказывают незначительное угнетающее влияние на плод, особенно если их применять в разумных дозах (50—75 мг гидроксизина, 10 мг пропиомазина, 25 мг прометамина). Диазепам, который обычно считают весьма безопасным препаратом, у плода вызывает тяжелое угнетение в виде гипотонии скелетных и гладких мышц, гипотермии, задержки мочи и кала [8]. Кроме того, растворитель, содержащийся в ампулах диазепама, конкурирует с би-лирубином в местах связывания молекулами альбумина, что может способствовать развитию желтухи новорожденных [9].

**Кетамин** является превосходным анальгетиком, но находит, вероятно, лишь ограниченное применение в акушерстве. В ранних наблюдениях пытались использовать кетамин для анестезии при кесаревом сечении и родах и при применении его в дозе более 1 мг/кг обнаружили значительное угнетение новорожденных, сопровождающееся ригидностью скелетных мышц, что дополнительно затрудняло реанимацию этих новорожденных [10]. Впоследствии при использовании кетамина в субанестетических дозах (0,25 мг/кг) не было выявлено ощутимого угнетающего влияния его на плод. Женщины после введения кетамина в такой дозе не впадают в состояние собственно анестезии, они могут двигаться и издавать звуки, но после родов отмечается ретроградная амнезия.

**Проводниковую анестезию** обычно считают самым безопасным методом обезболивания рожениц. Однако местные анестетики также не лишены угнетающих свойств. Они могут поступать в организм плода из крови матери или непосредственно при ошибочной инъекции анестетика. В этих случаях у новорожденного обнаруживаются системные признаки угнетения сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

Для местных анестетиков характерна слабощелочная реакция с константой диссоциации порядка 7,9—9,0. Поэтому при pH организма они в значительной степени не диссоциируют, что облегчает проникновение их через плаценту. Растворимость в липидах у всех местных анестетиков разная, но в целом довольно высокая, молекулы их относительно небольшого размера. Таким образом, основными факторами, определяющими способность конкретного препарата проникать через плаценту, являются концентрация ане-

стетика в крови матери и степень связывания препарата белками матери (связанная часть препарата неспособна проникать сквозь плаценту).

Концентрация местного анестетика в крови матери (а значит, и плода) зависит от ряда факторов, в том числе от способа и места введения, дозы препарата, уровня метаболизма и интервала между инъекциями. При введении препарата в перидуральное пространство «пик» концентрации анестетика в крови матери и плода наблюдается через 10 мин. Скорость метаболизма местного анестетика определяется прежде всего его химической структурой. Препараты эстеровой структуры типа новокаина (прокаин) или хлоропрокаина быстро гидролизуются в крови матери плазменной псевдохоллинэстеразой, поэтому довольно редко отмечается высокая концентрация этих препаратов в крови матери, и у плода редко наблюдаются признаки интоксикации. Препараты амидной структуры, напротив, метаболизируются медленно системой микросомальных ферментов печени, поэтому при повторном их введении независимо от способа постепенно повышается их концентрация в крови матери (и плода). Следует очень внимательно дозировать местные анестетики, чтобы за счет кумуляции не превысить токсическую дозу.

Разработанные в последнее время местные анестетики, бупивакаин и этидокаин, отличаются очень высокой способностью связывания с белками, поэтому они значительно реже проникают через плаценту по сравнению с лидокаином и мепивакаином. Когда анестетик уже проник через плаценту, соотношение его концентрации в плазме матери и плода определяется рН крови плода. При нормальном рН приблизительно  $\frac{1}{3}$  находящегося в крови матери количества анестетика находится в неионизированной форме и легко проходит через плаценту, поэтому соотношение уровня анестетика в крови плода и матери составляет 1:5—1:2. Поскольку константа диссоциации местных анестетиков достаточно близка рН крови, то изменения кислотно-щелочного состояния крови матери и плода могут приводить к ощутимым клиническим нарушениям соотношения ионизированного и неионизированного количества местного анестетика в крови. Например, если рН крови плода значительно ниже рН крови матери, как бывает при асфиксии плода, то в результате усиления диссоциации препарата в организме плода накапливается его ионизированная форма, что проявляется необычно высоким уровнем местного анестетика в крови плода (рис. 91).

При пудендальной анестезии уровень местных анестетиков относительно высок в крови матери, но, несмотря на это, явления токсичности у плода обычно не отмечаются, так как роды обычно происходят раньше, чем концентрация препарата в крови матери достигает своего «пика». Парацервикальная блокада сопровождается высокой вероятностью депрессии плода [13]. При этом местный анестетик быстро всасывается в кровь матери из богатого сосудистыми сплетениями параметрия, а также через маточные сосуды. Чаще всего это происходит при использовании препаратов с высокой жирорастворимостью, мепивакаина и бупивакаина.

Разумеется, самый высокий уровень анестетика в крови достигается при внутрисосудистом введении. Обычно это происходит в результате ошиб-

ки, которая довольно вероятна при инъекциях в области, богатые сосудами. При непреднамеренном внутрисосудистом введении местного анестетика образующиеся в крови матери высокие концентрации анестетика могут быть причиной высокого содержания препарата и в крови плода.

В некоторых случаях возможна передозировка местного анестетика в результате непосредственного введения его в плод. При парацервикальной блокаде головка плода находится в непосредственной близости от места инъекции. Если не соблюсти предельную осторожность и ввести иглу чуть глубже нескольких миллиметров, то можно попасть в головку и инфильтрировать анестетиком ее наружные покровы, что вызовет тяжелую интоксикацию плода. Одно из катастрофических осложнений акушерской анестезии может произойти при выполнении каудальной анестезии, особенно если проводить ее незадолго до родоразрешения, когда головка плода уже опустилась в таз [14]. В это время анатомические соотношения органов таза у матери изменяются настолько, что возникает вероятность введения иглы вместо каудального канала в прямую кишку матери, а затем в головку плода и инъецировать местный анестетик в большой дозе. Клинические наблюдения этого осложнения свидетельствуют о том, что почти всегда у ребенка в таких случаях сохраняется необратимый дефект функции ЦНС. Введение пальца в прямую кишку матери перед впрыскиванием любого местного анестетика в каудальный канал предотвращает это тяжелое осложнение.

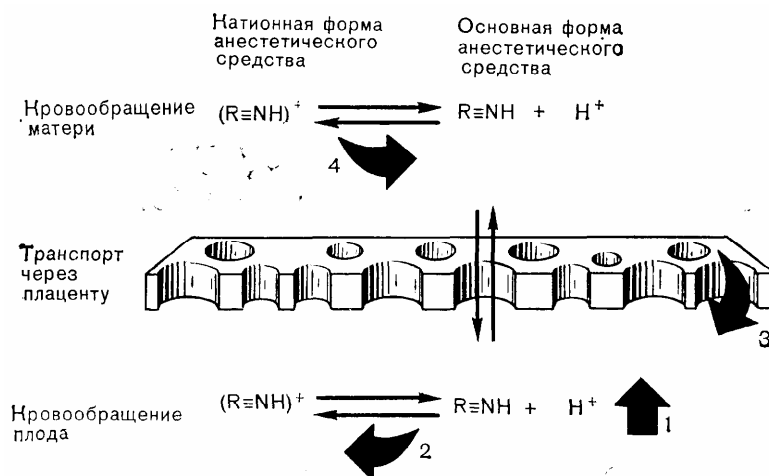


Рис. 91. Ацидоз плода увеличивает транспорт местных анестетических средств через плаценту.

Процесс диссоциации местного анестетического вещества в организме плода движется влево, увеличивается содержание ионизированной формы препарата и уменьшается количество неионизированной основной формы. Поскольку процесс диссоциации в крови матери сдвигается, наоборот, вправо, то увеличивается содержание неионизированной основной формы анестетического средства в крови матери, а значит, и транспорт ее плоду через плаценту. (Albright G. A.: Anesthesia in obstetrics, Maternal, Fetal and Neonatal Aspects, p. 116. Menio Park. Addison-Wesley, 1978).

Даже у весьма активных новорожденных, родившихся в условиях проводниковой анестезии, могут наблюдаться более тонкие патологические изменения со стороны ЦНС в виде нарушений реактивности и мышечного тонуса [15]. Они, как правило, кратковременны, продолжаются только несколько часов и возникают чаще, по-видимому, при использовании мепивакаина и лидокаина, чем всех остальных местных анестетиков [16]. Клиническое значение этих симптомов до настоящего времени неясно.

### *Гипотензия у матери*

Анестезия может оказывать угнетающее влияние на плод непрямым образом, а при воздействии на организм матери. Проводниковая анестезия крупных зон, например поясничная перидуральная, каудальная, спинномозговая, может вызывать у матери артериальную гипотензию вследствие блокады симпатической иннервации. Если артериальное давление матери падает ниже критического уровня, необходимого для перфузии плаценты, может наступить асфиксия плода. Перфузия плаценты определяется в первую очередь систолическим артериальным давлением матери, угнетение жизнедеятельности плода возникает при снижении систолического давления матери более чем на 25%, или ниже 100 мм рт. ст. [17]. Продолжительная гипотензия матери вызывает у плода гипоксию и метаболический ацидоз. Если эти явления у плода достаточно выражены или продолжаются достаточно долго, то возникает необратимое повреждение, несмотря на то что степень гипотензии для организма матери может быть неопасной.

### *Гипоксия у матери*

Снабжение плода кислородом зависит также от содержания кислорода в крови пупочной артерии. Если у матери развивается гипоксия в результате угнетения дыхания, неправильного ведения периода потуг или недостаточного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, у плода также возможно появление гипоксии. Гемоглобин плода обладает большим сродством к кислороду по сравнению с таковым у гемоглобина взрослых, но для адекватного функционирования клеток плода необходимо, чтобы значение  $P_{O_2}$  было не менее 25 мм рт. ст.

### **Оценка степени угнетения плода**

В случае угнетения плода важно определить, вызвано оно лекарственным препаратом или же патологическим состоянием типа асфиксии или травмы.

Для оценки состояния плода используют несколько методов. Крайне важно правильно собрать анамнез. Если роженице вводили препараты, оказывающие угнетающее действие на плод, особенно если это произошло ме-

нее чем за 1—2 ч до родоразрешения, можно предположить фармакологический гепез депрессии. Это особенно справедливо для случаев оперативного родоразрешения. Если в родах наблюдались признаки асфиксии плода, например позднее замедление сердечного ритма, или если из анамнеза матери выясняется, что она страдает диабетом или токсемией беременных, наиболее вероятным представляется диагноз асфиксии плода. И наконец, при оперативном родоразрешении, например с помощью наложения высоких или полостных щипцов, причиной угнетения плода может быть травма с центральным синдромом, напоминающим сотрясение мозга.

Уже около 25 лет шкала Апгар [18] является стандартным методом оценки состояния новорожденных (табл. 32). Через 1 мин после рождения оценивают 5 клинических показателей по 3-ступенчатой шкале в баллах (0, 1, 2). Оценка 10 баллов означает, что новорожденный находится в максимально благополучном состоянии. Обычно у новорожденных с признаками угнетения анестетиками наблюдается хорошая частота сердцебиения, но остальные показатели оцениваются в 1 балл. Кроме того, у таких новорожденных отмечается более активное дыхание под влиянием внешней стимуляции, но если их оставить в покое, то вновь возникают угнетение дыхания и мышечная гипотония. У новорожденных в состоянии асфиксии значительно более вероятно появление брадикардии и гораздо чаще отсутствует реакция на простые методы внешней стимуляции.

**Таблица 32**

**Методы оценки состояния новорожденного по шкале Апгар**

Симптом	Оценка в баллах		
	0	1	2
Сердцебиение	Отсутствует	<100/мин	>100/мин
Дыхание	»	Слабый крик, гиповентиляция	Громкий, звонкий крик
Мышечный	Вялый	Некоторое сгибание конечностей	Активные движения, выраженное сгибание конечностей
Рефлекторная возбудимость	Отсутствует	Гримасы	Плач
Цвет кожных покровов	Синюшный, бледный	Туловище розовое, конечности синюшные	Весь розовый

(Основано на: Apgar V.: A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. *Anesth. Analg.*, 32 : 260, 1953).

Шкала Апгар очень удобна для немедленной оценки состояния новорожденного, но она имеет определенные ограничения, поэтому ее оценки



весьма приблизительны. Гораздо более точным методом определения состояния новорожденного является исследование кислотно-щелочного состояния [19]. Данные КЩС также помогают дифференцировать медикаментозное угнетение с угнетением, вызванным другими причинами. В частности, у новорожденного в состоянии медикаментозной депрессии при рождении показатели КЩС в крови пупочных сосудов нормальные, но в последующем происходит их ухудшение по сравнению с таковыми у новорожденных, матери которых не получали лекарственной терапии. Это ухудшение сохраняется в течение почти 24 ч и лишь к концу первых суток возвращается к норме. У новорожденных в состоянии асфиксии с самого начала наблюдается нарушение КЩС в виде уменьшения  $P_{O_2}$ , повышения  $P_{CO_2}$ , низкого pH. Обычно удается отличить асфиксию на почве сдавления пуповины от асфиксии, вызванной плацентарной недостаточностью. В первом случае изменение КЩС в крови пупочной артерии гораздо более выражено, чем в крови пупочной вены, а при плацентарной недостаточности задержка  $CO_2$  в крови значительно менее заметна по сравнению со степенью снижения  $P_{O_2}$ .

Медикаментозное происхождение угнетения плода или новорожденного можно подтвердить непосредственно, определив концентрацию препарата в крови новорожденного, или косвенно, выяснив уровень препарата в крови матери и рассчитав на основании его концентрацию у плода. Техническая сложность анализа концентрации наркотиков в крови ограничивает возможность точной оценки токсического влияния их на плод. Дополнительно осложняет этот вопрос то, что метаболиты наркотиков, особенно меперидина, могут оказывать даже более выраженное угнетающее действие, чем сами наркотики [20]. Зато токсические концентрации местных анестетиков точно установлены. Токсические явления у плода начинают обнаруживаться при наличии в крови приблизительно 3 мкг/мл лидокаина [21] или 1 мкг/мл бупивакаина. Высокая скорость метаболизма хлорпрокаина плазменной псевдохолинэстеразой крайне затрудняет определение концентрации его в крови, поэтому попытки выяснить порог его токсичности проблематичны.

В последнее время при наблюдении за состоянием новорожденных используют не только статистические данные перинатальной смертности и показатели шкалы Апгар, но и сложные нейро-физиологические пробы [15, 16]. Они предназначены для оценки организации моторной активности и реакции на внешние раздражители и продолжаются гораздо дольше обычных 5 мин для оценки по шкале Апгар. С помощью этих проб установлено, что до 8 ч после родов выявляются определенные нарушения в двигательной сфере новорожденных, чьи матери в родах получили перидуральную анестезию мепивакаином или лидокаином [15]. После перидуральной анестезии бупивакаином таких нарушений не обнаружено [16]. Следует подчеркнуть, что новорожденные, обследованные по этому методу, были активными и состояние их казалось совершенно нормальным. Аналогичные изменения были обнаружены у новорожденных, матери которых получали наркотики [22] или общую анестезию. В последних случаях тонкие изменения со стороны ЦНС сохранялись гораздо дольше, чем при перидуральной анестезии.

## Лечение угнетения у плода

Тактика лечения угнетения новорожденных основана на оценке их по шкале Апгар. При незначительном или умеренном угнетении под влиянием общих анестетиков и оценке 5 или 6 требуются обычные меры, применяемые к больным в состоянии наркоза. У большей части новорожденных достаточно провести отсасывание слизи из ротоглотки и носа, умеренно стимулировать их, иногда требуется искусственная вентиляция легких с помощью маски. Эти меры обеспечивают поддержание состояния новорожденного до тех пор, пока имеющийся в их организме анестетик не выделится через легкие. Если причиной угнетения являются наркотики, то наряду со стимуляцией и искусственной вентиляцией легких, которые препятствуют дальнейшему ухудшению состояния, необходимо провести более патогенетическую терапию, поскольку наркотики метаболизируются медленно. Симптомы угнетения у новорожденных, чьи матери получали наркотики, вероятно, хотя бы частично обусловлены действием наркотиков. Таким новорожденным внутримышечно вводят 5 мкг/кг антагониста наркотиков, налоксона. Если состояние новорожденного через 2—3 мин после этого не улучшилось, можно считать, что в данном случае причина угнетения другая и следует ее установить. Такая методика сравнительно безопасна, поскольку сам налоксон не оказывает угнетающего действия. Необходимо помнить, что действие налоксона короче, чем наркотиков, поэтому новорожденным, у которых налоксон оказался эффективен, можно ввести вторую такую же дозу позднее, уже в детской палате.

Лечить угнетение, вызванное барбитуратами или транквилизаторами, гораздо труднее. Эффективных антидотов против этих препаратов нет, поэтому новорожденные с признаками угнетения, обусловленного этими препаратами, требуют проведения поддерживающей терапии до окончания их воздействия. При незначительных симптомах угнетения бывает достаточно наблюдения, отсасывания слизи из дыхательных путей и стимуляции. При выраженном угнетении может потребоваться аппаратная вентиляция легких. Если угнетение ЦНС и дыхания сопровождается артериальной гипотензией, предпочтительнее внутривенное переливание плазмы, хотя может стать необходимым и введение кардиотонических средств.

Угнетение, вызванное местными анестетиками, обычно проявляется гипотензией, снижением дыхания и, часто, брадикардией. При незначительной выраженности симптомов также бывает достаточно стимуляции, отсасывания слизи, ингаляции кислорода. При выраженном угнетении требуются искусственная вентиляция легких, вполне возможно с закрытым массажем сердца, а иногда введение кардиотонических средств. Если у новорожденного имеет место массивная передозировка местного анестетика, например вследствие непосредственного введения по ошибке анестезирующей дозы в плод, то необходимо принять меры по удалению токсического препарата из организма, поскольку метаболизируется он очень медленно. Наибо-

лее эффективным и патогенетическим методом снижения концентрации токсина в крови плода является обменное переливание свежей цельной крови. Если это невозможно из-за отсутствия крови или по техническим причинам, то можно удалить значительное количество местного анестетика с помощью промывания желудка. Поскольку рН желудочного содержимого значительно ниже системного рН, то в кислой среде накапливается ионизированная форма препарата, аналогично накоплению в организме при асфиксии, поэтому в желудке создается высокая концентрация местного анестетика [23]. Повторные промывания изотоническим раствором натрия хлорида могут удалить большое количество местного анестетика. Если у ребенка возникают судороги, вводят противосудорожные, например фенobarбитал. В этих случаях, разумеется, обязательна искусственная вентиляция легких, а для изоляции дыхательных путей при промывании желудка необходима интубация трахеи.

Когда отмечаются независимо от причины признаки тяжелого угнетения новорожденного, для проведения реанимации необходимо катетеризировать пупочную вену. Это позволит определить КЩС и провести инфузионную терапию: бикарбонат натрия 2 мэкв/кг одномоментно для борьбы с метаболическим и дыхательным ацидозом, дальнейшие дозы в зависимости от показателя рН крови; 10% глюкоза 100 мл/кг на 24 ч для обеспечения метаболизма субстратом и увеличения объема плазмы; эпинефрин (адреналин) 0,1 мг/кг для стимуляции сердечной деятельности и периферического кровообращения; налоксон 0,01 мг/кг для устранения угнетения, вызванного наркотиками.

### **Предотвращение угнетения плода**

Создается впечатление, что большинство неонатальных осложнений акушерской анестезии можно предотвратить. Соблюдение нескольких простых предосторожностей при проведении анестезии поможет свести до минимума число осложнений. Первый принцип — использовать минимальное количество анестетических веществ, обеспечивающее удовлетворительные условия родовспоможения. При общей анестезии концентрация анестетика должна быть минимальной и продолжительность обезболивания не должна превышать абсолютно необходимую. Например, при кесаревом сечении вводный наркоз начинают после того, как операционное поле обработано и закрыто, а хирург готов оперировать. При вагинальных родах анестезию начинают только после того, как головка переместится ко дну малого таза и больную уложат в необходимое для вмешательства положение. При парентеральном введении лекарств, например наркотиков или транквилизаторов, применяют в возможно малых дозах препараты кратковременного действия, тщательно продумав время введения.

Если планируется проводниковая анестезия, сохраняют силу все приведенные выше рекомендации. Следует использовать местные анестетики в возможно более низких дозах и концентрациях. Во избежание случайной внутрисосудистой инъекции необходимо точно соблюдать методику блокады

и перед каждой инъекцией делать попытку аспирации из иглы. При каудальной анестезии перед введением препарата необходимо пальцевое обследование прямой кишки, при парацервикальной блокаде требуется мониторный контроль сердцебиения плода. При перидуральной анестезии врач должен часто измерять артериальное давление у роженицы и обеспечить адекватную степень гидратации и волемии. Если наблюдается снижение давления, необходимо как можно скорее принимать меры — смещать матку в сторону от средней линии живота и при необходимости внутривенно вводить 5—15 мг эфедрина (см. гл. 30).

При соблюдении указанных выше правил можно вполне безопасно обезболить роды. Тем не менее всегда следует помнить о том, что миллионы женщин рожают без обезболивания. Очень желательно, чтобы мать во время родов хорошо себя чувствовала, была спокойна и счастлива, но в некоторых случаях лучше все-таки не проводить обезболивания, если из-за этого должен пострадать плод. И, безусловно, лучше отсутствие анестезии, чем неквалифицированное обезболивание.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Albright G. A.*: Anesthesia in Obstetrics: Maternal, Fetal, and Neonatal Aspects. pp. 58—64. Menio Park, Addison—Wesley, 1978.
2. *Finster M., and Poppers P. J.*: Cesarean section. In Bonica, J. J. (ed.): Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia, pp. 1338—1365. Philadelphia, F. A. Davis, 1967.
3. *Moir D. D.*: Anaesthesia for cesarean section: an evaluation of a method using low concentrations of halothane and 50 percent oxygen. Br. J. Anaesth., 42 : 136, 1970.
4. *Galbert M. W., and Gardner A. E.*: Use of halothane in a balanced technic for cesarean section. Anesth. Analg., 51 : 701, 1972.
5. *StecMer C.*: Newborn attention as affected by medication during labor. Science, 144 : 315, 1964.
6. *Finster M., and Poppers P. J.*: Safety of thiopental used for the induction of general anesthesia in elective cesarean section. Anesthesiology, 29 : 190, 1968.
7. *Dawes G. S.*: The distribution and actions of drugs on the foetus in utero. Br. J. Anaesth., 45 : 766, 1973.
8. *Flowers C. E., Rudolph A. J., and Desmond M. M.*: Diazepam (Valium) as an adjunct in obstetric analgesia. Obstet. Gynecol., 36 : 68, 1969.
9. *Schiff D., Chan G., and Stern L.*: Fixed drug combinations and the displacement of bilirubin from albumin. Pediatrics, 48 : 139, 1971.
10. *Little B., Chang T., Chucot L., et al.*: Study of ketamine as an obstetric anesthetic agent. Am. J. Obstet. Gynecol., 113 : 247, 1972.
11. *Akamatsu T. J., Bonica J. J., Rehmet R., et al.*: Experiences with the use of ketamine for parturition: I. Primary anesthetic for vaginal delivery. Anesth. Analg., 52 : 284, 1974.

12. *Janeczko G. F., El-Etr A. A., and Younes S.*: Low-dose ketamine anesthesia for obstetrical delivery. *Anesth. Analg.* 53 : 828, 1974.
13. *Asling J. H., Shnider S. M., Margolis A. J., et al.*: Paracervical block anesthesia in obstetrics. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 107 : 626, 1970.
14. *Finster M., Poppers P. J., Sinclair J. C., et al.*: Accidental intoxication of the fetus with local anesthetic drug during caudal anesthesia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 92 : 922, 1965.
15. *Scanlon J. W., Brown W. U., Weiss J. B., et al.*: Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 40 : 121, 1974.
16. *Scanlon J. W., Ostheimer G. W., Lurie A.O., et al.*: Neurobehavioral responses and drug concentrations in newborn after maternal epidural anesthesia with bupivacaine. *Anesthesiology*, 45 : 400, 1976.
17. *Moya F., and Smith B. E.*: Maternal hypotension and the newborn. *Proc. 3rd World Congr. Anaesth.*, 2 : 28, 1964.
18. *Apgar V.*: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth. Analg.*, 32 : 260, 1953.
19. *Saling E.*: Technical and theoretical problems in electronic monitoring of the fetal heart. *Int. Gynecol. Obstet.*, 10 : 211, 1972.
20. *Morrison J. C., Whybrew M. S., Rosser S. I., et al.*: Metabolites of meperidine in the fetal and maternal serum. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 126 : 997, 1976.
21. *Shnider S. M., and Way E. L.*: Plasma levels of lidocaine (Xylocaine) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia. *Anesthesiology*, 29 : 958, 1968.
22. *Brackbill Y., Kane J., Manniello R. L., et al.*: Obstetric meperidine usage and assessment of neonatal status. *Anesthesiology*, 40 : 116, 1974.
23. *Brown W. U., Bell G. C. and Alper M. H.*: Acidosis, local anesthetics and the newborn. *Obstet. Gynecol.*, 48 : 27, 1976.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Albright G. A.*: Anesthesia in Obstetrics: Maternal, Fetal, and Neonatal Aspects. Menio Park, Addison—Wesley, 1978.
- Gregory G. A.*: Resuscitation of the newborn. *Anesthesiology*, 43 : 225, 1975. *Petersen H., and Finster M.*: Anesthetic risk in the pregnant surgical patient. *Anesthesiology*, 51 : 439, 1979.
- Shnider S. M., and Levinson G.*: Anesthesia for Obstetrics. Baltimore, Williams & Wilkins, 1979.

## **ГЛАВА 33**

### **ГИПОВЕНТИЛЯЦИЯ И АПНОЭ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Л. К. Берман, Р. К. Рэфели (L. C. Berman, R. C. Raphaely)*

#### **Гиповентиляция**

После операции у новорожденных часто отмечается гиповентиляция. Следует всегда стараться установить причину гиповентиляции для назначения наиболее подходящего лечения. Однако в случае, когда гиповентиляции сопутствуют гипоксемия и ацидоз, необходимо немедленно принимать общие реанимационные меры.

#### **Патофизиология гиповентиляции**

Гиповентиляцией называют состояние, при котором  $P_{aCO_2}$  превышает 40 мм рт. ст. (5,3 кГга). Углекислый ион взаимодействует с водой с образованием  $H_2CO_3$ , которая в плазме и эритроцитах диссоциирует на  $H^+$  и  $HCO_3^-$ . Если продукция  $H^+$  превышает буферную способность плазмы и эритроцитов, рН снижается и развивается дыхательный ацидоз.

Столь же серьезны последствия гипоксемии, которая может наблюдаться при гиповентиляции и апноэ. У новорожденных сохранено сообщение между малым и большим кругом кровообращения, причем направление кровотока через артериальный проток и овальное окно зависит от давления в легочных и системных сосудах. В норме происходит сброс крови слева направо. Однако тонус легочных сосудов у новорожденных очень чувствителен к изменениям рН и  $P_{aO_2}$ . В присутствии ацидоза и гипоксемии давление в малом круге кровообращения повышается, вызывает шунтирование крови справа налево, что усиливает гипоксемию.

#### **Причины, диагностика и лечение гиповентиляции у новорожденных**

##### ***Закупорка верхних дыхательных путей***

Гиповентиляция у новорожденных может быть вызвана закупоркой дыхательных путей. Наиболее частой причиной этого может быть скопление секрета на любом участке дыхательных путей, начиная с ноздрей и кончая альвеолами. Поэтому лечение гиповентиляции начинают с восстановления проходимости дыхательных путей путем удаления секрета.

Стеноз или атрезия хоан также могут быть причиной гиповентиляции, так как новорожденные дышат исключительно носом. Для выявления атрезии хоан следует попытаться провести катетер для отсасывания слизи через ноздри в носоглотку. Если это не удалось, необходимо немедленно ввести новорожденному ротоглоточный воздуховод и начать питание с помощью

желудочного зонда. Если у новорожденного обнаружена атрезия хоан с обеих сторон, необходима срочная хирургическая коррекция этого дефекта.

При врожденных аномалиях часто отмечается закупорка верхних дыхательных путей при синдроме Пьера Робена, для него характерна микрогнатия в сочетании с расщелинами неба и глоссоптозом. У новорожденных с этим синдромом закупорка дыхательных путей чаще наблюдается в положении лежа на спине, когда язык западает в глотку; переворачивание ребенка на живот помогает устранить закупорку. Однако в случаях острой закупорки дыхательных путей может понадобиться создание искусственных дыхательных путей (трахеостомия). Операция, удерживающая язык выдвинутым вперед, призвана сохранить проходимость дыхательных путей до тех пор, пока ребенок не вырастет настолько, что опасность закупорки устранится. В гл. 8 врожденные дефекты, предрасполагающие к закупорке дыхательных путей, обсуждаются более подробно.

Многие врожденные аномалии гортани и трахеи могут вызывать гиповентиляцию, например перепонка в гортани, паралич; голосовых связок, сосудистое кольцо вокруг трахеи, опухоли. Кроме того, возможно наличие дефектов хрящей трахеи, поддерживающих проходимость ее просвета. Отсутствие, недоразвитие или слишком малые размеры хрящей трахеи приводят к размягчению стенок трахеи (трахеомаляция) и спадению ее просвета, возникают функциональный стеноз и закупорка трахеи. При отсутствии достаточного поддерживающего каркаса трахеи усиливается физиологическое сужение ее просвета на выдохе. Экспираторное сужение может сохраняться и в фазе вдоха. У новорожденного могут наблюдаться свистящие хрипы или стридор, одышка, тахипноэ или цианоз. Диагноз ставят на основании бронхоскопии, рентгенографии грудной клетки и трахеографии. Не следует забывать о возможности вторичного повреждения хрящей в результате сдавления извне, например сосудистым кольцом или опухолью. Поскольку у детей хрящи быстро растут и крепнут, возможна стабилизация стенок дыхательных путей, и лечение должно быть консервативным. Искусственное поддержание проходимости дыхательных путей с помощью эндотрахеальной трубки или трахеостомии требуется редко, но если их все-таки приходится использовать, то обычно в течение длительного времени.

Другой возможной причиной закупорки дыхательных путей может быть сдавлено извне какими-либо образованиями, например врожденным зобом, опухолью или языковидной щитовидной железой.

### *Закупорка нижних дыхательных путей*

Врожденная диафрагмальная грыжа с перемещением содержимого брюшной полости в грудную полость вызывает у новорожденного тяжелую гиповентиляцию. Эта патология чаще встречается в левой половине диафрагмы. У большинства больных первые симптомы появляются в первые 3 сут жизни. Характерные признаки в виде отсутствия дыхательных шумов, вздутия живота, типичная рентгенологическая картина позволяют поста-

вить правильный диагноз. Необходимо неотложное хирургическое вмешательство.

Возможно блокирование мелких бронхов в результате аспирации мекония. Эта патология чаще встречается у крупных, доношенных новорожденных, лучшим методом ее лечения является аспирация содержимого из трахеи немедленно после родов, если замечено окрашивание околоплодных вод меконием. У таких больных состояние может развиваться вплоть до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких. При лечении синдрома аспирации мекония с помощью ИВЛ была выявлена эффективность применения положительного давления в конце выдоха.

### *Синдром дыхательной недостаточности*

Наиболее частой причиной гиповентиляции у новорожденных является синдром острой дыхательной недостаточности (ОДН). Он является причиной приблизительно 25 000 смертей в год в США. Первично к ОДН предрасположены недоношенные, но она может встречаться и у доношенных детей, особенно если они родились при помощи кесарева сечения, а также у детей, матери которых страдают диабетом, препятствующим адекватной продукции и созреванию легочного сурфактанта у плода. У новорожденных с синдромом ОДН наблюдаются «стонущий, мычащий» выдох и тахипноэ. На рентгенограмме грудной клетки обычно определяется диффузное мелкозернистое затемнение. Для реанимации и лечения таких больных используют оксигенотерапию, положительное давление в дыхательных путях и искусственную вентиляцию легких.

### *Угнетение ЦНС*

В отличие от больных с закупоркой дыхательных путей у новорожденных с центральным угнетением дыхания наблюдаются редкое поверхностное дыхание и ослабленное усилие вдоха. Состояние медикаментозного угнетения ЦНС новорожденного может быть вызвано барбитуратами, наркотиками или ингаляционными анестетиками, использованными у матери в родах или у новорожденного при выполнении каких-то оперативных вмешательств. Новорожденных с остаточным действием барбитуратов или ингаляционных анестетиков лечат с помощью искусственной вентиляции до тех пор, пока в результате перераспределения, выделения или метаболизма препарата не уменьшится его угнетающее действие. Гиповентиляцию, вызванную действием наркотиков, можно эффективно устранить при помощи введения налоксона гидрохлорида — антагониста наркотиков кратковременного действия, не обладающего угнетающим дыханием свойством. Если интоксикацию наркотиками лечить только с помощью этого препарата, необходимо после его введения очень тщательно наблюдать больного в течение нескольких часов, так как угнетение дыхания, вызванное наркотиками, продолжается



дольше, чем действие налоксона. Поэтому очень важно, чтобы сразу после родов в истории болезни были отмечены все препараты, которые мать получала в родах.

### *Остаточный нейромышечный блок*

Остаточное действие миорелаксантов после операции может быть причиной гиповентиляции новорожденных. Несмотря на существование весьма противоположных сведений по этому вопросу [1—3], электромиографические исследования [4, 5] показали, что средние, рассчитанные по массе дозы d-тубокурарина, необходимые для проведения операции, оказывают на новорожденных такое же влияние, как и на детей более старшего возраста и на взрослых. Однако у новорожденных по сравнению с другими больными индивидуальные колебания чувствительности к мышечным релаксантам больше. Эффективные дозы для отдельных новорожденных могут отличаться даже на 300%. Поэтому может оказаться, что, введя миорелаксант в стандартной расчетной дозе новорожденному в возрасте менее 10 дней, мы превысим его индивидуальную эффективную дозу в 2 раза. В результате может возникнуть столь выраженная нейромышечная блокада, что ее будет трудно исключить после операции. Обнаружено также, что дозы панкурония, не достигающие средней эффективной, чаще вызывают апноэ у новорожденных, чем у детей более старшего возраста.

Хотя в целом выраженность релаксации мышц после введения релаксантов в эквивалентных дозах у новорожденных и детей старшего возраста не отличается, у новорожденных сильнее, чем у остальных детей, выражена релаксация дыхательных мышц. Причины этого не совсем ясны, можно предложить несколько возможных объяснений. Объем закрытия дыхательных путей у маленьких детей очень высок [6]. Поэтому при уменьшении дыхательного объема закрытие дыхательных путей еще больше усиливается. Дыхательная мускулатура у новорожденных, возможно, более чувствительна к действию релаксантов, чем у взрослых, правда, убедительных доказательств этого не имеется. Тем не менее не подлежит сомнению, что в малых дозах антидеполяризующие мышечные релаксанты могут вызывать апноэ или гиповентиляцию у новорожденных. Всегда при введении детям антидеполяризующих миорелаксантов следует проводить декураризацию антихолинэстеразными препаратами (например, прозерином).

### **Апноэ**

Ритм дыхания у недоношенных может регулярно прерываться периодами апноэ продолжительностью 3 с или более. Для недоношенных такой ритм дыхания считают нормальным, он встречается у 30—45% недоношенных [8]. Состоянием апноэ у новорожденных считают отсутствие дыхания в течение 20 с или более или же периоды отсутствия дыхания, сопровождающиеся цианозом или брадикардией.

У новорожденных апноэ может быть вызвано различными причинами (рис. 92). В условиях гипоксемии у новорожденных вентиляция вначале увеличивается, а затем могут развиваться периодическое дыхание, угнетение дыхания или апноэ [9]. Таким образом, любое заболевание, сопровождающееся гипоксемией, может вызывать у новорожденных апноэ. Патология легких со снижением дыхательного объема, функционирующий артериальный проток с шунтированием крови справа налево, анемия, артериальная гипотензия — все эти состояния могут сопровождаться гипоксемией, достаточной для возникновения апноэ.

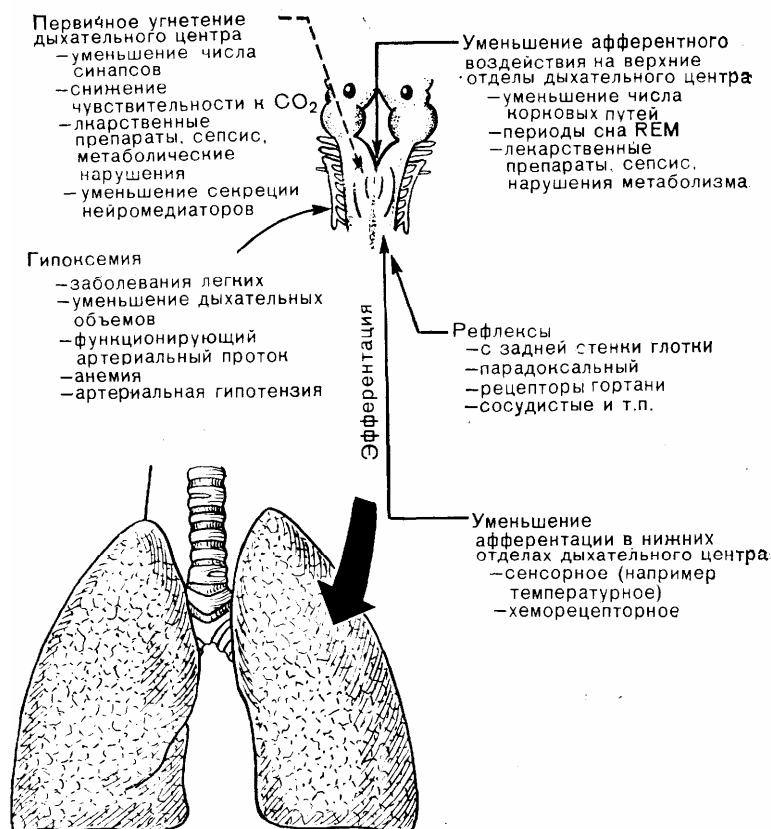


Рис. 92. Предполагаемый патогенетический механизм апноэ у новорожденных. (Kattwinkel J.: Neonatal apnea: pathogenesis and therapy. J. Pediatr., 90 : 342, 1977).

Патологические, или повышенные, вегетативные рефлекс системы дыхания и кровообращения также могут быть причиной апноэ у новорожденных. Раздражение задней стенки глотки при отсасывании слизи [10], искусственное раздувание легких [11], а также химические раздражители [12] могут вызывать апноэ, брадикардию или оба эти симптома.

Активность дыхательного центра в продолговатом мозге зависит от разнообразных афферентных импульсов, поступающих из дыхательных путей. Если поступление их уменьшается, то снижается и центральная импульсация, стимулирующая вдох [13]. Хеморецепторы плода функционируют уже на 28-й неделе беременности [14, 15]. Частота и амплитуда дыхательных движений у новорожденных весьма варьируют в зависимости от фаз сна, ко-

торые регулируются корковой активностью. Например, в фазе сна REM (период быстрых движений глазных яблок) возможно снижение активности дыхательного центра с подавлением рефлекса вдоха [17, 18]. Кроме того, апноэ у новорожденных встречается при патологических неврологических синдромах, например при судорогах или при нарушениях метаболизма, например при гипогликемии.

У некоторых детей может оказаться уменьшенным число синапсов в дыхательном центре [19]. Тогда сравнительно большая афферентная активность органов дыхания, поступающая в мозг через меньшее число синапсов, создает впечатление патологической, что облегчает развитие апноэ центрального генеза. Кривая реакции дыхания на углекислоту, рассчитанная с учетом массы тела, у детей близка к кривой для взрослых, но, по другим данным, у детей происходит постепенное изменение кривой реакции на углекислоту по мере созревания ЦНС [20].

## **Лечение апноэ**

Для лечения апноэ у недоношенных предложено много методов. Выбор метода зависит от причины апноэ (возможные указаны на рис. 92). Каждой причине соответствует оптимальный способ лечения.

Если апноэ вызвано гипоксемией, то ее удается устранить с помощью повышения вдыхаемой концентрации кислорода, положительного давления в конце выдоха или искусственной вентиляции легких. Впрочем оксигенотерапия для новорожденного небезопасна. Под действием кислорода в глазах новорожденных может развиваться необратимая ретролентальная фиброплазия, поэтому при дополнительной ингаляции кислорода у новорожденных необходимо тщательно контролировать газовый состав крови. Небольшое постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP) может устранить гипоксемию и уменьшить вероятность апноэ. Застойная сердечная недостаточность и функционирующий артериальный проток нуждаются в коррекции. При наличии анемии транспорт кислорода улучшают путем переливания крови.

Следует избегать раздражителей, которые могут вызвать рефлекторное апноэ. При возможности следует отказаться от аспирации слизи через носоглоточный катетер, от вскармливания с помощью соски, а также от перераздувания легких при ручной вентиляции. Зона иннервации тройничного нерва на лице чувствительна к изменениям температуры и при раздражении ее холодом или интенсивным теплом возможно наступление апноэ [22]. Поэтому лицо новорожденного должно находиться в нейтральных температурных условиях. Тем не менее раздражение кожи [21] других частей тела новорожденного, в том числе и температурными стимулами [23, 24], используют для усиления афферентной стимуляции у детей с ее дефицитом.

Апноэ при сепсисе, метаболических нарушениях, а также при передозировке наркотиков следует лечить устранением его причины. Для лечения апноэ у недоношенных предложили использовать аминофиллин (эуфиллин)

[25]. Механизм его действия не совсем ясен, но предполагают, что эуфиллин способствует повышению активности циклического АМФ [26]. Рекомендуют вначале ввести его внутрь в ударной дозе 5,5 мг/кг, а затем поддерживать постоянным введение каждые 8 ч по 1,1 мг/кг [27].

### **Диагностика гиповентиляции и апноэ**

Для своевременного обнаружения альвеолярной гиповентиляции или апноэ необходимо постоянно контролировать дыхание новорожденного визуально и с помощью инструментальных методов. Инфракрасные датчики, или масспектрометры, определяющие состав выдыхаемого газа, дают возможность непрерывной оценки адекватности вентиляции по соотношению измеренных  $P_{\text{CO}_2}$  и  $P_{\text{aCO}_2}$ .

Методы термографии и имнедансной пневмографии столь же легко можно приспособить для диагностики апноэ у новорожденных. Разработанные на основе этих методов устройства можно оборудовать звуковыми и визуальными сигнализаторами тревоги для вызова персонала в момент остановки дыхания. Кроме того, для диагностики брадикардии целесообразно использовать кардиотахометр. Устройства для чрескожного измерения содержания кислорода в тканях также могут быть снабжены системой звуковой и визуальной тревоги, срабатывающей при выходе измеряемого параметра за установленные персоналом пределы.

### **Тактика лечения апноэ и гиповентиляции в послеоперационном периоде у новорожденных**

После операции наличие гиповентиляции можно обнаружить по установленной лабораторными анализами задержке углекислоты в организме новорожденного. Как только поставлен диагноз гиповентиляции, следует рассмотреть возможные причины этого состояния, как, например, острую дыхательную недостаточность, гипогликемию, гипокальциемию, сепсис, анемию, гипотермию, побочное действие лекарств, голодание. Каждую из этих причин надо или отвергнуть или принимать меры для ее устранения.

Лечение гиповентиляции начинают с периодического или постоянного проведения стимулирующих манипуляций, например ванночек: С помощью ингаляции кислорода с воздухом через носовые катетеры можно добиться постоянного положительного давления в дыхательных путях, что эффективно стимулирует дыхание и уменьшает гипоксемию.

Особое внимание следует обращать на адекватность оксигенации и уровня гемоглобина. Для поддержания  $P_{\text{aO}_2}$  на уровне 50—80 мм рт. ст. может понадобиться ингаляция кислорода. Необходимо начать лечение аминофиллином (эуфиллином), особенно если новорожденный недопошен [27]. Если указанные методы не устраняют гиповентиляцию или апноэ, показано проведение искусственной вентиляции легких.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stead A. L.*: The responses of the newborn infant to muscle relaxants. *Br. J. Anaesth.*, 27 : 124, 1955.
2. *Lim H. S., Davenport H. T., and Robson J. G.*: The response of infants and children to muscle relaxants. *Anesthesiology*, 25 : 161, 1964.
3. *Churchill-Davidson H. C., and Wise R. P.*: The response of the newborn infant to muscle relaxants. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 11 : 1, 1964.
4. *Long G., and Bachman L.*: Neuromuscular blockade by d-tubocurarine in children. *Anesthesiology*, 23 : 723, 1967.
5. *Walts L. F., and Dillon J. B.*: The response of newborn to succinylcholine and d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 31 : 35, 1969.
6. *Mansell A., Brifan C., and Levinson H.*: Airway closure in children. *J. Appl. Physiol*, 33 : 711, 1972.
7. *Bennett E. J., Ramamurthy S., Dalal F. Y., et al.*: Pancuronium and the neonate. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 75, 1975.
8. *Chernick V., Heldrick F., and Avery M. E.*: Periodic breathing of premature infants. *J. Pediatr.*, 64 : 330, 1964.
9. *Cross K. W., and Oppe T. E.*: The effect of inhalation of high and low concentrations of oxygen on the respiration of the premature infant. *J. Physiol*, 117 : 38, 1952.
10. *Cardero L., and Hon E.*: Neonatal bradycardia following nasopharyngeal stimulation. *J. Pediatr.*, 78 : 441, 1971.
11. *Cross K. W., Klaus M., Tooley W. H., et al.*: The response of the newborn baby to inflation of the lungs. *J. Physiol*, 151 : 551, 1960.
12. *Downing S. E., and Lee J. C.*: Laryngeal chemosensitivity: a possible mechanism for sudden infant death. *Pediatrics*, 55 : 640, 1975.
13. *Burns B. D.*: The central control of respiratory movements. *Br. Med. Bull.*, 19 : 7, 1963.
14. *Rigatto H., and Brady J. P.*: Periodic breathing and apnea in preterm infants. I. Evidence of hypoventilation possibly due to central respiratory depression. *Pediatrics*, 50 : 202, 1972.
15. *Kraus A. N., Tori C. A., Brown J., et al.*: Oxygen chemoreceptors in low birthweight infants. *Pediatr. Res.*, 7 : 569, 1973.
16. *Finer N., Abroms I., and Taensch H.*: Influence of sleep state on the control of ventilation. *Pediatr. Res.*, 9 : 365, 1965.
17. *Gabriel M., Albani M., and Schulte F. J.*: Apneic spells and sleep states in preterm infants. *Pediatrics*, 57 : 142, 1976.
18. *Finer N. N., Abroms I. F., and Taensch H. W.*: Ventilation and sleep states in newborn infants. *J. Pediatr.*, 89 : 100, 1976.
19. *Parmelee A. H., Stern E. and Harris M. A.*: Maturation of respiration in pretermatures and young infants. *Neuropädiatrie*, 3 : 351, 1972.
20. *Averif M. E., and Fletcher B.*: *The Lung and Its Disorders in the Newborn Infant*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974.

21. *Kattwinkel J., Nearman H. S.; Fanaroff A. A., et al.*: Apnea of prematurity. *J. Pediatr.*, 86 : 588, 1975.
22. *Mestyan I., Jarai G. B., and Fekete M.*: Surface temperature versus deep body temperature and the metabolic response to cold of hypothermic premature infants. *Biol. Neonate*, 7 : 230, 1964.
23. *Perlstein H., Edward K., and Sutherland J.*: Apnea in premature infants and incubator air temperature changes. *N. Engl. J. Mod.*, 282 : 461, 1970.
24. *Daily W. J. R., Klaase J. H., and Meyer H. B.*: Apnea in premature infants: Monitoring incidence, heart rate changes and effect of environmental temperature. *Pediatrics*, 43 : 510, 1969.
25. *Bednarek F. J., and Roloff D. W.*: Treatment of apnea of prematurity with aminophylline. *Pediatrics*, 55 : 595, 1975.
26. *Uauy R., Shapiro D. L., Smith B., et al.*: Treatment of severe apnea in pre-matures with orally administered theophylline. *Pediatrics*, 55 : 595, 1975.
27. *Kattwinkel J.*: Neonatal apnea: Pathogenesis and therapy. *J. Pediatr.*, 90 : 342, 1977.

**ГЛАВА 34**

**ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЫШЕЧНЫХ  
РЕЛАКСАНТОВ**

*Р. Л. Кац, Л. Е. Кац (R. L. Katz, L. E. Katz)*

Опубликован ряд обзорных работ по проблеме осложнений применения миорелаксантов [1—6]. Читатель вполне может ознакомиться с этими материалами, поэтому ряд вопросов в настоящей главе обсуждается лишь кратко. Например, длительное угнетение дыхания после введения миорелаксантов может быть результатом осложненного фармакологического действия данного препарата или же результатом ошибки врача, неправильно оценившего фармакологическое действие. Эта проблема обсуждалась ранее весьма подробно, и факторы, удлиняющие длительность действия релаксантов, изучены в последнее время достаточно хорошо [6], поэтому проблема длительного угнетения дыхания ниже не рассматривается. Однако анестезиологу следует помнить о возможности пролонгирования действия миорелаксантов под влиянием многих факторов: замедления кровотока, заболеваний печени, особенностей связывания с белками, почечной недостаточности, кислотно-основного баланса, температуры тела и электролитных расстройств, ингибиторов ацетилхолинэстеразы или псевдохолинэстеразы, местных анестетиков, препаратов лития, антибиотиков, противоаритмических препаратов и ингаляционных анестетиков. Все эти факторы могут оказывать действие на введенный в организм препарат или на нейромышечный синапс, что может существенно влиять на эффект миорелаксантов.

**Гиперкалиемия после введения сукцинилхолина**

*Применение сукцинилхолина при ожогах*

С 1958 г. известно, что при введении сукцинилхолина больным с ожогами могут возникать аритмии, иногда со смертельным исходом [7], но механизм этого осложнения оставался неизвестным. В 1961 г. Alien предположил, что причиной фибрилляции желудочков в таких случаях могут быть какие-то изменения ионного состава крови, вызванные сукцинилхолином [8]. Автор предположил также, что единственным ионом, мобилизация которого из депо и поступление в кровь могут быть настолько быстрыми, что вызывают аритмии и фибрилляцию, является только калий. И только в 1967 г. Tolmie и соавт. показали, что действительно причиной остановки сердца после введения миорелаксанта является гиперкалиемия [9]. Они описали больного с массивными ожогами и разрушениями мягких тканей, которому за первые 26

дней после травмы благополучно провели 10 анестезий. Во время 11-й анестезии на 31-й день после травмы и введения больному 60 мг сукцинилхолина наступила остановка сердца, реанимация была успешной. На 36-й день после травмы больному вновь ввели сукцинилхолин, после чего вновь развилась фибрилляция желудочков с ЭКГ-признаками гиперкалиемии. Больной вновь успешно реанимирован, на 40-й день после травмы и потом еще несколько раз получал сукцинилхолин. Хотя больше фибрилляции желудочков не наблюдалось, на его ЭКГ, записанной после введения сукцинилхолина, отмечались признаки гиперкалиемии, уровень калия в плазме поднимался максимально до 8 ммоль/л.

### ***Использование сукцинилхолина у больных с травмами***

Приблизительно в одно время с работой Tolmie и соавт. появились сообщения о том, что сукцинилхолин может провоцировать гиперкалиемию и у других категорий больных. В 1968 г. Mazze, Dunbar [10], а через год и другие авторы [11—13] описали появление гиперкалиемии у больных с массивными травмами, получивших сукцинилхолин. В 1969 г. Roth, Wuthrich сообщили о повышении уровня калия в плазме под влиянием сукцинилхолина у больного столбняком [14].

### ***Применение сукцинилхолина при неврологических заболеваниях***

Сооретман сообщил о случаях гиперкалиемии после введения сукцинилхолина у больных с параплегией после травмы позвоночника, с гемипарезом, рассеянным склерозом, мышечной дистрофией и острыми нарушениями мозгового кровообращения [15, 16]. Другие авторы описали гиперкалиемию на почве введения сукцинилхолина у больных с параплегией в результате ранения спинного мозга [17, 18] и со столбняком [14]. В последующем в качестве причины гиперкалиемии сукцинилхолин упоминался у больных с синдромом Гийена — Барре с диффузным поражением клеток передних рогов спинного мозга [19], с повреждениями периферических нервов [20], с мышечной дистрофией типа Дюшенна [21], с энцефалитом [22] и травмами ЦНС [23]. Некоторые авторы (См. ниже) обнаружили, что атрофия от бездействия, вызываемая в эксперименте скелетной фиксацией, также может повышать вероятность выброса в кровь калия после введения сукцинилхолина. Короче, любое повреждение ЦНС может в определенных условиях приводить к развитию значительной гиперкалиемии после введения сукцинилхолина.

### ***Применение сукцинилхолина при патологии почек***

Roth, Wuthrich опубликовали данные клинического наблюдения 2 больных с тяжелыми заболеваниями почек и гиперкалиемией, у которых после введения сукцинилхолина наступила остановка сердца [14]. Авторы на этом основании сочли применение сукцинилхолина у данной категории



больных опасным. Мнение о противопоказанности депполяризующих миорелаксантов больным с гиперкалиемией на почве почечной патологии было поддержано Powell, описавшим аналогичное осложнение [24]. Однако относительно реакции больных с почечной недостаточностью на введение сукцинилхолина мнения весьма противоречивы. Большинство авторов полагают, что сукцинилхолин не вызывает у таких больных гиперкалиемии. Их исследования, как правило, обнаруживают, что у больных с уремией повышение уровня калия в плазме под действием сукцинилхолина не превышает аналогичных изменений у больных без почечной патологии [25, 26, 27]. В норме после введения сукцинилхолина человеку уровень калия в плазме повышается приблизительно на 0,5 ммоль/л в зависимости от использованных для вводного и основного наркоза адестетиков [2, 28, 29]. Однако у больных с хронической почечной недостаточностью после введения второй или третьей дозы сукцинилхолина возможно повышение уровня калия выше показателей, обычно наблюдаемых после введения первой дозы [24, 25, 30]. Например, Walton, Farman наблюдали больного с уремией, у которого после введения первой дозы (50 г) сукцинилхолина концентрация калия в плазме осталась на уровне 4,5 ммоль/л, а после введения второй дозы (25 мг) произошло повышение сразу на 2,8 ммоль/л, т.е. уровень калия достиг 7,3 ммоль/л [30]. В то же время при обследовании 11 больных с почечной недостаточностью, которым была произведена пересадка почки, обнаружено, что введение трех доз сукцинилхолина не вызывало повышения уровня калия в плазме более чем на 0,6 ммоль/л [31]. Интерпретировать данные этих исследований довольно трудно, поскольку причиной гиперкалиемии может быть не собственно почечная недостаточность, а полинейропатия, которая часто наблюдается при уремии.

Хотя результаты упомянутых исследований неоднородны, вероятно следует считать, что у конкретного почечного больного при благоприятствующих условиях повышение уровня калия в плазме после введения второй или третьей дозы сукцинилхолина может превысить обычные 0,5 ммоль/л. Поэтому повторное введение сукцинилхолина больным с хронической почечной недостаточностью не противопоказано, но требует мониторингового контроля ЭКГ, а при появлении ЭКГ-признаков гиперкалиемии необходимо срочно проверить уровень калия в плазме больного. Если на ЭКГ появляются после введения сукцинилхолина признаки выраженной гиперкалиемии, что происходит редко, то необходимо немедленно начать внутривенное введение хлорида кальция и бикарбоната натрия.

### *Фактор времени*

При знакомстве со случаями гиперкалиемии, вызванной сукцинилхолином, обращает на себя внимание странное обстоятельство: больным с ожогами проводят несколько раз анестезию без осложнений, как вдруг без видимой причины при следующем наркозе развивается аритмия и наступает остановка сердца. В случае, описанном Tolmie, больной благополучно перенес 10

анестезий [9] и только при последующих остановилось сердце. В настоящее время эту особенность можно объяснить колебаниями выраженности гиперкалиемической реакции в зависимости от фактора времени. Schaner и соавт. наблюдали повышение уровня калия плазмы до 6 ммоль/л и более у 16 из 52 обследованных больных [32]. Они обнаружили, что больные с ожогами наиболее подвержены гиперкалиемии, вызванной сукцинилхолином с 20-го по 60-й день после ожога. Аналогичные «опасные» периоды при других заболеваниях наступают в различное время. Например, Mazze сообщил, что у травматологических больных наибольшую опасность представляет период с 21-го дня после травмы до заживления кожи над местом травмы [13]. Cooperman обнаружил, что при повреждениях спинного мозга опасный период длится обычно менее 6 мес, но при прогрессировании неврологической патологии может затягиваться [16]. Tobey исследовал повреждения нижнего двигательного нейрона и обнаружил аналогичную продолжительность «опасного» периода [20].

Источники, механизмы и динамику выброса калия, вызванного введением сукцинилхолина, изучали несколько групп исследователей. Максимальная концентрация калия в плазме у больных с ожогами определяется через 2—4 мин после введения сукцинилхолина, в последующие 10—15 мин происходит медленное постепенное снижение уровня калия, однако за это время снижение редко достигает верхних границ нормы; после введения 1 мг/кг сукцинилхолина повышение уровня калия у разных больных весьма вариабельно. В период между 10-м и 50-м днем после ожога повышение уровня калия может достигать 5 ммоль/л, а может быть и незначительным. После 14-го дня величина максимального повышения уровня калия коррелирует с ожоговым индексом [ожоговый индекс = площади ожога на всю глубину кожи (%) + площадь ожога на часть толщины кожи (%)] [33]. Ряд исследований, проведенных на животных различных видов и на человеке, показали, что после введения сукцинилхолина в крови, оттекающей от денервированной конечности, концентрация калия выше, чем в крови, оттекающей от контрольной, нормально иннервированной, конечности [12, 20, 34, 35, 36]. Гиперкалиемия не наблюдается у животных с исключительно кожными ожогами, но встречается при более глубоких ожогах, поражающих наряду с кожей и мышцы. Таким образом, выброс калия происходит и из нормальной и из поврежденной мышцы, но в последнем случае количество выделенного калия больше.

### *Механизм гиперкалиемии, вызванной сукцинилхолином*

Нормально иннервированная мышечная клетка подвергается деполяризации только при соприкосновении ацетилхолина с концевой пластинкой. Однако приблизительно через 2 нед после денервации мышечная клетка становится сверхчувствительной. К этому времени вся клеточная мембрана становится чувствительной к ацетилхолину и действует подобно концевой пластинке. Поэтому деполяризация происходит по всей длине мышечного во-

локна. При этом перемещение натрия и калия, которое в норме наблюдается при действии ацетилхолина на концевую пластинку, происходит по всей длине мышечного волокна. Именно повышенной вследствие денервации проницаемостью клеточной мембраны для ионов натрия и калия объясняется значительное увеличение плазменной концентрации калия после введения сукцинилхолина.

Это мнение подтверждается экспериментальным изучением мембраны денервированной мышцы, которая, как обнаружено, реагирует на сукцинилхолин так же, как и на ацетилхолин [36]. Выброс калия из денервированной мышцы под действием сукцинилхолина в 20 раз больше, чем из нормальной мышечной ткани [37]. Приведенная выше гипотеза объясняет гиперкалиемическую реакцию на сукцинилхолин денервированной мышцы, но, как заметил Walts, не объясняет гиперкалиемической реакции у травматологических больных, не имеющих повреждений мышц [5]. Walts привел данные Katz, Miledi, которые обнаружили повышенную чувствительность мышцы к ацетилхолину в условиях: травмы даже без ее денервации [38]. Более того гиперкалиемическая реакция на сукцинилхолин или повышение чувствительности к ацетилхолину могут возникать в мышцах даже при отсутствии повреждения нерва или мышцы. Имобилизация конечности, приводящая к атрофии от бездействия, может вызвать повышенную чувствительность к ацетилхолину [39].

Наиболее выраженный выброс калия после введения сукцинилхолина отмечается в денервированной мышце, при параплегии выброс калия меньше, еще меньше он в иммобилизированной мышце [35, 37, 40].

Таким образом, причиной вызываемой сукцинилхолином гиперкалиемии является повышение хемочувствительности клеточной мембраны в результате возникновения рецепторных мест вне нейромышечного синапса. В здоровой мышце сукцинилхолин вызывает лишь небольшой выброс калия, но при наличии повышенной чувствительности мышцы выброс калия возрастает настолько, что может вызвать смерть. Данное калийосвобождающее действие сукцинилхолина отмечается приблизительно через 5—15 дней после повреждения и продолжается 2—3 мес у больных, перенесших ожоги или травмы, и, вероятно, 3—6 мес у больных с повреждением верхних двигательных нейронов.

### *Предотвращение гиперкалиемии, вызываемой сукцинилхолином*

Убедительно доказано, что антидеполяризующие препараты уменьшают или блокируют многие побочные эффекты сукцинилхолина. Назначение d-тубокурарина в дозе 6 мг перед введением сукцинилхолина может значительно уменьшить степень последующей гиперкалиемии [12, 13]. Однако «прекураризация» не дает предсказуемой уверенности в предотвращении гиперкалиемии у любого больного [16]. Birch сообщил о том, что «прекураризация» существенно снижает выраженность гиперкалиемии после введения сукцинилхолина [12]. Gronert подверг эту работу критике, указав на то,

что антидеполяризирующий препарат вводили перед второй инъекцией сукцинилхолина [40]. Gronert применил «прекураризацию» перед первым введением сукцинилхолина и не обнаружил уменьшения гипокалиемии после введения сукцинилхолина. Поскольку «прекураризация» не у каждого больного способна предотвратить повышение уровня калия плазмы вследствие введения сукцинилхолина, представляется целесообразным не подвергать больных соответствующих категорий ненужному риску и не применять у них сукцинилхолина. Антидеполяризирующие релаксанты не вызывают повышения концентрации калия в плазме [41].

### **Снижение псевдохолинэстеразной активности при ожогах**

У больных с ожогами может наблюдаться недостаточная активность псевдохолинэстеразы, причем выраженность и быстрота угнетения ее активности коррелируют с тяжестью ожога [42]. Самый низкий уровень активности (менее 20% от исходного) чаще наблюдается к 5—6-му дню после ожога. У больных с небольшими ожогами активность псевдохолинэстеразы возвращается к норме за 6—14 дней, но у больных с тяжелыми ожогами угнетения активности псевдохолинэстеразы может сохраняться месяцами. Уровень активности псевдохолинэстеразы наряду с тяжестью ожога определяют и другие факторы, в том числе наличие местной или генерализованной инфекции, а также проведенные оперативные вмешательства. У больных, получивших переливание крови, наблюдается значительное повышение активности псевдохолинэстеразы. Отмечается убедительная корреляция ожогового индекса со степенью снижения псевдохолинэстеразной активности, а также со сроком восстановления этой активности до нормы. Возможные механизмы длительного угнетения псевдохолинэстеразной активности включают повышение катаболизма псевдохолинэстеразы; присутствие в плазме ингибиторов псевдохолинэстеразы; угнетение синтеза и/или выделения псевдохолинэстеразы, печенью. Наиболее вероятным представляется последний механизм продолжительного угнетения ферментной активности.

### **Миоглобинурия после введения сукцинилхолина**

Bennike, Janium сообщили о послеоперационной миоглобинурии у больного, перенесшего бурные мышечные фасцикуляции после введения сукцинилхолина [43]. В первые сутки после операции у больного наблюдалось выделение темно-красной мочи, содержащей миоглобин, в последующем развилась острая почечная недостаточность. Поскольку известно, что некоторые виды физических нагрузок могут вызывать приступы острой миоглобинурии, авторы предположили, что в данном случае причиной миоглобинурии могли быть бурные подергивания мышц. В последующем опубликовано несколько клинических наблюдений острой миоглобинурии, возникшей после наркоза. Обычно у детей причиной ее считали введение сукцинилхолина. Jensen описал послеоперационную миоглобинурию у 15-летней

девочки, оперированной в условиях анестезии галотаном и получившей, что интересно, 3 мг тубокурарина перед введением 100 мг сукцинилхолина [44]. У больной сразу не удалось добиться адекватной мышечной релаксации и ей пришлось вводить в дополнительных дозах сукцинилхолин. После операции у больной развилась миоглобинурия, но продолжалась она недолго. Похожие случаи были описаны и другими авторами [45, 46].

Указанные клинические наблюдения случаев миоглобинурии послужили основанием для проведения ряда исследований, выполненных Tammisto и соавт. [47—50]. Они определяли у больных уровень креатининфосфокиназы (КФК) как показатель повреждения мышечной ткани и обнаружили, что сукцинилхолин может часто вызывать миоглобинурию. Миоглобинурия и повышение уровня КФК не наблюдались у больных, которым сукцинилхолин вводили однократно во время галотанового наркоза или в виде капельного внутривенного вливания, а также при многократном введении на фоне наркоза закисью азота. Зато у больных, которым сукцинилхолин вводили многократно на фоне наркоза галотаном, отмечено значительное повышение активности КФК. Случаи выраженного повышения уровня КФК сопровождались также миоглобинурией. При анализе полученных авторами данных обнаружено, что больных, получавших галотан и сукцинилхолин, можно разделить на две группы в зависимости от того, использовался или нет при вводимом наркозе тиопентал натрия. У больных, не получивших его, отмечено значительное повышение уровня КФК, а у больных, получивших тиопентал, повышение уровня КФК оказалось незначительным. И наконец, авторы выявили ингибирующее действие d-тубокурарина на повышение уровня КФК в плазме у больных, которым дробно вводили сукцинилхолин на фоне галотанового наркоза.

Ryan исследовал частоту миоглобинемии у 58 детей и 30 взрослых [51]. Все взрослые и 40 детей получили внутривенно 1 мг/кг сукцинилхолина, а 12 детям препарат в той же дозе вводили внутримышечно. Кроме того, обследовано 6 детей, не получивших сукцинилхолин во время наркоза галотаном. У 16 из 40 детей (40%) развилась миоглобинемия. Однако из 30 взрослых лишь у одного обнаружена миоглобинурия. У детей, не получивших сукцинилхолина или получивших его внутримышечно, миоглобинурии не наблюдалось. Наибольшая частота миоглобинурии отмечалась у детей, которым наркоз начинали с ингаляции галотана.

Таким образом, в этом исследовании, как и в работе Tammisto, обнаруживается определенная связь галотанового наркоза с миоглобинемией. Чтобы выяснить, не может ли внутривенное введение барбитуратов, применяемых только у взрослых, предотвратить развитие миоглобинемии и не этим ли объясняется различие результатов у детей и взрослых. Ryan обследовал 7 детей, проведя им вводный наркоз тиопенталом. При этом частота миоглобинемии у детей не уменьшилась.

В работе, посвященной 5 случаям злокачественной гипертермии, Ryan, Parper упомянули 2 больных, у которых не удалось добиться миорелаксации после введения начальной дозы сукцинилхолина с последующим развитием у

них миоглобинурии [52]. Опубликованы данные о некоторых семьях, в которых у одного из членов после наркоза галотаном с введением сукцинилхолина развивалась миоглобинурия, а у другого после аналогичного наркоза наблюдался синдром злокачественной гипертермии. Возможно, что оба эти состояния являются различными проявлениями какой-то мышечной патологии.

Таким образом, миоглобинурия, миоглобинемия и повышение уровня КФК могут возникать у больных, получивших в дробных дозах сукцинилхолин внутривенно, особенно в сочетании с галотановым наркозом. (Не исключено, что при изучении других мощных препаратов обнаружатся подобные побочные явления.) Кроме того, развитие миоглобинемии и миоглобинурии более вероятно у детей, чем у взрослых. Одним из возможных объяснений выделения миоглобина может быть предположение о том, что мышцы у детей могут вести себя подобно денервированным мышцам. Возможно, что при этом под действием сукцинилхолина возникают разрывы мембран мышечных клеток, что приводит к выбросу патологического количества мышечных белков и попаданию их в кровь. Negab проверил эту гипотезу, изучив нормальную и хронически денервированную мышцу крысы под действием сукцинилхолина [53]. Через 28 дней денервации не обнаружено повреждений сарколеммы, не появились они и после воздействия на мышцу сукцинилхолина.

Таким образом, в денервированной мышце сарколемма остается интактной, и сукцинилхолин не повреждает ее ни в нормальной мышце, ни в денервированной.

### **Повышение внутриглазного давления после введения сукцинилхолина**

Результаты исследований влияния сукцинилхолина на внутриглазное давление

Hofmann, Lembeck в 1952 г. сообщили о вызываемом сукцинилхолином и декаметонием сокращении мышц глазного яблока [54]. В 1953 г. Hofmann, Holzer сообщили о том, что сукцинилхолин у здоровых обследуемых без наркоза был способен повышать внутриглазное давление даже на 18 мм рт. ст. [55]. У больных в состоянии общей анестезии также обнаружено повышение внутриглазного давления, но менее выраженное. Внимательно наблюдая за больными, авторы заметили, что повышение внутриглазного давления сопровождается расхождением глазных яблок и фиксацией их в этом положении. При снижении внутриглазного давления движения глазных яблок восстанавливаются. На этом основании был сделан вывод о том, что повышение внутриглазного давления вызывается сокращением мышц глазного яблока под действием сукцинилхолина (влияние сукцинилхолина на мускулатуру глазного яблока установлено ранее) [54]. После перерезки всех мышц глазного яблока давление внутри глаза под влиянием сукцинилхолина стало повышаться лишь незначительно. В 1955 г. Lincoff обнаружил у кошек сокращение мышц глазного яблока и повышение внутриглазного давления при вве-

дении сукцинилхоллина [56]. Он также пришел к выводу, что под действием сукцинилхолина происходит сокращение мышц глазного яблока, за счет этого наблюдаются сдавление глазного яблока и повышение внутриглазного давления. Он сообщил также, что у больных, получавших сукцинилхолин (0,3 мг/кг), внутриглазное давление повышалось в среднем на 7,9 мм рт. ст., максимальное повышение составило 39 мм рт. ст.

В 1957 г. Dillion [57, 58], Lincoff [59] сообщили о случаях вытекания стекловидного тела у человека, связывая их с повышением внутриглазного давления под действием сукцинилхолина. Последний вызывает сокращение наружных мышц глазного яблока у кошек и человека [57, 58], это действие блокируется «прекураризацией» [57, 59, 60] и значительно уменьшается при пересечении всех шести мышц глазного яблока [61]. Результаты этих исследований подтвердили вывод Lincoff о том, что повышение внутриглазного давления происходит за счет сокращения мышц глазного яблока под действием сукцинилхолина. Однако при повторном введении сукцинилхолина наблюдается тахифлаксия [61]. При капельном введении сукцинилхолина также внутриглазное давление возвращается к норме. Craythorne в 1960 г. обнаружил у детей повышение внутриглазного давления при действии сукцинилхолина, а также показал, что у страдающих глаукомой повышение внутриглазного давления при действии сукцинилхолина происходит в такой же степени, как и у здоровых лиц [62].

В указанных исследованиях подчеркивалась связь между повышением внутриглазного давления и сокращением мышц глазного яблока, однако другие авторы подвергают сомнению эту причинную зависимость. У некоторых больных, получивших сукцинилхолин, повышения внутриглазного давления не наблюдается, а у некоторых «прекураризация» не может предотвратить внутриглазную гипертензию [63—64]. Один автор предположил, что причиной повышения внутриглазного давления являются какие-то внутриглазные механизмы, например прямое сосудорасширяющее действие сукцинилхолина [65]. Таким образом, в начале 60-х годов механизм и клиническое значение вызываемого сукцинилхолином повышения внутриглазного давления еще оставались не совсем ясными.

### ***Механизм повышения внутриглазного давления***

В начале 60-х годов Katz, Eakins предприняли серию исследований для окончательного выяснения, действительно ли сукцинилхолин повышает внутриглазное давление, а если да, то под действием какого механизма [66—70]. Они обнаружили, что *in vivo* при введении сукцинилхолина напряжение мышц глазного яблока увеличивается. В последующих исследованиях авторы проводили стимуляцию третьей пары черепных нервов и регистрировали ответные сокращения мышц глазного яблока. При введении сукцинилхолина в малых дозах амплитуда сокращения мышц не менялась, но отмечалось зарегистрированное ранее увеличение тонуса мышц. С увеличением дозы сукцинилхолина напряжение мышц возрастало еще более, а амплитуда сокращения

начинала уменьшаться. Удавалось подобрать дозу сукцинилхолина, которая полностью устраняла сокращения мышц глазного яблока, но при этом вызывала такое статическое напряжение этих мышц, которое не уступало по силе максимальному сокращению мышцы» вызываемому электростимуляцией в норме, или даже превышало силу этого сокращения. Эти данные свидетельствуют в пользу существования в мышцах глазного яблока двух типов нейромышечных систем: сократительного и тонического (табл. 33). Тоническая система реагирует на введение сукцинилхолина напряжением, сократительная система, напротив, угнетается. Перерезка всех мышц глазного яблока значительно уменьшает выраженность повышения внутриглазного давления при введении сукцинилхолина, но полностью это повышение не устраняет. Katz, Eakins изучали также реакцию мигательной перепонки на введение сукцинилхолина. Мигательная перепонка в данном случае использовалась как эквивалент гладкомышечного аппарата орбиты. Авторы обнаружили способность сукцинилхолина вызывать сокращение мигательной перепонки и гладких мышц орбиты, поэтому они пришли к выводу о том, что повышение внутриглазного давления под влиянием сукцинилхолина в значительной степени обусловлено сокращением и повышением тонуса попе речнополосатых мышц глазного яблока, но отчасти связано и с сокращением гладких мышц глаза. «Прекураризация» блокирует сокращение мышц глазного яблока, мигательной перепонки и гладких мышц глаза, предотвращая таким образом повышение внутриглазного давления.

Итак, обнаружено, что сукцинилхолин повышает внутриглазное давление у кошек и у человека. Хотя прежде всего повышение давления обусловлено сокращением мышц глазного яблока, в этом процессе участвуют также гладкие мышцы орбиты, окружающие глаз. Вторым фактором, который может усугублять повышение внутриглазного давления, является артериальная гипертензия, иногда развивающаяся при введении сукцинилхолина. При повышении артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. наблюдается повышение внутриглазного давления на 1 мм рт. ст.

**Таблица 33**

**Две системы нервных и мышечных волокон в мышцах глазного яблока у млекопитающих**

	Сократительная («фибрилярная структура»)	Тоническая («зонная структура»)
Миофибриллы	Мелкие, правильные, хорошо выраженные	Крупные, неправильные, плохо выраженные
Нервные окончания	Единичные, крупные, исходящие из двигательных толстых нервных волокон	Многочисленные, мелкие, гроздевидные, исходящие из тонких эфферентных нервов
Реакция на стимуляцию двигательного	Быстрые подергивания	Медленно нарастающее напряжение мышцы



нерва	Распространение мышечного потенциала действия	Нераспространяющийся для тельный мышечный потенциал действия
	Подергивания вызываются единичными импульсами	Для возбуждения мышцы требуется тетаническая стимуляция
Функция	Быстрые движения глаза	Управление тонусом мышц глаза

### *Предотвращение повышения внутриглазного давления, вызванного введением сукцинилхолина*

Применение антидеполяризующих препаратов в малых дозах перед введением сукцинилхолина рассмотрено ниже. Для предотвращения возможного повышения внутриглазного давления перед введением сукцинилхолина достаточно ввести 3—6 мг тубокурарина, однако в одном из последних исследований высказано предположение, что антидеполяризующие миорелаксанты не всегда могут предотвратить данное побочное действие сукцинилхолина [71]. Тем не менее результаты последней работы трудно достоверно оценивать по ряду причин, прежде всего из-за того, что авторы избрали довольно необычный, внутримышечный, путь введения тубокурарина и галламина, что могло сказаться на эффективности их действия.

Поскольку дозы тубокурарина, используемые для «прекураризации» уменьшают миорелаксирующее действие сукцинилхолина, не следует забывать о необходимости повышения дозы сукцинилхолина, вводимого после «прекураризации», приблизительно на 50% (1,5 мг/кг эквивалентно по действию 1,0 мг/кг). Это важно, так как в случае введения после прекураризации сукцинилхолина в дозе, не достаточной для полной миорелаксации, у больного после интубации отмечают попытки кашля, а возникающее при них повышение внутриглазного давления может значительно превысить уровень, вызываемый сукцинилхолином без «декураризации».

Введение гексафлуорения за 5 мин до сукцинилхолина также может блокировать нежелательное действие последнего. Правда, в наши дни гексафлуоренпй используют редко. Считают, что введение ацетазоламида за 2 мин до инъекции сукцинилхолина также предотвращает повышение внутриглазного давления [72]. Последние сведения нуждаются в подтверждении.

В клинических условиях, когда совершенно необходимо предотвратить опасное повышение внутриглазного давления (при операциях на «открытом» глазном яблоке), выбор оптимального метода профилактики зависит от того, насколько хорошо знаком анестезиолог с действием тубокурарина или гексафлуорения.

### **Повышение внутрижелудочного давления после введения сукцинилхолина**

Весьма распространенной анестезиологической тактикой у больных с «полным желудком» является быстрый вводный наркоз тиопенталом с сукцинилхолином и немедленной интубацией трахеи. Высказывались опасения в отношении вызываемых сукцинилхолином мышечных подергиваний: они могут повышать внутрижелудочное давление до уровня, преодолевающего запирательную функцию кардального жома, и, следовательно, вызывать регургитацию желудочного содержимого. У 4 взрослых больных из 10, которым перед наркозом в желудок ввели эластичный баллон с катетером, зарегистрированы выраженные мышечные подергивания, а у 3 из них отмечалось значительное повышение внутрижелудочного давления [73]. В аналогичном исследовании у 3 из 25 больных наблюдалось повышение внутрижелудочного давления более 19 см вод. ст. сверх исходного давления в покое, составляющего 4—16 см вод. ст. [74]. Повышение внутрижелудочного давления может достигать 40—85 см вод. ст. сверх уровня, наблюдаемого в покое, 0—17 см вод. ст. (в среднем 7 см вод.-ст.) [75, 78, 77].

Miller, Way отметили существование корреляционной зависимости между интенсивностью мышечных фасцикуляций и степенью повышения внутрижелудочного давления [77]. Причиной повышения внутрижелудочного давления могут быть подергивания скелетных мышц, но нельзя исключить возможную патогенетическую роль ацетилхолиноподобного действия сукцинилхолина, который, собственно, представляет собой две молекулы ацетилхолина, сцепленные вместе.

Достаточно ли высоко возрастает внутрижелудочное давление после введения сукцинилхолина, чтобы вызвать несостоятельность кардального жома? Регургитация может возникать при повышении внутрижелудочного давления всего лишь до 28 см вод. ст. [78]. Давление, при котором открывается кардальный сфинктер, зависит от угла входа пищевода в желудок. У 6 из 15 больных давление, открывающее кардию, составило менее 28 см вод. ст., в то же время среднее давление открытия нормально расположенной кардии равно 36 см вод. ст. [79]. Сдавление или блокирование дна желудка уменьшает давление, открывающее кардию, а дряблое, раздутое дно желудка, наоборот, повышает это давление. Угол, под которым пищевод соединяется с желудком, является решающим фактором для давления, открывающего кардию. В норме этот угол острый, любое его изменение приводит к нарушению предельного давления, при котором возникает несостоятельность пищеводно-желудочного соустья. Изменение угла может происходить при беременности, при ожирении, при кишечной непроходимости, при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и асците. В этих состояниях несостоятельность пищеводно-желудочного соустья может отмечаться при давлении даже менее 15 см вод. ст. Таким образом, запирательная функция кардии нарушается при взаимодействии двух основных факторов: состояний, патологически изменяющих угол между пищеводом и желудком, и выраженного в различной степени повышения внутрижелудочного давления при действии сукцинилхолина.

Имеется несколько способов предотвращения повышения внутрижелудочного давления, иногда вызываемого сукцинилхолином. «Прекураризация» в дозе 4—6 мг предотвращает повышение внутрижелудочного давления [76]. Miller, Way обнаружили равную эффективность тубокурарина (3 мг) и галламна (20 мг) в этом отношении [77]. Они сообщили также об эффективности предварительного введения 6 мг/кг лидокаина, хотя использовать в дальнейшем этот препарат не стали из-за развивающейся у некоторых больных при введении лидокаина в такой дозе артериальной гипотензии.

Альтернативным путем предотвращения регургитации при введении сукцинилхолина является усиление тонуса кардиального сфинктера, при котором происходит повышение давления, необходимого для развития регургитации. При внутривенном введении 0,6 мг атропина давление, открывающее кардиальный жом, возрастает до 54 см вод. ст. [80]. Поскольку при введении сукцинилхолина давление в желудке редко повышается до такого уровня, этот метод можно считать эффективным способом предотвращения регургитации. Более того, Miller, Way в своем исследовании отметили у больных, получавших премедикацию атропином, уменьшение частоты случаев повышения внутрижелудочного давления под действием сукцинилхолина, однако оно было статистически недостоверным по сравнению с таковым у группы больных, не получивших премедикации [77]. Таким образом, можно полагать, что атропин хотя и достоверно не влияет на физиологические эффекты сукцинилхолина, но зато повышает давление, открывающее кардиальный сфинктер, до уровня, обычно не достигаемого при введении сукцинилхолина. Другой способ предотвращения регургитации и аспирации — прием Селлика, т.е. давление на щитовидный хрящ гортани, обеспечивающее прижатие пищевода к телам позвонков [81]. Если этот прием проводить правильно, он эффективно предотвращает регургитацию при быстрой индукции тиопенталом и сукцинилхолином с последующей интубацией трахеи. Кроме того, больным с полным желудком можно проводить интубацию трахеи в бодрствующем состоянии (см. гл. 1).

Создается впечатление, что у детей сукцинилхолин влияет на внутрижелудочное давление иначе, чем у взрослых. У большинства детей младшего возраста после введения сукцинилхолина отмечено снижение внутрижелудочного давления, а у 5 детей старшего возраста наблюдалось его небольшое повышение, максимально до 4 мм рт. ст. [82]. Исследователи связывают незначительное по сравнению со взрослыми повышение давления в желудке с отсутствием у детей мощных мышечных фасцикуляций в ответ на введение сукцинилхолина.

### **Осложнения действия миорелаксантов во время беременности**

В родах у получающих сульфат магния по поводу токсемии беременных возможно развитие нетипичной реакции на введение мышечных релаксантов. Morris, Giesecke обнаружили, что таким больным требуется сукцинилхолина меньше, чем обычно [83]. В норме роженицам при неослож-

ненном течении кесарева сечения необходимо 7,4 мг/(кг-ч) сукцинилхолина, а роженицам, получавшим ранее сульфат магния, — только 4,7 мг/(кг-ч). Если таким больным вводить сукцинилхолин в «обычных» дозах и не контролировать у них состояние мышечного тонуса с помощью электростимуляции мышцы, то на фоне действия сульфата магния можно наблюдать длительное апноэ. В экспериментальных исследованиях обнаружили взаимное потенцирование нейромышечного действия сульфата магния и сукцинилхолина, чем объясняется пролонгирование апноэ после введения обоих препаратов [84].

Наблюдается также синергизм действия сульфата магния и тубокурарина. Опубликовано несколько клинических наблюдений пролонгированного апноэ после кесарева сечения на фоне введения тубокурарина при концентрации сульфата магния в крови около 7 мэкв/л (3,5 ммоль/л) [85, 86]. После восстановления мышечного тонуса зарегистрирован нормальный уровень магния — 2 мэкв/л (1,0 ммоль/л). У одной из рожениц, получавшей в родах инъекции сульфата магния, после кесарева сечения, проведенного в условиях миорелаксации тубокурарином, отмечено адекватное восстановление мышечного тонуса. Однако через 1 ч после операции, когда больной дополнительно ввели 10 г сульфата магния, возникло затруднение дыхания. Через 10 мин уровень магния в крови у больной составлял 8,4 мг/л (4,2 ммоль/л). Ghoneim, Long на основании исследования нейромышечного препарата диафрагмы крысы разработали кривые доза — эффект для тубокурарина, декаметония и сукцинилхолина в присутствии сульфата магния и без него [86]. При сочетании любого из исследованных миорелаксантов с сульфатом магния происходил сдвиг кривой доза — эффект влево. Сульфат магния вызывает следующие изменения: уменьшение количества ацетилхолина, освобождаемого в нейромышечном синапсе; уменьшение чувствительности концевой пластинки к деполяризующему действию ацетилхолина; снижение возбудимости мышечной мембраны [87]. Наиболее важным эффектом сульфата магния, вероятно, является снижение выделения ацетилхолина в окончаниях двигательных нервов, поскольку проводимость в синапсе удается восстановить введением кальция, а кальций повышает выделение ацетилхолина, но не влияет на сниженную чувствительность концевой пластинки и на повышенный порог возбудимости мышечной мембраны.

Встречаются также случаи пролонгированного апноэ и у беременных, получавших сукцинилхолин без сульфата магния [88—91]. Shnider связывал наблюдавшийся им случай длительного апноэ со сниженным уровнем псевдохоллинэстеразы [88]. Уменьшение количества этого фермента наблюдается в первом триместре беременности, и он сохраняется до раннего послеродового периода. По мнению Hazel, Monier [92], снижение активности псевдохоллинэстеразы составляет приблизительно 20—30%, а Robertson обнаружил снижение на 35% по сравнению с нормой у беременных и на 7,5% у небеременных женщин [89].

Описан необычный случай угнетения дыхания у новорожденного и у матери после кесарева сечения, в ходе которого было введено всего 140 мг сукцинилхолина [93]. У матери блокада нейромышечной проводимости про-

должалась 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч, а новорожденному вспомогательное дыхание потребовалось на протяжении 10 мин. И у матери, и у новорожденного отмечено снижение уровня псевдохолинэстеразы в крови. Следует помнить, что Kvisselgard, Моуа не обнаружили ощутимого количества миорелаксанта в крови пупочной вены новорожденного, в то время как доза сукцинилхолина у матери была менее 300 мг [94], правда, у обследованных лиц уровень псевдохолинэстеразы был нормальным.

Описан случай артрогрипоза у беременной, получавшей по поводу столбняка мышечные релаксанты [95]. У больной развился столбняк, требовавший кураризации, на сроке 10—12 нед беременности. На протяжении 10 дней больная внутривенно и внутримышечно получила 1281 мг сукцинилхолина. После родов у новорожденного был замечен врожденный множественный артрогрипоз. По мнению Drachman, Banker, это состояние развивается при многих патологических процессах, иммобилизирующих на какое-то время конечности плода в период формирования суставов или вскоре после него [96]. У куриного эмбриона можно вызвать артрогрипоз путем внутривенной кураризации [97].

## **Выделение гистамина, вызванное мышечными релаксантами**

### ***Выделение гистамина после введения сукцинилхолина***

Клинические наблюдения редких случаев бронхоспазма, сопровождающего введение сукцинилхолина, позволяли предполагать выделение гистамина [98—103]. Этот синдром дополнительно проявляется генерализованной кожной сыпью, отечностью лица, артериальной гипотензией [102, 104—107]. Типичен случай, описанный Katz, Mulligan: женщине 53 лет ввели 80 мг сукцинилхолина, приблизительно через 1 мин у нее появились сухие хрипы на вдохе и выдохе, фаза выдоха удлинилась, потребовалось увеличить давление на вдохе для обеспечения вентиляции. В последующем больной вводили сукцинилхолин в пробной дозе (10 мг), уже через 1 мин рецидивировали хрипы и нарушение вентиляции, они продолжались 12 мин. Внутрикожные пробы также оказались положительными. При использовании вместе с сукцинилхолином гексафлуорения также наблюдались случаи бронхоспазма [101].

### ***Выделение гистамина после введения d-тубокурарина***

После введения сукцинилхолина выброс гистамина отмечается редко, а после назначения тубокурарина — часто. Еще в 1936 г. наблюдали иногда бронхоспазм при использовании кураре [108]. После введения тубокурарина описаны отек век, отечность лица и шеи, гигантская крапивница на большей части кожных покровов, отеки глотки и надгортанника [109]. Концентрация гистамина в крови больного может более чем в 2 раза превышать исходную [109, 110—112]. Внутривоженное или внутриаортальное введение тубокура-

рина может вызывать появление пузырей, эритему, отек и зуд [113—115]. У собак вещества, стимулирующие выделение гистамина, вызывают аналогичную бронхоконстрикцию, которую может блокировать предварительное введение антигистаминных препаратов [116]. Выраженность побочных гистаминовых эффектов в значительной степени зависит от дозы тубокурарина: малые дозы (0,1—0,2 мг/кг) редко обуславливают клинически заметное выделение гистамина [115], зато большие дозы (0,6—0,7 мг/кг) при быстром введении нередко вызывают гипотензию, эритему и бронхоспазм. Даже при использовании тубокурарина в больших дозах отек лица, глотки и надгортанника встречается гораздо реже. Многие исследователи в прошлом применяли препараты кураре, которые в настоящее время известны как неочищенные. Поэтому при анализе данных, полученных в начале клинического применения препаратов кураре, трудно выяснить, объясняются ли наблюдаемые эффекты действующим началом или примесями? Тем не менее ясно, что тубокурарин может вызывать выделение гистамина и повышение концентрации гистамина в плазме у человека. Некоторые исследователи показали повышение под действием тубокурарина уровня гистамина в плазме у нескольких больных [111, 112, 117]. Однако у некоторых больных, с клиническими симптомами выброса гистамина, этого не наблюдалось. Предполагают, что концентрация гистамина в плазме может оставаться низкой в результате высокого потребления его эффекторными органами.

При обследовании сопротивления дыхательных путей после введения тубокурарина существенное повышение обнаруживается лишь у небольшой части больных. Например, Landmesser выявил снижение растяжимости легких лишь у одного из 9 больных, получивших препараты кураре [118], а Westgate обнаружил повышение бронхиального сопротивления у 3 из 23 больных [119]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о столь же малой частоте повышения сопротивления дыхательных путей или даже не подтверждают достоверных изменений сопротивления [120]. Таким образом, бронхоспазм и повышение бронхиального сопротивления тубокурарина встречаются только в отдельных случаях.

### *Выделение гистамина после применения других мышечных релаксантов*

В литературе сообщали о способности декаметония, панкурония (ардуан), диаллилнортоксиферина и галламина вызывать выделение гистамина, но в значительно меньшей степени, чем тубокурарин [121—124]. Разные авторы в проведенных исследованиях не обнаружили повышения уровня гистамина в плазме после введения панкурония [125, 126], исключая один случай, в котором высказано предположение о связи панкурония с выбросом гистамина [122].

### **Изменения частоты сердечного ритма и аритмии**

## *Влияние сукцинилхолина на сердечнососудистую систему*

Вскоре после внедрения сукцинилхолина в клиническую практику появились сообщения о вызываемой им у взрослых [127] и у детей [128] брадикардии. У больных различного возраста в условиях наркоза закисью азота, трихлорэтиленом, эфиром, галотаном и циклопропаном после повторных инъекций сукцинилхолина описано развитие брадикардии, остановки синусового узла, суправентрикулярных и желудочковых аритмий [129—134]. Впрочем важно различать брадикардию, наблюдающуюся у детей, от брадикардии взрослых. У детей часто развивается брадикардия после первого введения сукцинилхолина, а у взрослых после первой инъекции брадикардия отмечается редко, зато после второй инъекции и последующих при введении препарата с интервалом в 5 мин она встречается более чем у 80% больных [132, 135].

Несколько групп исследователей [130, 136, 137] наблюдали защитное действие атропина в отношении брадикардии и аритмий, возникающих у человека после введения сукцинилхолина, но другие авторы не подтвердили этих результатов [134, 138, 139]. Противоречивые данные можно объяснить различием метода введения атропина. Внутривенное введение блокирует брадикардию, вызываемую атропином, а внутримышечное введение в премедикации не способно устранять замедление сердечного ритма [134]. Если интервал между введением сукцинилхолина в двух дозах менее 3 мин или превышает это время, аритмии не развиваются, в интервале между дозами в 5 мин они отмечаются почти всегда.

Craythorne [130], Williams [134] предполагали, что аритмия и брадикардия, вызываемые у взрослых сукцинилхолином, обусловлены стимуляцией симпатической и парасимпатической нервной системы. Способность триметафана блокировать действие сукцинилхолина на систему кровообращения указывает на то, что эти эффекты сукцинилхолина реализуются при помощи симпатических и парасимпатических эфферентных нервов, а не в результате прямого действия сукцинилхолина на сердце или на гладкую мускулатуру сосудов. Важно также влияние, оказываемое общими анестетиками на систему кровообращения. На фоне действия тиопентала или диэтилового эфира изменения частоты сердечного ритма под влиянием первой и последующих доз сукцинилхолина бывают различными. На фоне действия галотана или циклопропана первая доза сукцинилхолина вызывает тахикардию, а вторая обычно обуславливает замедление ритма. В одном из исследований сукцинилхолин не вызвал аритмий у 5 больных, которым вводный наркоз проводили тиопенталом, а основной поддерживали галотаном, но развивал аритмию у 5 больных, которым проводили мононаркоз галотаном.

Более того, когда 3 больным последней группы на фоне наркоза галотаном ввели тиопентал, повторные инъекции сукцинилхолина перестали вызывать у них аритмии [133]. Возможно, небольшая частота случаев аритмий после введения сукцинилхолина обусловлена повсеместным использованием для вводного наркоза тиопентала натрия.

У больных, получивших предварительно гексафлурений, после введения сукцинилхолина аритмии не отмечались, у больных, получивших ацетилхолин, вторая инъекция ацетилхолина аналогичным образом не вызывала аритмий, зато у 4 из 5 больных, которым вводили сукцинилхолин после ацетилхолина, развилась брадикардия или асистолия [133]. Эти результаты свидетельствуют о том, что холин, разделившийся при гидролизе сукцинилхолина на сукцинилмонохолин и холин, сенсibiliзирует больного к последующему введению сукцинилхолина. После сенсibiliзации холином аритмогенные свойства приобретает вся молекула сукцинилхолина.

Более чем у трети больных, получивших в малых дозах сукцинилхолин, впрыснутый непосредственно в общую сонную артерию, т.е. предположительно в непосредственной близости к зоне барорецепторов каротидного синуса, немедленно развилась брадикардия [135]. Поэтому считают, что сукцинилхолин способен стимулировать периферические чувствительные рецепторы, например барорецепторы каротидного синуса, и вызывать рефлекторную брадикардию. Другие исследователи обнаружили стимулирующее действие ацетилхолина на барорецепторы и другие чувствительные окончания [140—142].

Широко изучались попытки предотвратить брадикардию, вызываемую сукцинилхолином. Способность гексафлуорення предотвращать брадикардию после второй инъекции сукцинилхолина обсуждалась выше. Недеполяризующие мышечные релаксанты в малых дозах также могут препятствовать брадикардии, например 5 мг тубокурарина [135, 143, 144], 3,5 мг алькурония [143, 144], 0,4 мг с-токсиферина [143], 2 мг панкурония (ардуан) [143].

Желудочковые аритмии при введении сукцинилхолина наблюдаются также у кошек, собак и обезьян. Galindo, Davis изучали влияние сукцинилхолина на возбудимость сердечной мышцы, измеряя амплитуду и длительность электрического импульса, необходимые для вызывания экстрасистол в различные фазы сердечного цикла [145]. У обезьян в условиях наркоза галотаном при введении сукцинилхолина обнаружены снижение порога возбудимости миокарда и развитие выраженных желудочковых аритмий. Механизм их развития включает следующие феномены: изменение проницаемости клеточной мембраны для ионов калия с их выведением из клетки, снижение мембранного потенциала покоя, повышение уровня калия в плазме, стимуляцию постганглиопарных симпатических волокон, прямое воздействие на миокард. Katz сообщил о том, что сукцинилхолин вызывает аритмии у 45% децеребрированных кошек при ингаляции 1% галопротана [4]. Блокада альфа-адренорецепторов не всегда предотвращает аритмии, обусловленные сукцинилхолином, а бета-адреноблокада эффективно устраняет аритмии. Ганглиоблокаторы также способны предотвращать развитие этих аритмий. Возможно, что аритмогенный эффект сукцинилхолина у кошек отчасти обусловлен выделением ацетилхолина и катехоламинов в результате ганглиостимулирующего действия сукцинилхолина.

Dowdy, Fabian, обследуя кошек, собак и людей на фоне дигитализации, обнаружили, что введение сукцинилхолина может вызывать желудочковые



аритмии, некоторые из которых можно снять введением тубокурарина [131]. Последующие исследования, проведенные Perez [146], List [147] и авторами настоящего раздела книги, не подтвердили эти данные.

### *Влияние галламина на сердечно-сосудистую систему*

Давно известно, что после введения галламина возможно развитие тахикардии и гипертензии [148] вследствие блокады блуждающего нерва [149]. Кроме тахикардии и гипертензии, применение галламина на фоне циклопропанового наркоза может вызывать желудочковые аритмии [150]. Brown, Grout предположили, что тахикардия после введения галламина объясняется не только блокадой блуждающего нерва, но может быть и следствием выделения катехоламинов окончаниями адренергических нервов сердечной мышцы [151, 152]. Это предположение основано на выявленном свойстве галламина повышать сократимость миокарда желудочков сердца у кошек и возможности блокирования этого действия пропранололом. Кроме того, у морских свинок, получавших предварительно резерпин, истощающий запасы катехоламинов в нервных окончаниях, блокируется повышение сократимости миокарда под действием галламина.

В последнее время проведено много исследований сердечнососудистых эффектов галламина у человека. У больных в условиях наркоза закисью азота и галотаном отмечены учащение сердечного ритма, повышение систолического артериального давления и сердечного выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления под действием галламина [153]. Аналогичные эффекты отмечены при наркозе закисью азота и трихлорэтиленом [154]. Eisele и соавт. обнаружили, что начало и степень увеличения частоты сердечных сокращений под действием галламина соответствуют по времени началу и степени вызываемого им нейромышечного блока, зарегистрированного в мышцах кисти, но длительность вызванной тахикардии превышает длительность нейромышечной блокады [155]. В одной из серий своих наблюдений эти авторы обнаружили прогрессирующее учащение сердечного ритма при дробном (по 20 мг) введении галламина до общей дозы 60 мг. К этому моменту частота сердечного ритма увеличивалась приблизительно на 90% от максимального, наблюдаемого при суммарной дозе галламина 100 мг. Последующее введение галламина уже более не учащало ритм сердечных сокращений. Если же, однако, на этом фоне вводили 2 мг атропина, то отмечалось дальнейшее учащение ритма, что свидетельствовало о том, что на данной стадии галламин еще не полностью блокировал блуждающий нерв. Если ввести галламин на фоне действия 2 мг атропина, то сердечный ритм и артериальное давление не изменятся. Эти факты свидетельствуют о том, что единственным механизмом влияния галламина на функцию сердца является блокирование влияния блуждающего нерва, впрочем характер блокады отличается от такового при блокаде, вызываемой атропином. Кроме того, учащение сердечного ритма и повышение сократимости миокарда, описанные Brown, Grout [151, 152], вероятно, характерны только для морских свинок и

кошек, но не встречаются при действии галламина у человека. Таким образом, создается впечатление, что катехоламины под действием галламина выделяются только у некоторых видов животных, но не у человека.

Необычны результаты сравнительного исследования действия галламина и тубокурарина у больных двух групп, подвергшихся гистерэктомии [158]. Авторы не добивались сравнимости, но обнаружили различия в операционной кровопотере. Наиболее вероятной причиной этого различия является более высокая частота сердечных сокращений, вероятно, с более высоким сердечным выбросом у больных, получавших галламин.

### *Влияние панкурония (ардуана, павулона) на сердечно-сосудистую систему*

Панкуроний был внедрен в клиническую практику отчасти потому, что врачи считали, что он обладает меньшим влиянием на сердечно-сосудистую систему, чем тубокурарин. Первые исследователи этого препарата обнаруживали лишь небольшие изменения сердечного ритма и артериального давления при его введении или не отмечали их вообще [159—161]. Однако в последующих наблюдениях было замечено, что панкуроний может вызывать повышение среднего артериального давления, учащение сердечного ритма и увеличение сердечного выброса, причем все эти эффекты можно блокировать предварительным введением атропина [162—164]. Имеющееся противоречие результатов исследований можно объяснить следующим образом.

У больных, получивших премедикацию атропином, при умеренной или большой глубине наркоза панкуроний вызывает незначительные изменения сердечно-сосудистой функции или не вызывает их вообще. Зато на фоне поверхностного наркоза без премедикации препаратами белладонны панкуроний учащает сердечный ритм, увеличивает артериальное давление и сердечный выброс. Вызываемое панкуронием изменение сердечного ритма не связано ни с концентрацией галотана, ни с дозой введенного панкурония [165]. Кроме того, у больных, получивших 0,5—0,6 мг атропина, после введения панкурония не отмечено достоверного учащения пульса. Наибольшее учащение ритма сердца отмечено у больных, сердечный ритм которых непосредственно перед введением панкурония был наиболее редким. Недавно было обнаружено, что у собак панкуроний оказывает действие на постганглионарные нервные окончания, вызывая выделение норадреналина, который считают причиной развития тахикардии и гипертензии, иногда наблюдаемых при введении панкурония в высоких дозах [166]. Этого потенциально неблагоприятного влияния панкурония на сердечно-сосудистую систему можно избежать, сочетая его в небольших дозах с метокурарном или с d-тубокурарном. Подобные совмещения обнаруживают, кстати, и синергизм нейромышечного блокирующего действия, так что для блокады требуются гораздо меньшие дозы каждого из компонентов [166а].

### *Влияние d-тубокурарина на сердечно-сосудистую систему*

Сердечно-сосудистый эффект тубокурарина существенно отличается от такового при применении галламина или панкурония. Вскоре после внедрения тубокурарина в клиническую практику многие врачи сообщили о вызываемой им гипотензии [167, 168]. Снижение артериального давления после введения тубокурарина было более выраженным на фоне наркоза галотаном по сравнению с наркозом закисью азота и увеличивалось с повышением вдыхаемой больным концентрации галотана [169, 170]. У больных отмечалось обычно падение систолического артериального давления и общего периферического сопротивления, но изменения сердечного ритма, ударного объема сердца и сердечного выброса были разнообразными [171—173]. Несмотря на развитие гипотензии, сократимость миокарда не изменялась [174].

В нескольких работах исследовался механизм вызываемой тубокурарином гипотензии. По крайней мере с 1890 г. известно, что кураре оказывает ганглиоблокирующее действие и способно вызывать выделение гистамина. Степень влияния каждого из этих механизмов на развитие гипотензии обсуждается исследователями до настоящего времени. У собак, не имеющих запасов гистамина, тубокурарин лишь минимально изменяет артериальное давление [175]. Однако у людей предварительное введение антигистаминных препаратов предотвращает гипотензию только в 50% наблюдений [176]. Возможно, что у людей гипотензия после введения тубокурарина обуславливается сочетанным действием выделенного гистамина и ганглионарной блокады.

Dowdy сообщил о снижении сократимости миокарда предсердия кролика, перфузируемого тубокурарином [171]. Однако результаты последующих исследований показали, что тубокурарин без примеси консервантов и антибактериальных веществ не обладает кардиодепрессорными свойствами [178, 179]. В других исследованиях, проведенных на людях, было выявлено, что гипотензию вызывает само действующее начало — тубокурарин, а не его консерванты [180]. Таким образом, гипотензия при введении тубокурарина человеку (но не животному) развивается под действием собственно тубокурарина, а не его консервантов. Гипотензии при введении тубокурарина можно избежать, так же как и тахикардии и гипертензии при введении панкурония, путем сочетания тубокурарина и панкурония в малых дозах [166а].

### **Миотоническая реакция на сукцинилхолин**

Миотония — неспособность мышцы нормально расслабиться после сокращения, причиной ее считают повторные разряды двигательной концевой пластинки. Это явление чаще всего наблюдается в отводящей мышце I пальца кисти, что проявляется неспособностью разжать пальцы после рукопожатия.

Генерализованная миотония описана у страдающих дистрофической миотонией и врожденной миотонией после введения сукцинилхолина. Дистрофическая миотония — врожденное заболевание, которое обычно появля-

ется в среднем или пожилом возрасте и характеризуется миотонией, атрофией мышц, катарактой, атрофией яичек, лобным облысением. Врожденная миотония — наследственное семейное заболевание, которое отмечается на протяжении всей жизни больного. Состояние возбуждения или тревоги часто усиливают миотонию. Течение этого заболевания гораздо более доброкачественное, чем течение дистрофической миотонии.

У страдающих миотонией после введения сукцинилхолина может наступить генерализованное тоническое сокращение всех скелетных мышц [181—184]. Вентиляция легких и интубация трахеи могут быть затруднены или совершенно невозможны. Такую реакцию вызывают любые деполяризующие препараты [185].

Не все страдающие миотонией реагируют на сукцинилхолин таким образом. Описано несколько таких больных с нормальной реакцией на введение сукцинилхолина или с миотонической реакцией только некоторых групп мышц [181, 186—189]. Если предстоит проводить анестезию страдающему миотонией, то лучше избегать применения сукцинилхолина. Если же его использование все же необходимо, следует иметь наготове антидеполяризующий миорелаксант на случай развития миотонической реакции. Автор, а также Вагакса наблюдали случаи, когда тубокурарин снимал миотоническую реакцию на сукцинилхолин [184].

### **Неостигмин (прозерин) и несостоятельность анастомозов толстой кишки**

Bell, Lewis описали побочное действие прозерина, проявляющееся нарушением целостности илеоректального анастомоза [190]. Они сообщили о высокой вероятности несостоятельности анастомоза у больных, у которых во время операции применяли прозерин, по сравнению с аналогичной группой больных, которым проводили наркоз циклопропаном и прозерин не использовали. На этом основании авторы предположили, что прозерин способствует разрывам анастомоза, возможно, за счет действия механических сил, растягивающих анастомоз и вызывающих прорезывание швов или же вследствие временной ишемии стенки кишки в зоне анастомоза. Последующие наблюдения на человеке и животных не подтвердили эти предположения [191, 192].

### **Мышечные боли после применения сукцинилхолина**

Вскоре после внедрения сукцинилхолина в клиническую практику появились сообщения о случаях мышечных болей после его использования. Bourne (1952) утверждал, что причиной послеоперационной ригидности мышц являются мышечные фаскуляции при введении сукцинилхолина [193]. В последующем было опубликовано много сообщений о мышечных болях и ригидности мышц после применения сукцинилхолина [194—207]. Боли и ригидность появляются обычно через 12—24 ч после применения сукцинилхолина [196—200], но возможно появление этих симптомов уже через 3 ч после операции или только на 4-й день после нее [201, 202]. Боли обычно продол-

жаются 1—2 дня, но иногда могут длиться до 5—6 дней [199, 203]. Чаще всего они наблюдаются в мышцах шеи и плечевого пояса, груди, живота и спины. Иногда отмечаются боли в мышцах челюстей и конечностей [199—206]. Больные часто сравнивают их с аналогичными симптомами после перегрузки нетренированных мышц [200, 202, 204, 207]. Раньше, когда еще не была установлена связь мышечных болей с применением сукцинилхолина, возникали иногда диагностические затруднения, боли приходилось дифференцировать с симптомами плеврита, менингита или полиомиелита [204, 208]. Даже в настоящее время эти боли иногда ошибочно связывают с давлением твердого операционного стола или с неудобным положением больного во время операции. Обе эти причины, безусловно, могут вызывать мышечные боли после операции, но многие подобные симптомы обусловлены исключительно применением сукцинилхолина.

### *Частота мышечных болей после применения сукцинилхолина*

По данным литературы, частота жалоб больных на мышечные боли составляет 0,7-89% [198, 199, 201, 207, 209-213]. Различия в частоте жалоб связаны с особенностями изучаемой популяции. Мышечные боли чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [194, 197—200, 204]. Частота их варьирует с возрастом: обычно они наблюдаются в 20—50 лет [196, 201, 202, 204, 210, 211]. Вначале считали, что мышечных болей у детей не бывает вообще, однако Bush, Roth отмечали жалобы на боли у 3% детей в возрасте 5—9 лет и у 23% детей в возрасте 10—14 лет [196]. Наиболее существенными для частоты появления мышечных болей факторами являются объем оперативного вмешательства и срок, после которого больной получает возможность вставать с постели и ходить. У больных, перенесших небольшие хирургические вмешательства и имеющих возможность вставать и двигаться немедленно после операции, наблюдается наибольшая вероятность появления мышечных болей по сравнению с больными, которые после обширных вмешательств находятся на постельном режиме [199, 200, 202, 206]. Наиболее наглядно эта закономерность, вероятно, представлена в исследовании Churchill-Davidson [206]. Он обнаружил мышечные боли у 66% амбулаторных больных, получавших сукцинилхолин, но лишь у 14% больных стационара, которые перенесли аналогичные операции, но оставались в больнице в течение 48 ч.

Данные о частоте мышечных болей в значительной степени зависят от времени опроса больных и от того, кто проводит опрос. В одном из исследований 35% стоматологических больных, выписываемых из больницы в 1-е сутки после операции, отмечались жалобы на мышечные боли [203], а на 5-й день после операции частота жалоб составила 72%. При аналогичном обследовании амбулаторные больные в день выписки не жаловались на мышечные боли. Но при опросе через 3—5 дней частота жалоб на перенесенные боли значительно увеличивалась. Вероятность жалоб на мышечные боли зависит также от личности опрашиваемого. Например, больные менее склонны сообщать о мышечных болях лечащему врачу, чем палатной медицинской се-

стре [210]. Это можно объяснить тем, что больной стесняется предъявлять «несущественные» жалобы врачу. И наконец, боли наблюдаются реже у физически крепких больных по сравнению с нетренированными [214].

### *Механизм мышечных болей, вызываемых сукцинилхолином*

Имеются многочисленные исследования природы мышечных болей, но механизм их возникновения при действии сукцинилхолина до конца не изучен. Вначале боли связывали каким-то образом с мышечными фасцикуляциями [193]. Однако в большинстве исследований не удалось обнаружить связь частоты и выраженности видимых мышечных подергиваний с частотой и выраженностью последующих болей. Впрочем, отсутствие этой связи могло быть следствием слабой корреляции наблюдаемых и регистрируемых электромиографических мышечных фасцикуляций. Так, Collier обнаружил связь мышечных болей после операции с частотой электрической активности мышц после введения сукцинилхолина [215]. Установлена статистически достоверная зависимость между вероятностью послеоперационных мышечных болей и ритмом высокочастотных разрядов мышцы при действии сукцинилхолина. У 39 из 42 больных, у которых частота разрядов превысила 50 Гц, после операции наблюдались типичные мышечные боли. И наоборот, у всех больных обследованной группы, у которых после операции отмечены боли (55% всех больных), после введения сукцинилхолина зарегистрирована частота разрядов порядка 48—72 Гц. Однако в этих пределах ни выраженность, ни характер клинических симптомов не были связаны с характерной для конкретного больного частотой разрядов. Клинические симптомы возникают по принципу «все или ничего» после превышения определенного порога частоты разрядов. Collier предположил, что мышечные боли обусловлены активацией мышечных веретен. Это предположение подтверждается фактом наиболее частого появления болей и ригидности мышц в задней части шеи и нижних отделах грудной клетки: плотность мышечных веретен на 1 г мышечной ткани выше всего в мелких мышцах шеи и в нижних межреберных мышцах. Кроме того, мышечные веретена обнаруживаются практически во всех поперечнополосатых мышцах, это может объяснить генерализованное распространение болей у некоторых больных с выраженным болевым синдромом. Collier предположил также, что повреждение мышечных веретен может быть причиной болей и ригидности мышц, часто наблюдаемых после чрезмерной мышечной нагрузки и напоминающих боли, возникающие после введения сукцинилхолина. Эта гипотеза интересна, но для принятия в качестве основного объяснения причины мышечных болей и ригидности мышц после введения сукцинилхолина требует проведения дополнительных исследований.

Другим предполагаемым механизмом мышечных болей может быть механическое повреждение мышечных клеток с выделением в большом количестве молочной кислоты, калия или же воздействие одного из продуктов метаболизма сукцинилхолина, возможно сукцинилмонохолина [2, 4, 212, 213].

В последние годы Waters, Mapleson высказали еще одну гипотезу — гипотезу несинхронного сокращения [216]. При стимуляции нерва одновременно в равной степени сокращаются все волокна данной мышцы. При воздействии сукцинилхолина на мышечные клетки также возможно сокращение, если концентрация сукцинилхолина в области волокна достигает достаточного уровня. Концентрации сукцинилхолина, необходимые для сокращения соседних волокон, могут немного различаться, это приводит к несинхронному сокращению мышечных волокон, при этом возможны деформация фасции и возникновение сил, разрывающих соединительную ткань.

Усилия разрыва могут вызывать повреждения с последующим развитием болей. Исходя из теории несинхронных сокращений, можно предположить ряд явлений, которые должны происходить в случае, если она справедлива.

С увеличением дозы препарата выраженность болей должна возрастать до определенного предела, а после достижения достаточно большой дозы миорелаксанта вероятность болей должна уменьшиться. Предварительное введение недеполяризующего миорелаксанта должно предотвращать мышечные боли, поскольку к моменту введения сукцинилхолина многие мышечные волокна уже оказываются парализованными. Поэтому подергивания мышц затрагивают только непарализованные волокна и вероятность наступления болей уменьшается. При повторном применении сукцинилхолина количество поврежденных после введения каждой дозы волокон должно суммироваться, поэтому с увеличением общей дозы препарата и числа инъекций количество поврежденных волокон должно возрастать. Waters, Mapleson проверили эти предположения. Применяя сукцинилхолин в дозах от 12,5 до 200 мг, они действительно отметили вначале повышение вероятности появления болей с увеличением дозы, а затем — снижение частоты болей при дальнейшем увеличении дозы. Они обнаружили также, что «прекураризация» 20 мг галламина уменьшает вероятность появления болей. Кроме того, они заметили, что при повторном введении сукцинилхолина боли более выражены, чем после однократного введения. На этом основании авторы пришли к выводу о том, что мышечные боли являются результатом повреждения мышцы вследствие несинхронного сокращения соседних мышечных волокон под действием сукцинилхолина непосредственно перед развитием их паралича.

### *Предотвращение мышечных болей, вызываемых сукцинилхолином*

Предпринимались многочисленные попытки предотвратить развитие мышечных болей и ригидности мышц, которые некоторым больным могут доставить большие страдания. Несмотря на сообщения ряда исследователей о том, что медленное введение сукцинилхолина не предотвращает наступления мышечных болей. Morris, Dunn отмечали, что при медленном внутривенном капельном введении сукцинилхолина в 0,2% растворе частота мышечных болей составляет 14%, а при быстром внутривенном введении 50 мг сукцинилхолина достигает 40% [207]. Частота болей не уменьшается ни при использо-

вании сукцинилхолина бромида вместо хлорида, ни при введении хлорпромазина, атропине или прозерина [203, 211].

Morris, Dunn обнаружили, что предварительное внутривенное введение 100—200 мг прокаина (новокаина) уменьшает вероятность болей с 72 до 44%. Usabiaga показал, что предварительное введение 6 мг/кг лидокаина значительно уменьшает частоту, интенсивность и длительность мышечных болей после операции [217]. Понятно, разумеется, что 6 мг/кг лидокаина, вводимого внутривенно, — весьма высокая доза. В последнее время обнаружено, что внутривенное применение лидокаина в меньших дозах (3—4 мг/кг) также уменьшает вероятность болей [218]. В контрольной группе больным проводили наркоз тиопенталом в дозе 150—300 мг с последующим введением 30—50 мг сукцинилхолина. Частота болей отмечалась у 52% больных и была самой высокой в возрастной группе 21—30 лет, самой низкой у детей моложе 10 лет. В контрольной группе у больных старше 50 лет не обнаружено мышечных болей. У больных, получавших предварительно лидокаин, частота мышечных болей составила 14%, кроме того, у них отмечались небольшие, но статистически достоверные изменения артериального давления и частоты пульса после введения лидокаина.

Многие исследователи сообщали, что мышечные боли, вызываемые сукцинилхолином, можно предотвратить путем предварительного введения антидеполяризующего миорелаксанта. Так, например, введение галламина в дозе 20—40 мг или 3—5 мг тубо-курарина за несколько минут до сукцинилхолина уменьшает вероятность появления мышечных болей у больших групп обследованных больных не менее чем в 2 раза [203, 207, 211, 213]. Однако, если антидеполяризующий препарат вводить непосредственно перед инъекцией сукцинилхолина, защитный эффект не наблюдается [200]. Единственным отрицательным свойством «прекураризации» является необходимость увеличения дозы сукцинилхолина для обеспечения адекватной миорелаксации [219]. При использовании для «прекураризации» 3—5 мг тубокурарина или другого антидеполяризующего препарата в эквивалентной дозе требуется повышение дозы сукцинилхолина приблизительно на 50% [220].

Другим методом предотвращения появления мышечных болей при действии сукцинилхолина является введение гексафлуорения, который прерывает действие сукцинилхолина вследствие ингибирования псевдохолинэстеразы [221].

Гексафлуорений может предотвращать боли благодаря слабому антидеполяризующему действию или же в результате ингибирования распада сукцинилхолина, поэтому введенные малые дозы сукцинилхолина становятся по своему действию эквивалентами больших доз, которые, согласно гипотезе Waters—Mapleson, не вызывают болей [216]. Некоторые исследователи сообщают о возможности уменьшить вероятность мышечных болей, вводя другой препарат, потенцирующий действие сукцинилхолина, тетрагидроаминокрин (такрин) [222].

Вопрос о том, препятствует ли тонентал появлению мышечных болей, вызванных сукцинилхолином, все еще остается нерешенным [201, 210, 223].



Craig сообщил об уменьшении частоты мышечных болей с 55 до 14% под действием тиопентала [202]. Следует отметить, однако, что автор использовал дозу в 25 мг сукцинилхолина, а доза тиопентала составляла 4,7 мг/кг. Если интервал между введением сукцинилхолина и тиопентала составлял 5 мин, то вероятность болей уменьшалась только с 55 до 41%, но если сукцинилхолин вводили сразу после тиопентала, то частота болей снижалась до 14%.

Другой исследователь обнаружил, что появление болей, вызываемых сукцинилхолином, можно предотвратить введением витамина С [224], который способен устранять боли и ригидность мышц при перетренировке [225]. Известно, что витамин С играет важную роль в процессах образования коллагена и внутриклеточных структур, возможно, благодаря стабилизации клеточной мембраны. Авторы исследовали группу из 240 больных, подвергшихся эндоскопии. Эти больные поднимались на ноги уже через 2—3 ч после наркоза, поэтому у них следовало ожидать высокой частоты появления мышечных болей. Часть больных получала 1 г/сут витамина С внутрь до и после операции. Больные находились в больнице в течение 2—3 ч после обследования, а затем их отпускали домой. На 3-й день после этого их вызывали в больницу и опрашивали. В контрольной группе частота мышечных болей составила 37%, а у больных, получивших витамин С, 12%. Прежде чем рекомендовать витамин С для широкого клинического применения для этой цели, необходимо провести дополнительные клинические исследования, особенно учитывая появившееся недавно сообщение о неспособности витамина С предотвращать появление болей, вызванных сукцинилхолином [226]. Недавно было обнаружено, что диазепам в дозе 0,05 мг/кг уменьшает с 60 до 15% частоту развития мышечных болей после введения сукцинилхолина.

### ***Значение мышечных болей, вызванных введением сукцинилхолина.***

Часто возникает вопрос о значении мышечных болей, вызванных введением сукцинилхолина. Является ли данное побочное действие чем-то более серьезным, чем дискомфорт, обусловленный болями и мышечной ригидностью? Shibuya и соавт. предполагают, что это так [228]. Мышечные боли и ригидность мышц у некоторых больных препятствуют глубокому дыханию. Поэтому эти авторы изучали влияние болей, вызванных сукцинилхолином, на дыхание в 3 группах больных, больные первой группы не получали сукцинилхолин, больным второй группы назначали 40—50 мг сукцинилхолина, больным третьей группы ввели 40 мг галламина перед инъекцией сукцинилхолина. Единственным достоверным различием параметров внешнего дыхания оказалось снижение максимальной вентиляции и коэффициента дыхательного резерва у больных, получивших только сукцинилхолин. В двух других группах больные не испытывали мышечных болей. Обнаруженные различия в вентиляции, возможно, связаны с расположением болезненных мышц и выраженностью болевого синдрома. Исследователи полагают, что нарушение способности глубокого вдоха из-за мышечных болей, вызванных

действием сукцинилхолина, может и после операции быть причиной осложнений, особенно у престарелых и ослабленных больных.

Чтобы охватить проблемы мышечных болей и их профилактики в целом, можно кратко подытожить приведенные выше данные. Чаще всего боли отмечаются у молодых людей, подвергающихся кратковременным хирургическим вмешательствам, которые немедленно после операции имеют возможность встать с постели и двигаться. Именно такие больные подвержены наибольшему риску появления болей и у них следует прежде всего пытаться уменьшить его вероятность. Из доступных методов профилактики болей можно выбрать: назначение антидеполяризующих миорелаксантов в малых дозах, предварительное использование перед введением сукцинилхолина гексафлуорения или тетрагидроаминокрина, предварительное применение лидокаина или немедленное введение сукцинилхолина вслед за тиопенталом. Разумеется, можно сочетать эти методы. Выбор метода зависит от опыта и подготовки анестезиолога. Вполне целесообразно использовать у определенной категории больных указанные выше меры профилактики развития болей, но применять их постоянно у каждого больного не следует. Вероятно, не имеет смысла предпринимать профилактику болей у пожилого больного, подвергающегося крупному оперативному вмешательству, который в раннем послеоперационном периоде будет находиться на постельном режиме, поскольку вероятность развития болей у такого больного невелика и приближается к таковой у больных с принятыми заранее профилактическими мерами. Поэтому стандартное использование профилактических препаратов у всех больных, получающих сукцинилхолин, представляется нам нелогичным.

## **Заключение**

Обзор осложнений действия мышечных релаксантов по своей природе может создать у читателя неверную точку зрения на проблему. Следует помнить, что, несмотря на множество рассмотренных выше возможных осложнений, мышечные релаксанты относятся к предельно безопасным лекарственным препаратам. Они обладают большим терапевтическим спектром действия, возможно превышающим возможности препаратов любого другого класса. Миорелаксанты преобразовали клиническую практику и сделали возможными оперативные вмешательства, раньше считавшиеся невыполнимыми.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Foldes F. F.*: Muscle Relaxants in Anesthesiology. Springfield, Charles C Thomas, 1957.
2. *Paton W. D. M.*: The effects of muscle relaxants other than muscular relaxation. *Anesthesiology*, 20 : 453, 1959.
3. *Foldes, F. F.*: Factors which alter the effects of muscle relaxants. *Anesthesiology*, 20 : 464, 1959.

4. *Katz R. L., Katz, G. J.*: Complications associated with the use of muscle relaxants. *Clin. Anesth.*, 4 : 121, 1966.
5. *Walts, L. F.*: Complications of muscle relaxants. In: *Katz, R. L. (ed.): Muscle relaxants.* p. 209. Amsterdam, Excerpta Medica, 1975.
6. *Miller, R. D.*: Factors affecting the action of muscle relaxants. In: *Katz, R. L.: Muscle relaxants.* p. 163. Amsterdam, Excerpta Medica, 1975.
7. *Moncrief, J. A.*: Complications of burns. *Ann. Surg.*, 147 : 443, 1958.
8. *Alien, C. M., Cullen, W. G., Gillies D. M. M.*: Ventricular fibrillation in a burned boy. *Can. Med. Assoc. J.*, 84 : 432, 1961.
9. *Tolmie, J. D.: Joyce, T. H., Mitchell, G. D.*: Succinylcholine danger in the burned patient. *Anesthesiology*, 28 : 467, 1967.
10. *Mazze, R. I., Dunbar, R. W.*: Intralingual succinylcholine administration in children: an alternative to intravenous and intramuscular routes? *Anesth. Anal.*, 47 : 605, 1968.
11. *Weintraub, H. D.: Heisterkamp, D. V., Cooperman, L. H.*: Changes in plasma potassium concentration after depolarizing blockers in anesthetized man. *Br. J. Anaesth.*, 41 : 1048, 1969.
12. *Birch A. A., Jr., Mitchell, G. D., Playford, G. A. et al.*: Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. *J. A. M. A.*, 210 : 490, 1969.
13. *Mazze R. L., Escrue H. M., Houston J. B.*: Hyperkalemia and cardiovascular collapse following succinylcholine administration to the traumatized patient. *Anesthesiology*, 31 : 540, 1969.
14. *Roth F., Wuthrich H.*: The clinical importance of hyperkalemia following succinylcholine administration. *Br. J. Anaesth.*, 41 : 311, 1969.
15. *Cooperman L. H., Strobel G. E. Jr., Kennell E. M.*: Massive hyperkalemia after administration of succinylcholine. *Anesthesiology*, 32 : 161, 1970.
16. *Cooperman L. H.*: Succinylcholine-induced hyperkalemia in neuromuscular disease. *J. A. M. A.*, 213 : 1867, 1970.
17. *Stone W. A., Beach T. P., Hamelberg W.*: Succinylcholine-danger in the spinal-cord-injured patient. *Anesthesiology*, 32 : 168, 1970.
18. *Tobey R. E.*: Paraplegia, succinylcholine and cardiac arrest. *Anesthesiology*, 32 : 359, 1970.
19. *Beach T. P., Stone W. A., Hamelberg W.*: Circulatory collapse following succinylcholine: report of a patient with diffuse lower motor neurone disease. *Anesth. Analg.*, 50 : 431, 1971.
20. *Tobey R. E., Jacobsen P. M., Kahle C. T., et al.*: The serum potassium response to muscular relaxants in neural injury. *Anesthesiology*, 37 : 332, 1972.
21. *Genever E. E.*: Suxamethonium-induced cardiac arrest in unsuspected pseudohypertrophic muscular dystrophy. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 984, 1971.
22. *Cowgill D. B., Mostello L. A., Ghapiro H. M.*: Encephalitis and a hypercalemic response to succinylcholine. *Anesthesiology*, 40 : 409, 1974.
23. *Smith R. B., Grenvik A.*: Cardiac arrest following succinylcholine in patients with central nervous system injuries. *Anesthesiology*, 33 : 558, 1970.
24. *Powell J. N.*: Suxamethonium-induced hyperkalemia in uraemic patient. *Br. J. Anaesth.*, 42 : 806, 1970.

25. Koide M., Waud B. E.: Serum potassium concentrations after succinylcholine in patients with renal failure. *Anesthesiology*, 36 : 142, 1972.
26. Miller R. D., Way W. L., Hamilton W. K., et al.: Succinylcholine induced hyperkalemia in patients with renal failure? *Anesthesiology*, 36 : 138, 1972.
27. Walton J. D., Farman J. V.: Suxamethonium, potassium and renal failure. *Anaesthesia*, 28, 626, 1973.
28. Stovner J., Endresen R., Bjeike E.: Suxamethonium hyperkalemia with different induction agents. *Acta Anaesth. Scand.*, 16 : 46, 1972.
29. Dhanaraj V. J., Narayanamurthy J., Sitadevi C., et al.: A study of the changes in serum potassium concentrations with suxamethonium using different anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 516, 1975.
30. Walton J. D., Farman J. V.: Suxamethonium hyperkalaemia in uraemic neuropathy. *Anaesthesia*, 28 : 666, 1973.
31. Powell D. R., Miller R.: The effect of repeated doses of succinylcholine on serum potassium in patients with renal failure. *Anesth. Analg.*, 54 : 746, 1975.
32. Schaner P. J., Brown R. L., Kirksey T. D., et al.: Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients—1. *Anesth. Analg.*, 48 : 764, 1969.
33. Viby-Mogensen, J., Hanel H. K., Hansen E., et al.: Serum cholinesterase activity in burned patients. II: Anaesthesia suxamethonium and hyperkalemia. *Acta Anaesth. Scand.*, 19 : 169, 1975.
34. Stone W. A., Beach T. P., Hamelberg W.: Succinylcholine—induced hyperkalemia in dogs with transected sciatic nerves or spinal cords. *Anesthesiology*, 32 : 515, 1970.
35. Gronert G. A., Theye R. A.: Serum potassium changes after succinylcholine in swine with thermal trauma or sciatic nerve section. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 18 : 558, 1971.
36. Kendig J. J., Bunker f. P., Endow S.: Succinylcholine-induced hyperkalemia: effects of succinylcholine on resting potentials and electrolyte distribution in normal and denervated muscle. *Anesthesiology*, 36 : 132, 1972.
37. Gronert G. II., Lambert E. H., Theye R. A.: The responses of denervated skeletal muscle to succinylcholine. *Anesthesiology*, 39 : 13, 1973.
38. Katz B., Miledi R.: The development of acetylcholine sensitivity in nerve-free segments of skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 170 : 389, 1964.
39. Solandt D. Y., Partridge R. C., Hunter J.: The effect of skeletal fixation on skeletal muscle. *J. Neurophysiol.*, 6 : 17, 1943.
40. Gronert G. A., Theye R. A.: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology*, 43 : 89, 1975.
41. Bali I. M., Coppel D. L., Dundee J. W.: The effect of nondepolarizing muscle relaxants on plasma potassium. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 505, 1975.
42. Viby-Mogensen J., Hanel H. K., Hansen E., et al.: Serum cholinesterase activity in burned patients. I: Biochemical findings. *Acta Anaesth. Scand.*, 19 : 159, 1975.
43. Bennike K. A., Jarnum S.: Myoglobinuria with acute renal failure possibly induced by suxamethonium: a case report. *Br. J. Anaesth.*, 36 : 730, 1964.

44. *Jensen K., Bennike K. A., Hanel H. K., et al.*: Myoglobinuria following anaesthesia including suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, 40 : 329, 1968.
45. *McLaren C. A. B.*: Myoglobinuria following the use of suxamethonium chloride: a case report. *Br. J. Anaesth.*, 40 : 901, 1968.
46. *Auerback V. H., DiGeorge A. M., Mayer B. W., et al.*: Rhabdomyolysis and hyperpyrexia in children after administration of succinylcholine. In: *Gordon R. A., Britt B. A., Kalow W. (ed.)*: International Symposium on Malignant Hyperthermia. p. 30. Springfield, Charles C. Thomas, 1971.
47. *Tammisto T., Airaksinen M. M.*: Increase of creatine kinase activity in serum as sign of muscular injury caused by intermittently administered suxamethonium during halothane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 38 : 510, 1966.
48. *Tammisto T., Airaksinen M. M.*: Suxamethonium-induced myoglobinuria. *Br. J. Anaesth.*, 37 : 464, 1965.
49. *Airaksinen M. M., Tammisto T.*: Myoglobinuria after intermittent administration of succinylcholine during halothane anesthesia. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 7 : 583, 1966.
50. *Tammisto T., Leikkonen P., Airaksinen M.*: The inhibitory effect of d-tubocurarine on the increase of serum-creatine-kinase activity produced by intermittent suxamethonium administration during halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 11 : 333, 1964.
51. *Ryan J. F., Kagen L. J., Hyman A. I.*: Myoglobinemia after a single dose of succinylcholine. *N. Engl. J. Med.*, 285 : 824, 1971.
52. *Ryan J. F., Papper E. M.*: Malignant Fever during and following anesthesia. *Anesthesiology*, 32 : 196, 1970.
53. *Hegab E., Schiff H. I., Smith D. J., et al.*: An electron microscopic study of normal and chronically denervated rat skeletal muscle following succinylcholine challenge. *Anesth. Analg.*, 53 : 650, 1974.
54. *Hofmann H., Lembeck F.*: The response of the external ocular muscles to curare, decamethonium and succinylcholine. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 216 : 552, 1952.
55. *Hofmann H., Holzer H.*: Die Wirkung von muskelrelaxantien auf den intraokularen Druck. *Klin. Mbl. Augenheik.*, 123 : 1, 1953.
56. *Lincoff H. A., Ellis C. H., DeVoe A. G., et al.*: The effect of succinylcholine on intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.*, 40 : 501, 1955.
57. *Dillon J. B., Sabawala P., Taylor D. B., et al.*: Action of succinylcholine on extraocular muscles and intraocular pressure. *Anesthesiology*, 18 : 44, 1957.
58. *Dillon J. B., Sabawala P., Taylor D. B., et al.*: Depolarizing neuromuscular blocking agents and intraocular pressure in vivo. *Anesthesiology*, 18 : 439, 1957.
59. *Lincoff H. A., Breinn G. M., DeVoe A. G.*: The effect of succinylcholine on the extraocular muscles. *Am. J. Ophthalmol.*, 43 : 440, 1957.
60. *Maori F. J., Grimes P. A.*: The effects of succinylcholine on the extraocular striate muscles and on the intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.* 44 : 221, 1957.
61. *Schwartz H., deRoeth A.*: Effect of succinylcholine on intraocular pressure in human beings. *Anesthesiology*, 19 : 112, 1958.

62. *Craythorne N. W. B., Rottenstein H. S., Dripps R. D.*: The effect of succinylcholine on intraocular pressure in adults, infants, children during general anesthesia. *Anesthesiology*, 21 : 59, 1960.
63. *Lewallen W. M., Jr., Hicks B. L.*: The use of succinylcholine in ocular surgery. *Am. J. Ophthalmol.*, 49 : 773, 1960.
64. *Wretline A., Wahlin A.*: The effect of succinylcholine on the orbital musculature of the cat. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 3 : 101, 1959.
65. *Sobel A. M.*: Hexafluorenum, succinylcholine and intraocular tension. *Anesth. Analg.*, 41 : 399, 1962.
66. *Katz R. L., Eakins K. E.*: A comparison of the effects of neuromuscular blocking agents and cholinesterase inhibitors on the tibialis anterior and superior rectus muscles of the cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 152 : 304, 1966.
67. *Eakins K. E., Katz R. L.*: The action of succinylcholine on the tension of extraocular muscles. *Brit. J. Pharmacol.*, 26 : 205, 1966.
68. *Katz R. L., Eakins K. E.*: Mode of action of succinylcholine on intraocular pressure. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 162 : 1, 1968.
69. *Katz R. L., Eakins K. E.*: A comparison of the effects of neuromuscular blocking agents and cholinesterase inhibitors on the tibialis anterior and superior rectus muscles of the cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 152 : 304, 1966.
70. *Katz R. L., Eakins K. E., Lord C. O.*: The effects of hexafluorenum in preventing the increase in intraocular pressure produced by succinylcholine. *Anesthesiology*, 29 : 70, 1968.
71. *Meyers E. F., Krupin T. Johnson M. et al.*: Failure of nondepolarizing neuromuscular blockers to inhibit succinylcholine-produced increased intraocular pressure, a controlled study. *Anesthesiology*, 48 : 149, 1978.
72. *Carballo A. S.*: Succinylcholine and acetazolamide (diamox) in anaesthesia for ocular surgery. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 12 : 486, 1965.
73. *Andersen N.*: Changes in intragastric pressure following the administration of suxamethonium: preliminary report. *Br. J. Anaesth.*, 34, 363, 1962.
74. *Roe R. B.*: The effect of suxamethonium on intragastric pressure. *Anaesth.*, 17 : 179, 1962.
75. *La Cour D.*: Rise in intragastric pressure caused by suxamethonium fasciculations. *Acta Anaesth. Scand.*, 13 : 255, 1969.
76. *La Cour D.*: Prevention of rise in intragastric pressure due to suxamethonium fasciculations. by prior dose of d-tubocurarine. *Acta Anaesth. Scand.*, 14 : 5, 1970.
77. *Miller R. D., Way W. L.*: Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by nondepolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology*, 34 : 185, 1971.
78. *Marchand P.*: The gastro-oesophageal "sphincter" and the mechanism of regurgitation. *Br. J. Surg.*, 42 : 504, 1955.
79. *Greenan J.*: The cardio-oesophageal junction. *Br. J. Anaesth.*, 33 : 432, 1961.
80. *Clark C. G., Riddoch M. E.*: Observations on the human cardia at operation. *Br. J. Anaesth.*, 34 : 875, 1962.
81. *Sellick B. A.*: Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. *Lancet*, 2, 404, 1961.

82. *Salem M. R., Wong A. Y., Lin Y. H.:* The effect of suxamethonium on the intra-gastric pressure in infants and children. *Br. J. Anaesth.*, 44 : 466, 1972.
83. *Morris R., Giesecke A. H., Jr.:* Potentiation of muscle relaxants by magnesium sulfate therapy in toxemia of pregnancy. *South. Med. J.*, 61 : 25, 1968.
84. *Giesecke A. H., jr., Morris R. E., Dalton M. D., et al.:* Of magnesium, muscle relaxants, toxemic parturients, and cats. *Anesth. Analg.*, 47 : 689, 1968,
85. *De Silua A. J. C.:* Magnesium intoxication: an uncommon cause of prolonged curarization. *Br. J. Anaesth.*, 45 : 1228, 1973.
86. *Ghoneim M. M., Long J. P.:* The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*, 32 : 23, 1970.
87. *Del CasMlo J., Engbaek L.:* The nature of neuromuscular block produced by magnesium. *J. Physiol. (Lond.)*, 124 : 370, 1954.
88. *Shnider S. M.:* Serum cholinesterase activity during pregnancy, labor and the puerperium. *Anesthesiology*, 26 : 335, 1965.
89. *Robertson G. S.:* Serum cholinesterase deficiency II: Pregnancy. *Br. J. Anaesth.*, 38 : 361, 1966.
90. *MacDonald A. G., Graham I. H.:* Suxamethonium aponea in a pregnant patient. *Br. J. Anaesth.*, 40 : 711, 1968.
91. *Wildsmith J. A. W.:* Serum pseudocholinesterase, pregnancy and suxamethonium. *Anaesthesia*, 27 : 90, 1972.
92. *Hazel B., Monier D.:* Human serum cholinesterase: variations during pregnancy and post partum. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 18 : 272, 1971.
93. *Owens W. D., Zeitlin G. L.:* Hypoventilation in a newborn following administration of succinylcholine to the mother: a case report. *Anesth. Analg.*: 54 : 38, 1975.
94. *Kvisselgaard N., Moya F.:* Investigation of placental thresholds to succinylcholine. *Anesthesiology*, 22 : 7, 1961.
95. *Jago R. N.:* Arthrogryposis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. *Arch. Dis. Child.*, 45 : 277, 1970.
96. *Drachman D. B., Banker D. Q.:* Arthrogryposis multiplex congenita. *Arch. NeuroL*, 5 : 77, 1961.
97. *Drachman D. B., Coulombre A. J.:* Experimental clubfoot and arthrogryposis multiplex congenita. *Lancet*, 2 : 523, 1962.
98. *Fellini A. A., Bernstein R. L., Zander H. L.:* Bronchospasm due to suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, 35 : 657, 1962.
99. *Smith N. L.:* Histamine release by suxamethonium. *Anaesthesia*, 12 : 293. 1957.
100. *Selvin B., Howland W. S.:* Bronchospasm associated with the use of a combination of succinylcholine and Mylaxen to produce muscle relaxation. *Anesth. Analg.*, 38 : 332, 1959.
101. *Mostert J. W., Kundig H.:* Experimental study of arrhythmias and bronchospasm associated with the use of hexafluorenum. *Br. J. Anaesth.*, 36 : 83, 1964.
102. *Kepes E. R., Haimovici H.:* Allergic reaction to succinylcholine. *J. A. M. A.*, 171 : 548, 1959.

103. *Mandappa J. M., Chandrasechara P. M., Nelvigi R. G.:* Anaphylaxis to suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 523, 1975.
104. *Jerams G., Whittingham S., Wilson P.:* Anaphylaxis to suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, 39 : 73, 1967.
105. *Eustace B. R.:* Case report: suxamethonium induced bronchospasm. *Anaesthesia*, 22 : 638, 1967.
106. *Bele-Binda N., and Valeri F.:* A case of bronchospasm induced by succinylcholine. *Can. Anaest. Soc. J.*, 18 : 116, 1971.
107. *Katz A. M., and Mulligan P. G.:* Bronchospasm induced by suxamethonium, *Br. J. Anaesth.*, 44 : 1097, 1972.
108. *West R.:* Intravenous curarine in the treatment of tetanus. *Lancet*, 1 : 12, 1936.
109. *Westgate H. D., Schultz E. A., and Van Bergen F. H.:* Urticaria and angio-neurotic edema following d-tubocurarine administration. *Anesthesiology*, 22 : 286, 1961.
110. *Alam M., Anrep G. V., Barsoum G. S., et al.:* Liberation of histamine from the skeletal muscle by curare. *J. Physiol. (Lond)*, 95 : 148, 1939.
111. *Gerecke W. B., Imasato Y., and Keats A. S.:* Histamine release by drugs used in association with anesthesia in man. p. 127. Abstract of Scientific Papers, ASA Meeting, 1969.
112. *Miyashita K.:* The release of histamine in the blood following the administration of pancuronium bromide in man. *Jap. J. Anesth.*, 20 : 947, 1971.
113. *Comroe J. H., and Dripps R. D.:* The histamine-like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intra-arterially in man. *Anesthesiology*, 7 : 260, 1946.
114. *Grob, D., Lilienthal J. L., Jr., and Harvey A. M.:* On certain vascular effects of curare in man. "Histamine" reaction. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 80 : 299, 1947.
115. *Mongar J. L., and Whelan R. F.:* Histamine release by adrenaline and d-tubocurarine in the human subject. *J. Physiol. (Lond.)*, 120 : 146, 1953.
116. *Landmesser C. M.:* A study of the bronchoconstrictor and hypotension actions of curarizing drugs. *Anesthesiology*, 8 : 506, 1947.
117. *Westgate H. D., and Van Bergen F. H.:* Changes in histamine blood levels following d-tubocurarine administration. *Can. Anaesth. Qoc.* 9 : 497» 1962.
118. *Landmesser C. M., Converse J. G., and Harmel M. H.:* Quantitative evaluation of the bronchoconstrictor action of curare in the anesthetized patient: a preliminary report. *Anesthesiology*, 13 : 275, 1952.
119. *Westgate H. D., Gordon J. R., and Van Bergen F. H.:* Changes in airway resistance following intravenously administered d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 23 : 65, 1962.
120. *Gerbershagen H. U., and Bergman N. A.:* The effect of d-tubocurarine on respiratory resistance in anesthetized man. *Anesthesiology*, 28 : 981, 1967.
121. *Sniper W.:* The estimation and comparison of histamine release by muscle relaxants in man. *Br. J. Anaesth.*, 24 : 232, 1952.



122. *Biickland R. W., and Avery A. F.*: Histamine release following pancuro-nium: a case report. *Br. J. Anaesth.*, 45 : 518, 1973.
123. *Mushin W. W., Wien R., Mason D. F. J., et al.*: Curare-like actions of tr? (Diethylaminoethoxy)-benzene triethyliodide. *Lancet*. 1 : 726, 1949.
124. *Stovner J., and Lund I.*: Alloferin, et nytt muskelrelaxans i anesthesien. *Nord. Med.*, 72 : 1505, 1964.
125. *Buckett W. R., Marjoribanks C. E. B., Marwick F. A., et al.*: The pharmacology of pancuronium bromide (org. NA97), a new potent steriodal neuromuscular blocking agent. *British Journal of Pharmaceutical Chemotherapy*, 32 : 671, 1968.
126. *Dobkin A. B., Arnadia H. Y., and Levy A. A.*: Effect of pancuronium bromide on plasma histamine levels in man. *Anesth. Analg.*, 52 : 772, 1973.
127. *Phillips H. S.*: Physiologic changes noted with the use of succinylcholine-chloride, as a muscle relaxant during enotracheal intubation. *Anesth. Analg.*, 33 : 165, 1954.
128. *Leigh M. D., McCoy D. D., Belton M. K., et al.*: Bradycardia following intravenous administration of succinylcholine chloride to infants and children. *Anesthesiology*, 18 : 698, 1957.
129. *Barreto R. S.*: Effect of intravenously administered succinylcholine upon cardiac rate and rhythm. *Anesthesiology*, 21 : 401, 1960.
130. *Craythorne N. W. B., Turndorf H., and Dripps R. D.*: Changes in pulse rate and rhythm associated with the use of succinylcholine in anesthetized children. *Anesthesiology*, 21 : 465, 1960.
131. *Dowdy E. G., and Fabian L. W.*: Ventricular arrhythmias induced by succinylcholine in digitalized patients. *Anesth. Analg.*, 42 : 501, 1963.
132. *Lupprain K. G., and Churchill-Davidson H. C.*: Effect of suxamethonium on cardiac rhythm. *Br. Med. J.*, 2 : 1774, 1960.
133. *Schoenstadt D. A., and Witcher C. E.*: Observations on the mechanism of succinylcholine-induced cardiac arrhythmias. *Anesthesiology*, 24 : 358. 1963.
134. *Williams C. H., Deutsch S., Linde H. W., et al.*: Effects of intravenously administered succinylcholine on cardiac rate, rhythm and arterial blood pressure in anesthetized man. *Anesthesiology*, 22 : 947, 1961.
135. *Mathias J. A., and Evans-Prosser C.*: An investigation into the site of action of suxamethonium on cardiac rhythm, p. 1153. *Proceedings of 1Yth World Congress of Anaesthesiologists, London, 1968.*
136. *Bullc-ugh }.*: Intermittent suxamethonium injections. *Br. Med., J.*, 1 : 786., 1959.
137. *Foster B.*: Suxamethonium and cardiac rhythm. *Br. Med. J.*, 1 : 129, 1961.
138. *Verner I., and Comty C.*: Intermittent suxamethonium injections. *Br. Med. J.*, 1 : 1239, 1959.
439. *Stoelting R. K., and Peterson C.*: Heart-rate slowing and junctional rhythm following intravenous succinylcholine with and without intramuscular at-ropine preanesthetic medicine. *Anesth. Analg.*, 54 : 705, 1975.

140. *Daly M. B.*: Acetylcholine and transmission at chemoreceptors. *Pharmacol. Rev.*, 6 : 79, 1954.
141. *Douglas W. W., and Gray J. A. B.*: The excitant action of acetylcholine and other substances on cutaneous sensory pathways and its prevention by hexamethonium and d-tubocurarine. *J. Physiol. (Lond.)*, 119 : 118, 1953.
142. *Diamond J.*: Observations on the excitation by acetylcholine and by pressure of sensory receptors in the cat's carotid sinus. *J. Physiol. (Lond.)*. 130 : 513, 1955.
143. *Mathias J. A., Evans-Prosser C. D. G., and Churchill-Davidson H. C.*: The role of the non-depolarizing drugs in the prevention of suxamethonium bradycardia. *Br. J. Anaesth.*, 42 : 609, 1970.
144. *Karhunen U., Heinonen J., and Tammisto T.*: The effect of tubocurarine on suxamethonium-induced rate and rhythm. *Acta Anaesth. Scand.*, 16 : 3, 1972.
145. *Galindo A. H., and Davis T. B.*: Succinylcholine and cardiac excitability. *Anesthesiology*, 23 : 32, 1962.
146. *Perez H. R.*: Cardiac arrhythmia after succinylcholine. *Anesth. Analg.*, 49 : 33, 1970.
147. *List W. F. M.*: Succinylcholine induced cardiac arrhythmias. *Anesth. Analg.*, 50 : 361. 1971.
148. *Bovet D., Depiette F., Courvoisier S., et al.*: Recherches sur les poisons curarisants de synthese. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 80 : 172, 1949.
149. *Hiker W. F., Jr., and Wescoe W. C.*: The pharmacology of Flaxedil, with observations on certain anagols. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 54 : 373, 1951.
150. *Walts L. F., and Prescott F. S.*: The effects of gallamine on cardiac rhythm during general anesthesia. *Anesth. Analg.*, 44 : 265, 1965.
151. *Brown B. R. and Grout J. R.*: The sympathomimetic effect of gallamine on the heart. *Anesthesiology*, 29 : 179, 1968.
152. *Brown B. R., Jr., and Crout J. R.*: The sympathomimetic effect of gallamine on the heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 172 : 266, 1970. 453. *Smith N. T., and Witcher C. E.*: Hemodynamic effects of gallamine and tubocurarine administered during halothane anesthesia. *J. A. M. A.*, 199 : 114, 1967.
154. *Kennedy B. R., and Farman J. V.*: Cardiovascular effects of gallamine in man. *Br. J. Anaesth.*, 40 : 773, 1968.
155. *Eisele J. H., Marta J. A. and Davis H. S.*: Quantitative aspects of the chronotropic and neuromuscular effects of gallamine in anesthetized man. *Anesthesiology*, 35 : 630, 1971.
156. *Longnecker D. E., Stoelting R. K., Morrow A. G.*: Cardiac and peripheral vascular effects of gallamine in man. *Anesth. Analg.*, 52 : 931, 1973.
157. *Reitan J. A., Fraser A. I., Eisele J. H.*: Lack of cardiac inotropic effects of gallamine in anesthetized man. *Anesth. Analg.*, 52 : 974, 1973.
158. *Baird W. L. M., Reid A. M.*: The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. *Br. J. Anaesth.*, 39 : 775, 1967.
159. *Casale F. F., Farman J. V.*: Blood loss during hysterectomy associated with use of tubocurarine or gallamine. *Br. J. Anaesth.*, 42 : 65, 1970.

160. McDowell S. A., Clarke R. S. J.; A clinical comparison of pancuronium with d-tubocurarine. *Anaesthesia*, 24 : 581, 1969.
161. McIntyre J. W. R., Gain E. A.: Initial experience during the clinical use of pancuronium bromide. *Anesth. Analg.*, 50 : 813, 1971.
162. Kelman G. R., Kennedy B. R.: Cardiovascular effects of pancuronium in man. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 335, 1971.
463. Stoelting R. K.: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology*, 36 : 612, 1972.
164. Coleman A. J., Downing J. W., Leary W. P., et al.: The immediate cardiovascular effects of pancuronium, alcuronium and tubocurarine in man. *Anaesthesia*, 27 : 415, 1972.
165. Miller R. D., Eger E. I., Stevens W. C. et al.: Pancuronium-induced tachycardia in relation to alveolar halotane dose of pancuronium, and prior at-ropine. *Anesthesiology*, 42 : 352, 1975.
166. Domenech J. S; Garcia R. C., Sasiaen J. M. R., et al.: Pancuronium bromide: an indirect sympathomimetic agent. *Br. J. Anaesth.*, 48 : 1143, 1976. 166a. Lebowitz P. W., Ramsey F. M., Savarese J. J., et al.: Potentiation of neuromuscular blockade in man produced by combinations of pancuronium and metocurine of pancuronium and d-tubocurarine. *Anesth. Analg.*, 59 : 604, 1980.
167. Callen S. C.: The use of curare for the improvement of abdominal muscle relaxation during inhalation anesthesia. *Surgery*, 14 : 261, 1943.
168. Whitacre R. J., Risher A. J.: Clinical observations on the use of curare in anesthesia. *Anesthesiology*, 6 : 124, 1945.
169. Stoelting R. K., Longnecker D. E.: Influence of end-tidal halothene concentration on d-tubocurarine hypotension. *Anesth. Analg.*, 51 : 364, 1972.
170. Munger W. L., Miller R. D., Stewens W. C.: The dependence of d-tubocurarine-induced hypotension on alveolar concentration of halot.hane, dose of d-tubocurarine and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 40 : 442, 1974.
171. Smith N. T., Whitcher C. E.: Hemodynamic effects of gallamine and tubocurarine administered during halothane anesthesia. *J. A. M. A.*, 199 : 144, 1967.
172. Stoelting R. K.: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology*, 36 : 612, 1972.
173. Coleman A. J., Downing J. W., Leary W. P., et al.: The immediate cardiovascular effects of pancuronium, alcuronium and tubocurarine in man. *Anaesthesia* 27 : 415, 1972.
174. Longnecker D. E., Stoelting R. K., Morrow A. G.: Cardiac and peripheral vascular effects of d-tubocurarine in man. *Anesth. Analg.*, 49 : 660, 1970.
175. Lee D. C., Johnson D. L.: Effects of d-tubocurarine and anesthesia upon cardiac output in histamine depleted dogs. *Fed. Proc.*, 29 : 2804, 1970.
176. Stoelting R. K. et al.: Effect of promethazine on hypotension following d-tubocurarine use in anesthetized patients. *Anesth. Analg.*, 51 : 509, 1972.
177. Dowdy E. G., Dagger P. N., Fabian L. W.: Neuromuscular blocking agents on isolated digitalized mammalian hearts. *Anesth. Analg.*, 44: 608, 1965.

178. *Dowdy E. G. et al.*: Cardioactive properties of d-tubocurarine with and without preservatives. *Anesthesiology*, 34 : 256, 1971.
179. *Carrier O., Jr., Murphy J. C.*: The effects of d-tubocurarine and its commercial vehicles on cardiac function. *Anesthesiology*, 33 : 627, 1970.
180. *Stoelting R. K.*: Blood-pressure responses to d-tubocurarine and its preservatives in anesthetized patients. *Anesthesiology*, 35 : 315, 1971.
181. *Kaafman L.*: Anaesthesia in dystrophia myotonica. *Proc. R. Soc. Med.* 53: 183, 1960.
182. *Paterson I. S.*: Generalized myotonia following suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, 34 : 340, 1962.
183. *Thiel R. E.*: The myotonic response to suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, 39 : 815, 1967.
184. *Baraka A., Haddad C; Afifi A., et al.*: Control of succinylcholine-induced myotonia by d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 33 : 669 1970.
185. *Orndahl G.*: Myotonic human musculature: stimulation with depolarizing agents. II. A clinicopharmacological study. *Acta Med. Scand.*, 172 : 753, 1962.
186. *Bourke T. D., Zuck D.*: Thiopentone in dystrophia myotonica. *Br. J. Anaesth.*, 29 : 35, 1957.
187. *Haley F. C.*: Anaesthesia in dystrophia myotonica. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 9 : 270, 1962.
188. *Cobham I. C., Davis H. S.*: Anesthesia for muscle dystrophy patients. *Anesth. Analg.*, 43 : 22, 1964.
189. *Talmage E. A., McKechnie F. B.*: Anesthetic management of patient with myotonia dystrophica. *Anesthesiology*, 20 : 717, 1959.
190. *Bell C. M., Lewis C. B.*: Effects of neostigmine on integrity of ileorectal anastomoses. *Br. Med. J.*, 3 : 587, 1968.
191. *Wilkins J. L., Hardcastle J. M., Mann C. V., et al.*: Effects of neostigmine and atropine on motor activity of ileum, colon, and rectum of anaesthetized subjects. *Br. Med. J.*, 1 : 793, 1970.
192. *Cofer T. W., Jr., Ray J. E., Gathright J. B., Jr.*: Does neostigmine cause disruption of large-intestinal anastomoses? A negative answer. *Dis. Colon. Rectum*, 17 : 235, 1974.
193. *Bourne J. G., Collier Jf. O. J., Somers G. F.*: Succinylcholine. *Lancet*, 1 : 1225, 1952.
194. *Carrie T. T.*: Subcostal pain following controlled respiration. *Br. Med. J.*; 1032, 1953.
195. *Sanger C.*: Subcostal pain following controlled respiration. *Br. Med. J.*, 1 : 1162, 1953.
196. *Buch G. H., Roth F.*: Muscle pains after suxamethonium chloride in children. *Br. J. Anaesth.*, 33 : 151, 1961.
197. *Enderby G. E. H.*: Low incidence of muscle pain after suxethonium bromide (Brevidil E.). *Br. J. Anaesth.*, 31 : 530, 1959.
198. *Hegarty P.*: Postoperative muscle pains. *Br. J. Anaesth.*, 28 : 209, 1956.

199. *Parbrook G. D., Pierce G. F. M.*: Comparison of postoperative pain and stiffness after the use of suxamethonium and suxethonium compounds. *Br. Med. J.*, 2 : 579, 1960.
200. *White D. C.*: Observations on the prevention of muscle pain after suxamethonium. *Br. J. Anaesth.* 34 : 332, 1962.
201. *Bartles R. Tunstcdl M. E.*: Suxamethonium chloride and muscle pains. *Br. J. Anaesth.*, 33 : 24 1961.
202. *Craig H. J. L.*: The protective effect of thiopentone against muscular pain and stiffness which follows the use of suxamethonium chloride. *Br. J. Anaesth.*, 36 : 312, 1965.
203. *Morris D. D. B., Dunn C. H.*: Suxamethonium chloride administration and postoperative muscle pain. *Br. Med. J.*, 1 : 383, 1957.
204. *Leatherdale R. A. L., Mayhem R. A. J., Hayton-Williams D. S.*: Incidence of muscle pain after short-acting relaxants. *Br. Med. J.*, 1 : 904, 1959.
205. *Bryson T. H. L., Ormsion T. O. G.*: Muscle pains following the use of suxamethonium in caesarean section. *Br. J. Anaesth.* 34 : 476, 1962.
206. *Churchill-Davidson H. C.*: Suxamethonium (succinylcholine) chloride and muscle pain. *Br. Med. J.*, 1 : 74, 1954.
207. *Lamoreaux L. F., Urboch K. F.*: Incidence and prevention of muscle pain following the administration of succinylcholine. *Anesthesiology*, 21 : 394, 1960.
208. *Price J. M.*: Suxamethonium and muscular pain. *Br. Med. J.*, 1 : 273, 1954.
209. *Edinonds-Seal J., Eve N. H.*: Minor sequelae of anaesthesia: a pilot study. *Br. J. Anaesth.* 34 : 44, 1962.
210. *Burtles R.*: Muscle pains after suxamethonium and suxethonium. *Br. J. Anaesth.*, 33 : 147, 1961.
211. *Foster C. A.*: Muscle pains that follow administration of suxamethonium. *Br. Med. J.*, 2 : 24, 1960.
212. *Bennike K., Nielson E.*: Muscle pain following suxamethonium. *Danish Med. Bull.*, 11 : 122, 1964.
213. *Mayrhofer O.*: Die Wirksamkeit von d-Tubocurarin zur verhütung der muskelschmerzen nach succinylcholin. *Der Anaesthetist*, 8 : 1313, 1959.
214. *Newman P. T. F., London J. M.*: Muscle pain following administration of suxamethonium: the aetiological role of muscular fitness *Br. J. Anaesth.* 38 : 533, 1966.
215. *Collier C.*: Suxamethonium pains and fasciculations. *Proc. R. Soc. Med.*, 68 : 105, 1975.
216. *Waters D. J., Mapleson W. W.*: Suxamethonium pains: Hypothesis and observations. *Anaesthesia*, 26 : 127, 1971.
217. *Usabiaga J. E., Wikinski J. A., Usabiaga L. E., et al.*: Intravenous lidocaine in the prevention of postoperative muscle pain caused by succinylcholine administration. *Anesth. Analg.*, 46 : 225, 1967.
218. *Haldia D. A., Chatterji S., Kackar S. N.*: Intravenous lignocaine for prevention of muscle pain after succinylcholine. *Anesth. Analg.*, 52 : 849, 1973.
219. *Walts L. F., Dillon J. B.*: Clinical studies of the interaction between d-tubocurarine and succinylcholine. *Anesthesiology*, 31: 39, 1969.

220. *Cullen D. J.*: The effect of pretreatment with nondepolarizing muscle relaxants on the neuromuscular blocking action of succinylcholine. *Anesthesiology*, 35 : 572, 1971.
221. *Foldes F. F., Monte A. P., Brunn H. M., Jr., et al.*: Studies with muscle relaxants in unanesthetized subjects. *Anesthesiology*, 22 : 230, 1961.
222. *Baley R., Morgan M., Page P.*: Influence of tetrahydroaminacrine on muscle pains after suxamethonium. *g. Afr. Med. J.*, 49 : 85, 1975.
223. *Ruddell J. S.*: Muscle pain after short acting relaxants. *Br. Med. J.*, 1 : 1623, 1959.
224. *Gapte S. R., Savant N. S.*: Post suxamethonium pains and vitamin C. *Anaesthesia*, 26 : 436, 1971.
225. *Syed I. H.*: Muscle stiffness and Vitamin C. *Br. Med. J.*, 2 : 304, 1966.
226. *Wood J. B., Altwood E. C., Wood B. M., et al.*: Vitamin C and postsuxamethonium pains. *Anaesthesia*, 32 : 21, 1977.
227. *Fahmy N. R., Maiek N. S.*: Adverse effects of succinylcholine administration: their modification by diazepam. p. 177. *Abstracts of Scientific Papers, 1976 ASA meeting.*
228. *Shibuya J., Cuevo N., Quarnstrom F. C., et al.*: Ventilatory disturbances resulting from muscle pain following the administration of succinylcholine chloride. *Med. Ann. D. C.*, 37 : 457, 1968.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

*Walts L. F.*: Complications of muscle relaxants. In: *Katz R. L. (ed.). Muscle Relaxants.* pp. 209—244. Amsterdam, Excerpta Medica, 1975.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ**

*К. В. Дьюкер (C. W. Dueker)*

История методов лечения различных заболеваний с помощью повышенного атмосферного давления противоречива. В 20-е годы популярность терапии сжатым воздухом достигала своей вершины, создавались целые больницы, предназначенные для компрессии больных. С течением времени эти сооружения благополучно превратились в металлолом, популярность гипербарической терапии упала, ее стали применять лишь как ценный метод лечения болезни декомпрессии и травматической воздушной эмболии сосудов мозга.

На ранних этапах развития гипербарическую терапию проводили с помощью воздуха. При этом даже повышение давления в 5 раз по сравнению с нормой не обеспечивало поступления кислорода, превышающего дыхание чистым кислородом при нормальном атмосферном давлении. В 50-е годы началось возрождение гипербаротерапии с использованием вместо воздуха кислорода, этот метод стали широко рекомендовать при лучевой терапии, при операциях на сердце и при многих патологических состояниях.

Гипербарическая терапия кислородом принципиально отлична от применения сжатого воздуха и является ценным дополнением к арсеналу современной медицины. К сожалению, многие надежды, возлагаемые на гипербарическую терапию кислородом, видимо, не оправдались. В наши дни популярность гипербаротерапии кислородом вновь уменьшилась. Этот метод лечения обладает большой ценностью при терапии декомпрессии, артериальной газовой эмболии, отравления окисью углерода и клостридиальной газовой гангрены. Проводятся интенсивные исследования возможностей расширения применения гипербаротерапии и уменьшения опасности при работе в помещениях с повышенным давлением.

Анестезиолог может участвовать в лечении хирургического больного, которому в барокамере требуется проведение анестезии. Чаще от анестезиолога требуется обеспечить искусственное дыхание у больного, находящегося в тяжелом состоянии, при лечении с помощью гипербарической оксигенации.

Даже для элементарного знакомства с гипербаротерапией необходимо знать условия, в которых это лечение проводится. Барокамеры бывают различного размера, начиная с одноместных вплоть до больших, в которых проводят оперативные вмешательства. Независимо от размеров, барокамеры представляют собой замкнутые пространства с ограничением доступа извне. Быстрое перемещение персонала в камеру и из нее невозможны из-за необходимости компрессии и декомпрессии.

Повышение давления газа, которое является основой гипербаротерапии, само по себе является затруднением и диктует необходимость компрессии и декомпрессии. За счет повышенного давления увеличивается вероят-

ность пожара, возникает риск баротравмы, нарушается работа анестезиологического оборудования. Косвенными результатами повышенного давления бывают болезнь декомпрессии, наркоз инертными газами, кислородная интоксикация. Взаимодействием этих отрицательных факторов объясняется ограниченная переносимость больными и персоналом гипербарических концентраций кислорода.

Давление в камере можно создавать несколькими способами, что иногда приводит к путанице. На уровне моря избыточное давление равно 0, а атмосфера оказывает давление в 760 мм рт. ст. (101,1 кПа). Это давление называется «одна абсолютная атмосфера (ата)». При повышении давления вдвое создается давление, равное двум абсолютным атмосферам, или одной избыточной атмосфере<sup>1</sup>. Для того чтобы из избыточных атмосфер получить абсолютные, к их числу надо прибавить единицу. Основной единицей являются абсолютные атмосферы, поэтому ниже в данном разделе давление всегда указано в абсолютных атмосферах (ата), если нет дополнительных обозначений.

---

<sup>1</sup>Опущены фразы, касающиеся перевода английских единиц давления (футы/кв. дюйм, футы вод. ст.) в атмосферы. (Примеч. пер.)

## **Пожары и взрывы**

Пожар является катастрофой, риск которой всегда присутствует при операциях, проводимых в барокамере. Во-первых, любой пожар в небольшом замкнутом помещении, из которого невозможно немедленно выйти, очень опасен. Во-вторых, при проведении лечения в барокамере не все лица, находящиеся внутри, могут использовать все силы для борьбы с огнем. И наконец, наличие большого количества кислорода поддерживает бурное горение.

Загорание происходит легче (т.е. снижается температура загорания) и огонь распространяется быстрее в помещении, богатом кислородом. Отсюда двойная опасность барокамер: во-первых, в них содержится кислород в более высоких концентрациях; во-вторых, парциальное давление кислорода в данной концентрации еще более увеличено за счет общего повышенного давления внутри барокамеры. Для определения опасности пожара имеет значение как концентрация кислорода, так и его парциальное давление.

В целом определенное парциальное давление кислорода в смеси с инертным газом опаснее при низком общем давлении, чем при высоком давлении, т.е. 2 ата чистого кислорода легче вызывают загорание, чем воздух при 10 ата, содержащий кислород при том же давлении 2 ата. Инертные газы затрудняют загорание.

Газы, обладающие высокой теплопроводностью, повышают порог загорания. Таким образом, для зажигания горючего материала в атмосфере гелия и кислорода требуется больше тепла, чем в атмосфере азота и кислорода.

Правила противопожарной безопасности требуют предельного внимания для устранения потенциальных источников загорания и эвакуации горючих предметов из барокамеры. Если в камере нет горючих газов, то искрение



представляет небольшую опасность. Однако устранить потенциальные источники электрической дуги или местные источники нагрева гораздо труднее.

К сожалению, само тело человека представляет собой горючий предмет. Риск загорания уменьшается при использовании одежды, матрасов, одеял и белья с огнезащитной пропиткой и негорючей краски. Однако предметы, не горючие при давлении на уровне моря, могут становиться горючими при повышенном давлении.

Внимательное регулирование концентрации кислорода в камере обеспечивает наилучшую защиту от пожара. Концентрации кислорода ниже 5% не поддерживают загорание независимо от общего давления [1]. Такую концентрацию кислорода можно использовать при давлении в камере, превышающем 4 ата. Даже при давлении 2 ата концентрация кислорода, равная 10%, достаточна для нормальной жизни и в то же время значительно уменьшает вероятность загорания, больной при этом получает кислород более высокой концентрации.

Обычно при баротерапии только больной дышит кислородом, а камера заполняется воздухом. За счет выдыхания больным газа концентрация кислорода в камере, как правило, повышается до 25%. Это небольшое повышение увеличивает риск загорания на 25%. Поэтому газ, выдыхаемый больным, следует выводить из барокамеры.

Воспламеняемость анестетиков в гипербарических условиях подробно не исследовалась. Теоретически мощные воспламеняемые анестетики могут не представлять опасности, так как из-за повышенного давления в камере их используют в очень низких концентрациях. Впрочем внедрение галогенсодержащих препаратов исключает необходимость использования воспламеняемых препаратов. Галотан, вероятно, является наиболее широко используемым ингаляционным анестетиком при наркозе в барокамере. Галотан в концентрациях при парциальном давлении 49 мм рт. ст. (6,5% поверхностного эквивалента) не загорается в кислороде при давлении 4 ата [2], но при более высоком парциальном давлении при 4 ата может загореться. Концентрации галотана безопасны в атмосфере чистого кислорода, но галотан может бурно загораться в смеси кислорода с закисью азота, которая легко отдает свой атом кислорода.

Быстрое распространение пламени нередко делает борьбу с огнем в барокамере безнадёжной. В 1965 г. произошел пожар в барокамере, вызванный перегревом мотора в атмосфере 27% кислорода, 36,5% азота и 36,5% гелия при давлении около 3 ата. Два человека, находящиеся в барокамере, погибли почти немедленно. Пламя достигло температуры, которая за 1 мин повысила давление в камере до 9 ата [3]. Наиболее эффективным средством тушения пожара является система автоматического затопления камеры, включаемая датчиком инфракрасной эмиссии или ультрафиолетового излучения, который дифференцирует пламя от фонового освещения и излучения.

## **Баротравма**

Твердые и жидкие ткани человеческого тела свободно передают воздействующее на них повышенное давление во всех направлениях. Поэтому они не повреждаются при изменениях давления. При глубоководном погружении с большой скоростью возможно появление болей в суставах, однако при низких режимах, используемых для терапии, этого не случается. Однако наполненные газом пространства часто повреждаются при изменениях давления. Повреждения, вызываемые давлением, называют баротравмой, или описательно «сдавлением». Баротравма может возникать как при компрессии, так и при декомпрессии.

### *Баротравма при компрессии*

Наиболее частым местом баротравмы при компрессии является среднее ухо. С повышением давления в камере или при погружении в воду относительно наибольшие изменения давления происходят на начальных этапах компрессии. Боль в ушах обычно начинается при давлении около 1,3 ата. Во время компрессии барабанная перепонка выгибается внутрь, а слизистая оболочка среднего уха набухает. Открывание слуховой (евстахиевой) трубы позволяет воздуху под повышенным давлением проникнуть в полость среднего уха, при этом давление в его полости выравнивается с внешним давлением и опасность разрыва барабанной перепонки при трансудации слизистой оболочки исчезает. Для открытия слуховой трубы во время компрессии обычно требуется произвести определенное сознательное действие, например зевание, жевание, глотание, движение челюстью или натуживание. Учитывая это, во многих учреждениях больным, находящимся в бессознательном состоянии и требующим проведения сеанса гипербарической оксигенации, выполняют мириготомию [4], правда, в других учреждениях не считают это необходимым<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Сообщено лично R. M. Smith. (Примеч. авт.)

Травма среднего уха может проявляться просто инъекцией барабанной перепонки, но может возникать и ее разрыв. Боль при этом настолько резкая, что лишь немногие в состоянии выдержать ее до стадии разрыва перепонки. Разумеется после разрыва давление в среднем ухе выравнивается с наружным и боль исчезает. При обследовании кандидатов в училище моряков подводного флота у 36% обнаруживаются признаки баротравмы среднего уха при компрессии до 4 ата [5].

При медленной компрессии и активном «продувании ушей» гипербаротерапию хорошо переносит большинство больных. Наиболее частой ошибкой является задержка с «продуванием ушей» на начальных стадиях компрессии. Лицам с закупоркой слуховых труб аллергического, инфекционного или механического происхождения компрессия противопоказана. У кандидатов в подводники, страдающих инфекциями верхних дыхательных путей, в 61% случаях наблюдается баротравма среднего уха [5]. В этих случаях может

оказаться полезным местное или системное применение препаратов, уменьшающих отек слизистой оболочки.

Гораздо реже при баротравме может повреждаться внутреннее ухо. При этом может наблюдаться дислокация стремечка из овального окна с потерей слуха. В последнее время у ныряльщиков описаны случаи разрыва «круглого окна» с вестибулярными расстройствами [6]. Эта патология может возникать при неповрежденной барабанной перепонке.

Костные синусы также часто поражаются баротравмой при компрессии. При закупорке их устьев возникает набухание слизистой оболочки с последующими кровоизлияниями. Признаками баротравмы синусов являются носовое кровотечение и боли. К сожалению, эффективных средств, освобождающих закупоренный синус, нет. Могут оказаться полезными препараты, снимающие отек слизистых оболочек. В пломбированных зубах также иногда могут находиться полости, подвергающиеся «сдавлению» при компрессии. Однако большая часть так называемой зубной боли при компрессии обусловлена баротравмой синусов.

У лиц, находящихся в барокамере, при компрессии не может возникнуть баротравмы легких, поскольку они свободно дышат газом эквивалентного давления. Баротравма легких может возникать при погружении у ныряльщиков, так как у них давление газа, задержанного в легких, не уравновешивает внешнего давления на грудную клетку на глубине.

### *Баротравма при декомпрессии*

Во время декомпрессии баротравма уха встречается редко, однако она возможна, если воздух в полости среднего уха, расширяясь, не может выйти через слуховую трубу. В этих случаях барабанная перепонка выбухает наружу. Обычно при действии положительного давления изнутри слуховая труба открывается самопроизвольно.

Аналогичным образом декомпрессия может вызвать баротравму синусов и зубов. При декомпрессии расширяется газ, находящийся в полых органах брюшной полости. У взрослых лиц с проходимым кишечником и нормальным количеством газа в нем это явление не создает затруднений.

Одно из наиболее серьезных осложнений гипербаротерапии — баротравма легких, встречается при декомпрессии. По мере снижения давления в камере легкие начинают растягиваться. При нормальном выдохе избыток воздуха немедленно удаляется, трансторакальный градиент давления исчезает и растяжение легких устраняется. Даже кратковременная задержка выдоха может привести к перераздуванию легких и их разрыву. Известны случаи смерти аквалангистов, поднявшихся с ничтожной глубины 3,5 м, задержав дыхание [7]. При задержке дыхания объем газа в легких удваивается при декомпрессии на 1 ата.

Перераздувание легких может приводить к разрыву альвеол и попаданию воздуха в интерстиций легкого. Если при этом продолжается декомпрессия, то воздух, попавший в интерстиций легкого, продолжает увеличивать

свой объем. В типичных случаях воздух вдоль корня легкого проникает в средостение и вызывает пневмомедиастинум. В области корня воздух может расслоить два листка плевры и создать пневмоторакс. Непосредственный разрыв легкого в плевральную полость встречается реже [8]. Проникновение воздуха на шею может вызвать подкожную эмфизему.

Не менее тяжелые последствия имеет непосредственное проникновение альвеолярного воздуха в систему легочного кровообращения. Воздух попадает в левое сердце, где образует артериальные эмболы. Если больной находится в вертикальном положении, эмболизируются обычно артерии мозга, хотя встречаются и эмболии коронарных артерий. Организм человека плохо переносит артериальные эмболии.

В типичных случаях диагноз воздушной эмболии не подлежит сомнению, если больной после декомпрессии сразу теряет сознание. Другие проявления баротравмы легких обычно развиваются медленнее.

Жертв воздушной эмболии необходимо как можно раньше подвергнуть рекомпрессии, любая задержка значительно уменьшает шансы выживания больного; чаще всего рекомпрессию проводят до 6 ата и после появления начальных признаков улучшения неврологического статуса начинают медленную декомпрессию. Воздушная эмболия часто, если не всегда, приводит к смерти больного. Пневмоторакс, пневмомедиастинум и подкожная эмфизема обычно не требуют рекомпрессии. Большинство случаев воздушной эмболии возникает на тренировках аварийного выхода экипажа из подводной лодки и при экстренном всплытии водолазов в случаях существующей или предполагаемой поломки дыхательных устройств. В барокамере баротравма легких, вызванная декомпрессией, встречается очень редко, поскольку декомпрессия проводится медленно. Разумеется при аварийной разгерметизации камеры все, находящиеся в ней, подвергаются опасности разрыва легких.

Разрывы легких могут наблюдаться, несмотря на свободный выдох. Возможно опасное расширение участков легких, из которых нарушен выход воздуха. Они могут быть результатом процессов, затрудняющих выход воздуха из альвеол на выдохе: бронхиолитов, слизистых пробок, экспираторного закрытия дыхательных путей с размягченными стенками. Кроме того, буллы гораздо легче разрываются по сравнению с участками нормальной легочной ткани. У всех больных, которым предполагается лечение в барокамере, необходимо исключить перечисленные выше заболевания.

Больные с активными легочными инфекциями не следует лечить в барокамере.

Изменения давления влияют на работу медицинского оборудования. Внутривенное введение жидкости необходимо проводить из пластиковых пакетов или из бутылок с открытым доступом воздуха, иначе воздух, находящийся в замкнутом пространстве над жидкостью, при декомпрессии начинает быстро увеличивать объем, проталкивает жидкость в вену, а затем поступает в нее сам. Манжетки интубационных трубок, наполненные воздухом, спадаются при компрессии и расширяются при декомпрессии. Перед компрессией манжетки следует опорожнить и заполнить жидкостью. Показания

газовых ротаметров анестезиологического оборудования также изменяются при повышении давления в камере.

## **Болезнь декомпрессии**

При общей анестезии в результате потребления ингаляционного анестетика уровень его в крови и тканях больного постепенно приближается к вдыхаемому уровню. На скорость потребления анестетика оказывают влияние многие факторы, включая сердечный выброс, вентиляцию, концентрацию вдыхаемого анестетика, растворимость его в крови и тканях, региональный кровоток. Азот, находящийся в воздухе, растворяется аналогичным образом при повышении давления окружающего воздуха. С повышением общего давления газа парциальное давление азота соответственно возрастает. Поскольку азот малорастворим в крови и тканях по сравнению с анестетиками, то эквilibрация концентраций азота происходит быстро. Общее количество анестетика, находящееся в организме больного, зависит от концентрации вдыхаемого анестетика и длительности ингаляции. Аналогичным образом общее потребление азота организмом при дыхании сжатым воздухом зависит от его дозы, которая определяется непосредственно давлением в камере и длительностью ингаляции сжатых газов.

После прекращения ингаляции анестетик в растворенном виде переносится кровью в легкие, через которые выделяется. При декомпрессии давление азота в окружающем воздухе начинает возвращаться к норме. При этом скорость снижения давления в окружающем пространстве может превысить максимально возможную скорость элиминации инертных газов из организма. Азот, вместо того чтобы в растворенном виде попасть в легкие и выделиться через них, начинает образовывать пузырьки в тканях и кровеносных сосудах. С помощью ряда патофизиологических механизмов эти пузырьки могут вызывать патологическое состояние, известное как болезнь декомпрессии, или кессонная болезнь. Симптомы этого заболевания многообразны: кожная сыпь, зуд, утомляемость, боли в мышцах и костях, патология центральной и периферической нервной системы, дыхательная недостаточность и шок.

Образование пузырьков является сложным процессом, еще до конца неизученным. В тканях организма может содержаться газ с парциальным давлением, превращающим таковое в окружающей среде. При превышении пороговой величины этого градиента, которая различна в зависимости от характера ткани и зависит от ряда факторов, например нервного возбуждения, начинают образовываться пузырьки газа.

Пузырьки считают этиологическим фактором болезни декомпрессии, так как они могут вызывать ишемию, закупоривая сосуды или непосредственно повреждая ткани, в которых образуются. Edgar End в 1938 г. описал агрегацию эритроцитов при болезни декомпрессии и предположил, что именно агрегаты, а не пузырьки, закупоривают сосуды [9]. Лишь в последнее время удалось проверить и оценить догадки End. Современные исследования обнаружили ряд дополнительных патогенетических механизмов.

Хотя газовые пузырьки все-таки являются основной причиной наблюдаемых повреждений, характерных для болезни декомпрессии, взаимодействие их с кровью также играет важную роль. На границе пузырька и крови происходит денатурация белков, она является причиной наблюдаемого слипания эритроцитов и тромбоцитов и активации факторов свертывания крови [11]. При тяжелых формах болезни декомпрессии значительно снижается число тромбоцитов. При болезни декомпрессии наблюдается потеря плазмы, что еще более затрудняет нарушенный кровоток. Высказывались предположения о развитии жировых эмболий. В последние годы появились доказательства того, что наблюдаемые спинальные расстройства вызваны не генерализованной газовой эмболией, а закупоркой эпидуральных венозных сплетений позвоночника [10].

Не менее важную роль играют и индивидуальные факторы. Кессонной болезни больше подвержены пожилые тучные водолазы с плохим состоянием здоровья. Существует некоторая степень адаптации к гипербарическим условиям работы. Симптомы болезни декомпрессии у водолазов и работников кессонов несколько отличаются. Подробных исследований болезни декомпрессии, случающейся в барокамерах, не проводили.

Наиболее распространенной жалобой являются боли в мышцах и костях, обычно в области крупных суставов. Распространенный термин «ломота» относится только к этим проявлениям болезни декомпрессии. У 60—95% водолазов, пораженных кессонной болезнью, единственным симптомом является «ломота» [11]. В типичных случаях глубокая, сверлящая боль не сопровождается ни покраснением, ни болезненностью, ни отеком, ни изменением цвета кожи.

Нередко наблюдаются центральные симптомы заболевания. Чаще всего болезнь затрагивает спинной мозг, но может поражать и центры головного мозга. Патология спинного мозга обычно начинается с парестезии в ногах и прогрессирует до явлений пареза, паралича и потери вегетативного контроля.

Чаще наблюдаются симптомы заболевания, называемые удушьем. Вероятно попадание пузырьков в легочные сосуды вызывает одышку и боли в грудной клетке.

В последнее время повышенное внимание обращают на наличие асептических некрозов костей у опытных водолазов. Частота некрозов широко варьирует, достигая, по данным одного из исследований, 50% [12]. Такие аваскулярные некрозы могут располагаться вблизи суставов. Иногда некрозы могут сопровождаться симптомами, но если они расположены в области трубчатой части кости, то обычно бессимптомны. Часто у пораженных некрозами водолазов не имеется других проявлений болезни декомпрессии.

Профилактика болезни декомпрессии основана на ограничении дозы инертного газа и медленной декомпрессии, обеспечивающей достаточное время для элиминации газа из крови и тканей. Поскольку организм переносит определенное избыточное давление, таблицы декомпрессии разрешают погружение с немедленным, но постепенным всплытием (обычно со скоростью 20 м/мин). С повышением давления длительность пребывания человека в та-

ких условиях, разумеется, должна сокращаться, чтобы ограничить общее количество поглощаемого организмом азота. Теоретически при пребывании в течение любого времени под давлением 2 ата возможна немедленная декомпрессия. Тем не менее продолжительное пребывание при таком давлении может вызывать болезнь декомпрессии [10].

Если глубина превышает безопасные границы, при которых возможно немедленное всплытие, используют ступенчатую декомпрессию. В военно-морском флоте США используют ступенчатую декомпрессию: после небольшой частичной декомпрессии делают перерыв, чтобы выделились газы перед ее следующей ступенью. В Великобритании чаще используют более медленную, но непрерывную декомпрессию. Поскольку выделение газа, как и его поглощение, протекает экспоненциально, то паузы декомпрессии могут быть короче при глубоком дыхании, но должны удлиняться, если скорость выделения газа замедляется. Непрерывную постепенную декомпрессию можно вначале проводить быстрее, но затем ее необходимо замедлить.

Даже в оптимальных условиях при соблюдении всех норм декомпрессии болезнь декомпрессии иногда развивается. Более того ультразвуковые датчики обнаруживают пузырьки в крови даже при отсутствии всяких симптомов [13]. Роль этих «бессимптомных пузырьков» еще неясна, однако они могут быть причиной хронических изменений, например асептических костных некрозов.

Основное лечение болезни декомпрессии заключается в рекомпрессии с постепенной декомпрессией. Поскольку лечение, основанное на старых таблицах декомпрессии, часто бывает неэффективным, внедрена новая схема лечения на основе дыхания кислородом. После рекомпрессии до 3 ата больной начинает дышать попеременно кислородом и воздухом (чтобы избежать кислородной интоксикации), затем проводят декомпрессию до 2 ата, дыхание кислородом и воздухом продолжается. За счет рекомпрессии уменьшается размер пузырьков, а дыхание кислородом обеспечивает повышение градиента для азота между организмом и внешней средой.

Успех лечения зависит от быстроты лечения и от правильности оценки состояния больных. В 50—85% случаев болезнь декомпрессии развивается в пределах 1 ч после декомпрессии [11]. Однако возможно отсроченное появление симптомов через 24 ч и более. Если у любого больного, перенесшего не более 24—36 ч назад компрессию, развиваются симптомы, похожие на болезнь декомпрессии, необходимо провести пробный сеанс рекомпрессии. Выбор режима лечения зависит от тяжести симптомов, в более сложных случаях требуется более длительное лечение. Необходимо тщательное обследование больного, иначе выраженные боли в суставах могут замаскировать ранние симптомы патологии ЦНС. Задержка с лечением уменьшает шансы полного выздоровления. Многие врачи дополняют рекомпрессию другими лечебными процедурами. Гемоконцентрацию иногда корригируют переливанием плазмы. Низкомолекулярный декстран может устранить агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, при патологии ЦНС часто используют стероиды.

В современной гипербарической терапии болезнь декомпрессии встречается редко. Поскольку больной дышит в основном кислородом, а не инертными газами, он не подвергается риску заболевания. При использовании режимов низкого давления, для того чтобы избежать у больного кислородной интоксикации, врачу приходится достаточно долго находиться в атмосфере сжатого воздуха. Учитывая возможность накопления в результате этого инертных газов в организме врача, ему рекомендуется проводить за день не более одного сеанса в барокамере. Во многих центрах для дополнительного ускорения элиминации азота у находящихся в барокамере используют чистый кислород на последней 1 ата декомпрессии. Если у лиц, перенесших сеанс в барокамере, развивается болезнь декомпрессии, необходимо немедленное лечение. Поскольку болезнь декомпрессии может развиваться через довольно продолжительный период, все лица, побывавшие в гипербарических условиях, должны несколько последующих часов провести недалеко от барокамеры и иметь при себе карточку или жетон с указанием перенесенного режима компрессии.

При операциях в барокамере причиной болезни декомпрессии могут быть анестетические газы. Применение мощных ингаляционных анестетиков не создает такой опасности, так как их используют в очень малых дозах, однако закись азота легко может вызывать болезнь декомпрессии, так как поглощается организмом в больших количествах. Дыхание закисью азота после компрессии воздухом усиливает симптомы болезни декомпрессии у мышей, вероятно, за счет увеличения маленьких воздушных пузырьков [14]. У собак, получавших закись азота в больших дозах (80% при 3 ата или 55% при 5 ата), отмечается высокая частота болезни декомпрессии со смертельным исходом. Правда, у собак, получавших 55% закиси азота при 4 ата, не обнаружено смертельных исходов и макроскопически заметных пузырей в крови.

Вероятность болезни декомпрессии, а также ограничение возможной концентрации кислорода, заставили некоторых исследователей отказаться от применения закиси азота в гипербаротерапии. Тем не менее Faulconer удалось обеспечивать адекватную анестезию 50% закиси азота при 2 ата [16], что соответствует данным независимо определенной МАК. Поскольку состояние анестезии зависит от парциального давления, а не от концентрации ингаляционного анестетика, то при 3 ата можно выполнить операцию на фоне ингаляции приблизительно 33% закиси азота. Такая доза, вероятно, не представляет риска развития болезни декомпрессии, особенно если учесть, что ингаляция закиси азота прекращается перед декомпрессией, что ускоряет ее вымывание из организма.

## **Токсичность кислорода**

Наиболее серьезным ограничением применения гипербарической терапии является токсическое действие кислорода. Нарушения типа дыхательной недостаточности могли бы быть показанием к применению гипербарической оксигенации, если бы она не вызывала повреждения легких. Наряду с легки-



ми токсическое действие кислорода поражает ЦНС и глаза. Почти наверняка кислород является токсичным и для других органов, например для печени, почек и сердца, хотя сведения по этим вопросам пока недостаточны. Кислород обладает способностью повреждать клетки и все известные формы жизни. Токсическое действие кислорода зависит от его дозы. Последняя определяется его парциальным давлением и длительностью экспозиции, увеличение каждого из этих параметров может способствовать появлению токсического действия.

Токсическое действие кислорода на легкие имеет клиническое значение при лечении больных, находящихся в тяжелом состоянии. Гипербарические количества кислорода ускоряют развитие повреждений легочной ткани. У здоровых обследуемых при дыхании кислородом при 2 ата в течение 8—10 ч наблюдаются выраженные боли в груди и одышка [18]. После 4 ч дыхания кислородом начинает достоверно снижаться жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Патологические симптомы и уменьшение ЖЕЛ сохраняются в течение нескольких часов после прекращения ингаляции кислорода.

При ингаляции детей кислородом в избыточных концентрациях развиваются нарушения зрения, но в обычных условиях у взрослых этого не обнаруживали. Однако при давлении 2 ата у 5 из 13 обследуемых обнаружили нарушения зрения [18]. Только у одного из них, перенесшего ранее ретробульбарный неврит зрительного нерва, нарушения зрения оказались настолько серьезными (одностороннее ограничение зрительного поля, скотома, снижение остроты зрения), что заставили прекратить сеанс.

При давлениях свыше 2 ата токсическое влияние кислорода на ЦНС ограничивает его использование. Малые симптомы токсического действия кислорода проявляются тошнотой, подергиванием мышц, особенно лицевых, онемением кожи. Если при этом быстро не прекратить ингаляцию кислорода, наступают тонико-клонические судороги. К сожалению, иногда они возникают без предвестников или настолько быстро вслед за ними, что предотвратить их, уменьшая ингаляцию кислорода, не удастся. Определенного порога центральной токсичности кислорода не существует. Судороги описаны даже при давлении в 2 ата, хотя большинство людей в покое могут до 2 ч находиться в атмосфере кислорода при давлении 3 ата [19, 20]. Из-за риска кислородной интоксикации при гипербарической терапии давление, как правило, ограничивают 3 ата. Вероятно целесообразнее считать, что безопасного порога при ингаляции концентрированного кислорода не существует, а имеется лишь латентный период, когда признаки кислородной интоксикации еще не появились. В принципе с повышением давления латентный период уменьшается.

На латентный период могут оказать влияние и другие факторы. Накопление углекислоты провоцирует судороги, хотя умеренное повышение концентрации углекислоты в крови может в определенной степени блокировать судороги, вызываемые кислородом [21]. Этот феномен может быть связан с увеличением мозгового кровотока в условиях умеренной гиперкапнии. Очень высокое парциальное давление углекислого газа может само по себе вызы-

вать судороги, но такое содержание углекислоты никогда не присутствует при гипербаротерапии. Физическая нагрузка значительно уменьшает латентный период проявления токсичности кислорода. Пока неизвестно, действует ли физическая нагрузка непосредственно или в результате вызываемой задержки углекислоты. Интересно, что влажная атмосфера в барокамере переносится хуже, чем сухая, это заметно даже при равных уровнях давления.

Механизм токсического действия кислорода, несмотря на интенсивные исследования, остается неясным. Его универсальность свидетельствует о нарушении каких-то фундаментальных метаболических процессов, предполагается участие в этих механизмах ряда ферментативных систем. Возможно, данный синдром вызывается не одним патогенетическим механизмом, а взаимодействием многих механизмов [22, 23].

Лечение центрального токсического действия кислорода просто и заключается в удалении источника чистого кислорода. Если больной дышит кислородом, его отключают и начинают дыхание воздухом. Во время судорог нельзя проводить декомпрессию, так как при апноэ или закрытии дыхательных путей может возникнуть разрыв легкого. Если вовремя прекратить ингаляцию кислорода и правильно лечить судорожный синдром, то судороги, вызванные кислородом, проходят бесследно. Апноэ во время судорог неопасно, так как больной в барокамере хорошо оксигенирован. Длительное воздействие кислорода в больших количествах приводит, вероятно, к необратимому повреждению.

Предотвращение токсического действия кислорода требует ограничения экспозиции. Поскольку целью гипербаротерапии является насыщение организма кислородом в больших количествах, то используют режимы лечения, близкие к токсическим уровням оксигенации. Введение лекарственных препаратов во время сеанса может устранить яркие симптомы кислородной интоксикации, а следовательно, и замаскировать токсическое действие кислорода. У собак, получавших в камере галотан или барбитураты, судороги развивались поздно или не возникали вообще, но после сеанса обнаруживались необратимые признаки тяжелой кислородной интоксикации [24].

Наиболее многообещающим методом профилактики токсического действия кислорода является прерывистое дыхание. Обнаружено, что переносимость кислорода человеком и животными увеличивается, если дыхание им перемежать с короткими интервалами дыхания воздухом [25]. Вероятно, эти интервалы обеспечивают возможность частичной защиты органов от явлений интоксикации. При изучении этого метода вначале у здоровых обследуемых применяли дыхание кислородом в течение 20 мин, а затем в течение 5 мин — дыхание воздухом при давлении 2 ата [26]. Такой режим значительно отодвигал сроки развития легочных изменений в виде снижения ЖЕЛ. Более длительные периоды дыхания воздухом еще могут более уменьшить токсическое действие кислорода, но за счет уменьшения длительности его ингаляции.

## **Азотный наркоз**

Другим ограничением гипербаротерапии является наркотическое действие азота при высоком давлении. Это действие затрагивает в противоположность кислородной интоксикации не больного, а персонал барокамеры, поскольку больной защищен дыханием кислородом.

Почти все инертные газы могут быть наркотиками. Только у гелия не обнаружено наркотических свойств, хотя все остальные центральные эффекты гелия при очень высоком давлении выявляются [27]. Вероятно, механизм наркоза инертными газами аналогичен механизму наркоза ингаляционными анестетиками. Наркотическая мощность инертных газов хорошо соответствует их растворимости в липидах. У мышей наркотическая мощность закиси азота в 28 раз больше, чем у азота [28]. А коэффициент масло—газ для закиси азота в 20 раз больше, чем у азота (1,4 по сравнению с 0,067). Используя жирорастворимость газа как показатель анестетической мощности, можно сказать, что воздух при давлении 2 ата (парциальное давление азота 1400 мм рт. ст.) эквивалентен по анестетической мощности ингаляции 10% закиси азота на уровне моря [29], т.е. вызывает умеренную эйфорию. При нормальном атмосферном давлении в воздухе содержится достаточно азота, чтобы оказывать на человека некоторое угнетающее психические функции действие по сравнению с дыханием гелиево-кислородной смесью [30].

Клинически у человека трудно обнаружить признаки азотного наркоза при давлениях менее 4 ата. Однако психологические пробы обнаруживают снижение интеллектуальной работоспособности уже при давлении 3 ата [31]. Исследование затрудняется подбором подходящих тестов и значительными индивидуальными колебаниями чувствительности к азоту. Как правило, первым симптомом наркотического действия азота является изменение настроения, обычно эйфория. Отмечаются наиболее выраженное снижение умственной деятельности, ухудшение реакции, в наименьшей степени нарушается механическая координация движений. С повышением давления продолжается постепенное угнетение психических функций вплоть до потери сознания при давлении более 11 ата. Хирургический уровень анестезии, вероятно, достигается при парциальном давлении азота около 20 ата (25 ата воздуха), впрочем при таком давлении воздуха уже имеются выраженные явления кислородной интоксикации.

Некоторые исследователи полагают, что возможна адаптация к азотному наркозу, так как опытные водолазы могут работать на таких глубинах, где новичок сразу теряет сознание. Более вероятно, что эти опытные водолазы приучаются работать, несмотря на наркоз, концентрируя напряженное внимание на выполнении определенных манипуляций. Наркоз усложняет простые задачи.

Задержка углекислоты в организме усиливает наркоз инертными газами, что может создавать трудности при дыхании водолаза в костюме, но редко наблюдается в хорошо вентилируемых барокамерах.

Азотный наркоз ограничивает глубину погружения при дыхании воздухом до 40—42 м, погружение до 65 м возможно только в случаях экстренной необходимости. Многие аквалангисты погибли, пытаясь установить ре-

корды глубины погружения. В современной технике глубоких погружений используют гелий, частично или полностью замещающий азот в дыхательной смеси.

Даже при ограничении давлений, применяемых в гипербаротерапии, азотный наркоз может иногда вызывать осложнения, поскольку его признаки начинают обнаруживаться уже при давлении 3 ата. Лечебные сеансы при 4 ата почти всегда могут сопровождаться явлениями азотного наркоза у персонала. Поэтому за всеми хирургическими вмешательствами, проводимыми в барокамере, необходимо наблюдать извне, и командам наблюдателей персонал внутри камеры должен беспрекословно подчиняться.

## **Передозировка анестетиков**

Применение анестетиков на основе процентных соотношений, используемых на уровне моря, может привести к смерти больного в барокамере. Дозы ингаляционных анестетиков необходимо выражать в показателях парциального давления, а не в процентной концентрации. Таким образом, 1 МАК галотана (0,76%) на самом деле составляет 0,76% от 760 мм рт. ст., т.е. 6 мм рт. ст. При давлении 2 ата парциальное давление галотана в 6 мм рт. ст. по-прежнему равно 1 МАК, но составляет только 0,4% от общего давления газа. Если же при давлении 2 ата назначить больному концентрацию галотана, используемую на уровне моря, т.е. 0,76%, то он получит 2 МАК, т.е. произойдет передозировка. При использовании газообразных анестетиков основное внимание следует обращать на уменьшение концентрации вдыхаемого анестетика по мере повышения давления в камере. Испарение летучих анестетиков не зависит от общего давления в камере. Испарители (например типа «Флюотек»), калиброванные при нормальном атмосферном давлении, автоматически компенсируют изменение давления в окружающей среде. При повышении общего давления парциальное давление паров галотана остается постоянным и его фракция в газотоке испарителя прогрессивно снижается. Следовательно, неизменное парциальное давление обеспечивает постоянную анестетическую мощность смеси. Severinghaus обнаружил, что турбулентность потока газа в испарителе может приводить к небольшим колебаниям его производительности [29]. McDowell показал, что испарители типа «Флюотек» более точно дозируют анестетик при показателях шкалы более 2% и менее точно в более низких пределах [32].

Испарители типа «Коппер Кэтл» дозируют анестетик по соотношению парциального давления паров анестетика и кислорода. При повышении давления в окружающей атмосфере фракция паров анестетика уменьшается, поскольку его парциальное давление по отношению к общему давлению тоже уменьшается. Например, при 2 ата 100 мл кислорода захватывают 20 мл галотана. Если при этом поток газа-носителя в испарителе остался неизменным, то процентное содержание галотана на выходе из испарителя уменьшается. Однако парциальное давление галотана при этом не меняется.

Поток газа в ротаметрах наркозного аппарата зависит от плотности газа, которая увеличивается прямо пропорционально его давлению.

Следующее уравнение позволяет корригировать показания ротаметров в условиях повышенного давления [32].

$$F_1 = F_0 \times P_0 / P_1$$

где  $F_1$  — истинный поток газа;  $F_0$  — показатель ротаметра;  $P_0$  — плотность газа при нормальном давлении;  $P_1$  — плотность газа при давлении в камере.

Поскольку при повышении давления газа в 2 раза его плотность увеличивается тоже в 2 раза, то при давлении 2 ата истинный поток газа составит 71% от показателя ротаметра. Последующие эксперименты подтвердили эту расчетную закономерность. Тем не менее в каждой барокамере должен быть предусмотрен наркозный аппарат, ротаметры которого специально калиброваны при различном давлении.

Очень важно удалять отработанную газовую смесь из камеры, чтобы уменьшить влияние наркотических веществ на персонал, подвергающийся уже наркотическому действию азота.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Schmidt T. C., Dorr V. A., Hamilton R. W., Jr.*: Chamber Safety (Technical Memorandum UCRI-721). Tarrytown (N. Y.), Ocean Systems, Inc., 1973.
2. *Gottlieb S. F., Fegan F. J., Tieslink J.*: Flammability of halothane, methoxyflurane and fluroxene under hyperbaric oxygen conditions. *Anesthesiology*, 27 : 195, 1966.
3. *Barter J. V.*: Fire at high pressure. In: *Lambertsen C. J.* (ed.). *Proceedings of the Third Symposium on Underwater Physiology*, pp. 55—80. Baltimore., *Williams & Wilkins* 1967.
4. *Jacobson J. H. II, Peirce E. C., II*: Hyperbaric oxygenation. In: *Norman; J. C.* (ed.). *Cardiac Surgery*, ed. 2. pp. 211—226. New York, *Appleton-Cen-ury-Crofts*, 1972.
5. *Alfandre H. J.*: Aerotitis media in submarine recruits. U. S. Navy Submarine Medical Center Research Report, March 1966.
6. *Edmonds C., Thomas R. L.*: Medical aspects of diving. — Part 3. *Med. J. Aust.*, 2 : 1300, 1972.
7. *Cooperman E. M; Hogg J., Thurlbeck W. M.*: Mechanism of death in shallow-water scuba diving. *Can. Med. Assoc. J.*, 99 : 1128, 1968.
8. *Schaefer K. E., McNylty W. P.*: Mechanism in development of interstitial' emphysema and air embolism on decompression from depth. *J. Appl. Phy-siol.*, 13 : 15, 1958.
9. *End E.*: The use of new equipment and helium gas in a world record di ve. *J. Industr. Hyg.*, 20 : 511, 1938.
10. *Elliott D. H., Hallenbeck J. M; Bove A. A.*: Acute decompression sickness. *Lancet*, 2 : 1193, 1974.

11. *Rivera J. C.*: Decompression sickness among divers: an analysis of 935 cases. *Milit. Med.*, 129 : 314, 1964.
12. *Edmonds C., Thomas R. L.*: Medical aspects of diving—Part 4. *Med. J. Austr.*, 2 : 1367, 1972.
13. *Evans A., Barnard E. E. P., Walder D. N.*: Detection of gas bubbles in man-at decompression. *Aerosp. Med.*, 53 : 1095, 1972.
14. *Van Liew H. E.*: Dissolved gas washout and bubble absorption in routine decompression. In: *Lambertsen C. J.* (ed.). *Underwater Physiology*, pp. 145—150. New York, Academic Press, 1971.
15. *McIver R. G., Fife W. P., Ikels K. G.*: Experimental decompression sickness from hyperbaric nitrous oxide anesthesia. U. S. A. F. School of Aerospace Medicine, June 1965.
16. *Faulconer A., Pender J. W., Bickford R. G.*: The influence of partial pressure of N<sub>2</sub>O on the depth of anesthesia and the EEG in man. *Anesthesiology*, 10 : 601, 1949.
17. *Winter P. M., Hornbein T. F., SFT'ith G., et al.*: Hyperbaric nitrous oxide anesthesia in man: determination of anesthetic potency (MAC) and cardiorespiratory effects (abstr.). pp. 103—104. American Society of Anesthesiologists, Annual Meeting, 1972.
18. *Clark J. M., Lambertsen C. J.*: Rate of development of pulmonary O<sub>2</sub> toxicity in man during O<sub>2</sub> breathing at 2.0 ATA. *J. Appl. Physiol.*, 30 : 739, 1971.
19. *Donald K. W.*: Oxygen poisoning in man. I and II. *Br. Med. J.*, 1 : 667 and 712, 1947.
20. *Yarbroagh W. W., Briton E. S., Behnke A. R.*: Symptoms of oxygen poisoning and limits of tolerance at rest and at work. Experimental Diving Unit Project X-337 (sub no. 62), 1947.
21. *Lambertsen C. J.*: Effects of oxygen at high partial pressure. In: *Fenn W. O., Rahn H.* (eds.). *Handbook of Physiology*, section 3, vol. II, pp. 1027—1046. Washington (D. C.), American Physiological Society, 1965.
22. *Clark J. M., Lambertsen C. J.*: Pulmonary toxicity: a review. *Pharmacol. Rev.*, 23 : 37, 1971.
23. *Haugaard N.*: The scope of oxygen poisoning. In: *Lambertsen C. J.* (ed.). *Underwater Physiology*, pp. 1—8. New York, Academic Press, 1971.
24. *Harp J. R., Gutsche B. B., Stephen C. R.*: Effect of anesthesia on central nervous system toxicity of hyperbaric oxygen. *Anesthesiology*, 27 : 608, 1966.
25. *Clark L. M.*: The toxicity of oxygen. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 110 : 40, 1974.
26. *Hendricks P. L., Hall D. A., Hunter W. L., Jr., et al.*: Extension of pulmonary oxygen tolerance in man at 2 ATA by intermittent oxygen exposure. *J. Appl. Physiol.*, 42 : 593, 1977.
27. *Brauer R. W., Way R. O.*: Relative narcotic potencies of hydrogen helium, nitrogen, and their mixtures. *J. Appl. Physiol.*, 29 : 23, 1970.
28. *Brauer R. W., Goldman S. M., Beaver R. W., et al.*: Nitrogen, hydrogen, and nitrous oxide antagonism of high pressure neurological syndrome in mice. *Undersea Biomed. Res.*, 1 : 59, 1974.

29. *Severinghaus J. W.*: Anesthesia and related drug effects. In: Greenbaum L., Seeley S. (eds.). *Fundamentals of Hyperbaric Medicine* (Publication 1298), pp. 115—127. Washington (D. C.), National Academy of Sciences, 1966.
- 30. *Winter P. M. Bruce D. L., Bach M. J., et al.*: The anesthetic effect of air at atmospheric pressure. *Anesthesiology*, 42 : 658, 1975.
31. *Kiesling R. J., Maay C. H.*: Performance impairment as a function of nitrogen narcosis. U. S. Navy Experimental Diving Unit Research Report 3—60, 1960.
32. *McDowall D. G.*: Anaesthesia in a pressure chamber. *Anaesthesia*, 19 : 321, 1964.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Bennett P. B., Elliott D. H.*: *Physiology and Medicine of Diving and Compressed Air Work*. ed. 2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975.
- Davis J. C., Hunt T. K. (eds.)*: *Hyperbaric Oxygen Therapy*. Bethesda, Undersea Medical Society, Inc., 1977.
- Daeker C. W.*: *Medical aspects of sport diving*. Cranbury, A. C. Barnes & Co., 1970.
- Greenbaum L., Seeley S. (eds.)*: *Fundamentals of Hyperbaric Medicine* (Publication 1298). Washington (D. C.), National Academy of Sciences, 1966.

### ОСЛОЖНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ф. К. Оркин (*F. K. Orkin*)

Развитие сердечно-сосудистой хирургии, считающееся наиболее важным достижением кардиологии и пульмонологии с 1945 г., потребовало развития и применения методов экстракорпорального кровообращения, способствующего поддержанию жизни больного во время коррекции внутрисердечной патологии [1].

Травматические раны сердца хирурги ушивали еще в 1897 г., а коррекцию некоторых врожденных и ревматических пороков проводили в 30-е и 40-е годы нашего столетия. Однако до создания метода, обеспечивающего притекание крови к органам в обход сердца и легких, возможности сердечно-сосудистой хирургии были очень ограниченными. Проводились только такие операции, которые можно было выполнить под прямым контролем зрения за 7—8 мин остановки кровообращения в условиях гипотермии. Расцвет сердечно-сосудистой хирургии начался с 1953 г., когда Gibbon произвел закрытие крупного дефекта межпредсердной перегородки с использованием насоса и оксигенатора, позволяющих полностью выключить сердце и легкие из системы кровообращения [2]. Первое успешное применение экстракорпорального кровообращения :увенчало собой целый ряд достижений, без которых этот метод был бы невозможен: в 1934 г. был применен гепарин, необходимый для предотвращения свертывания крови в насосе, в 1937 г. впервые был использован протамин для нейтрализации гепарина в конце искусственной перфузии; синтезированы пластмассы для изготовления магистралей и канюлей, по которым протекает кровь, разработаны совершенные методы забора и хранения крови и др. [3].

Одновременно с внедрением метода, обеспечившего успехи сердечно-сосудистой хирургии, появился целый ряд его осложнений, которые будут рассмотрены в настоящей главе.

#### **Виды экстракорпорального кровообращения**

Экстракорпоральное кровообращение предусматривает забор венозной крови через внешнее устройство, которое нагнетает затем эту кровь в артериальное русло. В наиболее совершенной форме это устройство состоит из насоса, обеспечивающего нагнетания крови, оксигенатора, удаляющего из крови излишки углекислоты и добавляющего к ней кислород, трубчатых магистралей, теплообменника для проведения гипотермии и согревания организма, фильтров для улавливания газовых пузырьков и взвешенных частиц, датчиков давления и температуры для контроля функции систем.

Искусственное кровообращение является основным вариантом применения экстракорпорального кровообращения, при искусственном кровооб-



ращении вся кровь, притекающая в правое предсердие, или ее часть забирается аппаратом и не поступает в сердце и легкие. Полное искусственное кровообращение используют при операциях, требующих вскрытия правых отделов сердца и ствола легочной артерии, а частичное искусственное кровообращение применяют при операциях на левых отделах сердца, на аорте и коронарных артериях. Описание деталей методики, аппаратуры, сопутствующих способов, например гемодилюции, гепаринизации и гипотермии, не входит в задачу авторов, они рассмотрены в других изданиях [4—6]. Осложнения, связанные с управляемой гипотермией, рассмотрены в гл. 38.

### **Осложнения, наблюдаемые после применения экстракорпорального кровообращения**

Осложнения, возникающие после операций с применением экстракорпорального кровообращения, могут быть связаны с исходным состоянием больного, с природой хирургического вмешательства, с проведением анестезии, а также с самим экстракорпоральным кровообращением. Такая классификация приближительна, однако при анализе причин конкретного осложнения, возникшего у больного, которому проводили экстракорпоральное кровообращение, не следует забывать о возможной причинной роли других факторов или их сочетания.

### **Осложнения, связанные с исходным заболеванием**

Вне сердечно-сосудистой хирургии экстракорпоральное кровообращение используют редко при некоторых необычных состояниях. Например, перфузионный насос применяют для изолированной перфузии органа или конечности раствором цитостатика, искусственное кровообращение используют при лечении злокачественной гипертермии [7], глубокой гипотермии или тяжелой дыхательной недостаточности [8], частичное искусственное кровообращение применяют при пересадке печени [9], а вспомогательное кровообращение с помощью искусственного левого желудочка практикуют при рефракторном кардиогенном шоке после кардиохирургических вмешательств [10]. Разумеется, каждое из этих состояний может быть самостоятельной причиной специфических осложнений.

В первом десятилетии применения искусственного кровообращения, когда его методика и оперативные вмешательства только отрабатывались, осложнения были часты и встречались почти у каждого больного [11—13].

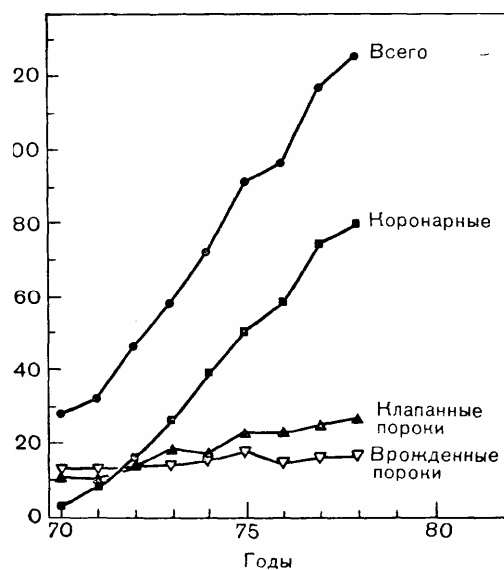
Тяжелее и чаще осложнения были у больных с клапанными пороками сердца, чем у больных с врожденными пороками, так как больные первой группы были старше, состояние их сердечной мышцы было хуже, течение операции, анестезия и искусственное кровообращение у них были более длительными. За последнее десятилетие в США получили широкое распространение и превзошли остальные кардиохирургические вмешательства по частоте операции реваскуляризации миокарда (рис. 93). Кроме того, в последнее

время появилась тенденция у детей в возрасте до 1 года с врожденными пороками сердца проводить радикальную первичную коррекцию порока, а не довольствоваться паллиативными вмешательствами. Обычно у больного развивались (и развиваются) именно те осложнения, к которым он наиболее предрасположен по своему состоянию. Лишь некоторые из наиболее распространенных осложнений, встречающихся в связи с исходным заболеванием у кардиохирургических больных, рассмотрены ниже.

**Аритмии.** Аритмии встречаются настолько часто у рассматриваемой категории больных, что прежде чем использовать симптоматически фармакологические препараты, лучше попытаться обнаружить и устранить возможную причину аритмий (см. гл. 7).

**Этиология.** Из факторов, провоцирующих развитие аритмии во время анестезии, можно упомянуть ларингоскопию, интубацию трахеи, разрез кожи, особенно при поверхностной анестезии; гипоксемию, гиперкапнию, гиповолемию, гипотензию, гипертензию, пережатие аорты, гипокалиемию, рефлекторную стимуляцию вегетативной нервной системы при тракции ребер, брыжейки, плевры, сердца, крупных сосудов. Другими факторами, провоцирующими аритмии, особенно у больных, которым проводили искусственное кровообращение, бывают ателектаз, возможно, сопровождающийся гипоксемией, гиперкапния, гипокалиемия, возможно, сочетающаяся с явлениями дигиталисной интоксикации, другие электролитные расстройства, перикардит, пневмония или эмболия легочных сосудов, инфаркт миокарда. Определить частоту этих симптоматических аритмий в клинической практике довольно трудно. Однако характер аритмии обычно соответствует исходной кардиальной патологии: у больных с клапанными пороками обычно наблюдаются мерцание или трепетание предсердий, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков чаще встречаются при ишемической болезни сердца, блокады проводимости чаще всего отмечаются после вмешательств на межжелудочковой перегородке: ушивание дефектов перегородки, замены

клапанов [14].



*Рис. 93.* Быстрый рост числа операций на сердце с использованием искусственного кровообращения в США с 1970 по 1977 г., включая основные категории операций (реvascularизации миокарда, операции по поводу клапанных пороков, врожденных пороков сердца). (Составлен по данным таблиц в работе Feldstein P. J., Viets M. P.: Forecasting health manpower requirements. Ann. Thorac. Surg., 28 : 413, 1979).

**Лечение.** Нередко аритмии исчезают после установления и устранения вызывающих их причин, но некоторые виды аритмий могут требовать лекарственной терапии вследствие того, что причину не удалось обнаружить или в

результате угрозы нарушения кровоснабжения жизненно важных органов. Некоторым больным помогает электрокардиостимуляция с использованием эпикардиальных предсердных и желудочковых электродов, имплантированных во время операции. Более подробно этот метод рассмотрен в других работах [15]. Детальное лечение аритмии обсуждается в гл. 7.

### **Инфаркт миокарда. Этиология.**

Казалось бы, что в наше время, когда все больше проводится операций реваскуляризации миокарда, частота послеоперационных инфарктов миокарда должна бы возрасти, на самом деле этого не наблюдается: послеоперационные инфаркты по частоте остаются на постоянном уровне благодаря улучшению качества хирургической помощи. Например, в одном исследовании приведены данные наблюдения 99 больных, перенесших операции аортокоронарного шунтирования или протезирования клапанов сердца, у которых в послеоперационном периоде предположили инфаркт миокарда. На самом деле общая частота инфаркта миокарда в данной группе составила 17% [16]. Частота инфарктов оказалась выше у больных с аортокоронарным шунтированием, но различие оказалось статистически недостоверным; однако обнаружена более высокая, чем у других авторов, корреляция вероятности инфаркта с длительностью искусственного кровообращения и степенью поражения коронарного русла. У больных, перенесших инфаркт миокарда после операции, уровень ГЩУТ, ЛДГ и КФК в плазме был выше, чем у больных без инфаркта, но и в последней группе отмечено повышение уровня ферментов плазмы в ответ на травму тканей во время операции. Это явление обнаруживается и при операциях на других органах [17—20].

Интересно, что в указанном исследовании вообще не обсуждается болевой синдром у больных, впрочем при послеоперационных инфарктах характерные ангинозные боли отсутствуют по крайней мере у половины больных, и другие проявления инфаркта миокарда у кардиохирургических больных часто бывают атипичными [21].

**Профилактика.** Полного согласия исследователей относительно методов индивидуальной профилактики инфаркта миокарда при операциях на сердце нет, но общий принцип ее заключается в поддержании положительного баланса между поступлением кислорода к миокарду и потребностью миокарда в нем [22, 23]. Снабжение миокарда кислородом определяется коронарным кровотоком и транспортом кислорода с кровью, который в свою очередь зависит от концентрации гемоглобина и степени насыщения крови кислородом. Потребность миокарда в кислороде определяется артериальным давлением (постнагрузкой), объемом желудочка (преднагрузкой), частотой сердечного ритма и сократимостью миокарда. Относительно давно стало известно, что состояния гипотензии, гипоксемии и анемии могут ухудшать снабжение миокарда кислородом. Однако лишь сравнительно недавно установили, что гипертензия (увеличение постнагрузки) повышает потребность миокарда в кислороде. Для контроля соотношения доставка кислорода к миокарду и его потребности в кислороде необходимо тщательное мониторное наблюдение параметров гемодинамика [24]. В этих условиях возможно

раздельное воздействие на преднагрузку, постнагрузку и частоту сердечного ритма с тем, чтобы методом проб и ошибок добиться наилучшего их сочетания относительно кислородного баланса миокарда. Например, вскоре после прекращения искусственного кровообращения у больных может развиваться выраженная гипертензия, угрожающая в результате повышенной работы миокарда развитием субэндокардиальной ишемии миокарда, отеком легких вследствие острой левожелудочковой недостаточности, открытия возможного кровотечения в средостение с развитием тампонады перикарда (см. ниже). Периферическую вазоконстрикцию, лежащую в основе описанного гипертензионного синдрома, обычно лечат сосудорасширяющими препаратами, в результате уменьшается работа сердца и, следовательно, снижается потребность миокарда в кислороде.

### **Острая дыхательная недостаточность**

**Этиология.** Исходная патология сердца и легких предрасполагает больного к развитию легочных осложнений после искусственного кровообращения [25—27]. У больных, которым проводят операции на сердце, функция легких часто бывает нарушенной [27], так как левожелудочковая недостаточность приводит к повышению давления в легочных венах, увеличению содержания внесосудистой жидкости в легочной ткани, снижению растяжимости легких, ухудшению вентиляционно-перфузионных отношений [28]. Кроме того, легкие с явлениями хронического застоя и отека легко поддаются ателектазированию и инфицированию. После операции способность больного адекватно вентилировать легкие и эвакуировать секрет их трахеобронхиального дерева может нарушаться под влиянием остаточного действия препаратов премедикации, общих анестетиков, мышечных релаксантов, введенных после операции анальгетиков, а также в результате хирургической травмы и болей в области раны. Повышенная работа дыхания и дальнейшее ухудшение газообмена возникают при ателектазировании в результате выпота в плевральную полость или пневмоторакса, инфицирования легких или эмболии легочных сосудов, снижения содержания сурфактанта в легких, внутрилегочных кровоизлияний вследствие нарушений свертывания крови, которые могут наблюдаться после искусственного кровообращения [28—31]. (Нарушения дыхания по типу «насосного легкого», т.е. варианта синдрома острой дыхательной недостаточности у взрослых, рассмотрены ниже в разделе о непосредственных осложнениях искусственного кровообращения.) В результате действия всех перечисленных факторов после кардиохирургических вмешательств почти всегда наблюдается определенная степень гипоксемии, возможна гиперкапния [32, 33].

К сожалению, самые ранние клинические проявления декомпенсации дыхания в виде тахипноэ, тахикардии, удушья, стонущего выдоха, включения вспомогательных дыхательных мышц, раздувания крыльев носа, ослабления дыхательных шумов, психического возбуждения с физиологической точки зрения являются поздними, неспецифическими, признаками. Вскоре

после них при отсутствии лечения развиваются цианоз, брадикардия и гипотензия.

**Лечение.** Основными методами лечения дыхательной недостаточности после операций на сердце являются интубация трахеи и искусственная вентиляция легких увлажненным воздухом, содержащим кислород в достаточном количестве для поддержания  $P_{aO_2}$  больного в пределах 80—100 мм рт. ст. (10,6—13,3 кПа) [34—39]. Для оценки эффективности терапии необходимо регулярное определение физиологических параметров дыхания, в частности газового состава артериальной крови, дыхательного объема, минутного объема легких. Кроме того, введение катетера в легочную артерию позволяет проводить забор смешанной венозной крови для расчета физиологического легочного шунтирования и артериовенозной разницы по  $O_2$ .

Применение положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) позволяет улучшить оксигенацию и при этом уменьшить вдыхаемую концентрацию кислорода. Однако высокий уровень ПДКВ может усугубить повреждение легочной ткани вследствие усиления трансудации жидкости через поврежденное капиллярное русло легких [40, 41]. Кроме того, применение ПДКВ может не влиять на выживаемость больных, поскольку она больше зависит от выраженности гипоксемии до начала ПДКВ [42].

При улучшении оксигенации можно попробовать отключить больного от ИВЛ, если его состояние удовлетворяет следующим требованиям: усилие вдоха не менее —20—30 см вод. ст. (—2— 3 кПа), альвеолярно-артериальный градиент по  $O_2$  меньше 300— 500 мм рт. ст. (40,0—46,7 кПа), отношение мертвого пространства к дыхательному объему менее 0,6, гемодинамика стабильна (отсутствие тяжелых аритмий, низкого сердечного индекса, артериальной гипотензии, введения вазопрессоров в высоких дозах), живые глоточные и кашлевые рефлексы в наличии [43]. Применение перемежающейся принудительной вентиляции может помочь больному перейти с управляемой вентиляции на самостоятельное дыхание в результате постепенного уменьшения числа вспомогательных вдохов аппарата в минуту по мере улучшения дыхательной функции больного [44]. Перед экстубацией больной должен находиться в сознании, иметь живой кашлевой и глоточный рефлексы, спонтанно дышать через Т-образный коннектор в течение не менее 1 ч без признаков тахикардии, тахипноэ и задержки  $CO_2$ .

В последнее время высказывают сомнения в целесообразности prolonged искусственной вентиляции легких у всех кардиохирургических больных [45]. Больных, состояние которых удовлетворяет указанным выше критериям, можно экстубировать вскоре после операции [46—48].

**Профилактика.** Важным фактором профилактики дыхательных расстройств является своевременное выявление больных, у которых вероятно развитие таких осложнений в будущем после операции. Вряд ли полное обследование функции внешнего дыхания может добавить что-либо существенное к данным внимательного клинического обследования больного, включающего определение газового состава артериальной крови [50]. К группе больных с высокой вероятностью развития дыхательных нарушений

после операции в первую очередь относятся страдающие хронической патологией легких, заядлые курильщики, особенно если у них определяется гиперкапния. Этим больным необходимо убедить бросить курить не менее чем за 2 нед до операции, им следует назначить бронходилататоры, постуральный дренаж с перкуссионным массажем грудной клетки, а также в зависимости от природы легочной патологии антибиотики или стероиды. Целью предоперационной подготовки является уменьшение трахеобронхиальной секреции и бронхоспазма [51].

### **Осложнения, связанные с хирургическим вмешательством**

Проблемы, связанные с хирургическим вмешательством, настолько многообразны, что ниже освещаются только некоторые их аспекты.

**Проблема хирургической ошибки.** Термин «хирургическая ошибка» включает как ошибки предоперационной диагностики, так и ошибки оперативной техники. Неточный диагноз был причиной смерти первого больного, у которого применили искусственное кровообращение [52], и являлся причиной осложнений у определенной части больных в первые годы освоения техники операций на сердце. С прогрессом диагностической техники и приобретением опыта крупные диагностические ошибки стали в наши дни редкостью. Тем не менее всегда существует вероятность при обследовании до операции не заметить дополнительную, гемодинамически менее значимую патологию сердца. В результате это нарушение может остаться некорригированным или же будет неожиданностью для оперирующего хирурга, затруднив проведение операции. К патологии, в прошлом трудно поддававшейся дооперационной диагностике, относятся функционирующий артериальный проток, персистенция левой верхней полой вены, аномалии коронарного кровоснабжения [12]. Точность предоперационной диагностики оказывает значительное влияние на успех кардиохирургического вмешательства.

Частота хирургических ошибок уменьшилась с приобретением необходимого опыта. К наиболее типичным техническим ошибкам относятся: эмболии периферических артерий кальцием или тканью удаляемого ревматического клапана с последующим развитием некрозов в пораженном органе, чрезмерно длинный разрез на желудочке, нарушающий впоследствии его сократимость, травма коронарной артерии с последующим инфарктом миокарда, травма грудного лимфатического протока с последующим хилотораксом, травма миокарда в результате чрезмерного растяжения его, приводящая к аритмиям после операции и повышенной кровоточивости, чрезмерно плотные швы на перикарде, снижающие сердечный выброс [12].

**Тампонада перикарда. Этиология.** Даже если перикард зашивают не полностью, тампонада его после операций на сердце, особенно затрагивающих аортальный клапан, встречается у значительного (до 15%) числа больных [53, 54]. Обычно тампонада наблюдается через несколько часов после операции, хотя может встречаться спустя несколько суток или даже недель. Причиной ее является обильное послеоперационное кровотечение, часто вы-

зываемое удалением эпикардиальных электродов или дефектами свертывания крови, вызванными искусственным кровообращением. При синдроме тампонады происходит постепенное повышение давления в предсердиях и в верхней полой вене, уменьшаются сердечный выброс, систолическое и пульсовое давление. Наступают спазм периферических сосудов и снижение диуреза.

**Дифференциальная диагностика.** Вначале симптомы тампонады неспецифичны, они проявляются беспокойством, одышкой, затруднением дыхания и даже болями в передней половине грудной клетки. Данные дополнительных методов обследования также неспецифичны. Парадоксальный пульс с колебаниями не менее 10 мм рт. ст. (1,3 кПа) очень характерен для тампонады перикарда [55, 56], но даже при ней он может отсутствовать в условиях искусственной вентиляции легких и, наоборот, при отсутствии тампонады может вызываться другими состояниями, например пневмотораксом, бронхоспазмом или сердечной недостаточностью. При наличии у больного высокого давления в предсердиях и в центральных венах, снижения артериального давления и сердечного выброса тампонаду следует дифференцировать с синдромом низкого сердечного выброса, расслаивающей аневризмой аорты, синдромом постперфузионного легкого, кровотечением в грудную или брюшную полость и инфарктом миокарда. Наиболее сложно дифференцировать тампонаду перикарда с хронической сердечной недостаточностью. У больных с сердечной недостаточностью в послеоперационном периоде обычно меньше выражена кровоточивость, они хуже реагируют на внутривенное введение жидкости, чем больные с тампонадой [53], у которых величины давления в правом предсердии, центрального венозного давления и диастолического легочного давления приблизительно одинаковы.

**Лечение.** Единственным методом эффективного лечения является быстрая эвакуация крови и сгустков. Хотя гемодинамика больного улучшается сразу после выполнения в отделении реанимации реторакотомии, даже перед проведением частичной декомпрессии перикарда [58], обычно приходится проводить подробную ревизию средостения с целью гемостаза, особенно если скорость выделения крови по дренажам после операции превысила 300 мл/ч на протяжении 2 часов.

### **Осложнения, связанные с проведением анестезии**

В дополнение ко многим осложнениям анестезии, рассмотренным в соответствующих главах, у больных, которым применяли искусственное кровообращение, возрастает вероятность развития некоторых осложнений, связанных с проведением анестезии.

**Ошибка персонала.** Учитывая тяжелый характер оперативных вмешательств, их большую длительность, тяжесть состояния больных при операциях на сердце, более сложную технику анестезии, использование дополнительных методик, широкое применение мониторной техники при таких операциях, следует признать, что все это создает условие для ошибок персонала



в сердечно-сосудистой хирургии. Ошибками считается случайное изменение потока газов, введение другого лекарства, несвоевременная диагностика разгерметизации дыхательного контура [59]. Причиной большинства гемолитических трансфузионных реакций несовместимости также являются ошибки персонала в виде неправильной маркировки проб крови, перепутывания больных или историй болезни [60—62]. Общей чертой подобных печальных событий является потеря бдительности, причиной которой могут быть плохой контакт в коллективе, усталость, отвращение к работе и многие другие факторы [59]. Кроме того, персонал может отвлекаться по личным делам, пренебрегая своими служебными обязанностями [63].

**Осложнения, связанные с мониторным контролем.** Для безопасного проведения анестезии и операции у кардиохирургических больных требуется возможно более подробный мониторный контроль жизненных функций, но средства контроля сами по себе могут быть причиной осложнений.

### *Электрокардиограмма*

В месте наложения ЭКГ-электродов могут возникать термические ожоги при одновременном использовании электрокаутера с неисправным заземлением или подобным дефектом [64]. Кроме того, нарушение заземления может привести к замыканию цепи электрокаутера через центральный венозный катетер, подводящий микроамперный ток непосредственно к миокарду [65]. Картина, наблюдаемая на экране кардиоскопа, вероятно, в наибольшей степени по сравнению с другими мониторными показателями трудно поддается интерпретации в результате возможных механических и электрических артефактов. При нестандартном расположении ЭКГ-электродов получаемые данные могут быть использованы только для контроля частоты сердечных сокращений и сердечного ритма. Ишемию миокарда часто можно обнаружить только при регистрации отведения  $V_5$ , хотя и в этом случае иногда установить локализацию ишемии не удастся [66].

### *Прямое измерение артериального давления*

При операциях на сердце необходимы постоянный контроль артериального давления и регулярный забор крови для анализов, для этого требуется катетеризация артерии на время операции. Катетеризация вен рассматривается ниже. Хотя бедренная и плечевая артерии имеют крупные размеры и их поэтому легче катетеризировать, чаще предпочитают чрескожную катетеризацию лучевой артерии, поскольку эта манипуляция безопаснее [67]. Осложнения катетеризации и в меньшей степени пункции артерии включают боль в месте пункции, травмирование артерии (например, отслоение интимы, образование аневризмы [68] или ложной аневризмы [69, 70] или соседних структур (например, нерва [71, 72], образование гематомы, тромбоз артерии [73—76], дистальную ишемию и гангрену конечности [77, 78], местное ин-

фицирование и бактериемию [76, 79], эмболизацию воздухом и твердыми частицами [74, 77, 80—82].

**Этиология.** Факторами, предрасполагающими к развитию осложнений, являются предшествующие заболевания артерий, длительная катетеризация артерии [73], гипотензия, использование антикоагулянтов, вазопрессоров и нарушение сопротивляемости инфекции. Все эти факторы имеют место, хотя бы временно, во время искусственного кровообращения и в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, лишь недавно установлено, что источником внутрибольничной инфекции могут быть датчики давления [83, 84] и присоединяемые к ним краны, причем использование одноразовых куполов для датчиков не предотвращает инфекции [86, 87].

**Профилактика.** Вероятность осложнений можно свести к минимуму, тщательно стерилизуя оборудование, поддерживая стерильность места пункции и датчика давления, отказавшись от катетеризации артерии в случае неадекватного, по данным пробы Аллена, коллатерального кровоснабжения кисти через локтевую артерию [88], избегая переразгибания кисти в лучезапястном суставе, вызывающего сдавленно срединного нерва и путей коллатерального кровотока через ладонную дугу (в этом положении кисти возможен ложнопатологический результат пробы Аллена [89]), используя катетеры с перпендикулярным срезом небольшого диаметра по сравнению с диаметром сосуда, изготовленные из наименее тромбогенного материала (лучше тефлоновые, а не полипропиленовые) [74, 76, 90—93], постоянно промывая катетер гепарином в дозе 2 ЕД/мл со скоростью 3 мл/ч [73, 76, 91], а не периодически промывая жидкостью в больших объемах (что может вызывать эмболии сосудов мозга) [80], размещая этикетки «Не вводить!» на всех участках, где возможно случайное введение препарата в систему для промывания артериального катетера (любая инъекция в артерию вызывает тяжелый артериит с дистальной гангреной конечности [94—96]), своевременно, возможно раньше, удаляя катетер [73] с постоянной аспирацией шприцем для того, чтобы не оставить тромбов в артерии [97]. Малая окружность запястья (менее 18 см у взрослых) является прогностическим симптомом окклюзии лучевой артерии после ее катетеризации [98], правда, в большинстве случаев впоследствии происходит ее реканализация [73].

### *Центральное венозное давление*

**Этиология.** Многочисленные осложнения, которые могут возникать при катетеризации центральных вен, можно разделить на две группы: осложнения, связанные с наличием постоянного катетера в вене, и осложнения введения катетера. К осложнениям, обусловленным наличием катетера, относятся: воздушная эмболия, чаще всего возникающая при случайном отсоединении капельниц» от катетера (см. гл. 11), эмболия куском катетера при отрыве катетера в месте введения, флебит, венозный тромбоз, местная бактериальная и грибковая инфекция, септицемия [99]. Осложнения, связанные с введением катетера, включают перфорацию сердца с развитием гемопери-

карда или гидроперикарда и последующей тампонадой [100—102]. Прочие повреждения, причиняемые иглой и катетером, в значительной степени зависят от места пункции и опыта врача, проводящего ее. Например, при неправильном расположении катетера, вводимого в подключичную вену, возможны развитие подкожной эмфиземы, пневмоторакса (см. гл. 5), пункция или повреждение подключичной или безымянной артерий, гемоторакс, гемомедиастинум, повреждение плечевого сплетения или диафрагмального нерва, инфаркт мозга, пункция трахеи (возможно, с перфорацией манжетки эндотрахеальной трубки), вилочковой или щитовидной железы [103, 104]. Эти осложнения встречаются гораздо реже при пункциях внутренней яремной вены, проводимых краниальнее точки пересечения наружной яремной вены и наружного края грудино-ключично-сосцевидной мышцы [105—109].

Однако при этой методике основным осложнением является пункция общей сонной артерии, которая, если сразу не диагностирована, может привести к развитию угрожающего жизни кровотечения и сдавлению дыхательных путей при попытках расширить отверстие в сосуде для введения катетера большого диаметра [110, 111].

**Профилактика.** Большинство этих осложнений можно предотвратить, педантично соблюдая технику катетеризации центральных вен: тщательно обрабатывая места пункции, соблюдая асептику при уходе за катетером и подключении капельницы [112, 113], придавая больному такое положение, при котором место пункции находится ниже уровня сердца, используя иглу с коротким срезом, тщательно контролируя анатомические ориентиры при пункции, правильность положения катетера путем демонстрации свободного поступления жидкости в катетер и крови из катетера. Не следует ни в коем случае продвигать кончик катетера до сердца и вводить в катетер жидкость в больших объемах, удалять катетер следует как можно раньше. Пункцию вены можно провести с минимальной травмой, используя метод Сельдингера [114]. Относительно тонкой иглой (диаметром 1,2 мм) пунктируют сосуд, через иглу пропускают гибкий проводник, по которому вводят в сосуд расширитель с надетым на него катетером, после введения катетера расширитель с проводником удаляют. Безопасность манипуляции еще более увеличивается при применении тонкой поисковой иглы с присоединенным к ней датчиком давления, этот метод исключает случайную пункцию артерии.

### *Измерение давления в легочной артерии*

Наряду с осложнениями, описанными при катетеризации центральных вен, при введении баллонных «плавающих» катетеров в легочную артерию возможны достаточно редкие, но угрожающие жизни нарушения в виде: предсердных и желудочковых аритмий [115], узлообразования в полостях сердца [116, 117], инфекции [118—120], воздушной эмболии [121], полной поперечной блокады [122], разрыва хорд трехстворчатого клапана [123], тромбоза [124—126], тромбоцитопении [127], ишемии и инфаркта сегмента

легкого [124, 128], кровотечения из легочной артерии, часто приводящего к обескровливанию больного [128—134].

**Этиология.** Кровотечения из легочной артерии обычно бывают результатом разрыва ее ветви при раздувании баллончика, расположенного у конца катетера, или непосредственной перфорации стенки сосуда относительно твердым кончиком катетера. Такое осложнение более вероятно в условиях гипотермии, при которой катетер становится жестче, легочной гипертензии и введения антикоагулянтов [134].

**Лечение.** Если после введения катетера в легочную артерию или после использования его в послеоперационном отделении наблюдается истечение крови из интубационной трубки, необходимо вывести катетер на несколько сантиметров и срочно сделать рентгеноскопию грудной клетки для выявления растянутого сегмента легкого или разрыва плевры. Если обнаруживается один из этих симптомов или если продолжается кровотечение, показана срочная торакотомия, возможно, с резекцией сегмента легкого. Во время операций на сердце легочное кровотечение обычно возникает вскоре после раздувания баллончика с целью измерения легочно-капиллярного давления перед прекращением искусственного кровообращения. В этих случаях быстрое завершение искусственного кровообращения, нейтрализация гепарина протамином, ревизия плевральных полостей и легких могут спасти жизнь больного. Остальные возможные варианты лечения включают извлечение катетера на несколько сантиметров, применение положительного давления в конце выдоха, чтобы сдавить и тампонировать кровоточащий участок легочной паренхимы, введение в трахею двухпросветной трубки для изоляции кровоточащего легкого.

**Профилактика.** Профилактика осложнений начинается с уточнения и ограничения показаний к введению катетера в легочную артерию и особенно к измерению именно давления заклинивания легочных капилляров, а не регистрации просто диастолического давления в легочной артерии. После введения катетера следует ограничить его перемещения, а также манипуляции на легких и сердце. Тем не менее даже в покое катетер обычно постепенно мигрирует дистальнее в легочное русло, особенно по мере нагревания его до температуры тела. Необходимо тщательно избегать перераздувания баллончика; никогда нельзя промывать катетер при наполненном баллончике.

**Осложнения, связанные с экстракорпоральным кровообращением**  
Осложнения наиболее часто применяемого варианта экстракорпорального кровообращения, искусственного кровообращения многообразны и обычно носят если не угрожающий жизни, то весьма тяжелый характер. Ниже рассмотрены лишь наиболее распространенные из них, классифицированные по системам органов, в которых они проявляются [135]. Однако по отдельности такие осложнения встречаются редко. Они в значительной степени взаимосвязаны (рис. 94). Нарушение функции или повреждение одной системы обычно приводит к нарушениям других систем, что значительно повышает вероятность развития осложнений и смертельных исходов.

Например, выраженная почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, может сопровождаться смертью 70% больных или более; присоединение к осложнениям сепсиса или дыхательной недостаточности приводит, как правило, к смертельному исходу.

**Повреждения сосудов.** Кровь, оксигенированная в аппарате искусственного кровообращения, возвращается в организм больного через артериальную канюлю, введенную в аорту или бедренную артерию. Канюляция крупных артерий может сопровождаться рядом серьезных сосудистых осложнений. К счастью, подобные осложнения обычно удается предотвратить или же при своевременной диагностике они успешно поддаются лечению и не приводят к необратимым ишемическим расстройствам в органах [136].



Рис. 94. Взаимосвязь некоторых осложнений кардиохирургических вмешательств, непосредственно связанных с искусственным кровообращением (С любезного разрешения д-ра R. T. Geer, Пеннсильванский университет).

**Ретроградное расслоение аорты.** Травма бедренной артерии при канюляции, сопутствующая сосудистая патология, чрезмерно высокая скорость перфузии могут вызывать надрывы интимы у 3% и более больных, которым проводили канюляцию бедренной артерии [137, 138]. Это осложнение проявляется внезапным падением артериального давления и разбуханием восходящего отдела аорты. Другими симптомами расслоения бывают возникновение препятствия на пути артериального притока крови, спадение восходящего отдела аорты и позднее олигурия или анурия. Если при этом осложнении не удастся быстро прервать искусственное кровообращение, то обычно наступает смертельное расслоение аорты; стеноз аорты с дистальной ишемией и нейропатией [139], образование травматической аневризмы аорты отмечается реже, чем быстрый смертельный исход. Сразу после установления диагноза расслоения аорты необходимо переместить канюлю в другую бедренную артерию, в другой участок аорты или даже в ту же бедренную артерию, определив ее истинный просвет. Выбор места повторной канюляции зависит от степени расслоения аорты [140—142]. Для предотвращения расслоения следует соблюдать следующие правила: вводить канюлю осторожно со срезом, направленным к просвету сосуда, перед началом перфузии проверить наличие пульсирующего кровотока в канюле, перфузию начинать

медленно и постепенно. В основном во избежание этого осложнения хирурги чаще предпочитают канюлировать восходящую аорту, если не планируется вмешательство на сосудах дуги аорты.

**Окклюзия бедренной артерии.** Это редкое осложнение может быть результатом хирургической травмы сосуда (например, при использовании канюли слишком большого диаметра), но чаще окклюзии встречаются у больных с патологией сосудов, проявляющейся перемежающейся хромотой. Лечение обычно заключается в проведении операции обходного шунтирования окклюзированного участка. Профилактика заключается не только в отказе от канюляции патологических периферических сосудов, но и в том, чтобы слишком туго не затягивать турникеты вокруг сосудов во избежание окклюзирования *vasa vasorum* [136].

**Разрыв восходящей аорты.** Это редкое, но обычно смертельное осложнение может возникать спустя недели или годы после канюляции аорты. Обычно на месте канюляции аорты у больных, перенесших тяжелую раневую инфекцию (например, инфицирование золотистым стафилококком стернотомной раны), развивается немикотическая ложная аневризма [143]. Реже встречаются разрывы, причиной которых считают плохое состояние тканей или дефект хирургического закрытия аортотомического отверстия.

**Гиперперфузия мозга.** В результате анатомических вариантов отхождения или случайной канюляции общей сонной артерии значительная часть крови, поступающей из артериальной канюли, может направляться непосредственно в мозг [144—147]. При этом среднее артериальное давление становится ниже ожидаемого и не поддается регулированию вазопрессорами. В таких случаях возможно развитие односторонней оторреи, ринорреи, отека лица, петехий, отека конъюнктивы. Наиболее серьезным последствием такого осложнения является повышение среднего кровотока в мозге с развитием внутричерепной гипертензии, отека мозга и разрыва капилляров мозга. Если вовремя не обнаружить гиперперфузию мозга и не начать активной терапии внутричерепной гипертензии (см. гл. 13), то это осложнение может привести к смерти больного, что наблюдается почти во всех случаях.

**Закупорка коронарных сосудов.** При вмешательствах на аортальном клапане используют селективную коронарную перфузию. Канюляция устьев коронарных артерий может вызывать травму меди сосудистой стенки с последующей пролиферацией интимы. Кроме того, окклюзия *vasa vasorum*, вызванная длительной канюляцией, может приводить к некрозу стенки и вторичному рубцеванию коронарной артерии. Третьим повреждающим моментом является давление, оказываемое на сосудистую стенку перфузатом. В результате возникшее сужение коронарных сосудов проявляется клинической картиной коронарной недостаточности с ангинозными приступами и желудочковыми экстрасистолами и аритмиями [136]. Лечение заключается в хирургической реваскуляризации коронарного русла [148] и, возможно, ангиопластике.

**Системные эмболии.** Неспецифическое, часто довольно малозаметное ухудшение функции большинства физиологических систем нередко встреча-

ется после искусственного кровообращения. Причиной его, по крайней мере отчасти, является диффузное нарушение микроциркуляции в результате системных эмболий. В данном случае, вероятно наиболее по сравнению с остальными осложнениями, справедливо мнение о том, что профилактика осложнения легче (и сопровождается лучшими клиническими результатами), чем лечение имеющегося осложнения, которое обычно заключается в поддерживающих и симптоматических средствах, поскольку очень редко удается точно установить место эмболии и обнаружить достаточно большой эмбол, чтобы имело смысл удалять его хирургически.

**Этиология.** Эмболы могут быть газообразными, например кислород, воздух, или твердыми.

### *Газовая эмболия*

Вероятность газовой эмболии у больного зависит от типа используемого оксигенатора, скорости кровотока, перфузии и скорости подачи свежего газа, конструкции перфузионной системы.

Применение мембранных оксигенаторов создает значительно меньшую вероятность газовой эмболии по сравнению с пузырьковыми оксигенаторами при условии неповрежденной мембраны. Если скорость перфузии превышает 3 л/мин, а поток кислорода — 6 л/мин, то концентрация микроэмболов на выходе из пузырькового оксигенатора увеличивается до 200 раз [149]. Кроме того, пузырьки газа могут образовываться в перфузате в местах перегибов магистралей, резкого изменения их просвета, при использовании высокого отрицательного давления и при быстром согревании. Вместе с тем воздух во время операции накапливается в сердце и в меньшей степени в крупных сосудах. В больших количествах он может нагнетаться в сосуды через артериальную канюлю в случае нарушения притока венозной крови в оксигенатор и быстрого опорожнения венозного резервуара.

### *Эмболия твердыми частицами*

В аппарате искусственного кровообращения накапливается множество различных эндо- и экзогенных взвешенных частиц, которые попадают в сосуды больного и диффузно эмболизируют сосуды микроциркуляций. Эти частицы могут быть кусочками вегетации или кальция с пораженных клапанов, эндокардиальными тромбами и сгустками крови, капельками жира, агрегированными или разрушенными действием роликового насоса, форменными элементами крови, продуктами естественного распада консервированной крови, белками, денатурированными в аппарате искусственного кровообращения.

**Лечение.** Терапия в значительной степени бывает поддержки живающей и симптоматической, она направлена на лечение проявлений эмболии в сосудах отдельных органов, как будет рассмотрено ниже.

**Профилактика.** Перед прекращением искусственного кровообращения необходимо выполнять мероприятия по профилактике эмболии и удаления остатков газа из системы кровообращения: приподнимание сердца для удаления оставшегося в полостях воздуха; аспирацию через иглу, введенную в самой высокой точке аорты, оставшегося в ней воздуха; осторожную вентиляцию легких для выдавливания имеющегося в малом круге кровообращения воздуха через легочные вены. Тем не менее часть воздуха все равно остается в организме. Поскольку источником большей части, если не всего, воздуха, поступающего в сосуды, является оперативная рана левых отделов сердца, предлагают заполнять операционную рану углекислым газом, поскольку газовые эмболии менее опасны, чем воздушные, углекислый газ лучше растворяется в крови и быстрее выводится. Однако отчетливого эффекта от этого метода не отмечали, вероятно, вследствие быстрой диффузии газа из операционной раны; кроме того, с использованием углекислоты появляется опасность развития дыхательного ацидоза [150]. Более распространенные микроэмболии взвешенными частицами можно предотвратить, поддерживая высокий уровень антикоагуляции во время перфузии, используя гемодилуцию для уменьшения количества переливаемой консервированной крови, применяя по возможности мембранные, а не пузырьковые оксигенаторы, смывая из операционного поля все твердые частицы перед использованием коронарного отсоса, ограничивая применение коронарного отсоса, сокращая время перфузии и, что наиболее важно, используя микропористые фильтры (диаметр пор меньше 40 мкм) в контуре перфузии [151—154].

**Патология мозга.** До 60% больных после операции с использованием искусственного кровообращения страдают какой-то формой расстройств функции головного мозга [155]. Возможные расстройства чрезвычайно разнообразны, включая тонкие расстройства личности и поведения, краткосрочную амнезию, острый интоксикационный психоз, нарушения зрения и чувствительной сферы, параплегию, гемиплегию, кому и судороги [155—159]. К счастью, большинство этих нарушений продолжается недолго и проходит самостоятельно, не оставляя заметных дефектов, наиболее тяжелые и длительные неврологические расстройства встречаются у больных, умирающих от других осложнений.

**Этиология.** Учитывая неточность имеющихся в нашем распоряжении методов оценки функций мозга, недостаточность сведений о механизмах этих нарушений в сочетании с многообразием симптоматики, многими индивидуальными особенностями больного и выполненного оперативного вмешательства, легко понять, что установить связь данного расстройства функции мозга с определенным этиологическим фактором можно только эмпирически, исходя из обстоятельств появления нарушений. Вероятнее всего, симптоматика нарушения функций мозга обусловлена местом и распространенностью дефекта, а непосредственно повреждающим фактором является обычно временная или постоянная недостаточность кровоснабжения мозга. Предполагают два основных этиологических фактора патологии мозга при операциях с искусственным кровообращением: микроэмболизация сосудов



мозга пузырьками газа или твердыми частицами, образовавшимися в сердце, оксигенаторе или в консервированной крови, или неадекватность перфузии мозга в результате низкого перфузионного давления, большой продолжительности искусственного кровообращения, исходной патологии сосудов мозга [155, 160]. Вероятность повреждения мозга уменьшается при использовании мембранных, а не пузырьковых оксигенаторов [161], микропористых фильтров в магистральных аппаратах [151, 153, 162—166], а также при поддержании достаточно высокого перфузионного давления и объемной скорости кровотока во время перфузии [164, 165]. Возможность повреждения мозга увеличивается при сочетании различных сопутствующих факторов: преклонного возраста больного [158, 160], атеросклероза сосудов мозга [160, 167], длительного искусственного кровообращения [160, 164, 166], манипуляций на клапанах сердца [160, 164, 170].

**Дифференциальная диагностика.** Разнообразие клинических проявлений повреждения мозга во время перфузии заставляет врача дифференцировать его с целым рядом самых различных состояний. Нередко повреждение мозга во время операции приводит к замедленному пробуждению после анестезии. Дифференциальная диагностика задержанного выхода из наркоза и комы рассмотрена в гл. 19. Обычно чем тяжелее повреждение мозга (например гемипарез), тем легче его обнаружить. Однако диагностировать правильно причину более общих, неспецифических, симптомов бывает весьма трудно. Например, причиной спутанности сознания и возбуждения после операции могут быть: гипоксия, отсутствие сна в послеоперационном периоде, эмоциональные перегрузки в непривычной обстановке, побочное действие лекарств, а также другие факторы (см. гл. 18). Даже полное восстановление сознания после замедленного пробуждения не может быть гарантией благополучного течения дальнейшего послеоперационного периода, поскольку некоторые больные через несколько дней после пробуждения снова впадают в кому. Это явление напоминает отсроченное углубление неврологической патологии, описанное у больных, реанимированных после пребывания в аноксической атмосфере [171].

**Лечение.** Лечение неврологических осложнений в основном поддерживающее и симптоматическое. У больного в состоянии спутанности сознания и возбуждения следует прежде всего исключить присутствие гипоксии, а затем начать лечение галоперидолом по 2 мг внутривенно 2—3 раза в день. При более тяжелой неврологической патологии показано лечение, направленное на уменьшение сопутствующего отека мозга и вторичного повышения внутричерепного давления, с одновременным поддержанием адекватной оксигенации артериальной крови и адекватной перфузии мозга (см. гл. 13).

**Предотвращение повреждения мозга.** В соответствии с известными в настоящее время этиологическими факторами повреждения мозга во время перфузии для предотвращения этого осложнения необходимо использовать мембранные оксигенаторы, обращать особое внимание на исключение возможности эмболии газом или твердыми частицами, поддерживать адекватную объемную скорость перфузии (2,5 л/мин) и адекватное среднее артери-

альное давление (60 мм рт. ст.), применять микропористые фильтры. Как можно скорее следует уменьшить число назначенных больному лекарств до минимума, чтобы снизить вероятность их побочного действия в виде депрессии или возбуждения. Кроме того, желательно как можно скорее переводить больного из травмирующей обстановки отделения интенсивной терапии в палату, где он будет общаться с родственниками и друзьями. Следует взвесить также целесообразность использования во время операций монитора функций мозга [165]<sup>1</sup>. Этот прибор проще, дешевле, надежнее обычного электроэнцефалографа, с его помощью можно раньше диагностировать острое повреждение мозга, что позволит раньше начать терапию и предотвратить дальнейшее нарушение.

---

<sup>1</sup>Одно-, двухканальный прибор, интегрирующий кривую ЭЭГ для более наглядного слежения за ее частотой и амплитудой. (Примеч. пер.)

К сожалению, этот прибор не дает информации о локализации и распространенности повреждения.

**Синдром низкого сердечного выброса.** Синдром низкого сердечного выброса представляет собой потенциально последний этап распространенных органных поражений, вызванных длительным недостаточным кровообращением в организме [172, 173]. Ведущими признаками этого синдрома являются: артериальная гипотензия, выраженная вазоконстрикция, низкий сердечный выброс, снижение насыщения венозной крови кислородом, ацидоз, олигурия, дыхательная недостаточность и заторможенность психики. При отсутствии немедленного лечения этот синдром за несколько часов приводит к смерти больного.

**Этиология.** Наиболее частой причиной развития синдрома низкого сердечного выброса является усугубление застойной сердечной недостаточности, имевшейся до операции. К числу других причин относятся: перерастяжение сердца, неадекватная защита миокарда во время операции, нарушения электролитного баланса, аритмии, неполная коррекция порока сердца, дисфункция имплантированного искусственного клапана сердца или парапротезная фистула, тампонада перикарда.

**Лечение.** Для уменьшения работы миокарда и улучшения периферического кровообращения начинают введение вазодилатирующих препаратов, в частности нитропруссид натрия. Сразу после увеличения объема сосудистого русла начинают введение жидкости под контролем ЦВД, причем его уровень, до которого продолжают инфузию жидкости, строго индивидуален. Если после этого артериальная гипотензия сохраняется, то начинают введение инотропных препаратов, обладающих периферическими сосудорасширяющими свойствами [допамин со скоростью 5—20 мкг/(кг-мин)]. Пока кровообращение поддерживается фармакологическими средствами, необходимо попытаться найти устранимую причину развития синдрома низкого сердечного выброса.

**Послеперфузионное легкое.** Этот синдром является одной из форм острой дыхательной недостаточности, которая обычно появляется через не-

сколько часов после прекращения перфузии. Вначале синдром послеперфузионного легкого считали отдельной нозологией, а потом убедились, что это — один из видов синдрома дыхательной недостаточности взрослых, описанного как последствие травмы, шока, сепсиса, массивных переливаний крови, аспирации желудочного содержимого, жировой эмболии [174—177]. Синдром начинается внезапно в виде появления сухих и влажных хрипов, втяжения межреберных промежутков при вдохе, выраженной одышки, цианоза, сердечной недостаточности (с ней можно спутать синдром дыхательной недостаточности), периферической вазоконстрикции и множественных гипоксических поражений внутренних органов, быстро прогрессирует и при отсутствии своевременного лечения может привести к смерти. Благодаря профилактическим мерам (см. ниже) за последние 10 лет частота этого осложнения значительно снизилась. Поскольку вопросы дыхательной недостаточности после операций на «открытом» сердце уже были рассмотрены, ниже обсуждаются только аспекты, непосредственно связанные с проведением перфузии.

**Этиология.** Вероятность развития этого синдрома, как и большинства других осложнений перфузии, непосредственно связана с длительностью искусственного кровообращения; вполне понятно, что к этиологическим факторам данного нарушения относятся микроэмболии и особенности перфузии легкого во время искусственного кровообращения. У человека и животных, у которых применяли искусственное кровообращение, наблюдается отложение в легочных капиллярах агрегатов тромбоцитов [178], полиморфноядерных лейкоцитов [179], тучных клеток. Хотя количество таких эмболов невелико, следует помнить, что тромбоциты в легких дезагрегируются, лейкоциты распадаются с выделением лизосомальных гранул [180], а тучные клетки выделяют гранулы, содержащие вазоактивные вещества. В результате наблюдается набухание клеток эндотелия легочных капилляров, происходит также повреждение клеток эпителия альвеол. Вначале наблюдается спазм капилляров и бронхиол, затем наступает вазоплегия, повышается проницаемость капилляров, возникают капиллярные кровоизлияния. Наконец, образуются диссеминированные очаги интерстициального и альвеолярного отека легочной ткани, выраженность их непосредственно связана с длительностью перфузии и с выраженностью дооперационной легочной патологии. [Примечательно, что для развития данного синдрома, вероятно, требуется определенная степень исходного поражения капиллярного русла легких в результате хронической легочной патологии, например гиперволемии малого круга кровообращения или легочной гипертензии (25—27, 179)]. Формирование отека легких еще более облегчается снижением гидростатического давления в легочных капиллярах и коллоидного давления плазмы, наблюдаемого при искусственном кровообращении. Эти патологические процессы еще более усиливаются при увеличении объемной скорости перфузии. При небольшой объемной скорости перфузии легкие оказываются относительно защищенными, поскольку обычно в ателектазированные легкие при перфузии поступает менее 1% кровотока, в основном через тебезиевы вены. Однако при более высокой объемной скорости кровотока через бронхиальные артерии увеличивается, а с

ними повышаются вероятность микроэмболий сосудов легких и развитие венозного застоя в сосудах малого круга кровообращения.

**Диагностика.** Развитие синдрома послеперфузионного легкого можно предположить на основании появления одышки, уменьшения растяжимости легких, выраженного ухудшения оксигенации крови, несмотря на ингаляцию кислорода. Разумеется, при этом повышаются альвеолярно-артериальный градиент по  $O_2$  и отношение «мертвое пространство—дыхательный объем». При рентгенографии грудной клетки обнаруживается диффузное снижение прозрачности легочных полей.

**Лечение.** Важным компонентом лечения острой дыхательной недостаточности наряду с поддержанием адекватной вентиляции, кратко рассмотренным выше, является коррекция жидкостного баланса. У таких больных отмечается тенденция к задержке жидкости во внеклеточном пространстве во время перфузии, после прекращения искусственного кровообращения эта депонированная жидкость возвращается в сосудистое русло, увеличивая его объем, при этом часто в результате разведения возникает гипонатриемия. Искусственная вентиляция легких также способствует задержке воды легкими [181]. Коррекция жидкостного баланса в данном случае обычно заключается в строгом ограничении количества жидкости (до уровня восполняющего только диурез и неощутимые потери), введении диуретиков, бессолевого альбумина под контролем давления в левом предсердии или в легочной артерии. Поскольку функции легких и сердца взаимосвязаны, важно попытаться увеличить производительность сердца. Рекомендовано также применение стероидов (метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг), учитывая их мембраностабилизирующие свойства и теоретическую способность уменьшать выделение протеолитических ферментов [182], впрочем эффективность стероидов пока все еще не доказана.

**Предотвращение дыхательной недостаточности.** В настоящее время синдром послеперфузионного легкого встречается редко, вероятно, благодаря улучшению методов предоперационной подготовки больных с исходными нарушениями функций дыхания и кровообращения, профилактике микроэмболий во время перфузии, рациональной трансфузионной терапии. Гемодилюцию, а не цельную кровь используют во время перфузии также для уменьшения количества взвесей, попадающих в организм с перфузатом. Мнения относительно целесообразности профилактического введения стероидов остаются противоречивыми [182]. Использование ПДКВ является важным компонентом лечения острой дыхательной недостаточности, но профилактически применять его вряд ли целесообразно [183].

**Почечная недостаточность.** Определенная степень острой почечной недостаточности наблюдается приблизительно у 30% больных, у которых применяли искусственное кровообращение, и приводит к смерти более чем у  $2/3$  больных, которым проводился гемодиализ [184—188]. Больные погибают, вероятно, не от самой почечной недостаточности, а от сепсиса, сердечной или дыхательной недостаточности. Более подробно олигурическая почечная недостаточность рассмотрена в гл. 28.

**Этиология.** Почка, получающая в норме  $\frac{1}{5}$  сердечного выброса, весьма чувствительна к изменениям артериального давления и органного кровотока, вызванным перфузией [189, 190]. Из факторов, предрасполагающих к развитию острой почечной недостаточности после перфузии, можно отметить преклонный возраст, исходную патологию почек, хирургическую травму (например острое расслоение аневризмы аорты, эмболии почечных артерий), а также особенности собственно перфузии. Особенно существенны длительность перфузии и пережатия аорты, наличие ацидоза после операции, избыточный гемолиз (уровень свободного гемоглобина в плазме выше 200 мг%), низкий диурез (менее 40 мл/ч), гипотензия в период операции (особенно если объемная скорость перфузии не достигает 2,5 л/мин), продолжительная (более 2½ ч) перфузия в неппульсирующем режиме, воздействие нефротоксических лекарственных препаратов (аминогликозидные, тетрациклиновые антибиотики, метоксифлуран, йодсодержащие контрастные вещества).

**Дифференциальная диагностика.** Острая почечная недостаточность проявляется анурией или, чаще, олигурией. Олигурия, т.е. диурез менее 400 мл/сут, тем не менее не всегда означает почечную недостаточность. На самом деле олигурия после операций с использованием искусственного кровообращения чаще всего бывает проявлением недостаточного восполнения внутривенными трансфузиями потерь жидкости за счет секвестрации в «третье пространство» и послеоперационного кровотечения, объем которого может достигать 1 л в первые 24 ч. При дифференциальной диагностике следует принимать также во внимание и другие состояния, например повышение секреции антидиуретического гормона или альдостерона, дополнительные потери жидкости через дренажи, потовые железы, с мочой во время операции, возможность тампонады перикарда, синдром низкого сердечного выброса, застойную сердечную недостаточность, артериальную гипотензию, закупорку мочевыводящих путей (в частности, закупорку почечных канальцев свободным гемоглобином, выделившимся из эритроцитов, поврежденных во время перфузии). Острая почечная недостаточность может быть вызвана преренальными причинами, уменьшающими почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (например, уменьшение эффективного объема плазмы, наблюдаемое при гиповолемии и сердечной недостаточности), или почечными причинами, например ишемией, приводящей к острому канальцевому некрозу.

**Диагностика.** Обычно изучение клинического течения заболевания позволяет достаточно легко диагностировать почечную недостаточность. Важно отличить, вызвана почечная недостаточность преренальными или ренальными причинами, т.е. адекватно ли восполнены потери жидкости и может ли почка выводить обычные водные и солевые нагрузки? Мониторный контроль давления в левом предсердии с помощью катетера, введенного на операции, или легочно-капиллярного давления с помощью катетеризации легочной артерии поможет определить, нуждается ли больной во введении дополнительного количества жидкости. Концентрация натрия в моче менее 10 мэкв/л (10 ммоль/л) также свидетельствует в пользу преренального происхо-

ждения олигурии, подтверждениями этого являются также высокая относительная плотность мочи (более 1018—1030) и высокая ее осмоляльность. В этих условиях введение жидкости приводит к увеличению скорости диуреза. Однако у больных с истинной почечной недостаточностью, например при остром канальцевом некрозе, наблюдаются снижение концентрационной способности почек (относительная плотность мочи 1010—1015), значительно более высокий уровень натрия в моче (более 25 мэкв/л или 25 ммоль/л), отсутствует реакция на введение жидкости.

**Лечение.** Сразу после постановки диагноза истинной почечной недостаточности необходимо ограничить в соответствии с уровнем олигурии прием жидкости, калия и белков. Обычно объем жидкости, вводимой внутривенно, ограничивают объемом неощутимых потерь+500 мл. Хотя маннитол способен увеличивать кровоток в корковом слое почки, чрезмерно активное применение осмодиуретиков может приводить к гиперосмоляльности плазмы, гипонатриемии и развитию отека легких [189], кроме того, еще предстоит доказать, что искусственно вызванное увеличение диуреза при сохранении низкой концентрации мочи может каким-то образом улучшать клиническое течение почечной недостаточности. Необходимо отменить потенциально нефротоксичные лекарственные препараты или по крайней мере уменьшить их дозировку.

При олигурической почечной недостаточности может развиваться гиперкалиемия, она требует специфической терапии. Уровень калия в плазме необходимо определять не реже одного раза в день, кроме того, нужно обращать внимание на характер кривой ЭКГ при мониторинге, чтобы своевременно заметить признаки гиперкалиемии. Характерные для гиперкалиемии высокие, острые симметричные зубцы *T* наблюдаются при повышении уровня калия в плазме более 6,5 мэкв/л (6,5 ммоль/л), при повышении уровня калия в плазме более 8 мэкв/л (8 ммоль/л) исчезает электрическая активность предсердий и удлиняется комплекс *QRS*. Лечение гиперкалиемии определяется ее выраженностью [191]. При уровне калия в плазме в пределах 6,5—8,0 мэкв/л (6,5—8,0 ммоль/л) лечение заключается в устранении причины почечной недостаточности, если это возможно (при закупорке мочевыводящих путей или при артериальной гипотензии), и в коррекции сопутствующего ацидоза внутривенным введением ощелачивающих средств (бикарбонат натрия в дозе 80—132 мэкв в 1 л 5% глюкозы на протяжении нескольких часов). При уровне калия более 8 мэкв/л (8 ммоль/л) требуется более активная терапия: внутривенное вливание 10—30 мл 10% глюконата кальция для нейтрализации кардиотоксического действия калия, введение глюкозы (200—500 мл 10% раствора за 30 мин и 500—1000 мл за последующие несколько часов) или глюкозоинсулиновой смеси (50 мл 50% глюкозы с 10 ЕД простого инсулина однократно) для перемещения калия в клетки. Можно попытаться вывести калий из организма больного с помощью полистиренсульфоната натрия, ионообменной смолы, вводимой при помощи клизмы.

При выраженной олигурии или анурии обычно требуется проведение гемодиализа или перитонеального диализа, если уровень креатинина в плазме

ме достигает 5 мг% (440 мкмоль/л). Раннее начало гемодиализа может улучшить прогноз выживания больных [192]. Впрочем диализ у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства, сопровождается большей, чем обычно, вероятностью аритмий и артериальной гипотензии, поэтому при его проведении следует особенно тщательно следить за жидкостным балансом, осторожно использовать внутривенное введение вазопрессоров (для предотвращения гипотензии), диализат должен содержать калия больше, чем обычно, чтобы предотвратить значительные колебания его уровня у больного.

**Профилактика почечной недостаточности.** Перед операцией у всех больных следует определить концентрацию в плазме азота мочевины и креатинина, чтобы выявить лиц с исходными нарушениями функции почек. Обычно у таких больных уровень азота мочевины превышает 25 мг% (8,9 ммоль/л), креатинина — 1,5 мг% (133 мкмоль/л). Во время операции у таких больных особое внимание следует обратить на исключение возможности введения потенциально нефротоксических препаратов, перегрузки жидкостью, артериальной гипотензии. Больным с исходной патологией почек целесообразно очень осторожно и педантично проводить операцию, сократив до минимума длительность перфузии, тщательно соблюдая все детали лечения, в том числе адекватность перфузии (объемная скорость не менее 2,5 л/мин, артериальное давление выше 60 мм рт. ст.), профилактику эмболий, поддержание нормального КЩС и электролитного состава крови. Как только начинается ухудшение функции почек, необходимо начинать терапию, это может предотвратить дальнейшее развитие почечной недостаточности.

**Электролитные расстройства.** Нарушения водно-электролитного баланса рассмотрены в гл. 20, поэтому ниже обсуждаются только аспекты этой проблемы, непосредственно связанные с проведением искусственного кровообращения. В принципе большей части клинически значимых водно-электролитных нарушений можно избежать, достаточно часто определяя электролитный состав крови, педантично регистрируя количество введенной и выведенной жидкости, быстро исправляя обнаруженные нарушения.

**Гипокалиемия.** После проведения искусственного кровообращения часто наблюдается гипокалиемия, она может провоцировать желудочковые аритмии, особенно у больных, получающих сердечные гликозиды [193—196]. Снижение порога возникновения аритмий имеет особое значение в период прекращения искусственного кровообращения. В определенной степени гипокалиемия объясняется активной терапией диуретиками перед операцией, но основные потери калия происходят во время перфузии в результате недостатка калия в перфузате, гемодилюции с форсированным диурезом, активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, неадекватного восполнения потерь калия. Потери калия могут быть настолько большими, что для их коррекции может потребоваться не менее 100 мэкв (100 ммоль) хлорида калия. После операции потери калия могут быть вызваны активным применением диуретиков без достаточного восполнения его количества, дыхательным или метаболическим алкалозом, повышением уровня инсулина в крови, способствующего перемещению калия в клетки. Для предотвращения и лечения ги-

покалиемии необходимо часто определять уровень калия в плазме и своевременно корректировать все обнаруженные потери. Во время операции можно вводить однократно до 8 мэкв (8 ммоль) хлорида калия без заметного сосудосуживающего действия [197]. После операции для коррекции уровня калия можно использовать введение калия внутривенно со скоростью до 1 мэкв/(кг·ч) (1 ммоль/(кг·ч) под контролем ЭКГ. Появление острых, высоких зубцов Т свидетельствует о превышении допустимой скорости введения калия и развитии гиперкалиемии.

**Гиперкалиемия.** Уровень калия в плазме, кроме случаев почечной недостаточности, может также повышаться при метаболическом ацидозе, гемолизе и гемоглобинурии на почве травмы крови, гемотораксе, массивных гемотрансфузиях, введении калийсодержащих препаратов в больших дозах (10000000 ЕД калиевой соли пенициллина), хотя выраженность гиперкалиемии обычно не достигает уровня, наблюдаемого при почечной недостаточности. Терапия гиперкалиемии всегда проводится так же, как и при почечной недостаточности.

**Гипонатриемия.** После применения искусственного кровообращения обычно наблюдается умеренная гипонатриемия (уровень натрия в плазме около 130 мэкв/л, или 130 ммоль/л) в результате гипергидратации гипотоническими растворами. Кроме того, болевые ощущения, эмоциональный стресс, хирургическая травма, применение ингаляционных анестетиков и наркотиков, искусственная вентиляция легких с положительным давлением могут вызывать повышенную секрецию антидиуретического гормона (АДГ), что приводит к задержке в организме свободной жидкости [198, 199]. Часто гипонатриемия не проявляется клинически никакими симптомами. В таких случаях достаточно ограничить поступление жидкости до объема неощутимых потерь +300—500 мл/сут, чтобы самостоятельно восстановился диурез и скорректировалась гипонатриемия. Правда, одновременно может наблюдаться усиление выведения калия с возможностью гипокалиемии и возникающих на ее почве аритмий, особенно у больных, получающих препараты дигиталиса. Более тяжелая степень гипонатриемии [водная интоксикация с уровнем натрия в плазме до 110 мэкв/л (110 ммоль/л)] сопровождается беспокойством, спутанностью сознания, мышечными подергиваниями и при наиболее низком уровне натрия в плазме ступором, комой и судорогами. В угрожающих жизни случаях можно ввести больному гипертонический раствор хлорида натрия.

**Гипофосфатемия.** Введение глюкозы в больших дозах может вызывать тяжелую гипофосфатемию, сопровождающуюся снижением концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах вторичным уменьшением количества кислорода, отдаваемого гемоглобином тканям [200]. Дополнительными последствиями гипофосфатемии является снижение уровня АТФ в клетках, что приводит к увеличению гемолиза эритроцитов и ухудшению фагоцитарных свойств лейкоцитов. Впервые гипофосфатемия обнаружена у больных, получавших парентеральное питание в режиме гипералиментации [200, 201]. В последнее время эта патология обнаруживается у больных, оперированных с использо-



ванием искусственного кровообращения и глюкозо-инсулин-калиевых смесей для повышения производительности сердца и лечения аритмий [202]. Впрочем клиническое значение гипофосфатемии у кардиохирургических больных невелико. В единственном исследовании, посвященном этому вопросу, выраженная гипофосфатемия обнаружена у всех больных, но длительность ее составляла только 12 ч, при этом уровень АТФ в эритроцитах не изменялся, а концентрация 2,3-ДФГ снижалась настолько мало, что соответствующее уменьшение расчетного  $P_{50}$  составило всего 1,2 мм рт. ст. (0,16 кПа) [110].

**Послеперфузионные кровотечения.** Синдром кровоточивости в конце перфузии и в раннем послеоперационном периоде при операциях с искусственным кровообращением встречается часто, приблизительно у 25% больных, и нередко требует проведения реторакотомии [203].

**Этиология.** Этиология данного осложнения перфузии, вероятно, более многообразна, чем в остальных случаях осложнений искусственного кровообращения, но не следует забывать, что большинство послеперфузионных кровотечений бывает вызвано недостаточным гемостазом. Остальные причины включают разрушение тромбоцитов роликовым насосом, разрушение лейкоцитов с выделением активаторов фибринолиза, разрушение всех трех типов клеток крови с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания с вторичным фибринолизом, разведение тромбоцитов и факторов свертывания крови (особенно V и VIII), а также трансфузионные реакции с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания с вторичным фибринолизом. В послеоперационном периоде описаны многие дефекты свертывания крови, однако сопоставить результаты, полученные различными авторами, для выяснения общей картины послеперфузионных нарушений свертывания крови довольно трудно [204]. При использовании мембранного оксигенатора вместо пузырькового нарушения свертывания крови, вероятно, менее выражены в связи с уменьшением травмы крови [205]. Неполная нейтрализация гепарина, безусловно, усиливает кровоточивость, но «ребаунд-эффект» гепарина встречается гораздо реже, чем принято считать [206]. Избыток протамина также оказывает антикоагулянтное действие, но клинически незначительное [207]. И наконец, существуют исходные, нехирургические причины повышенной кровоточивости после операции, например некоторые формы гемофилии, болезнь фон Виллебранда, тромбоцитопатии, низкий уровень витамина К в организме на почве патологии печени, хронической застойной сердечной недостаточности, приема некоторых препаратов, в частности ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств. Особо следует отметить тенденцию к кровоточивости, наблюдаемой у больных с врожденными пороками сердца «синего» типа, у них часто обнаруживаются удлинение протромбинового времени, частичного тромбoplastинного времени и умеренная тромбоцитопения.

**Диагностика.** Вместо проведения серии схематичных лабораторных тестов свертывания крови в начале обследования больного можно провести ряд несложных, но существенных наблюдений, которые облегчат последую-

щее обследование и лечение больного. Важно определить, является ли кровотечение местным (следовательно, связанным с оперативным вмешательством) или генерализованным (заставляющим предполагать диффузное нарушение свертывания крови). Необходимо понаблюдать в пробирке процесс свертывания и возможного лизиса сгустка свежей крови. После этого можно провести специфические лабораторные анализы, но, как правило, нарушения свертывания крови приходится начинать лечить еще до получения результатов анализа.

**Лечение.** Если при реторакотомии не удалось обнаружить источника кровотечения, приходится лечить кровоточивость эмпирически, используя свежзамороженную плазму, свежую цельную донорскую кровь, тромбоцитарную массу. Часто применяют введение кальция, особенно если больной за короткое время получил в большом количестве цитратную кровь. Если больной перед операцией получал непрямые антикоагулянты, то ему можно также ввести витамин К, хотя эффект от его действия появится только через несколько часов.

**Профилактика.** Во время предоперационного обследования необходимо выяснить все лекарственные средства, которые принимал больной, и прицельно спросить его о возможных проявлениях кровоточивости в прошлом. Перед операцией необходимо определить протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время и число тромбоцитов. Нейтрализацию гепарина необходимо проводить с помощью титрования и повторять его в раннем послеоперационном периоде. Однако важнее всего соблюдение тщательной хирургической техники и подробный осмотр грудной клетки для выявления возможных источников кровотечения перед зашиванием операционной раны.

**Послеперфузионный синдром.** Через 1—3 мес после перфузии у некоторых больных развиваются лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфоцитоз, иногда при этом наблюдаются кожная сыпь и лимфаденопатия [208, 209]. Течение этого синдрома доброкачественное, он обычно исчезает самостоятельно через несколько недель. Этиология этого синдрома в настоящее время известна: цитомегаловирус может передаваться с переливаемой кровью или же возможна активация исходно латентной цитомегаловирусной инфекции [210, 211]. Тем не менее дифференциальная диагностика этого синдрома сложна, его приходится дифференцировать с подострым бактериальным эндокардитом, инфекционным мононуклеозом, токсоплазмозом, сывороточным гепатитом, побочной реакцией на какое-то лекарственное средство. Подтверждением диагноза являются результаты специфических серологических тестов, например фиксации комплемента антителами к цитомегаловирусу, проба с поверхностным антигеном гепатита В. Лечение синдрома симптоматическое, исключая случаи развития гемолитической анемии, в которых требуется проведение короткого курса лечения преднизолоном.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Comroe J. H., 3r., and Dripps R. D.*: Scientific basis for the support of biomedical research. *Science*, 192 : 105, 1976.
2. *Gibbon J. H., Jr.*: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn. Med.*, 33 : 52, 1953.
3. *Comroe J. H., Jr., and Dripps R. D.*: Ben Franklin and open heart surgery. *Circ. Res.*, 35 : 661, 1974.
4. *Finlayson D. C., and Kaplan J. A.*: Cardiopulmonary bypass. In Kaplan J. A. (ed.): *Cardiac Anesthesia*, pp. 393—440. New York, Grune and Strat-ton, 1979.
5. *Branthwaite M. A.*: Extracorporeal circulation and associated techniques. In Brantwaite M. A. (ed.): *Anaesthesia for Cardiac Surgery and Allied Procedures*, ed. 2. pp. 148—170. Oxford, Black-well Scientific Publications, 1980.
6. *Ionescu M. I. (ed.)*: *Current Techniques in Extracorporeal Circulation*, ed. 2. London, Butterworth, 1981.
7. *Ryan J. F., Donlon J. V., Malt R. A., et al.*: Cardiopulmonary bypass in the treatment of malignant hyperthermia. *N. Engl. J. Med.*, 290 : 1121, 1974.
8. *Zapol W. M., Snider M. T., Hill J. D., et al.*: Extracorporeal membrane oxygenator in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *J. A. M. A.*, 242 : 2193, 1979.
9. *Calne R. Y., S<sup>^</sup>tk D. P., McMaster P. et al.*: Use of partial Cardiopulmonary bypass during the anhepatic phase of orthotopic liver grafting. *Lancet*, 2 : 612, 1979.
10. *Berger R. L., McCormick J. R., Stetz J. D., et al.*: Successful use of a paracorporeal left ventricular assist device in man. *J. A. M. A.*, 243 : 46, 1980.
11. *Williams J. F., Jr., Morrow A. G., and Braunwald E.*: The incidence and management of „medical" complications following cardiac operations. *Circulation*, 32 : 608, 1965.
12. *Rosky L. P., and Rodman T.*: Medical aspects of openheart surgery. *N. Engl. J. Med.*, 274 : 833 and 886, 1966.
13. *Gooch A. S., Maranhao V., Alblaza S., et al.*: Medical complications following open-heart surgery. *Arch. Intern. Med.*, 120 : 672, 1967.
14. *Cordell A. R.*: Cardiac dysrhythmias associated with extracorporeal circulation. In Cordell A. R., and Ellison R. G. (eds.): *Complications of Infra-thoracic Surgery*, pp. 53—59. Boston, Little, Brown and Company, 1979.
15. *Ghani M. F., Parker B. M. and Smith J. R.*: Recognition of myocardial infarction after cardiac surgery and its relation to Cardiopulmonary bypass. *Am. Heart J.*, 88 : 18, 1974.
16. *Waldo A. L., and MacLean W. A. H.*: *Diagnosis and Treatment of Cardiac Arrhythmias Following Open Heart Surgery: Emphasis on the Use of Atrial and Ventricular Epicardial Wire Electrodes*. Mount Kisco (N. Y.), Futu-ra, 1980.
17. *Kitten D. A.*: Serum enzyme elevations, a diagnostic test for acute myocardial infarction during the early postoperative period. *Arch. Surg.*, 96 : 200» 1968.
18. *Hobson R. W., Conant C., Mahoney W. D., et al.*: Serum creatine-phosphokinase. Analysis of postoperative changes. *Am. J. S<sup>^</sup>g-i* 124 : 625, 1972.
19. *Alderman E. L., Mattloff H. J., Shamway N. E., et al.*: Evaluation of enzyme testing for the detection of myocardial infarction following direct coronary surgery. *Circulation*, 48:135, 1973.

20. *Dixon S. H., Jr., Limbird L. E., Roe C. R., et al.*: Recognition of postoperative acute myocardial infarction: application of isoenzyme techniques. *Circulation*, 47—48 (suppl.): III—137, 1973.
21. *Driscoll A., Hobika J. H., Etsten B. E., et al.*: Postoperative myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 264 : 633, 1961.
22. *Sonnenblick E. H., and Skelton L. L.*: Oxygen consumption of the heart: Physiological principles and clinical implications. *Mod. Concepts Cardio-vasc. Dis.*, 40:9, 1971.
23. *Moroko P. R., Kjekshas J. E; Sobel B. E., et al.*: Factors influencing in-farct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*, 43 : 67, 1971.
24. *Gorlin R.*: Practical cardiac hemodynamics. *N. Engl. J. Med.*, 296 : 203, 1977.
25. *Ellison L. T., Duke J. F., Ill, and Ellison R. G.*: Pulmonary compliance following open heart surgery and its relationship to ventilation and gas exchange. *Circulation*, 35 (suppl.): 1—217, 1967.
26. *Tilney N. L., and Hester W. J.*: Physiologic and histologic changes in the lungs of patients dying after prolonged cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.*, 166 : 759, 1967.
27. *Weintraub H. D., Sullivan S. F., Malm J. R., et al.*: Lung function and blood-gas exchange, before and after cardiac surgery. *J. Appl. Physiol*, 20 : 483, 1965.
28. *Kirklin J. W.*: Pulmonary dysfunction after open heart surgery. *Med. Clin. North Am.*, 48 : 1063, 1964.
29. *Parker D. J., Karp R. B., Kirklin J. W., et al.*: Lung water and alveolar and capillary volumes after intracardiac surgery. *Circulation*, 45 (suppl.): 1—139, 1972.
30. *Thung N., Herzog P., Christlieb I. I., et al.*: Cost of respiratory effort in postoperative cardiac patients. *Circulation*, 28 : 552, 1963.
31. *Peters R. M., Wellons H. A., Jr., and Htwe T. W.*: Total compliance and work of breathing after thoracotomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 57 : 348, 1968.
32. *Fordham R. M. M.*: Hypoxaemia after aortic valve surgery under cardiopulmonary bypass. *Thorax*, 20 : 505, 1965.
33. *McClenahan J. B., Young W. E., and Sykes M. K.*: Respiratory changes after open-heart surgery. *Thorax*, 20 : 545, 1965.
34. *Bjork V. O., and Engstrom C. G.*: The treatment of ventilatory insufficiency by tracheostomy and artificial ventilation. *J. Thorac. Cardiovasc. S*<sup>111</sup><sup>1</sup><sup>^</sup><sup>-></sup> 34:228, 1957.
35. *Spencer F. C., Benson D. W., Liu W. C., et al.*: Use of a mechanical respirator in the management of respiratory insufficiency following trauma or operation for cardiac or pulmonary disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 38 : 758, 1959.
36. *Dammann J. E., Jr., Thung N., Christlieb H., et al.*: The management of the severely ill patient after open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 45 : 80, 1963.
37. *Macrae W. R., and Masson A. H. B.*: Assisted ventilation in the postbypass period. *Br. J. Anaesth.*, 36 : 711, 1964.
38. *Zeitlin G. L.*: Artificial respiration after cardiac surgerv. *Anaesthesia*, 20 :

145, 1965.

39. *Lefemine A. A., and Harken D. E.*: Postoperative care following open-heart operations: Routine use of controlled ventilation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52 : 207, 1966.

40. *Toung T., Saharia P., Permutt S., et al.*: Aspiration pneumonia: Beneficial and harmful effects of end-expiratory pressure. *Surgery*, 82 : 279, 1977.

41. *Kudsk K. A., Pflag B., and Lowery B. D.*: Value of positive end-expiratory pressure in aspiration pneumonia. *J. Surg. Res.*, 24 : 321, 1978.

42. *Springer R. R., and Stevens P. M.*: The influence of PEEP on survival of patients in respiratory failure: A retrospective analysis. *Am. J. Med.*, 66 : 196, 1979.

43. *Feeley T. W., and Hedley-Whyte J.*: Weaning from controlled ventilation and supplemental oxygen. *N. Engl. J. Med.*, 292 : 903, 1975.

44. *Downs J. B., Klein E. F., Jr., Desautels D., et al.*: Intermittent mandatory ventilation: A new approach to weaning patients from mechanical ventilators. *Chest*, 64 : 331, 1973.

45. *Midell A. I., Skinner D. B., DeBoer A., et al.*: A review of pulmonary problems following valve replacements in 100 consecutive patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 18 : 219, 1974.

46. *Prakash O., Johnson B., Meij S., et al.*: Criteria for early extubation after intracardiac surgery in adults. *Anesth. Analg.*, 56 : 703, 1977.

47. *Klineberg P. L., Geer R. T., Hirsh R. A., et al.*: Early extubation after coronary artery bypass graft surgery. *Crit. Care Med.*, 5 : 272, 1977.

48. *Quasha A. L., Loeber N., Feeley T. W., et al.*: Postoperative respiratory care: A controlled trial of early and late extubation following coronary-artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 52 : 135, 1980.

49. *Barash P. G., Lescovich R., Katz J. D., et al.*: Early extubation following pediatric cardiothoracic operation: A viable alternative. *Ann. Thorac. Surg.*, 29 : 228, 1980.

50. *Cain H. D., Stevens P. M., and Adaniya R.*: Preoperative pulmonary function and complications after cardiovascular surgery. *Chest*, 76 : 130, 1979.

51. *Ellison R. G.*: Respiratory complications of extracorporeal circulation. In *Cordell A. R., and Ellison R. G. (eds.): Complications of Intrathoracic Surgery.* pp. 60—71. Boston, Little, Brown and Company, 1979.

52. *Dennis C., Spreng D. S., Jr., Nelson G. E., et al.*: Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs: An apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann. Surg.*, 134 : 709, 1951.

53. *Nelson R. M., Jenson C. B., and Smoot W. M., III*: Pericardial tamponade following open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 58 : 510, 1969.

54. *Cunningham J. N., Jr., Spencer F. C., Zeff R., et al.*: Influence of primary closure of pericardium after openheart surgery on the frequency of tamponade, post-cardiotomy syndrome, and pulmonary complications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 70 : 119, 1975.

55. *Shabetai R., Fowler N. O., and Guntheroth W. G.*: The hemodynamics of cardiac tamponade and constrictive pericarditis. *Am. J. Cardiol.*, 26 : 480, 1970.

56. Reddy P. S., Curtiss E. I., O'Toole J. D., et al.: Cardiac tamponade: Hemodynamic observations in man. *Circulation*, 58 : 265, 1978.
57. Weeks K. R., Chatterjee K., Block S., et al.: Bedside hemodynamic monitoring: Its value in the diagnosis of tamponade complicating cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 71 : 250, 1976.
58. Thomas T. V.: Emergency evacuation of acute pericardial tamponade. *Ann. Thorac. Surg.*, 10 : 566, 1970.
59. Cooper J. B., Newbower R. S., Long C. D., et al.: Preventable anesthesia mishaps: A study of human factors. *Anesthesiology*, 49 : 399, 1978.
60. Pineda A. A., Brzica S. M., Jr., and Taswell H. F.: Hemolytic transfusion reaction: Recent experience in a large blood bank. *Mayo Clin. Proc.*, 53 : 378, 1978.
61. Myhre B. A.: Fatalities from blood transfusion. *J. A. M. A.*, 244 : 1333, 1980.
62. Honig C. L., and Bove J. R.: Transfusion-associated fatalities: Review of Bureau of Biologies Reports 1976—1978. *Transfusion*, 20 : 653, 1980.
63. Utting J. E., Gray T. C., and Shelley F. C.: Human misadventure in anesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 26 : 472, 1979.
64. Becker C. M., Malhotra I. V., and Hedley-Whyte J.: The distribution of radiofrequency current and burns. *Anesthesiology*, 38 : 106, 1973.
65. Leeming M. N.: Protection of the "electrically susceptible patient": A discussion of systems and methods. *Anesthesiology*, 38 : 370, 1973.
66. Kaplan J. A., and King S. B., Ill: The precordial electrocardiographic lead? (Vs) in patients who have coronary-artery disease. *Anesthesiology*, 45 r. 570, 1976.
67. Mortensen J. D.: Clinical sequelae from arterial needle puncture, cannulation and incision. *Circulation*, 35 : 1118, 1967.
68. Mathieu A., Dalton B., Fischer J. E., et al.: Expanding aneurysm of the radial artery after frequent puncture. *Anesthesiology*, 38 : 401, 1973.
69. Russell R. C., Steichen J. B., and Zook E. G.: Radial-arteries pseudoaneurysms—their diagnosis, treatment and prevention. *Orthopaedic Rev.*, 8 : 49, 1979.
70. Wolf S. and Mangano D. T.: Pseudoaneurysm, a late complication of radial-artery catheterization. *Anesthesiology*, 52 : 80, 1980.
71. Macon W. L., Futrell J. W.: Median-nerve neuropathy after percutaneous puncture of the brachial artery in patient receiving anticoagulants. *N. Engl. J. Med.*, 228 : 1396, 1973.
72. Marshall G., Edelstein G., Hirshman C. A.: Median nerve compression following radial artery puncture. *Anesth. Analg.*, 59 : 953, 1980.
73. Bedford R. F., Wollman H.: Complications of percutaneous radial-artery-cannulation: An objective prospective study in man. *Anesthesiology*, 38 : 228, 1973.
74. Downs J. B., Rackstein A. D., Klein E. F., Jr., et al.: Hazards of radial-artery catheterization. *Anesthesiology*, 38 : 283, 1973.
75. Gardner R. M., Schwartz R., Wong H. C., et al.: Percutaneous indwelling: radial-artery catheters for monitoring cardiovascular function. Prospective study of the risk of thrombosis and infection. *N. Engl. J. Med.*, 290 :

1227, 1974.

76. *Mandel M. A., Dauchot P. J.*; Radial artery cannulation in 1000 patients:- Precautions and complications. *J. Hand Surg.*, 2 : 482, 1977.
77. *Bartlett R. M., Munster H. W.*: Improved technique for prolonged arterial cannulation. *N. Engl. J. Med.*, 279 : 92, 1968.
78. *Mangano D. T., Hickey R. F.*: Ischemic injury following uncomplicated<sup>^</sup> radial artery catheterization. *Anesth. Analg.*, 58 : 55, 1979.
79. *Stamm W. E., Colella J. J., Anderson R. L., et al.*: Indwelling arterial catheters as a source of nosocomial bacteremia. An outbreak caused by *fla-vobacterium* species. *N. Engl. J. Med.*, 292 : 1099, 1975.
80. *Lowenstein E., Little J. W., Ill, Hing H. L.*: Prevention of cerebral embolization from flushing radial artery cannulas. *N. Engl. J. Med.*. 285 : 1414,. 1971.
81. *Michaelson E. D., Walsh R. E.*: Osier's node: A complication of prolonged<sup>}</sup> arterial cannulation. *N. Engl. J. Med.*, 283 : 472, 1970.
82. *Matthews J. I., Gibbons R. B.*: Embolization complicating radial artery puncture. *Ann. Intern. Med.*, 75 : 87, 1971.
83. *Walton J. R., Shapiro B. A., Harrison R. A., et al.*: *Serratia* bacteremia from mean arterial pressure monitors. *Anesthesiology*, 43 : 113, 1975.
84. *Weinstein R. A; Stamm W. E., Kramr L., et al.*: Pressure monitoring devices overlooked source of nosocomial infection. *J. A. M. A.*, 236 : 936, 1976.
85. *Drugen G. E., Brickler J.*: Stopcock contamination. *Anesth. Analg.*, 58 : 141, 1979.
86. *Maki D. G., Band J. D.*: Septicemia from disposable pressure-monitoring chamber domes. — "Beware of Greeks bearing gifts". *Chest*, 74 : 486, 1978.
87. *Buxton A. E., Anderson R. L., Klimek J., et al.*: Failure of disposable domes to prevent septicemia acquired from contaminated pressure transducers. *Chest*, 74 : 508, 1978.
88. *Alien E. V.*: Thromboangiitis obliterans: Methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am. J. Med. Sci.*, 178 : 237, 1929.
89. *Greenhow D. E.*: Incorrect performance of Alien's test—Ulnar flow erroneously presumed inadequate. *Anesthesiology*, 37 : 356, 1972.
90. *Bedford R. F.*: Percutaneous radial-artery cannulation.—Increased safety using Teflon catheters. *Anesthesiology*, 42 : 219, 1975.
91. *Downs J. B., Chapman R. L., Hawkins I. F.*: Prolonged radial artery catheterization: Evaluation of heparinized catheters and continuous irrigation. *Arch. Surg.*, 108 : 671, 1974.
92. *Btdford R. F.*: Radial arterial function Following percutaneous cannulation with 18- and 20-gauge catheters. *Anesthesiology*, 47 : 37, 1977.
93. *Davis F. M.*: Radial artery cannulation: Influence of catheter size and material on arterial occlusion. *Anesth. Intensive Care*, 6 : 49, 1978.
94. *Stone H. H., Donnelly C. C.*: The accidental intra-arterial injection of thiopental. *Anesthesiology*, 22 : 996, 1961.
95. *Schanzer H., Gribetz I., Jacobson J. H., II*: Accidental intra-arterial injection of penicillin G. A preventable catastrophe. *J. A. M. A.*, 242 : 1289, 1979.

96. *Mazumder J. K., Metcalf I. R., Holland A. J. C.*: Inadvertent intra-arterial injection of thiopentone. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 27 : 395, 1980.
97. *Bedford R. F.*: Removal of radial-artery thrombi following percutaneous cannulation for monitoring. *Anesthesiology*, 46 : 430, 1977.
98. *Bedford R. F.*: Wrist circumference predicts the risk of radial-artery occlusion after cannulation. *Anesthesiology*, 48 : 37, 1978.
99. *Walters M. B., Stanger H. A. D., Rotem C. E.*: Complications with percutaneous central venous catheters. *J. A. M. A.*, 220 : 1455, 1972.
100. *Fitts C. T., Barnett L. B., Webb C. M., et al.*: Perforating wounds of the heart caused by central venous catheters. *J. Trauma*, 10 : 764, 1970.
101. *Dane T.E. B., King E. G.*: Fatal cardiac tamponade and other mechanical complications of central venous catheters. *Br. J. Surg.*, 62 : 6, 1975.
102. *Defalque R. J., Cambell C.*: Cardiac tamponade from central venous catheters. *Anesthesiology*, 50 : 249, 1979.
103. *Defalque R. J.*: Subclavian venipuncture: A review. *Anesth. Analg.*, 46 : 677, 1968.
104. *Schechter D. C., Acinapura R. J.*, Subclavian vein catheterization. Parts I and II. *NY State J. Med.*, 79 : 346, 732, 1979.
105. *English I. C. W; Frew R. M., Pigott J. F. G., et al.*: Percutaneous cannulation of the internal jugular vein. *Anaesthesia*, 24 : 521, 1969.
106. *Jernigan W. R., Gardner W. C., Mahr M. M. et al.*: Use of the internal jugular vein for placement of central venous catheter. *S<sup>g</sup>- Gynecol. Obstet.*. 130 : 522, 1970.
107. *Daily P. O., Griep R. B. Shamway N. E.*: Percutaneous internal jugular vein cannulation. *Arch. Surg.*, 101 : 534, 1970.
108. *McConnell R. Y., Foxx R. T.*: Experience with percutaneous internal-innominate vein catheterization. *Calf. Med.*, 117 : 1, 1972.
109. *Defalque R. J.*: Percutaneous cathetrization of the internal jugular vein. *Anesth. Analg.*, 53 : 116, 1974.
110. *McEnany M. T., Austen W. G.*: Life-threatening hemorrhage from inadvertent cervical arteriotomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 24 : 233, 1977.
111. *McDaniel M. M., Grossman M.*: Aortic dissection complicating percutaneous jugular-vein catheterization. *Anesthesiology*, 49, 1978.
112. *Maki D. G., Goldmann D. A., and Rhame F. S.*: Infection control in intravenous therapy. *Ann. Intern. Med.*, 79 : 867, 1973.
113. *Maki D. G.*: Nosocomial bacteremia: An epidemiologic overview. *Am. J. Med.*, 70 : 719, 1981.
114. *Seldinger S. J.*; Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta. Radio*, 39 : 368, 1953.
115. *Voukydis P. C., and Cohen S. I.*: Catheter-induced arrhythmias. *Am. Heart J.*, 88 : 588, 1974.
116. *Lipp H., O'Donoghue K., and Resnekov L.*: Intracardiac knotting of a flow-directed balloon catheter. *N. Engl. J. Med.*, 284 : 220, 1970.
117. *Meister S. G., Furr C. M., Engel T. R., et al.*: Knotting of a flow-directed catheter about a cardiac structure. *Cathet. Cardiovasc. Diagn*, 3:171, 1971.



118. *Cerra F., Milch R., Lajos, T. Z.:* Pulmonary artery catheterization in critically ill patients. *Ann. Surg.*, 177 : 37, 1973.
119. *Pracher H., Dittel M., Jobst C., et al.:* Bacterial contamination of pulmonary artery catheters. *Intensive Care Med.*, 4 : 79, 1978.
120. *Michel L., Marsh H. M., Michal J. C., et al.:* Infection of pulmonary artery catheters in critically ill patients. *J. A. M. A.*, 245 : 1032, 1981.
121. *Conahan T. J., III:* Air embolization during percutaneous Swan-Ganz catheter placement. *Anesthesiology*, 50 : 360, 1979.
122. *Abernathy W. S.:* Complete heart block caused by the Swan-Ganz catheter. *Chest*, 65 : 349, 1974.
123. *Smith W. R., Glauser, F. L., Jemison P.:* Rupture chordae of the tricuspid valve. The consequence of flow-directed Swan-Ganz catheterization. *Chest*, 70 : 790, 1976.
124. *Foot G. A., Schabel S. I., Hodges M.:* Pulmonary complications of the flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.*, 290 : 927, 1974.
125. *Yorra F. H., Oblath R., Jaffe H., et al.:* Passive thrombosis associated with use of the Swan-Ganz catheter. *Chest*, 65 : 682, 1974.
126. *Swan H. J. C. et al.:* Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.*, 283 : 447, 1970.
127. *Kim Y. L., Richman K. A., Marshall B. E.:* Thrombocytopenia associated with Swan-Ganz catheterization in patients. *Anesthesiology*, 53 : 261, 1980.
128. *Meltzer R. et al.:* Hemoptysis after flushing Swan-Ganz catheters in the wedge position. *N. Engl. J. Med.*, 304, 1980.
129. *Pape L. A., Haffajee C. I., Markis J. E., et al.:* Fatal pulmonary hemorrhage after use of the flow-directed balloon-tipped catheters. *Ann. Intern. Med.*, 90 : 344, 1979.
130. *Chun G. M., Ellestad M. H.:* Perforation of the pulmonary artery by a Swan-Ganz catheter. *N. Engl. J. Med.*, 284 : 1041, 1971.
131. *Ohn K. C., Cottrell J. E., Tarndorf H.:* Hemoptysis from a pulmonary-artery catheter. *Anesthesiology*, 51 : 485, 1979.
132. *Krantz E. M., Viljoen J. F.:* Hemoptysis following insertion of a Swan-Ganz catheter. *Br. J. Anaesth.*, 51 : 457, 1979.
133. *McDaniel D. D., Stone J. G., Faltas A. N., et al.:* Catheter-induced pulmonary artery hemorrhage: Diagnosis and management in cardiac operations». *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 82 : 1, 1981.
134. *Barash P. G., Nardi D., Hammond G., et al.:* Catheter-induced pulmonary artery perforation: Mechanisms, management, and modifications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 82 : 5, 1981.
135. *Branthwaite M. A.:* Complications of open heart Surgery and Allied Procedures. ed. 2. pp. 198—209. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1980.
136. *Najafi H.:* Vascular complications of extracorporeal circulation. In *Cor-dell A. R., Ellison R. G. (eds.): Complications of Intrathoracic Surgery.* pp. 78—83. Boston, Little, Brown & Company, 1979.

137. Jones J. W; Vetto R. R., Winterscheid L. C; et al.: Arterial complications incident to cannulation in open heart surgery with special reference to the femoral artery. *Ann. Surg.*, 152 : 969, 1960.
138. Elliot D. P., Roe B. B.: Aortic dissection during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 50 : 357, 1965.
139. Carey J. S., Skow J. R., Scott C.: Retrograde aortic dissection during cardiopulmonary bypass: "Nonoperative" management. *Ann. Thorac. Surg.*, 24 : 44, 1977.
140. Serry, C., Najafi H., Dye W. S., et al.: Superiority of aortic over femoral cannulation for cardiopulmonary bypass, with special attention to lower extremity neuropathy. *J. Thorac, Cardiovasc. Surg.*, 19 : 277, 1978.
141. Vatayanon S., Kahn D. R., Sloan H.: Retrograde aortic dissection during cardiopulmonary bypass. Report of a case with successful management. *Ann. Thorac. Surg.*, 4 : 451, 1967.
142. Benedict J. S; Buhl T. L., Henney R. P.: Acute aortic dissection during cardiopulmonary bypass. Successful treatment of three patients. *Arch. Surg.*, 108 : 810, 1974.
143. Soorae A. S., Cleland J., O'Kane H.: Delayed non-mycotic false aneurysm of ascending aortic cannulation site. *Thorax*, 32 : 743, 1977.
144. Kalkarni M. G.: A complication of aortic cannulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 9 : 207, 1968.
145. Magner J. B.: Complications of aortic cannulation for open-heart surgery, *Thorax*, 26 : 172, 1971.
146. Krous H. F., Mansfield P. B., Sauuage L. R.: Carotid hyperperfusion during open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 66 : 118, 1973.
147. Ross W. T., Jr., Lake C. L., and Wellons H. A.: Cardiopulmonary bypass complicated by inadvertent carotid cannulation. *Anesthesiology*, 54 : 85, 1981.
148. Xhawla S. K., Najafi H., Javid H., et al.: Coronary obstruction secondary to direct cannulation. *Ann. Thorac. Surg.*, 23 : 135, 1977.
149. Kessler J., Patterson R. H., Jr.: Production of microemboli by various oxygenators. *Ann. Thorac. Surg.*, 9 : 221, 1970.
150. Burbank A., Ferguson T. B., and Burford Γ. H.: Carbon dioxide flooding of the chest in open-heart surgery. A potential hazard. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 50 : 691, 1965.
151. Osborn J. J., Swank R. L., Hill J. D., et al.: Clinical use of a Dacron wool filter during perfusion for open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 60 : 575, 1970.
152. Lawrence G. H., McKay H. A., Sherensky R. T.: Effective measures in the prevention of intra-operative air-embolus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 62 : 731, 1971.
453. Hill J. D.: Blood filtration during extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.*, 15 : 313, 1973.
154. Soils R. T., Noon G. P., Beall A. C., Jr., et al.: Particulate microembolism during cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 17 : 332, 1974.

155. *Lee W. H., Jr., and Brady M. P.*: Central nervous system complications of extracorporeal circulation. In Cordell A. B., and Ellison B. G. (eds.): *Complications of Intrathoracic Surgery*, ed 2. pp. 72—77. Boston, Little, Brown & Company, 1979.
156. *Oilman S.*: Cerebral disorders after open-heart operations. *N. Engl. J. Med.*, 272 : 489, 1965.
157. *Tafo H. M., Ostfeld A. M., Shekelle R.*: Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *J. A. M. A.*, 212 : 1333, 1970.
158. *Heller S- S., Frank K. A., Malm J. R., et al.*: Psychiatric complications of [ open-heart surgery. *N. Engl. J. Med.*, 283 : 1015, 1970. -<sup>k</sup>
159. *Branthwaite M. A.*: Neurologic damage related to open heart surgery: Clinical survey. *Thorax*, 27 : 748, 1972.
160. *Kolkka R., Hilberman M.*: Neurologic dysfunction following cardiac operation with low-flow, low-pressure cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79 : 432, 1980.
161. *Carlson R. G., Lande A. J., Landis B., et al.*: The Lande—Edwards membrane oxygenator during heart surgery. Oxygen transfer, microemboli counts, and Bender—Gestalt visual motor test scores. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 66:894, 1973.
162. *Arrants J. E., Gadsden R. H., Huggins M. B., et al.*: Effects of extracorporeal circulation upon blood lipids. *Ann. Thorac. Surg.*, 15 : 230, 1973.
163. *Page U. S., Bigelow J. C., Carta C. R., et al.*: Emboli (debris) produced by bubble oxygenators. Removal by filtration. *Ann. Thorac. Surg.*, 18 : 164, 1974.
164. *Aberg T., Kihigren M.*: Effect of open heart surgery on intellectual function. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 8 (Suppl. 15) :1, 1974.
165. *Branthwaite M. A.*: Prevention of neurological damage during open-heart surgery. *Thorax*, 30 : 258, 1975.
166. *Clark R. E., Margraf H. W., Beauchamp R. A.*: Fat and solid filtration in clinical perfusions. *Surgery*, 77 : 216, 1975.
167. *Lee W. H., /r., Brady M. P., Rowe J. M., et al.*: Effects of extracorporeal circulation upon behavior, personality, and brain function. *Ann. Surg.*, 173 : 1013, 1971.
168. *Hill J. D., Aquilar M. J., Baranco A., et al.*: Neuropatheological manifestations of cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 7 :409, 1969. 1-69. *Javid H., Tufo H. M., Najafi H., et al.*: Neurological abnormalities following open-heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 58 : 502, 1969.
170. *Rabiner C. J., Willner A. E., Fishman J.*: Psychiatric complications following coronary bypass surgery. *J. Nerv. Ment. Dis.* 160 : 342, 1975.
171. *Plum F., Posner J. B., Hain R. F.*: Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch. Intern. Med.*, 110 : 56, 1962.
172. *Dietzman R. H., Erseck R. A., Lillehei C. W; et al.*: Low output syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 57 : 138, 1969.
173. *Ankeney J. L.*: Cardiac complications of extracorporeal circulation (low cardiac output syndrome). In Gordell A. R., Ellison R. G. (eds.): *Complications of Intrathoracic Surgery*, ed. 2. pp. 43—52. Boston, Little, Brown & Company, 1979.

174. *Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. L., et al.*: Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2 : 319, 1967.
475. *Ellison R. G.*: Respiratory complication of extracorporeal circulation. In *Cordell A. R., Ellison R. G. (eds.): Complications of Intrathoracic Surgery. ed 2. pp. 60—71. Boston, Little, Brown & Company, 1979.*
176. *Edmunds L. H., Jr., Alexeander J. A.*: Effects of cardiopulmonary bypass on the lungs. In *Fishman A. P. (ed.): Pulmonary Diseases and Disorders. pp. 1728—1738. New York, McGraw-Hill Book Company, 1980.*
177. *Byrick R. J., and Noble W. H.*: Postperfusion lung syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76 : 685, 1978.
178. *Button R. C., Edmunds L. H., Jr., Hutchinson J. C., et al.*: Platelet aggregate emboli produced in patients during cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenators and blood filters. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 67 : 258, 1974.
179. *Ratliff N. B., Young W. G., Jr., Hackel D. B., et al.*: Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 65 : 425, 1973.
180. *Chenoweth D. E., Cooper S. W., Hugli T. E. et al.*: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.*, 304 : 497, 1981.
181. *Sladen A., Laver M. B., and Pontoppidan H.*: Pulmonary complication and water retention in prolonged mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.*, 279 : 448, 1968.
182. *Wilson J. W.*: Treatment or prevention of pulmonary cellular damage with pharmacologic doses of corticosteroids. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 134 : 675, 1972.
183. *Stanley T. H., Liu W. S., Gentry S.*: Effects of ventilatory techniques during cardiopulmonary bypass on post-bypass and postoperative pulmonary compliance and shunt. *Anesthesiology*, 46 : 391, 1977.
184. *Porter G. A., Kloster F. E., Herr R. J., et al.*: Renal complication associated with valve replacement surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53 : 145, 1967.
185. *Abel R. M., Wick J., Beck C. H., et al.*: Renal dysfunction following open-heart operations. *Arch. Surg.*, 108 : 175, 1974.
186. *Casali R., Simmons R. L., Najarian J. S., et al.*: Acute renal insufficiency complicating major cardiovascular surgery. *Ann. Surg.*, 181 : 370, 1975.
187. *Abel R. M., Buckley M. J., Ansten V. J., et al.*: Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 71 : 323, 1976.
188. *Bhat J. G., Gluck M. C., Lowenstein J., et al.*: Renal failure after open heart surgery. *Ann. Intern. Med.*, 84 : 677, 1976.
189. *Yeh T. J., Brackney E. L., Hall D. P., et al.*: Renal complication and management. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 47 : 79, 1964.
190. *Cordell A. R.*: Renal complications of extracorporeal circulation. In *Cordell A. R., and Ellison R. G. (eds.): Complications of Intrathoracic Surgery. pp. 35—42. Boston, Little, Brown & Company, 1979.*
191. *Levinsky N. G.*: Management of emergencies VI. Hyperkalemia. *N. Engl. J. Med.*, 274 : 1076, 1966.

192. *Gailiunas P., Jr., Chawla R., Lazarus J. M., et al.*: Acute renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79 : 241, 1980.
193. *Lockey E., Longmore D. B., Ross D. N., et al.*: Potassium and open-heart surgery. *Lancet*, 1 : 671, 1966. r
194. *Marcial M. B., Vedoya R. C., Zerbini E. J., et al.*: Potassium in cardiac surgery with extracorporeal perfusion. *Am. J. Cardiol.*, 23 : 400, 1969.
195. *Dieter R. A., Neville W. E., and Pifarre R.*: Hypokalemia following hemodilution cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.*, 171 : 17, 1970.
196. *Dieter R. A., Neville W. E., Pifarre R.*: Serum electrolyte changes after cardiopulmonary bypass with Ringer's lactate solution used for hemodilution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 59 : 168, 1970.
197. *Schwartz A. J., Conahan T. J., Ill, Jobes D. R., et al.*- Peripheral vascular response to potassium administration during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79 : 237, 1980.
198. *Soliman M. G., Brindle G. F.*: Plasma levels of anti-diuretic hormone during after heart surgery with extra corporeal circulation *Can. Anaesth. Soc. J.*, 21 : 195, 1974.
199. *Philbin D. M., Coggins C. H.*: Plasma antidiuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphine and halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 49 : 95, 1978.
200. *Travis S. F., Sugarman H. J., Ruberg R. L., et al.*: Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N. Engl. J. Med.*, 285 : 763, 1971.
201. *Dadrick S. J., MacFadyen B. V., Van Buren C. T., et al.*: Parenteral hyperalimentation: Metabolic problems and solution. *Ann. Surg.*, 176:259, 1972.
202. *Swaminathan R., Morgan D. B., Ionescu M., et al.*: Hypophosphatemia and its consequences for patients following open heart surgery. *Anaesthesia*, 33 : 601, 1978.
203. *Cordell A. R.*: Hematological complications of extracorporeal circulation. In *Cordell A. R., Ellison R. G. (eds.): Complications of Intrathoracic Surgery.* pp. 27—34. Boston, Little, Brown & Company, 1979.
204. *Kalter R. D., Saul C. M., Wetstein L., et al.*: Cardiopulmonary bypass: Associated hemostatic abnormalities. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 77 : 427, 1979.
205. *de Jong J. C. F., ten Dais H. J., Smit Sibinga C. T., et al.*: Hematologic aspects of cardiotomy suction in cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79 : 227, 1980.
206. *Elison N., Beatty C. P., Blake D. R., et al.*: Heparin rebound: Studies in patients and volunteers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 67 : 723, 1974.
207. *Ellison N., Ominsky A. J., and Wollman H.*: Is protamine a clinically important anticoagulant? A negative answer. *Anesthesiology*, 35 : 621, 1971.
208. *Kreel I. L., Zaroff L. I., Canter J. W., et al.*: A syndrome following total body perfusion. *Surg. Gynecol. Obstet*, 111 : 317, 1960.

209. *Wheeler E. O., Turner J. D., Scannell J. G.*: Fever splenomegaly, and atypical lymphocytes: A syndrome observed after cardiac surgery using a pump oxygenator. *N. Engl. J. Med.*, 266 : 454, 1967.

210. *bang D. J., Scolnick E. M., Willerson J. T.*: Association of cytomegalovirus infection with the postperfusion syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 278 : 147» 1968.

211. *Kantor G. L., Johnson B. L.*: Cytomegalovirus infection associated with cardiopulmonary bypass. *Arch. Intern. Med.*, 125 : 488, 1970.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

*Branthwaite M. A.*: Complication of open heart surgery. In *Branthwaite M. A.*: *Anaesthesia for Cardiac Surgery and Allied Procedures*. Edition 2. pp. 198—209. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1980.

*Cordell A. R., Ellison R. G. (eds.)*: *Complications of Intrathoracic Surgery*. Boston, Little, Brown & Company, 1979.

*Edmunds L. H., Jr., Alexander J. A.*: Effect of cardiopulmonary bypass on the lungs. In *Fishman A. P., (ed.)*: *Pulmonary Diseases and Disorders*. pp. 1728—1738. New York, McGraw-Hill Book Company, 1980.

*Finlayson D. C., and Kaplan J. A.*: Cardiopulmonary bypass. In *Kaplan, J. A. (ed.)*: *Cardiac Anesthesia*, pp. 393—440. New York, Grune and Stratton, 1979.

### ОСЛОЖНЕНИЯ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПОТЕНЗИИ

*М. И. У. Эдварде (Mcl. W. Edwards)*

Многие врачи критикуют методику управляемой гипотензии при хирургических операциях, считая ее опасным и неоправданным «извращением физиологии», риск которого перевешивает все его возможные достоинства. Тем не менее эту методику широко используют в практике, поэтому мы считаем целесообразным обсудить вероятность, диагностику и профилактику осложнений управляемой гипотензии.

Многие утверждают, что управляемая гипотензия уменьшает операционную кровопотерю. Несколько исследований, проведенных при операциях на позвоночнике по поводу сколиоза [1], при протезировании головки бедра [2—5], при портокавальном шунтировании, краниотомии и ринопластике [6], подтверждают это мнение. Прочими предлагаемыми достоинствами этого метода являются: сокращение времени операции, лучшие условия операции, уменьшение вероятности образования гематом и рубцового процесса. Значительное сокращение времени операции при использовании управляемой гипотензии продемонстрировано при операциях тотального протезирования головки бедра [4, 5], при наложении портокавального анастомоза этого не наблюдалось.

#### **Вероятность осложнений управляемой гипотензии**

До 1953 г. осложнения управляемой гипотензии были проанализированы Hampton, Little с помощью анкетирования [7, 7a]. Общая смертность составила 96 случаев на 27 930 наблюдений, или 0,34%; в 0,24% случаев предполагали, что смерть больных связана с анестезией или с проводимой гипотензией. Вместе с тем в специально подобранных группах больных показатели смертности были гораздо ниже. Enderby сообщил о 9 смертельных исходах на 9107 наблюдений (0,99%) в период до 1961 г., по его мнению, анестезия и гипотензия были причиной смерти только в 0,055% случаев [8]. Другие исследования на относительно сравнимых группах больных в литературе не описаны. В 5 исследованиях результатов простатэктомии у престарелых больных сообщено в сумме о 76 смертельных исходах в больнице на 1411 больных, которым во время операции проводили управляемую гипотензию (5,4%). У различных авторов показатель смертности больных, которым проводили управляемую гипотензию, составлял 3,6—70%, смертность больных, оперированных в условиях нормотензии, составила 4,2—10,7%. Контрольные группы в этих исследованиях были совсем сравнимыми, тем не менее можно предположить, что показатели смертности у больных с нормотензией и больных с управляемой гипотензией во время простатэктомии существенно не различаются [9—13].

Несмертельные осложнения, разумеется, встречаются чаще. Hampton, Little сообщили о 908 случаях крупных и небольших осложнений управляемой гипотензии, что составило 3,3%. Чаще всего из несмертельных осложнений управляемой гипотензии наблюдаются: реактивные кровотечения, задержка пробуждения после наркоза, нарушения зрения, олигурия, анурия и продолжительная спонтанная гипотензия. Существенно, что серьезных осложнений управляемой гипотензии не наблюдается у больных при поддержании систолического давления выше 80 мм рт. ст. [7]. Многие осложнения обусловлены неадекватной перфузией жизненно важных органов, вероятность их увеличивается, по-видимому, при сопутствующих заболеваниях сосудов, исходной гипертензии, гипокании, при очень низком артериальном давлении (среднее ниже 70 мм рт. ст.), при анемии, гиповолемии и невнимательном отношении к больному [14].

### **Влияние гипотензии на нервную систему**

Симптомы повреждения нервной системы при управляемой гипотензии могут варьировать, начиная с появления зевоты и обморока вплоть до потери интеллекта, появления судорог, паралича и наступления смерти. Гипотензия вызывает довольно специфические повреждения мозга, которые Adams классифицирует как ишемические, олигемические или гипоксические [15]. Считают, что по мере нарастания тяжести повреждения вначале нарушается функция некоторых нейронов, этот процесс является диффузным, но избирательным и приводит к определенной клинической патологии; затем разрушается нейроглия — развивается инфаркт мозга; еще более тяжелые повреждения приводят к некрозу его сосудов, в последующем, после нормализации мозгового кровотока, в этих зонах отмечаются геморрагические инфаркты мозга. Если смерть больного происходит не позже 24—48 ч после действия повреждающего фактора, гистологические изменения ткани мозга бывает очень трудно обнаружить.

Убедительных проспективных исследований центральных осложнений управляемой гипотензии не проводили. Многими авторами описаны отдельные клинические случаи повреждения ЦНС [10, 12, 16—18]. В обзорном исследовании Hampton, Little частота серьезных и «малых» осложнений со стороны ЦНС в целом составила 1,3%, тромбоз мозговых сосудов наблюдался в 0,01% случаев, тромбоз артерий сетчатки — в 0,01% случаев [7].

Считают, что состояние психики является чувствительным индикатором функции мозга в целом, которая после эпизода ишемии должна ухудшаться. Результаты исследований показали отсутствие различий между больными, оперированными в условиях нормотензии и в условиях управляемой гипотензии. В одном из этих исследований у больных преклонного возраста выполняли целый ряд психометрических проб до и после операции надлобковой простатэктомии. У 50% этих больных во время операции применяли управляемую гипотензию со снижением среднего артериального давления в среднем на 56%. У всех больных на 5-й день после операции уста-



новлено ухудшение интеллектуальных функций по сравнению с пооперационным уровнем. Через 6 нед все больные стали лучше выполнять пробы, чем до операции. Достоверных отличий у 14 больных, которым проводили управляемую гипотензию, по сравнению с 13 больными контрольной группы не обнаружено [19]. Не наблюдалось также существенного влияния гипотензии в аналогичном исследовании, проведенном у молодых и здоровых лиц [20].

Для контроля функции мозга в состоянии управляемой гипотензии предложено использовать ЭЭГ, однако любой диагностический метод целесообразен лишь в тех случаях, когда он может зарегистрировать еще обратимые изменения. Удовлетворяет ли ЭЭГ этому требованию? По данным экспериментального исследования, проведенного на обезьянах, глубокая гипотензия вызывает замедление ритма и уменьшение амплитуды электрической активности мозга. При нормализации артериального давления эти изменения исчезают. Тем не менее спустя 2—2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч после нормализации артериального давления состояние некоторых животных начинало ухудшаться и они погибали. Предвидеть смертельный исход на основании данных ЭЭГ, зарегистрированных в состоянии гипотензии, не удавалось [21]. У собак при гипотензии, вызванной кровопусканием, мозговой кровоток снижался менее чем на 20% по сравнению с исходным, при этом конфигурация ЭКГ не изменялась, тем не менее выжило лишь небольшое число животных [22]. При тщательном изучении перфузионного давления и регионарного кровотока мозга у человека обнаружено, что изменения электрической активности мозга обычно наблюдаются при снижении регионарного кровотока ниже 18 мл/мин на 100 г вещества мозга. Изменения ЭЭГ возникают в первые 20—40 с гипотензии и исчезают при нормализации артериального давления. Тем не менее строгой зависимости между регионарным кровотоком мозга и изменениями ЭЭГ не обнаружено [23—26]. Вероятно, не следует полагаться на данные ЭЭГ в качестве индикатора обратимой ишемии мозга.

Галотан может оказывать определенное защитное действие на мозг в состоянии гипотензии. Скорость метаболизма мозга (СММ<sub>оа</sub>) иногда уменьшается при ингаляции галотана [27]. Сниженная потребность в кислороде может способствовать улучшению переносимости гипотензии больными. У собак с гипотензией, вызванной ингаляцией галотана, содержание лактата в мозге увеличивалось в меньшей степени, чем у собак с гипотензией, вызванной введением триметафана (арфонада) или кровопусканием [28]. Гипотензия, вызванная глубоким наркозом галотаном, даже при весьма низком артериальном давлении вызывает небольшое повышение уровня лактата и пирувата в мозге. Гипокапния в сочетании с гипотензией способна усугублять повреждение мозга: снижение во время гипотензии  $P_{aCO_2}$  до 20 мм рт. ст. (2,66 кПа) в условиях гипотензии вызывает дополнительное повышение уровня лактата в мозге, вероятно, в результате снижения мозгового кровотока. Гиперкапния не оказывает какого-либо заметного защитного действия по сравнению с нормакапнией [29]. У человека гипокапния вызывает снижение мозгового кровотока и повышение продукции лактата, но уменьшение

СММ<sub>о2</sub> оказалось недостоверным [30]. При сочетанном применении галотанного наркоза, положения на операционном столе с приподнятым головным концом и ганглиоблокирующих средств можно добиться у больного артериальной гипотензии без существенного снижения P<sub>о2</sub> в крови яремных вен. Однако использование на этом фоне положительного давления в дыхательных путях или развитие гипокании у некоторых больных вызывает гипоксию мозга [31].

Создается впечатление, что нитропруссид натрия расширяет по крайней мере некоторые из мозговых сосудов. Он вызывает снижение системного артериального давления без всякого угнетения кровотока мозга, в некоторых участках мозга кровоток, наоборот, возрастает [32, 33]. Один из эффектов нитропруссида натрия заслуживает особого внимания: создается впечатление, что нитропруссид ослабляет или устраняет полностью ауторегуляцию мозгового кровотока на период более длительный, чем системное гипотензивное действие препарата. После прекращения инфузии нитропруссида возможно значительное повышение внутричерепного давления у животных с объемным процессом во внутричерепном эпидуральном пространстве [34].

Исходная гипертоническая болезнь или окклюзионная патология сонных артерий значительно увеличивают опасность управляемой гипотензии. У больных с окклюзионными заболеваниями артерий Boysen и соавт. обнаружили линейную зависимость регионального мозгового кровотока от «обрезанного» давления в артерии дистальнее места окклюзии. Это давление в свою очередь пропорционально системному артериальному давлению, но коэффициент пропорциональности для различных больных чрезвычайно индивидуален, что указывает на значительные различия в сопротивлении периферических коллатеральных сосудов. Системное и «обрезанное» дистальное давление может различаться на 0—80 мм рт. ст. Boysen и соавт. обследовали больных только в состоянии нормо- или гипертензии, но можно предполагать, что у тех же больных в условиях гипотензии произойдут дальнейшее снижение давления в дистальных отделах окклюзированных артерий, угнетение регионального кровотока мозга и его функции [26].

Гипертоническая болезнь является, по-видимому, наиболее распространенным заболеванием, уменьшающим устойчивость мозга к гипотензии. У страдающих гипертонической болезнью постоянно сохраняется тенденция высокого сопротивления сосудов мозга. При снижении системного артериального давления у страдающих гипертонической болезнью критическое уменьшение регионального кровотока мозга возникает раньше, на более высоком уровне артериального давления, чем у людей с нормальным артериальным давлением. Например, если исходное артериальное давление у больных в состоянии бодрствования составляет 80 мм рт. ст., то признаки ишемии мозга возникают у них только при снижении среднего артериального давления до 29 мм рт. ст. Больные с умеренной гипертензией, у которых среднее артериальное давление составляет 113 мм рт. ст., переносят гипотензию до уровня 47 мм рт. ст., а у страдающих тяжелыми формами гипертонической болезни со средним артериальным давлением 180 мм рт. ст. при-

знаки ишемии мозга возникают уже при среднем артериальном давлении 90 мм рт. ст. [35]. Другие авторы в своих исследованиях подтвердили эти данные [36].

Управляемая гипотензия может вызывать повреждения мозга различной тяжести, но частота этих осложнений, по данным литературы, невелика. К сожалению, ЭЭГ не является достоверным методом диагностики обратимой ишемии мозга. Больные с нормальным артериальным давлением, возможно, способны переносить снижение среднего артериального давления даже до 30 мм рт. ст., зато для страдающих гипертонической болезнью может оказаться неадекватным среднее давление даже в 90 мм рт. ст.

### **Влияние управляемой гипотензии на функцию сердца**

Повреждение сердца в результате гипотензии менее вероятно, чем повреждение мозга. Это можно объяснить двумя причинами. Во-первых, в условиях гипотензии уменьшаются работа сердца и его потребность в кислороде. Во-вторых, ЭКГ является очень чувствительным методом диагностики обратимой ишемии миокарда. Hampton, Little в своих исследованиях наблюдали остановку сердца при управляемой гипотензии в 0,27% случаев (сюда же отнесены диагнозы «тромбоза коронарных артерий» и «сердечно-сосудистого коллапса»), смертельные исходы зафиксированы в 0,079% случаев [7]. Enderby сообщил лишь об одном случае «кардиогенного коллапса» на 9107 анестезий с использованием управляемой гипотензии (0,01%), причем осложнение возникло через 20 ч после операции [8].

Существует мнение, что для защиты миокарда и мозга при проведении управляемой гипотензии следует избегать гипокапнии. У собак в условиях гипотензии, вызванной галотановым наркозом, потребление кислорода миокардом уменьшается параллельно снижению коронарного кровотока, но в присутствии гипокапнии это равновесие нарушается: возникает дополнительное уменьшение коронарного кровотока без сопутствующего снижения потребления кислорода миокардом. Падение среднего артериального давления до 55% от исходного уровня сопровождалось уменьшением коронарного кровотока до 47% от исходного уровня и потребления кислорода миокардом до 55% от исходного. Присоединение на этом фоне гипокапнии до  $P_{CO_2}$  26 мм рт. ст. (3,46 кПа) вызывало дальнейшее уменьшение коронарного кровотока до 38% от исходного уровня, потребление миокардом кислорода при этом не уменьшалось [37].

Умеренная гипотензия, вызванная спинномозговой анестезией, может также оказывать незначительное отрицательное влияние на оксигенацию миокарда. В одном из исследований проводили спинномозговую анестезию до уровня T4, при этом среднее артериальное давление снижалось со 120 мм рт. ст. до 62 мм рт. ст., а коронарный кровоток уменьшался со 153 до 73 мл/мин на 100 г ткани [38]. В этих условиях только у одного из 6 больных отмечено уменьшение содержания кислорода в крови коронарного синуса; снижение экстракции кислорода миокардом оказалось недостоверным [38].

Обследованные больные проявили чрезвычайно высокую чувствительность к изменению объема циркулирующей крови: потеря одним из них только 70 мл крови вызывала, по данным авторов, «сосудистый коллапс» и ишемию миокарда<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Автор раздела интерпретирует результаты данной работы так же, как и ее авторы, опубликовавшие ее в 1956 г., и значительно переоценивает полученные результаты. В настоящее время известно, что  $PO_2$  крови коронарного синуса не может служить показателем адекватности или неадекватности оксигенации миокарда. (Примеч. пер.)

Управляемая гипотензия, вызванная нитропруссидом натрия, может вызвать одномоментное повышение коронарного кровотока при умеренной гипотензии, но при глубокой гипотензии происходит уменьшение коронарного кровотока [39]. Кровоток в верхней брыжеечной и бедренной артериях изменяется так же [40]. Рефлекторная тахикардия, возникающая при гипотензии, еще более снижает коронарный кровоток в результате укорочения периода диастолического заполнения. В результате возрастает потребность миокарда в кислороде, а доставка кислорода уменьшается, такая ситуация представляет особую опасность для больных ишемической болезнью сердца [40а].

В период управляемой гипотензии могут наблюдаться разнообразные ЭКГ-изменения. Все они, вероятно, обратимы. Rolasson, Hough приблизительно у половины обследованных больных обнаружили «значительные» изменения ЭКГ-кривой в период гипотензии: снижение амплитуды зубца *P*, подъем или депрессию сегмента *S—T*, инверсию зубца *T*. С учетом прочих, «незначительных», изменений конфигурации комплекса *QRS*, сегмента *S—T*, интервалов *Q—T* и *P—Q* общая частота преходящих ЭКГ-изменений, сопровождающих управляемую гипотензию, составила почти 80%. Большая часть «значительных» изменений ЭКГ скорее связана с быстрым развитием гипотензии, а не с выраженностью гипотензии или использованным гипотензивным средством [41, 42].

### **Влияние гипотензии на функцию легких**

Специфических осложнений управляемой гипотензии во время анестезии, затрагивающих легкие, не обнаружено. Тем не менее при операции в положении с приподнятым головным концом стола увеличивается физиологическое мертвое пространство. Eckerhoff и соавт. показали, что мертвое пространство, рассчитанное по уравнению Бора, увеличивается в среднем на 60 мл в состоянии управляемой гипотензии при операции с приподнятым головным концом стола [43 44]. Отношение мертвого пространства к дыхательному объему также увеличивается с 0,32 до 0,45; в одном случае зафиксировано даже соотношение, равное 0,92. Мертвое пространство увеличивается при операции в положении с приподнятым головным концом стола не только при гипотензии, но и в условиях нормотонии. Это явление можно по-

пытаться объяснить снижением давления в легочной артерии, приводящим к обеднению перфузии верхушек легких и крупной «зоны I», которая вентилируется, но недостаточно снабжается кровью. В практике это означает необходимость увеличивать минутную вентиляцию легких у больного при поднятии головного конца кровати или операционного стола. Из-за возможности развития гиповентиляции и гипоксии во время проведения управляемой гипотензии необходимо определять газовый состав артериальной крови.

Во время управляемой гипотензии может ухудшаться оксигенация артериальной крови. У больных в состоянии анестезии галотаном введение ганглиоблокатора пентамина может вызывать снижение легочного и системного сосудистого сопротивления и внутрилегочного шунтирования [45]. Кроме того, капельное внутривенное введение нитропруссид натрия может нарушать оксигенацию артериальной крови. Причиной этого может быть снижение  $P_{O_2}$  смешанной венозной крови или, как было показано в экспериментах с изолированным легким, устранение гипоксической вазоконстрикции в легких [46]. Два исследования последних лет показали, что при введении нитропруссид  $P_{aO_2}$  уменьшается в результате устранения гипоксической легочной вазоконстрикции в ателектатических, неентилируемых участках легкого [46а, 46б]. Однако при обследовании целого организма человека или собаки наблюдается лишь минимальное изменение внутрилегочного шунтирования или полное отсутствие достоверных изменений [47, 48].

### **Влияние управляемой гипотензии на органы брюшной полости**

Сообщений об ишемии печени или кишечника во время управляемой гипотонии не опубликовано, и этот вопрос систематически не изучали. Большинство анестетиков уменьшают кровоток в органах брюшной полости еще в большей степени, чем они угнетают потребление органами кислорода [49]. У собак в условиях наркоза хлоралозой умеренная гипотензия, вызванная нитропруссидом, увеличивает кровоток в верхней брыжеечной артерии, при более выраженной гипотензии кровоток уменьшается [40]. Аналогичное явление наблюдается при введении нитропруссид собакам на фоне наркоза галотаном [50]. В качестве показателя функции печени используют клиренс индоцианина из плазмы. При управляемой гипотензии, вызванной нитропруссидом или перидуральной блокадой, на фоне наркоза галотаном у собак изменения этого клиренса не отмечено, что свидетельствует об отсутствии нарушения экскреторной функции печени или печеночного кровотока в условиях гипотензии [51].

### **Влияние управляемой гипотензии на почки**

По данным Hampton, Little, анурия или олигурия наблюдалась у 116 больных, что составило 0,42%, смертельные исходы отмечались в 0,032% наблюдений [7]. Другие исследователи сообщили о снижении диуреза в усло-

виях гипотензии без признаков повреждения почек или о значительном числе наблюдений без признаков патологии почек [8, 53, 54]. Примечательно, что из больных, у которых систолическое артериальное давление поддерживали выше 80 мм рт. ст., ни у одного не отмечалось анурии [7].

Большинство анестетиков, возможно, исключая препараты нейролептаналгезии, вызывают временное угнетение функции почек с уменьшением скорости фильтрации и экскреции электролитов. Эти изменения обычно объясняют выбросом катехоламинов, системной гипотензией или стимуляцией секреции антидиуретического гормона. Длительная артериальная гипотензия может привести к олигурии, анурии и почечной недостаточности.

В определенных условиях анестетики могут оказывать защитное действие на почку. Гипотензия, вызванная кровопусканием, сопровождается почечной вазоконстрикцией, которая приводит к повреждению ткани почки. В этой ситуации у крыс определенное защитное действие оказывают барбитураты и, возможно, галотан; энфлуран, дроперидол, эфир неэффективны [55]. Галотан у собак оказывает аналогичное защитное действие [56].

Гипотензия, вызванная галотаном и триметафаном, сопровождается уменьшением скорости клубочковой фильтрации и фракции фильтрации в условиях стимуляции диуреза маннитолом, уменьшение эффективного почечного плазмотока наблюдалось не столь постоянно [57]. Гипотензия на фоне вдыхания 2% галотана вызывает снижение почечного кровотока, но, видимо, не сопровождается внутрпочечным шунтированием; отношение почечного кровотока к сердечному выбросу сохраняется постоянным [58]. Гипотензия, вызванная нитропруссидом и галотаном, приводит к более выраженному снижению почечного кровотока, чем кровотока в подвздошных, чревных и брыжеечных артериях; это свидетельствует, вероятно, об ограниченных возможностях расширения сосудов почки, которые прекращают расширяться раньше, когда в сосудах других органов еще сохраняется возможность вазоплегии под действием нитропруссида [50].

Очевидно, что влияние различных методик управляемой гипотензии на функцию почек следует изучить более подробно. Многие врачи в период управляемой гипотензии ограничиваются измерением диуреза и введением диуретиков для «поддержания адекватного диуреза». Доказательств адекватности такого лечения не имеется.

### **Осложнения управляемой гипотензии, вызванные применением определенных лекарственных средств**

Удобно классифицировать гипотензивные препараты как средства кратковременного действия: арфонад, нитроглицерин и нитропруссид натрия, и средства длительного действия, включающие все остальные гипотензивные препараты. Большими достоинствами препаратов кратковременного действия являются легкая возможность управления их действием и отсутствие остаточной послеоперационной гипотензии. Кроме того, применение этих средств требует постоянной регуляции скорости их введения во время

операции. При использовании препаратов длительного действия меньшее значение можно придавать мониторинговому контролю артериального давления, возмещению объема жидкости, глубине анестезии. Эти препараты могут оказаться более удобными при операциях, требующих длительной гипотензии, но их действие продолжается и в послеоперационном периоде.

**Триметафан (арфонад).** Арфонад инактивируется холинэстеразой плазмы, его действие может удлиняться у больных с дефицитом или блоком действия холинэстеразы. Кроме ганглионарной блокады, арфонад вызывает выделение гистамина и бронхоконстрикцию. Большие дозы арфонада могут вызывать нейромышечный блок с развитием слабости дыхательных мышц [59], резистентной к действию прозерина. Прозерин может, наоборот, замедлить распад арфонада за счет ингибирования плазменной холинэстеразы. Арфонад на несколько часов блокирует глазные рефлексы, которые могут оказаться полезными для оценки неврологического статуса больного.

**Нитроглицерин.** Нитроглицерин действует больше на емкостные сосуды, чем на сосуды сопротивления, за счет этого он уменьшает преднагрузку и сердечный выброс. Поэтому чувствительность больного к нитроглицерину в более значительной степени зависит от степени адекватности волемии, чем при использовании других вазодилататоров. Нитроглицерин удлиняет нейромышечный блок, вызванный панкуронием (павулон, ардуан), но на действие других миорелаксантов он не влияет.

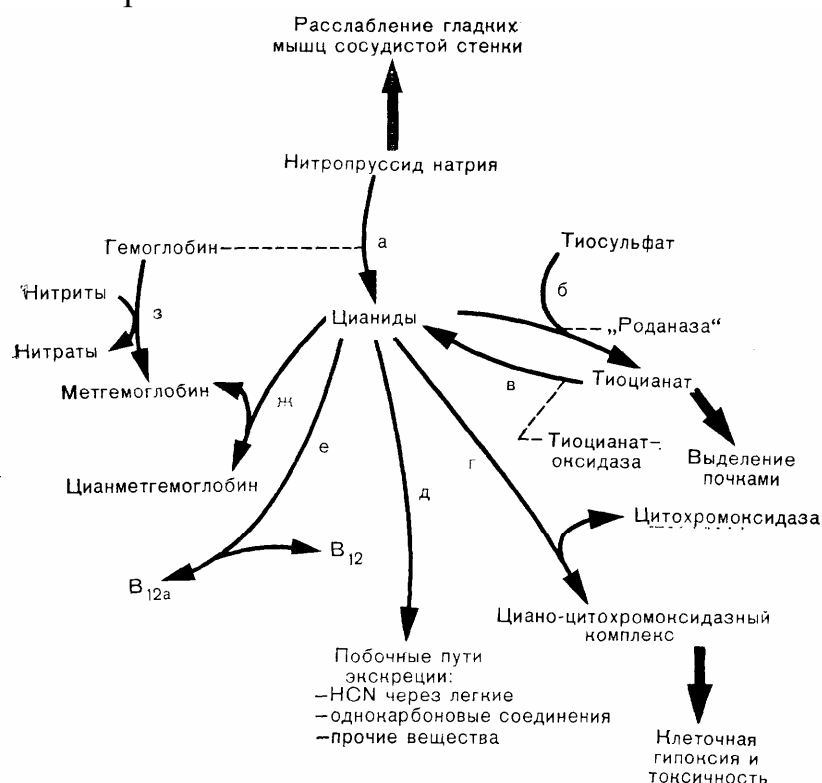


Рис. 95. Схема метаболизма, токсичности и обезвреживания нитропруссид натрия и цианидов в организме.

**Нитропруссид натрия.** Наиболее тяжелым и быстро развивающимся осложнением внутривенного введения нитропруссид натрия является его

передозировка с глубокой гипотензией [60]. Избежать этого осложнения удастся с помощью очень осторожного капельного введения. У одного больного с уремией описаны длительные последствия токсического действия препарата. Метаболит нитропруссид, тиоцианат, вызвал у больного гипотиреозидизм, поскольку он обладает свойством угнетать функцию щитовидной железы [61]. Маловероятно, чтобы данный токсический эффект сыграл важную роль в анестезиологической практике. Третьим серьезным осложнением применения нитропруссид является отравление цианидами, которые выделяются при метаболизме нитропруссид. Отдельные случаи этого осложнения были описаны в 1974 г., с тех пор это осложнение вызывает пристальный интерес исследователей.

На рис. 95 представлены известные в настоящее время пути метаболизма нитропруссид натрия в организме. Молекула нитропруссид натрия  $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (молекулярная масса == 297,8) содержит 44% массы цианида и распадается до цианида в присутствии гемоглобина (реакция «а»); в растворе гемоглобина реакция происходит за несколько минут, а в присутствии интактных эритроцитов человека полупериод реакции *in vitro* составляет 20 мин [62]. Возможны видовые различия в проницаемости мембраны эритроцитов для нитропруссид натрия, обуславливающие различную скорость этой реакции [63].

Токсичность цианида объясняется угнетением клеточного дыхания за счет соединения цианида с цитохромоксидазой (реакция «г»). При этом усиливается анаэробный метаболизм, приводящий к метаболическому ацидозу, по которому в данном случае можно обнаружить явления клеточной токсичности. Детоксикация цианида происходит путем реакции с тиосульфатом с образованием тиоцианата; эта реакция необратима, она катализируется ферментом роданазой, которая содержится в печени и других тканях (реакция «б»). Тиоцианат выделяется с мочой. В больших количествах тиоцианат может угнетать желудочную секрецию и функцию щитовидной железы [64], однако в клинических условиях это действие несущественно. Тиоцианат подвергается медленной обратной деградации в цианид с помощью тиоцианатоксидазы (реакция «в»). Пока неясно, необходим ли для образования тиоцианата распад нитропруссид до цианида. Ферментная патология роданазы или недостаток тиосульфата могут ограничивать скорость обезвреживания нитропруссид, этим объясняется использование при лечении интоксикации цианидов тиосульфата.

Цианид легко связывается метгемоглобином (реакция «ж»), поэтому при отравлениях цианидами рекомендуют назначать нитриты, окисляющие  $\text{Fe}^{2+}$  гемоглобина до  $\text{Fe}^{3+}$  метгемоглобина (реакция «з») и способствующие сдвигу реакции «ж» в сторону образования относительно стабильного и нетоксичного цианметгемоглобина. Другим эффективным методом лечения является введение гидроксикобаламина, витамина  $\text{B}_{12a}$ , который соединяется с цианидом (реакция «е»), образуя нетоксичный  $\text{B}_{12}$  [65]. Впрочем из-за дозировки и малой доступности витамина  $\text{B}_{12a}$  в настоящее время этот метод применяется редко. Существуют и другие пути выделения и обезвреживания



цианида (реакция «д»), но практического значения они, видимо, не имеют. Нитропруссид натрия может вызывать образование цианметгемоглобина в эритроцитах человека *in vitro*, однако в крови больных, получающих инфузии нитропруссидов, концентрация метгемоглобина не повышается [661].

Каковы доказательства связи нитропруссидов с токсическим действием цианидов? Во-первых, существует уверенность в том, что нитропруссид распадается до цианидов и в токсичности цианидов. Признаки интоксикации в случаях предполагаемого токсического действия нитропруссидов натрия напоминают отравление цианидами, концентрации цианида в крови при обоих видах отравлений одинаковы. У крыс и мышей нитропруссид натрия в расчете на 1 моль оказался приблизительно в 4 раза токсичнее цианида. Это объяснимо, если считать, что молекула нитропруссидов при распаде освобождает 5 цианидных радикалов, особенно если представить себе, что один радикал цианида соединяется с одной молекулой гемоглобина в реакциях «ж» и «з», изображенных на рис. 95. У крыс и мышей, погибающих от передозировки нитропруссидов натрия, в крови обнаружены смертельные концентрации цианидов (90 мкмоль/л) [631]. У морских свинок возможно отравление нитропруссидом натрия. Витамин В<sub>12а</sub> предотвращает это токсическое действие. После проведения управляемой гипотензии с помощью нитропруссидов натрия обезьянам у половины из них артериальное давление не восстановилось и животные погибли при явлениях тяжелого и нарастающего метаболического ацидоза. Потребление кислорода мозгом у них перед смертью значительно снижалось, хотя мозговой кровоток не отличался от кровотока у выживших животных. У погибших впоследствии животных отмечалась резистентность или тахифилаксия к гипотензивному действию нитропруссидов, поэтому им потребовалось в 6 раз больше препарата (7,3 мг/кг), чем выжившим животным [67].

Описаны многочисленные случаи предполагаемого токсического действия нитропруссидов натрия у человека. Их клиническая картина напоминает симптомы отравления цианидами с выраженным метаболическим ацидозом, часто прогрессирующим вплоть до развития аритмий, остановки сердца и смертельного исхода [68—73]. В одном клиническом наблюдении со смертельным исходом определена концентрация цианида в крови, она оказалась равной  $1,9 \times 10^{-4}$  М (0,5 мг%) [68]. Смертельное отравление цианидами у человека сопровождается посмертной концентрацией цианида в крови не более  $1,1 \times 10^{-4}$  М и  $1,5 \times 10^{-4}$  М [74, 75]. Интерпретировать данные токсической концентрации цианидов довольно трудно, так как концентрацию определяли только в небольшом количестве наблюдений, причем чаще исследовали уровень цианида в плазме, который составляет приблизительно 1—2% концентрации в цельной крови [76].

Однако можно с уверенностью сказать, что даже при введении нитропруссидов натрия в обычных дозах возможно выделение цианидов в токсических количествах. Доказано, что всасывание даже 24 мг цианида может оказаться смертельным для человека [74]. Одна ампула с 50 мг нитропруссидов натрия содержит 22 мг (835 мкмоль) цианида, поэтому максимальная реко-

мендуемая доза нитропруссидов 1—3 мг/кг может вызывать освобождение цианидов в потенциально опасном количестве. В случаях смертельных отравлений нитропруссидом натрия взрослые получали более 400 мг препарата, а дети — более 300 мг. Тем не менее многим больным вводят и большие дозы нитропруссидов без заметных симптомов интоксикации.

Таким образом, вероятно, существуют значительные индивидуальные колебания толерантности к препарату, возможно, вызванные различной скоростью распада нитропруссидов в организме или разной скоростью детоксикации цианида.

В настоящее время наиболее подробное описание клиники смертельного отравления нитропруссидом натрия опубликовано Davies [68]. Мальчику в возрасте 14 лет в условиях анестезии галотаном ввели за 80 мин 400 мг (10 мг/кг) нитропруссидов натрия для коррекции гипертензии. К концу введения развился метаболический ацидоз: рН артериальной крови составил 7,27,  $P_{CO_2}$  — 19 мм рт. ст. (2,53 кПа), избыток оснований—12 мэкв/л (12 мкмоль/л). Ацидоз корригировали введением бикарбоната натрия, однако через 30 мин развились гипотензия и брадикардия и больной умер. Концентрация цианида в крови составила  $1,9 \times 10^{-4}$  М, с помощью использованных методов тиосульфат в крови обнаружить не удалось. Неизвестно, вызвана ли смерть данного больного «абсолютной» передозировкой нитропруссидов натрия (если она вообще существует) или же каким-то нарушением метаболизма, увеличившим токсичность нитропруссидов. В последнем случае возможны ускоренное освобождение цианида из нитропруссидов, неспособность обезвреживать цианиды за счет ферментной патологии роданазы, отсутствие тиосульфата как субстрата детоксикации. В другой работе эти авторы сообщили об использовании тиосульфата натрия для лечения предполагаемой интоксикации цианидами у 2 больных, у одного из них исследовали концентрацию цианида в плазме и обнаружили ее снижение после введения 150 мг/кг тиосульфата натрия. Эти авторы полагают, что недостаточные резервы тиосульфата в организме могут ограничивать скорость детоксикации цианидов [73].

Нитропруссид натрия может быть противопоказан больным, у которых сопутствующая патология может нарушать метаболизм цианидов: например, при нарушениях функции печени, низкой концентрации в плазме витамина  $B_{12}$ , хронической интоксикации цианидами, при табачной амблиопии или атрофии зрительного нерва Лебера [77—79]. В клинических концентрациях нитропруссид натрия является мощным дезагрегантом тромбоцитов [80], однако симптомов кровоточивости при его использовании не описано. Предварительное введение нитропруссидов натрия усиливает действие клонидина, об этом следует помнить, проводя неотложную терапию гипертонических кризов [81].

**Дозирование нитропруссидов натрия.** Приводим ниже некоторые практические рекомендации по дозированию нитропруссидов натрия в процессе лечения.

**Ограничивать дозу препарата.** По данным литературы, максимально допустимая доза нитропруссидов составляет 1,5—3 мг/кг [76], но даже доза 1

мг/кг может оказаться слишком большой у конкретного больного. Lawson обнаружил высокую корреляцию между эффективной дозой нитропруссиды при протезировании головки бедренной кости и соотношением возраста и массы тела больного, выраженную эмпирической формулой [82]: скорость введения (мкг/мин)  $= 748,76 \times V^{(-2,63 \text{ в/м})}$ , где V обозначает возраст (в годах), а M—массу тела (в килограммах). Эта формула выработана на основании данных, полученных при лечении больных в возрасте 14—79 лет с массой тела 20—90 кг. Согласно этой формуле доза в 10 мг/ч предусмотрена для больных в возрасте 40 лет с массой тела 70 кг, 25 мг/ч — для больных 20 лет с массой тела 90 кг. Насколько рационален такой подход к определению эффективной дозы нитропруссиды, еще предстоит изучить. Исходя из этих данных, можно количественно оценить резистентность или тахифилаксию у больного к нитропруссиду, зарегистрировав, насколько доза, необходимая для данного больного, превышает расчетную для его возраста и массы тела.

**Каждый час контролировать КЩС.** В случаях, когда начинается метаболический ацидоз, введение нитропруссиды прекращают, назначают бикарбонат натрия и специфические антидоты.

**Быть готовым к введению специфических антидотов** при развитии токсического действия цианидов [83—85]. Длительное применение нитропруссиды не должно по скорости превосходить 0,5 мг/(кг·ч) [86]. Все антидоты следует вводить внутривенно:

нитрит натрия—10 мл 3% раствора взрослым, 0,2 мл/кг детям;

тиосульфат натрия—150 мг/кг в 25% растворе; гидроксикобаламин ( $V_{12a}$ ) — 5 моль на 1 моль нитропруссиды, или 1 г на 50 мг нитропруссиды натрия.

**Предусмотреть возможность профилактического введения тиосульфата натрия или гидроксикобаламина.** Может возникнуть необходимость введения этих антидотов параллельно с нитропруссидом [73, 78, 83].

**Предусмотреть одновременное введение пропранолола.** Необходимость во введении нитропруссиды может уменьшиться за счет введения пропранолола в дозе, достаточной для замедления сердечного ритма в состоянии управляемой гипотензии [87]. Механизм потенцирующего действия пропранолола может объясняться блокированием вызываемого нитропруссидом выделения ренина [88, 89]. Вполне понятно, что начало ингаляции или повышение концентрации мощного ингаляционного анестетика также уменьшает потребность во введении нитропруссиды.

Абсолютно надежных и проверенных средств лечения отравления нитропруссидом не имеется, поскольку токсическое действие его у человека описано только в виде отдельных редких клинических наблюдений, тем не менее имеющиеся рекомендации основаны на научных предпосылках и результатах экспериментов на животных. Клинический опыт применения нитропруссиды натрия показал, что он является наиболее удобным препаратом для проведения управляемой гипотензии. Токсические осложнения при введении нитропруссиды встречаются редко по сравнению с числом случаев его

неосложненного применения, однако препарат можно использовать только в том случае, когда врач готов к лечению потенциальных осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McNeil T. W., DeWald R. L., Kuo K. N, et al.*: Controlled hypotensive anesthesia in scoliosis surgery. *J. Bone Joint Surg.*, 56A:1167, 1974.
2. *Mollory T. H.*: Hypotensive anesthesia in total hip replacement. *J. A. M. A.*, 224 : 248, 1973.
3. *Davis N. J., Jennings J. J., and Harris W. H.*: Induced hypotensive anesthesia for total hip replacement and control of operative blood loss. *Anesth. Analg.*, 54 : 641, 1975.
5. *Thompson G. E; Mller R. D., Stevens W. C., et al.*: Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty: a study of blood loss and organ function (brain, heart, liver, and kidney). *Anesthesiology*, 48 : 91, 1978.
6. *Eckenhoff J. E., and Rich J. C.*: Clinical experience with deliberate hypotension. *Anesth. Analg.*, 45 : 21, 1966.
- 7a. *Hampton L. J., Little D. M., Jr.*: Complications associated with the use of "controlled hypotension" in anesthesia. *Arch. Surg.*, 67 : 549, 1953.
7. *Little D. M.*: Induced hypotension during anesthesia and surgery. *Anesthesiology*, 16 : 320, 1955.
8. *Enderby G. E. H.*: A report on mortality and morbidity following 9, 107 hypotensive anaesthetics. *Br. J. Anaesth.*, 33 : 109, 1961.
9. *Bodman R. I.*: Dangers of hypotensive anaesthesia. *Proc. R. Soc. Med.*, 57 : 1184, 1964.
10. *Way G. L., Clarke H. L.*: An anaesthetic technique for prostatectomy. *Lancet*, 2 : 88, 1959.
11. *Baker A. H.*: Prostatectomy without catheter. *Proc. R. Soc. Med.*, 57 : 1179, 1964.
12. *Boreham P.*: Retropubic prostatectomy with hypotensive anaesthesia. *Proc. R. Cos. Med.*, 57 : 1181, 1964.
13. *Rollason W. N., and Hough . M.*: A study of hypotensive anaesthesia in the elderly. *Br. J. Anaesth.*, 32 : 276, 1960.
14. *Lindop M. J.*: Complications and morbidity of controlled hypotension. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 799, 1975.
15. *Adams J. H.*: Hypoxic brain damage. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 121, 1975.
16. *Brierly J. B., and Cooper J. E.*: Cerebral complications of hypotensive anesthesia in a healthy adult. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 25 : 24, 1962.
17. *Siegel P., Moraca P. P., Green J. R.*: Sodium nitroprusside in the surgical treatment of cerebral aneurysms and arteriovenous malformations. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 790, 1971.
18. *Hugosson R., and Hogstrom S.*: Factors disposing to morbidity in surgery of intracranial aneurysms with special regard to deep controlled hypotension. *J. Neurosurg*, 38 : 561, 1973.

19. *Rollason W. N.; Robertson G. S., and Cordiner C. M.*: A comparison of mental function in relation to hypotensive and normotensive anaesthesia in the elderly. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 561, 1971.
20. *Eckenhoff J. E., Compton J. R., Larson A., et al.*: Assessment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements. *Lancet*, 2 : 711, 1964.
21. *Gamache F. W., Dold G. M. and Myers R. E.*: Changes in cortical impedance and EEG activity induced by profound hypotension. *Am. J. Physiol.*, 228 : 1914, 1975.
22. *Yashon D., Locke G. E., Bingam W. G., Jr.*: Cerebral function during profound oligemic hypotension in the dog. *J. Neurosurg.*, 34 : 494, 1971.
23. *Boysen G., Engell H. C., Pistolesse G. R., et al.*: On the critical lower level of cerebral blood flow in man with particular reference to carotid surgery. *Circulation*, 49 : 1023, 1974.
24. *Boyse G.*: Cerebral hemodynamics in carotid surgery. *Acta Neurol. Scand.*» 49 (Suppl. 52), 1973.
25. *Sandt T. M., Sharbrougn F. W., Trautmann J. C., et al.*: Monitoring techniques for carotid endarterectomy. *Clin. Neurosurg.*, 22 : 199, 1975.
26. *Boyse G., Engell H. C.; Henricksen H.*: The effect of induced hypertension on internal carotid artery pressure and regional cerebral blood flow during temporary carotid clamping for endarterectomy. *Neurology*, 22 : 1133, 1972.
27. *Smith A. L.*: Effect of anesthetics and oxygen deprivation on brain blood flow and metabolism. *Surg. Clin. North Am*, 55 : 819, 1975.
28. *Yashon D., Stone W., Magness A., et al.*: Evidence of preservation of aerobic cerebral metabolism during halothane-induced hypotension. *J. Neurosurg.*, 39 : 712, 1973.
29. *Nilsson L., Siesjo B. K.*: The effect of deep halothane hypotension upon labile phosphates and upon extra- and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.*, 81 : 508, 1971.
30. *Alexander S. C., Smith T. C., Strobel G. E., et al.*: Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. *J. Appl. Physiol.*, 24 : 66, 1968.
31. *Eckenhoff J. E., Enderby G. E. H., Larson A., et al.*: Human cerebral circulation during deliberate hypotension and headup tilt. *J Appl. Physiol.*, 18 : 1130, 1963.
32. *Griffiths D. P. G., Cummins B. H., Greenbaum R., et al.*: Cerebral blood flow and metabolism during hypotension induced with sodium nitroprus-side. *Br. J. Anaesth.*, 46 : 671, 1974.
33. *Ivankovich D., Miletich D. J., Albrecht R. Fl., et al.*: Sodium nitroprusside and cerebral blood flow in the anesthetized and unanesthetized goat. *Anesthesiology*, 44 : 21, 1976.
34. *Keykhah M. M. Shapiro H. M. Van Horn K., et al.*: Intracranial pressure response to nitroprusside during intracranial hypertension. *Abstracts of Scientific Papers. 1976 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists*, p. 243.
35. *Finnerty F. A., Witkin L., and Fazekas F. }.*: Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. *J. Clin. Invest.*, 33 : 1227, 1954.

36. *Strandgaard S.*: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. *Circulation*, 53 : 720, 1976.
37. *Vance J. P., Smith G., Thorburn J., et al.*: The combined effect of halothane-induced hypotension and hypocapnia on canine myocardial blood-flow and oxygen consumption. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 825, 1975.
38. *Hackel D. B., Sancetta S. M., Kleinerman J.*: Effect of hypotension due to spinal anesthesia on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. *Circulation*, 13 : 92, 1956.
39. *Tountas C. J.; Georgopoulos A. J., and Kyriakou K. V.*: The effect of sodium nitroprusside on coronary circulation. *Bull. Soc. Int. Chir.*, 23 : 267, 1964.
40. *Ross G., Cole P. V.*: Cardiovascular action of sodium nitroprusside in dogs. *Anesthesia*, 28 : 400, 1973.
41. *Loeb H. S., Sandje A., Croke R. P., et al.*: Effects of pharmacologically induced hypertension on myocardial ischemia and coronary hemodynamics in patients with fixed coronary obstruction. *Circulation*, 57 : 41, 1978.
42. *Rollason W. N., Dundas C. R., Milne R. G.*: ECG and EEG changes during hypotensive anaesthesia. *Proc. Ill Congr. Mund. Anaesth.* 1 : 106, 1964.
43. *Rollason W. N., Hough J. M.*: Some electrocardiographic studies during hypotensive anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 31 : 66, 1959.
44. *Askrog V. F., Pender J. W., Eckenhoff J. E.*: Changes in physiological dead space during deliberate hypotension. *Anesthesiology*, 25 : 744, 1964.
45. *Eckenhoff J. E., Enderby G. E. H., Larson A., et al.*: Pulmonary gas exchange during deliberate hypotension. *Br. J. Anaesth.*, 35 : 750, 1963.
46. *Fahmy N. R., Selwyn A. S., Patel D., et al.*: Pulmonary vasomotor tone during general anesthesia and deliberate hypotension in man. *Anesthesiology*, 45:3, 1976.
47. *Arkin D. B., Wahrenbrock E. A.*: Hypoxemia following nitroprusside administration: Effect of cardiac output and pulmonary autoregulation. Abstracts of Scientific Papers, 1975 Annual Meeting. American Society of Anesthesiologists, p. 161.
48. *Mookherjee S., Keighley J. F. H., Warner R. A.; et al.*: Hemodynamic, ventilatory and blood gas changes during infusion of sodium nitroprusside (nitroprusside). Studies in patients with congestive heart failure. *Chest*, 72 : 273, 1977.
49. *Colley P. S., Cheney F. W.*: Sodium nitroprusside increases Qs/Qt in dog? with regional atelectasis. *Anesthesiology*, 47 : 338, 1977.
50. *Parson N. L; Sullivan S- F-* Effect of sodium nitroprusside hypotension on pulmonary blood/gas distribution. Abstracts of Scientific Papers. 1975 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, p. 75.
51. *Stone J. G; Khambatta H. J., Matteo R. S.*: Pulmonary shunting during anesthesia with deliberate hypotension. *Anesthesiology*, 45 : 508, 1976.
52. *Price H. L., Pauca A. L.*: Effects of anesthesia on the peripheral circulation. *Clin. Anesth.*, 7(3):74, 1969.
53. *Bagshaw R. J., Cox R. H., Campbell K. B.*: Sodium nitroprusside and regional arterial haemodynamics in the dog. *Br. J. Anaesth.* 49 : 735, 1977.

51. *Salam A. R. A., Drummond G. B., Bauld H. W., et al.*: Clearance of indocyanine green as an index of liver function during cyclopropane anaesthesia and induced hypotension. *Br. J. Anaesth.*, 48 : 231, 1976.
52. *Warner W. A., Shumrick D. A., Gaffrey J. A.*: Clinical investigation of prolonged induced hypotension in head and neck injury. *Br. J. Anaesth.*» 42 : 39, 1970.
53. *Cousins M. J., Mazze R. I.*: Anaesthesia, surgery and renal function. *Anaesth. Intens. Care*, 1 : 355, 1973.
54. *Deutsch S.*: Effects of anesthetics on the kidney. *Surg. Clin. North Am.*, 55 : 775, 1975.
55. *Hillebrand A., van der Meer C., Ariens A. T.*: The effect of anesthetics on the occurrence of kidney lesions caused by hypotension. *Eur. J. Pharmacol.*, 14 : 217, 1971.
56. *Mac Donald A. G.*: The effect of halothane on renal cortical blood flow in normotensive and hypotensive dogs. *Br. J. Anaesth.* 41 : 644, 1969.
57. *Pannacciuli E., Quarto DePalo F. M., Trazzi R., et al.*: Renal function changes in controlled hypotension. *Minerva Anesthesiol.*, 36:625, 1970.
58. *Engelman R. M., Guy H. H., Smith S. J., et al.*: The effect of hypotensive anesthesia on renal hemodynamics. *J. Surg. Res.*, 18 : 293, 1975.
59. *Dale R. C., and Schoroeber E. T.*: Respiratory paralysis during treatment of hypertension with trimethaphan camsylate. *Arch. Intern. Med.*, 136 : 816, 1976.
- 59a. *Glisson S. N., El-Etr A. A., Lim R.*: Prolongation of pancuronium-induced neuromuscular blockade by intravenous infusion of nitroglycerin. *Anesthesiology*, 51 : 47, 1979.
- 59b. *Glisson S. N., Sanchez M. M., El-Etr A. A., et al.*: Nitroglycerin and the neuromuscular blockade produced by gallamine, succinylcholine, d-tubocurarine and pancuronium. *Anesth. Analg.*, 59 : 117, 1980.
60. *Tinker J. H., Michenfelder J. D.*: Sodium nitroprusside: pharmacology, toxicology and therapeutics. *Anesthesiology*, 45 : 340, 1972.
61. *Nourok D. S., Glasscock R. J., Solomon D. H. et al.*: Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy. *Ann. J. Med., Sci.*, 248 : 129, 1964.
62. *Vesey C. J., Cole P., Simpson P.*: Changes in cyanide concentrations induced by sodium nitroprusside (SNP). *Br. J. Anaesth.*, 48 : 268, 1976.
63. *Smith R. P., Kruszyna H.*: Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 191 : 557, 1974.
64. *Davenport H. W.*: The inhibition of carbonic anhydrase and of gastric acid secretion by thiocyanate. *Am. J. Physiol.*, 129 : 505, 1940.
65. *Posner M. A., Tobey R. E., McElroy H.*: Hydroxocobalamin therapy of cyanide intoxication in guinea pigs. *Anesthesiology*, 44 : 157, 1976.
66. *Smith R. P., Carleton R. A.*: Nitroprusside and methemoglobinemia. *N. Engl. J. Med.*, 294 : 502, 1976.
67. *McDowall D. G., Keaney N. P., Turner J. M., et al.*: The toxicity of sodium nitroprusside. *Br. J. Anaesth.*, 46 : 327, 1974.
68. *Davies D. W., Kadar D., Stewart D. J., et al.*: A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 22 : 547, 1975.

69. Merrifield A. J., Blundell M. D.: Toxicity of sodium nitroprusside. *Br. J. Anaesth.*, 46 : 324, 1974.
70. Jack R. D.: Toxicity of sodium nitroprusside. *Br. J. Anaesth.*, 46 :952., 1974.
71. J/ac Rae W. R., Owen M.: Severe metabolic acidosis following hypotension induced w^ith sodium nitroprusside. *Br. Anaesth.*, 46 : 795, 1975.
72. Perschan R. A., Modell J. H., Bright R. W., et al.: Suspected sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication. *Anesth. Analg.*, 56 : 533, 1977.
73. Davies D. W., Greiss L., Kadar D., et al.: Sodium nitroprusside in children: observations on metabolism during normal and abnormal responses. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 22 : 553,1975.
74. Gettler A. O., Baine J. O.: Toxicity of cyanide. *Am. J. Med. ScL*, 195 : 182, 1938.
75. Ansell M., and Lewis F. A. S.: A review of cyanide concentrations found in human organs. *J. Forensic Med.*, 17 : 148, 1970.
76. Vesey C. J., Cole P., Si^pson P.: Sodium nitroprusside in anaesthesia. *Br. Med.*, J., 3 : 229, 1975.
77. Vesey C. J., Cole P. V., Linnell J. C; et al.: Some metabolic effects of sodium nitroprusside in man. *Br. Med. J.*, 2 : 140, 1974.
78. Vesey C. J., Cole P. V.: Nitroprusside and cyanide. *Br. Anaesth.* 47 : 1115, 1975.
79. Wilson J.: Leber's hereditary optic atrophy: a possible defect of cyanide metabolism. *Clin. Sci.*, 29 : 505, 1965.
80. Saxon A., Kattlove H. E.: Platelet inhibition by sodium nitroprusside, a smooth muscle inhibitor. *Blood*, 47 : 957, 1976.
81. Cohen I. M., Mottet M. M., Francis G. S., et al.: Danger in nitroprusside therapy. *Ann. Intern. Med.*, 85 : 205, 1976.
82. Lawson N. W., Thompson D. S., Nelson C. L., et al.: Sodium nitroprusside-induced hypotension for supine total hip replacement. *Anesth. Analg.*, 55 : 654, 1976.
83. Posner M. A., Rodkey F. L., Tobey R. E.: Nitroprusside-induced cyanide poisoning: antidotal effect of hydroxocobalamin. *Anesthesiology*, 44 : 330,1976.
84. Lutier F., Dusoleil P., DeMontgros J.: Action de l'hydroxocobalmine a dose massive dans l'intoxication aigiie au cyanure. *Arch. Mal. Prof.*, 32 : 683, 1972.
85. Done A. K.: Clinical pharmacology of systemic antidotes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2 : 750, 1961.
86. Michenfelder J. D., and Tinker J. H.: Cyanide toxicity and thiosulfate protection during chronic administration of soudium nitroprusside in the dog: Correlation with a human case. *Anesthesiology*, 47 : 441, 1977.
87. Redford R. F., Berry F. A., and Longnecker D. E.: Impact ofpropranolol on hemodynamic responses and blood cyanide levels during nitroprusside infusion: A prospective study in anesthetized man. *Anesth. Analg.*, 58 : 466, 1979.
88. Khambatta H. J., Stone J. G., Khan E.: Propranolol abates nitroprusside-induced renin release. *Anesthesiology*, 51 : S74, 1979.



89. *Marshall V. K; Bedford R. F., Arnold W. P., et al.*: Effects of propranolol on the cardiovascular and reninangiotensin systems during hypotension produced by sodium nitroprusside in humans. *Anesthesiology*, 55 : 277, 1981.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

*Adams A. P.*: Techniques of vascular control for deliberate hypotension during anesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 777, 1975.

*Cottrell J. E., Casthely P., Brodie, J. D.: et al.*: Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydroxocobalmin. *N. Engl. J. Med.*, 298 : 809, 1978.

*Larson A. G.*: Deliberate hypotension. *Anesthesiology*, 25 : 682, 1964.

*Lindop M. J.*; Complications and morbidity of controlled hypotension. *Br. J. Anaesth.*, 47 : 799, 1976.

*Tinker J. H., and Michenfelder }. D.*: Sodium nitroprusside: pharmacology toxicology and therapeutics. *Anesthesiology*, 45 : 340, 1976.

## **ГЛАВА 38**

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПОТЕРМИИ**

*Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)*

Управляемая гипотермия абсолютно не является чем-то новым в анестезиологии. Гипотермию, даже по доступным сведениям, использовали при хирургических операциях еще за тысячи лет до изобретения наркоза. Гиппократ одним из первых отметил обезболивающее действие холода. Холодовую анестезию, как ее теперь называют, использовали очень широко в «донаркозную» эпоху, наиболее известными случаями являются безболезненные ампутации конечностей, проводимые генерал-хирургом наполеоновской армии бароном Лареем [1].

Гораздо ближе современному использованию гипотермии для снижения метаболизма оказались, однако, попытки английского физиолога XVIII века Джона Хантера заморозить рыбу, сохранив ее жизнедеятельность [1]. 40 лет назад Smith, Fay сообщили об ограниченном успехе в замедлении роста раковой опухоли с помощью местного охлаждения [2]. В последующем управляемую искусственную гипотермию использовали иногда при вмешательствах на сонных артериях и нейрохирургических операциях с целью уменьшения метаболизма мозга в период недостаточного кровоснабжения [3, 4]. В настоящее время гипотермию применяют главным образом во время операций на сердце, использование ее для этой цели началось после сообщения Bigelow о возможности полного прекращения притока крови к сердцу в условиях гипотермии, обеспечивающего проведение внутрисердечных манипуляций в бескровном операционном поле [5, 6].

В настоящем разделе обсуждаются осложнения искусственной управляемой гипотермии, при этом особое внимание обращено на нарушения физиологических механизмов, лежащих в основе осложнений. В дальнейшем станет понятно, что при гипотермии опасность представляет не низкая температура непосредственно, а вызываемые ею нарушения физиологии, если их своевременно не обнаружить и не устранить.

#### **Гипотермия и ее клинические проявления**

##### *Три зоны гипотермии*

Гипотермией называется клиническое состояние, в котором температура тела падает ниже нормы. В клинических условиях обычно регистрируют центральную (ректальную, пищеводную, температуру барабанной перепонки) температуру и обычно считают гипотермией состояния, при которых она падает ниже 35°C. Температуру 35—32°C называют зоной умеренной гипотермии, или безопасной зоной гипотермии, в которой сохраняются обычно

механизмы сохранения тепла в организме и механизмы теплопродукции типа периферической вазоконстрикции и дрожи. (В гл. 12 рассмотрены механизмы терморегуляции в норме.) В границах 32—24°C располагается переходная зона, в которой наблюдаются прогрессивное угнетение тканевого метаболизма, развитие максимальной вазоконстрикции, прекращение дрожи. Ниже 24°C находится опасная зона гипотермии, в которой организм человека приобретает пойкилотермические свойства, т.е. стремится приобрести температуру окружающей среды [7].

### *Случайная гипотермия*

Термин «гипотермия», если его использовать отдельно, без прилагательных, сам по себе заставляет вспомнить больных преклонного возраста, доставляемых в приемные отделения больниц после продолжительного пребывания на холоде. Такие несчастные случаи в последние годы стали встречаться гораздо чаще из-за более суровых зим и инфляции, которая сделала отопление и полноценное питание почти недоступными для лиц с постоянным малым доходом. Случайная гипотермия чаще всего встречается у пожилых, однако может наблюдаться у новорожденных, у лиц в бессознательном или иммобилизованном состоянии, а также на фоне любого ухудшения физического состояния больного при низкой окружающей температуре. Случайная гипотермия, разумеется, легче возникает в сочетании с сопутствующими заболеваниями: микседемой, гипогликемией, аддисоновой болезнью, гипопитарной недостаточностью, истощением, уреимией, тяжелыми инфекциями, атеросклерозом сосудов мозга и другой внутричерепной патологией, инфарктом миокарда, циррозом печени, панкреатитом, интоксикацией наркотиками или алкоголем.

Случайная гипотермия часто протекает скрыто или по крайней мере недооценивается, так как обычные медицинские термометры не регистрируют таких низких температур тела. Не обнаруженная вовремя гипотермия часто приводит к смертельному диффузному поражению внутренних органов, которое может проявляться пневмонией, неустраняемыми желудочковыми аритмиями, застойной сердечной недостаточностью, панкреатитом, нарушением мозгового кровообращения [8, 9]. Больной, перенесший случайную гипотермию, может выжить только при своевременном начале энергичной неотложной терапии в виде быстрого согревания, поддержания проходимости дыхательных путей, обеспечения оксигенации крови и восполнения объема крови, мониторинга контроля и лечения аритмий, нарушений кислотно-основного и электролитного балансов (гипокалиемия, ацидоз) [8—11].

### *Непреднамеренная ятрогенная гипотермия*

Гораздо менее катастрофической, но зато более частой формой гипотермии является непреднамеренная гипотермия больного, оперируемого под наркозом в холодной операционной. Премедикация, действие основного ане-

стетика и вводимых дополнительно средств предрасполагают больного к развитию гипотермии путем угнетения центра терморегуляции, активности произвольных мышц, кожной вазодилатации, угнетения чувствительности периферических температурных рецепторов, блокирования дрожи. Кроме того, в условиях гипотермии изменяется фармакологическое действие ингаляционных анестетиков и других лекарств, вводимых во время анестезии. Например, чувствительность мышц к антидеполяризующим мышечным релаксантам уменьшается по мере снижения температуры тела [12]. Поэтому после согревания усиливается остаточное действие миорелаксантов («рекураризация»), и у больного совершенно неожиданно может возникнуть мышечная слабость.

Впрочем гораздо большее клиническое значение имеет дрожь, возникающая у больного при пробуждении после наркоза, когда восстанавливается функция системы терморегуляции, которая стремится довести температуру тела до нормальной. Возникающее на фоне дрожи значительное увеличение утилизации кислорода усиливает нагрузку на системы дыхания и кровообращения в наиболее неподходящий момент, когда эти системы в ряде случаев еще не могут удовлетворить повышенные потребности метаболизма. На этом фоне почти внезапно и без предвестников могут развиваться гипоксемия и ее последствия, в том числе и аритмии. Особенно подвержены опасности непреднамеренной гипотермии и появлению последующей дрожи дети младшего возраста, поскольку они склонны к теплопотере из-за увеличенного по сравнению со взрослыми отношения поверхности тела к его объему. Данная форма гипотермии более подробно обсуждается в гл. 12 первого тома.

### *Искусственная гипотермия*

В противоположность другим формам гипотермии искусственная гипотермия является управляемым и вполне безопасным физиологическим состоянием. После искусственной гипотермии больные, перенесшие охлаждение до такой температуры, которая при случайной гипотермии почти наверняка вызвала бы смерть, обычно полностью восстанавливают сознание и все жизненно важные функции. Этот факт свидетельствует о том, что причиной осложнений является не только холод, а главным образом способ проведения гипотермии [10]. Раньше гипотермию проводили различными способами [13, 14], но в наше время гипотермия обычно дополняет искусственное кровообращение во время операций на сердце. Создав условия гипотермии, необходимо педантично наблюдать за состоянием больного, а при точном знании физиологических изменений, возникающих при гипотермии, можно предотвратить возможные осложнения.

### **Клинико-физиологические изменения при управляемой гипотермии**

Гипотермия вызывает расстройства физиологических функций в большей части тканей, органов и систем. К сожалению, часто не удается предвидеть, как больной будет реагировать на развитие гипотензии из-за ряда при-

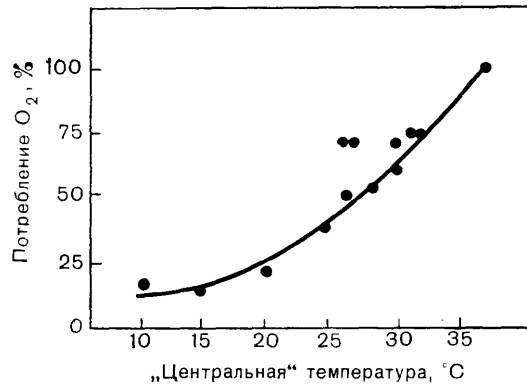
чин: во-первых, из всех функций организма терморегуляция подвержена, вероятно, наибольшим индивидуальным колебаниям, ряд наблюдений, сделанных в эксперименте на животных, не может быть перенесен непосредственно в клинику. В клинических наблюдениях дополнительное влияние обязательно оказывает введение лекарственных препаратов и применение общих анестетиков, а также исходное состояние больного. Кроме того, многие мнения, касающиеся физиологии гипотермии у человека, составились на основании неконтролируемых наблюдений случайной гипотермии. Тем не менее можно сделать ряд обобщений, основанных на опыте применения гипотермии в клинических условиях.

Для облегчения восприятия читателем физиологические механизмы гипотермин распределены ниже по отдельным системам и органам, хотя в целом организме они, разумеется, тесно взаимосвязаны. Следует заметить, в частности, что физиологические нарушения, сопутствующие квалифицированно выполненной искусственной гипотермии, обычно носят вполне доброкачественный характер и ограничиваются только периодом гипотермии.

## **Метаболизм**

В основе целесообразности использования управляемой гипотермии лежит вызываемое ею угнетение метаболизма. Скорость метаболизма определить легче всего по измеренному потреблению кислорода. Потребление кислорода организмом линейным образом связано с центральной температурой тела, снижаясь приблизительно на 50% с уменьшением температуры тела на 10°C (рис. 96). Однако это — суммарный показатель, но наряду с этим всегда при охлаждении развиваются значительные градиенты температуры периферических и глубоких слоев тела и, что еще более важно, потребность различных тканей в кислороде весьма различна. В тканях с наиболее высоким метаболизмом при снижении температуры на 10°C потребление кислорода уменьшается в 3 раза, поэтому говорят, что у этих тканей  $Q_{10}$  равно 3. Зато для большинства физиологических процессов, например для диффузии метаболических субстратов,  $Q_{10}$  приближается к 1 [10]. Таким образом, по мере снижения температуры тела значительно быстрее уменьшается использование метаболических субстратов, чем их доставка. Именно в этом источник благоприятного действия гипотермии на метаболизм.

Указанное благотворное действие гипотермии может уменьшиться или, что более вероятно, полностью блокируется при возникновении дрожи, которая произвольно сопутствует снижению температуры тела в качестве центрального «невегетативного» рефлекса. Интенсивные сокращения мышечных волокон при дрожи увеличивают теплопродукцию и предназначены для восстановления таким образом нормотермии. Вначале наблюдается просто повышение мышечного тонуса, которое увеличивает основную теплопродукцию на 50—100%. Вслед за повышением тонуса возникает более заметная и знакомая всем бурная мышечная активность, которая приводит к повышению потребления кислорода организмом на 50—600% [21—23].



*Рис. 96.* Соотношение «центральной» температуры тела и суммарного потребления кислорода организмом (по сравнению с контрольными данными при 37°C), рассчитанное на основании данных, полученных рядом автором.

## Функция центральной нервной системы

**Влияние гипотермии на центральную нервную систему.** Кровоток головного мозга уменьшается прямо пропорционально снижению температуры тела со скоростью 6,7% на каждый градус Цельсия [24]. Таким образом, при температуре 30°C кровоток мозга составляет 50% от нормы, а при температуре 25°C—20% от кровотока в условиях нормотермии. При этом среднее артериальное давление снижается со скоростью 5% на каждый градус гипотермии, следовательно, при снижении температуры повышается сосудистое сопротивление мозга [25—27]. Однако в отсутствие дрожи [28] потребление кислорода мозгом уменьшается с той же скоростью, что и мозговой кровоток [24, 26, 27, 29]. В результате артериовенозная разница мозга по кислороду не изменяется [26, 27], и при условии сохранения перфузии мозга гипоксия мозга не возникает [26, 27]. Параллельно снижению кровотока и метаболизма мозга уменьшаются объем мозга и спинномозговой жидкости, снижается венозное давление в сосудах мозга [30].

В соответствии со степенью угнетения метаболизма мозга угнетаются и все функции центральной нервной системы [10]. При умеренной гипотермии возникают тонкие изменения уровня сознания на фоне сравнительно неизменной картины ЭЭГ, возможно лишь незначительное угнетение частоты и амплитуды волн ЭЭГ. Потеря сознания возникает при падении температуры тела ниже 28°C, при этом наблюдается прогрессивное замедление ритма ЭЭГ с появлением б- и б-активности, а при температуре 15—20°C кривая ЭЭГ приобретает изоэлектрический характер [31]. По мере прогрессирования гипотермии наблюдается также угнетение вегетативной нервной системы, дыхательного и сосудодвигательного центров. Тем не менее если гипотермия не превышает 25°C, вегетативные рефлексy (рвотный, глубокие сухожильные, реакция зрачков на свет) обычно сохраняются. Типично моносинаптические реакции, например мышечное сокращение, в условиях гипотермии становят-

ся полисинаптическими или менее выраженными, поскольку активируют и соседние нервные пути.

**Влияние гипотермии на периферическую нервную систему.** Вполне закономерно, что гипотермия сопровождается общим угнетением проводимости нервных импульсов, степень угнетения прямо пропорционально связана с величиной снижения температуры. Таким образом, при гипотермии наблюдается угнетение возбудимости и скорости проведения в периферических нервах [32, 33], проводящих путях спинного мозга, а также возникает нарушение нейромышечной проводимости [34]. Первыми блокируются толстые миелинизированные волокна, а тонкие немиелинизированные симпатические волокна блокируются только при глубокой гипотермии. Кроме того, по мере снижения температуры тела увеличивается мышечный тонус, а приблизительно при 26°C возникает мышечная ригидность. При температуре тела ниже 30 °C могут появиться спонтанный миоклонус, судороги мышц лица и другие признаки патологической возбудимости мышц.

**Функция сердечно-сосудистой системы.** Сердце. На ранних стадиях гипотермии, особенно при наличии дрожи, в результате стимуляции симпатических механизмов может отмечаться преходящее учащение сердечного ритма [35]. При падении температуры ниже 32—34°C охлаждение вызывает пропорциональное степени гипотермии урежение сердечного ритма [36—38], которое завершается остановкой сердца при глубокой гипотермии (10—15°C). Брадикардия, вероятно, вызывается непосредственным охлаждением синоатриальных проводящих путей и не снимается ни атропином, ни ваготомией.

В отсутствие угнетения миокарда, вызванного анестетиками, ударный объем сердца в переходной зоне гипотермии обычно сохраняется постоянным [39], а затем постепенно увеличивается [40]. Если учитывать относительную стабильность ударного объема, то вполне понятно, что минутный объем сердца начинает отражать в основном частоту ритма, поэтому вначале гипотермии он увеличивается, а затем уменьшается пропорционально снижению температуры тела и соответственно метаболизма тканей [6, 39, 41]. Некоторые исследователи [42, 43] отмечали при гипотермии прогрессивное уменьшение коронарного кровотока, пропорциональное уменьшению работы сердца и соответственно утилизации кислорода миокардом [44], другие [45], наоборот, сообщали об увеличении коронарного кровотока по мере снижения температуры тела. В любом из упомянутых выше случаев коронарный кровоток оказывается адекватным метаболическим потребностям охлажденного сердца, поэтому развитие ишемии миокарда маловероятно. Однако при температуре ниже 18°C вязкость крови настолько увеличивается, что наступает значительное уменьшение коронарного кровотока [46, 47].

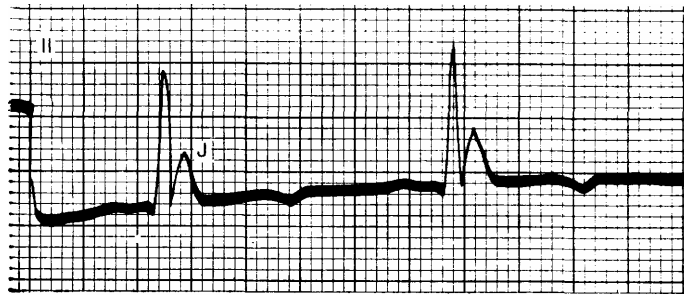


Рис. 97. Характерная для гипотермии J-волна в конце комплекса *QRS* (или волна Осборна), ее можно спутать с волной *T* при укорочении интервала *Q—T*.

Наиболее важным аспектом влияния гипотермии на сердечно-сосудистую систему являются изменения проводимости и возбудимости миокарда. Во время умеренной гипотермии за счет незаметного глазу тремора скелетных мышц (вызванного повышением мышечного тонуса) артефакты могут совершенно скрыть зубец *P* электрокардиограммы. В процессе развития брадикардии наблюдается удлинение интервала *P—R*, комплекса *QRS*, интервала *Q—T* в результате замедления деполяризации и реполяризации [48—51]. Наиболее характерным ЭКГ-признаком гипотермии, появляющимся при падении температуры ниже  $31^{\circ}\text{C}$  и сохраняющимся постоянно при температуре ниже  $25^{\circ}\text{C}$ , является волна *I* (волна Осборна [52], симптом «верблюжьего горба») — широкий зубец, появляющийся во всех отведениях в конечном сегменте комплекса *QRS* и совпадающий по направлению с комплексом *QRS* (рис. 97). Вначале считали, что волна *I* вызывается «током повреждения» [53, 54], однако теперь эту волну уже не считают предвестником фибрилляции желудочков [55]. Волна *I* не является также патогномоничной для состояния гипотермии, ее обнаружили и при других состояниях, в частности при травмах мозга [56]. При глубокой гипотермии часто наблюдаются подъем или снижение сегмента *S—T*, двухфазный, или глубокий отрицательный, зубец *T* [36], напоминающие ишемические изменения миокарда [57, 58].

Кроме того, по мере охлаждения угнетается функция синоатриальных проводящих путей и все более низкие центры автоматизма становятся водителями сердечного ритма. При снижении температуры тела до  $27^{\circ}\text{—}30^{\circ}\text{C}$  появляются ЭКГ-признаки повышения возбудимости миокарда, они могут быть совершенно различными. Повышенная возбудимость может вначале проявляться эктопическим предсердным ритмом или миграцией предсердного водителя ритма, вскоре может отмечаться мерцание предсердий, обычно с достаточно редким желудочковым проведением, однако иногда возможно внезапное учащение сердечного ритма на фоне типичной для гипотермии брадикардии. Может наблюдаться атриовентрикулярная блокада I степени, но более выраженные степени блокады обычно отмечаются на фоне гипотермии только у страдающих органическими заболеваниями сердца. По мере снижения температуры тела возможно появление других эктопических ритмов: трепетания предсердий, узлового ритма, желудочковой экстрасистолии и фибрилляции желудочков. На данном этапе в переходной зоне гипотермии



возможно внезапное развитие фибрилляции желудочков без всяких предвестников.

**Периферическое кровообращение.** В начальных стадиях гипотермии возникает повышение периферического сосудистого сопротивления за счет кожной вазоконстрикции [48, 59, 60]. Последняя объясняется непосредственным воздействием холода на артериальную стенку [61] и рефлекторной стимуляцией симпатической активности в результате раздражения холодовых кожных рецепторов. При падении температуры тела ниже 34°C кожные сосуды расширяются вследствие непосредственного охлаждения [62], а сосуды более глубоких слоев постепенно сужаются при достижении температуры тела 25°C, после которой начинается генерализованная вазодилатация.

В результате вазоконстрикции объем крови перемещается в глубокие емкостные сосуды, в частности в легочное и печеночное русло, стимулируя объемные рецепторы и вызывая, вероятно, за счет этого «холодовый диурез» [7]. Кроме того, наблюдается перемещение жидкости из сосудистого русла в ткани [63] с вторичным повышением гематокрита [64]. Гемоконцентрация увеличивает вязкость крови и в результате этого еще более возрастает периферическое сосудистое сопротивление.

В кратковременный период периферической вазоконстрикции вначале происходит повышение артериального давления, а затем по мере снижения температуры тела и развития угнетения сердечной деятельности оно снижается [35, 60]. Однако клинически значимая артериальная гипотензия развивается обычно только при температуре ниже 25°C [65].

К сожалению, гипотермия, продолжающаяся более 24 ч, становится очень опасной; длительную гипотермию иногда проводят с целью защиты и восстановления функции мозга после реанимации по поводу остановки сердца, черепно-мозговой травмы или утопления [66, 67]. С течением времени сниженные до вполне безопасных пределов сердечный выброс и потребление организмом кислорода продолжают самостоятельно еще более уменьшаться, достигая соответственно 10 и 30% от исходного уровня, при согревании угнетение обоих показателей сохраняется. При длительной гипотермии, вероятно, часть капилляров во всем организме вообще не перфузируется, и в неперфузируемых тканях накапливаются кислые метаболиты. После согревания сосудистое русло в тканях раскрывается, накопленные метаболиты поступают в систему кровообращения и оказывают на нее угнетающее действие. Экспериментальные животные [66, 67] и люди [2], перенесшие длительную гипотермию, обычно погибают при явлениях шока и выраженного метаболического ацидоза.

**Функция дыхательной системы.** Функция легких. Влияние гипотермии на дыхание, как и на кровообращение, вначале проявляется стимуляцией соответствующей функции [7, 50, 54, 68], а затем по мере снижения температуры тела и скорости метаболизма наступает их пропорциональное угнетение [69—72]. Обычно при гипотермии частота дыхания и минутная вентиляция легких снижаются с одинаковой скоростью, пропорционально их изменению уменьшается  $\text{Paco}_2$ . Гораздо более важное значение имеет угнетение реакции

вентиляции на повышенное содержание углекислоты [71, 72] или пониженное содержание кислорода [71] во вдыхаемой смеси, которое наблюдается даже в условиях коррекции глубины анестезии по температуре тела. В отсутствие искусственной вентиляции легких самостоятельное дыхание прекращается при снижении температуры тела приблизительно до 24°C.

Наряду с нарушениями регуляции дыхания при гипотермии изменяется также механика дыхания, хотя и менее существенно с клинической точки зрения. Эти изменения включают увеличение анатомического и физиологического мертвого пространства, возможно, за счет бронходилатации.

**Функция крови.** В условиях гипотермии тканевое дыхание зависит от температурных изменений газотранспортной функции легких.

Кривая диссоциации оксигемоглобина при гипотермии сдвигается влево (см. рис. 97), поэтому, для того чтобы гемоглобин отдал тканям принесенный кислород, необходимо более низкое, чем в норме, парциальное напряжение кислорода в тканях. В условиях гипотермии ткани могут существовать при весьма малом поступлении кислорода, но ткани, находившиеся прежде в состоянии кислородного голодания, могут за счет сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина при гипотермии, по крайней мере теоретически, переводить свой метаболизм на анаэробный путь, при этом развивается ацидоз, который, наоборот, сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина снова вправо. Более реальным механизмом, компенсирующим сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина, является повышение растворимости кислорода в крови (и в других жидкостях организма) в условиях гипотермии. Например, при температуре 30 °C в крови растворяются на 19% кислорода больше, чем при нормальной температуре, а при 25°C повышение растворимости кислорода достигает 33%. Однако в результате указанного повышения растворимости один растворенный кислород тем не менее не может обеспечить потребность органов в кислороде, если температура тела не снижена приблизительно до 16°C [74]. В настоящее время мы не располагаем доказательствами развития гипоксемии в условиях гипотермии, если сохраняется адекватная тканевая перфузия.

Двуокись углерода также лучше растворяется в крови и других жидкостях организма в условиях гипотермии; в принципе растворимость углекислоты повышается в той же степени, что и растворимость кислорода. Однако растворенная фракция углекислоты составляет в норме всего лишь 5% от общего содержания углекислоты в крови, поэтому повышение ее растворимости при гипотермии оказывает довольно ограниченное влияние на транспорт углекислоты кровью. В количественном отношении более существенно увеличение содержания в плазме бикарбонатного иона, который в норме обеспечивает 95% транспорта углекислоты. Концентрация бикарбоната в плазме повышается за счет диссоциации угольной кислоты (образованной при взаимодействии двуокиси углерода с водой жидких сред организма), которая становится более выраженной при снижении температуры тела и повышении активности буферных систем крови, связывающих повышенное количество водородных ионов. В результате изменений в переносе углекислоты и

за счет снижения ее образования при угнетении метаболизма  $\text{Paco}_2$  на фоне гипотермии для каждого показателя минутной легочной вентиляции ниже, чем при нормотермии. Дыхательный алкалоз в свою очередь сопровождается в таких случаях сдвигом влево кривой диссоциации оксигемоглобина.

**Функция почек.** При гипотермии происходит обратимое угнетение функции почек в результате снижения артериального давления и непосредственного действия холода. В типичных случаях наблюдаются прогрессирующее уменьшение почечного кровотока, повышение сосудистого сопротивления в почках (еще более угнетающее почечный кровоток), снижение клубочковой фильтрации [75—78]. Одновременно наблюдается угнетение канальцевой реабсорбции воды, поэтому уменьшения диуреза не отмечается или оно незначительно [79]. Уровень калия и натрия в плазме при гипотермии обычно остается нормальным, однако при гипотермии не ниже  $20^\circ\text{C}$  возможны водно-электролитные нарушения в результате «холодового диуреза» и выделения слабоконцентрированной мочи в относительно больших количествах. При глубокой гипотермии возможно достаточно выраженное перемещение воды из сосудистого русла, вызывающее при охлаждении гиповолемию, а при согревании олигурию. Экскреция кислых ионов почками также нарушается, но при искусственной гипотермии не ниже  $27^\circ\text{C}$  нарушения кислотно-основного баланса встречаются редко. Если у больного нет выраженной гипотензии, микседемы или редких заболеваний типа криоглобулинемии и болезни холодových агглютининов, которые могут вызвать острую почечную недостаточность при охлаждении [80], то изменения кислотно-основного баланса бывают кратковременными. За 2 ч согревания больного, перенесшего гипотермию, почечный кровоток и клубочковая фильтрация восстанавливаются до 75% от исходного уровня, а на следующий день не отличаются от нормы [79].

**Функция пищеварительной системы.** Кишечник. Гипотермия вызывает обратимое угнетение гладкомышечной моторики в органах пищеварительного тракта [10]. За счет этого снижается перистальтика пищевода, желудка и тонкого кишечника. Распространенными симптомами являются: острое расширение желудка (часто сопровождается вздутием живота), парез кишечника, вздутие толстого кишечника. Секреция и кислотообразование в желудке значительно угнетаются, кроме того, замедляется всасывание лекарственных препаратов из кишечника.

**Печень.** Кровоток внутренних органов при гипотермии уменьшается прямо пропорционально снижению температуры тела [81] но, вероятно, скорость его снижения опережает скорость уменьшения сердечного выброса [82]. До температуры приблизительно  $25^\circ\text{C}$  печень продолжает утилизировать кислород и клеточная гипоксия в ней не возникает, но способность печени утилизировать глюкозу постепенно снижается. В значительной мере это объясняется угнетением выделения инсулина поджелудочной железой и нарушением поглощения глюкозы в периферических тканях [83]. В результате уровень глюкозы в крови повышается и сохраняется таким, но без сопутствующего кетоацидоза.

Особенно важным аспектом изменения функции печени при гипотермии является общее угнетение метаболизма лекарственных средств. В условиях искусственной гипотермии и общей анестезии способность печени связывать стероиды, выделять сульфбромфталейн (бромсульфалеин), обезвреживать и выделять лекарственные препараты нарушается [10].

**Функция системы свертывания крови.** Клинический опыт свидетельствует о появлении в условиях гипотермии тенденции к кровоточивости, но подробные исследования функции свертывания крови при гипотермии немногочисленны и результаты их противоречивы. Некоторые авторы отметили признаки нарушения свертывания крови только при падении температуры тела ниже 26°C [84] или при неправильной методике охлаждения больного, или же только при сочетании хирургической операции с гипотермией [85]. Другие авторы сообщают о прогрессивном удлинении времени свертывания крови по мере снижения температуры тела [86—88]: чем продолжительнее период гипотермии, тем более выражено удлинение времени свертывания крови, вероятно, за счет прогрессирования тромбоцитопении [89, 90]. Изредка при гипотермии отмечаются и другие нарушения свертывания крови, например фибринолиз [91], они, вероятно, скорее связаны с проводимым оперативным вмешательством, а не собственно с гипотермией.

### **Лечение нарушений, сопровождающих искусственную гипотермию**

**Общие принципы лечебной тактики.** Хотя влияние искусственной гипотермии на физиологию человека освещено в литературе достаточно обширно, проблема лечебной тактики при нарушениях, обусловленных гипотермией, освещена в литературе, особенно за последние 15 лет, довольно скупо. В значительной степени это объясняется тем, что управляемую гипотермию используют почти исключительно в качестве дополнения метода искусственного кровообращения, которое, во-первых, обеспечивая адекватную перфузию, предупреждает наиболее серьезные осложнения гипотермии, во-вторых, само по себе вызывает столь серьезные потенциальные осложнения, что они обычно «перекрывают» осложнения гипотермии (см. гл. 36). Тем не менее можно представить некоторые рекомендации относительно методов проведения управляемой гипотермии.

**Мониторный контроль температуры.** Как было отмечено при обсуждении вопросов метаболизма, при прогрессировании гипотермии развиваются значительные температурные градиенты между различными тканями. При быстром охлаждении и согревании эти градиенты становятся еще больше [92]. Однако даже при отсутствии быстрой динамики температуры тела этих градиентов достаточно для того, чтобы вызвать дополнительное снижение температуры тела после прекращения искусственного охлаждения. Это спонтанное, обычно непредсказуемое, снижение температуры называют «послеохлаждением». Мониторный контроль температуры нескольких, достаточно крупных и однородных, зон организма позволяет более правильно оценивать развитие гипотермии и согревание, в частности величину темпера-

турных градиентов. В результате удается уменьшить вероятность «послеохладения» и выраженность сопутствующих физиологических нарушений.

Чаще всего регистрируют температуру в прямой кишке, пищеводе, на барабанной перепонке и в носоглотке. При нормотермии самая высокая температура обычно регистрируется в прямой кишке, ее обычно и считают «центральной температурой». Температура в пищеводе приблизительно на 0,5 °С ниже ректальной, она отражает температуру центрального объема крови, за исключением случаев, когда температурный датчик расположен в верхних отделах пищевода, где на него оказывают действие холодные газы, поступающие в трахею из наркозного или дыхательного аппарата [93]. Температура барабанной перепонки близка температуре пищевода, она отражает температуру крови во внутренней сонной артерии, которая снабжает терморегуляторный центр в гипоталамусе [94, 95]. Термометрия барабанной перепонки проста, удобна и достоверна, но температурный датчик может повредить барабанную перепонку или вызвать кровотечение из уха [96]. Температура в носоглотке отражает температуру мозга только в случае, если датчик прикасается к слизистой оболочке [97]. Учитывая значительные колебания кожного кровотока, приводящие к выраженной вариабельности кожной температуры, ее мониторинговое измерение обычно не очень целесообразно при проведении искусственной гипотермии.

Для использования в клинических условиях выпускается много различных термисторных и термопарных датчиков.

Контроль газового состава артериальной крови. Для своевременных диагностики, лечения и профилактики наиболее вероятных при гипотермии нарушений дыхания и кровообращения очень важно часто исследовать газовый состав артериальной крови. Наряду с обычным применением исследования газового состава крови для оценки адекватности оксигенации имеется опыт использования этого анализа для ранней диагностики и лечения развивающегося ацидоза с целью предупреждения эпизодов фибрилляции желудочков [98]. Правда, обычно в клинической практике при условии адекватной тканевой перфузии ацидоз встречается редко, так как больные находятся на управляемой аппаратной вентиляции легких.

Аналогичный контроль проводят для профилактики дыхательного алкалоза, который развивается в случае, если по мере развития гипотермии не уменьшают вентиляцию легких настолько, чтобы она соответствовала таковой вследствие сниженного метаболизма и повышения растворимости углекислоты в тканях организма экскреции двуокси углерода через легкие. Дыхательный алкалоз при гипотермии особенно нежелателен, поскольку он уничтожает многие положительные эффекты гипотермии: алкалоз вызывает сужение сосудов мозга с вторичной гипоперфузией мозга, увеличивает электрическую возбудимость желудочков сердца и вероятность аритмий, смещает влево кривую диссоциации оксигемоглобина с соответственным снижением доставки кислорода к тканям. Частые анализы газового состава крови позволяют сразу обнаружить и лечить нарушения кислотно-основного баланса по мере их возникновения.

К сожалению, оценка нарушений кислотно-основного баланса при гипотермии затрудняется зависимостью самих данных анализа КЩС от температуры. Нормальные показатели газового состава крови для человека при температуре 37°C хорошо известны, но «нормальные» значения для человека в состоянии гипотермии не установлены. Анализы проводят при температуре электродов 37°C, а при более низкой температуре больного для коррекции полученных данных обычно пользуются номограммами [99, 100]. В связи с этим возникает вопрос, что же считать «нормальными» показателями, например, рН и  $P_{aCO_2}$ : данные «корректированные по температуре» тела, имеющейся у больного, или же «некорректированные» данные при температуре электрода? В последнее время выдвинуты теоретические аргументы в пользу применения «некорректированных» показателей, так как обнаружено, что постоянство ионных зарядов на молекулах активных белков, обеспечивающее оптимальную функцию ферментов при низких температурах, поддерживается при показателях рН, превышающих, и показателях  $P_{aCO_2}$ , не достигающих данных, полученных путем «температурной коррекции» [101]. Если при исследовании в условиях 37°C обнаруживаются хорошо известные показатели рН, равные 7,4, и  $P_{aCO_2}$  равные 40 мм рт. ст., то они соответствуют «нормальному» метаболизму, несмотря на наличие у больного на самом деле нормотермии, гипотермии или гипертермии. Некорректированные показатели не только проще использовать, их легче интерпретировать при серийном исследовании на фоне различной температуры тела больного [102].

**Внутривенное введение жидкости.** Инфузионная терапия больных в состоянии гипотермии должна основываться, как и при нормотермии, на исходном состоянии гидратации и волемии, данных электролитного баланса и предлагаемых потерях жидкости. Кроме перечисленных, гипотермия создает еще два дополнительных фактора, которые необходимо учитывать, планируя инфузионную терапию: при гипотермии угнетается метаболизм субстратов в печени, поэтому во время гипотермии следует избегать введения глюкозы и крови в больших количествах, стабилизированной глюкозоцитратным буфером, во избежание гипергликемии; умеренную гипергликемию во время гипотермии лечить не следует, так как при согревании больного на фоне восстановления нормальной метаболической функции печени нередко развивается гипогликемия. Если период гипотермии длится более нескольких часов, то необходимо особенно тщательно контролировать и измерять количество введенной и выведенной жидкости, поскольку существует вероятность развития «холодового диуреза» и постгипотермической олигурии. При длительной гипотермии для проведения оптимальной инфузионной терапии необходим частый контроль содержания электролитов в моче и плазме. В диуретической фазе гипотермии часто требуется дополнительное введение препаратов калия.

**Лечение отдельных осложнений гипотермии.** Дрожь. Как упоминалось при обсуждении влияния гипотермии на метаболизм и на мозг, дрожь является защитным рефлексом, который при проведении искусственной гипотермии не только мешает охлаждению, но может угрожать благополучию

организма больного. Это происходит в результате увеличения потребности организма в кислороде на фоне дрожи, которая предъявляет повышенные и, очень вероятно, невыполнимые требования к системам дыхания и кровообращения [21—23]. Если при согревании после гипотермии происходит закупорка дыхательных путей, то имеющиеся в организме небольшие запасы кислорода при появлении дрожи быстро истощаются и развивается гипоксемия. Больные со сниженными резервами систем дыхания и кровообращения или с нейромышечной патологией особенно тяжело переносят мышечную нагрузку на системы дыхания и кровообращения, вызванную появлением у больного дрожи.

Лучшим методом лечения дрожи, как и большинства других осложнений, является профилактика. В большинстве методик наркоза, используемых при гипотермии, применяются различные сочетания ингаляционных анестетиков, наркотиков и особенно миорелаксантов для уменьшения, если не вообще исключения дрожи. Синдром дрожи после операции можно лечить лучевым или контактным согреванием [103], согреванием с помощью микроволн токов УВЧ [104], вентиляцией легких теплым, увлажненным кислородом [105], наркотиками типа меперидина [106], вазодилататорами типа нитропрусида натрия [107].

**А р и т м и и.** Нарушения сердечного ритма встречаются часто при падении температуры тела ниже 30°C и наблюдаются всегда при температуре ниже 28°C. Факт возникновения аритмии на фоне гипотермии не должен удерживать врача от поисков и лечения других возможных ее причин: неадекватной глубины анестезии с выбросом эндогенных катехоламинов, введенных извне катехоламинов, электролитных нарушений (гипокалиемия), артериальной гипотензии с неадекватным коронарным кровообращением, гиперкапнии, гипоксемии.

Как только будут отвергнуты наиболее распространенные причины аритмии, необходимо, если аритмия вызывает опасную артериальную гипотензию, предпринять попытку антиаритмической терапии (см. гл. 7). В отдельных клинических наблюдениях демонстрировали действие пропранолола (внутривенно по 0,5 мг до общей дозы 1—2 мг) [108—109], однако преимущества его применения по сравнению с другими антиаритмическими средствами не доказаны. Клинический опыт свидетельствует о том, что нарушения ритма, возникающие вследствие гипотермии, обычно не поддаются терапии; как правило, это не опасно, так как во время коротких периодов искусственной, хорошо управляемой гипотермии артериальное давление и тканевая перфузия поддерживаются на нормальном уровне. Однако наиболее серьезное осложнение гипотермии — фибрилляция желудочков, требует лечения. К сожалению, при температуре тела ниже 27°C дефибрилляция всегда неэффективна. Поэтому при развитии фибрилляции желудочков на фоне гипотермии в отсутствие искусственного кровообращения (которое поддерживает адекватную тканевую перфузию) лечение должно быть направлено на быстрое повышение температуры тела больного до 28—30°C, когда дефибрилляция обычно бывает успешной.

**Передозировка анестетика.** При проведении анестезии на фоне гипотермии, разумеется, снижается потребность в анестетике. Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) ингаляционных анестетиков уменьшается линейно со снижением температуры тела, хотя скорость этого уменьшения для разных анестетиков различна [110—113]. Например, падение температуры тела на 10°C сопровождается снижением МАК галотана на 53% [112]. Угнетение метаболической функции печени также обеспечивает более длительное действие препаратов типа морфина [114].

Кроме того, при операциях с использованием искусственной гипотермии замедляется выход из анестезии в результате повышения растворимости газообразных анестетиков в тканях при сниженной температуре и уменьшении кровотока и вентиляции в условиях гипотермии. Вместе с тем при гипотермии угнетаются метаболизм и элиминация антидеполяризующих мышечных релаксантов, однако при этом наблюдается сопутствующее антагонистическое действие гипотермии по отношению к миорелаксирующему эффекту препарата, в итоге увеличивается продолжительность действия миорелаксантов при умеренном уровне гипотермии (28°C) [115]. При менее выраженной гипотермии пролонгирования действия миорелаксантов не отмечено, но после согревания существует вероятность клинически заметного остаточного действия миорелаксантов. Если не предполагать уменьшение потребности в анестетиках во время гипотермии и тщательно не контролировать глубину анестезии, то возможно развитие явлений передозировки анестетика.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Amstrong Division M. H.*: Evolution of anaesthesia. Br. J. Anaesth., 31 : 134, 1959.
2. *Smith L. W., Fay T.*: Observations on human beings with cancer maintained at reduced temperature of 75—90 Fahrenheit. Am. J. Clin. Path., 10 : 1, 1940.
3. *Ciocatto E., Cattaneo A. D.*: Experimental and clinical results with clinical hypothermia. Anesthesiology, 17 : 16, 1956.
4. *Sedzimir C. B., Dundee J. W.*: Hypothermia in the treatment of cerebral tumors. J. Neurosurg., 15 : 199, 1958.
5. *Bigelow W. G., Callaghan J. C., Hopps J. A.*: General hypothermia for experimental intracardiac surgery; use of electrophrenic respirations, artificial pacemaker for cardiac standstill, and radio-frequency rewarming in general hypothermia. Ann. Surg., 132 : 531, 1950.
6. *Bigelow W. G., Lindsay W. K., Greenwood W. F.*: Hypothermia: Possible role in cardiac surgery: investigation of factors governing survival in dog? at low body temperature. Ann. Surg., 132 : 948, 1950.
7. *Hervey G. R.*: Hypothermia. Proc. Roy. Soc. Med., 66 : 1053, 1973.
8. *Reuler J. B.*: Hypothermia: Pathophysiology, clinical settings, and management. Ann. Intern. Med., 89 : 19, 1978.
9. *Contain S. W.*: Accidental hypothermia. Anaesthesia, 34 : 250, 1979.



10. *Maclean D., Emslie-Smith D.:* Accidental Hypothermia. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1977.
11. *Welton D. E., Mattox K. L., Miller R. R., et al.:* Treatment of profound hypothermia. *J. A. M. A.*, 240 : 2291, 1978.
12. *Cannard T. H., Zaimis E.:* Effect of lowered muscle temperature on the action of neuromuscular blocking drugs in man. *J. Physiol. (Lond.)*, 149 : 112, 1959.
13. *Little D. M., Jr.:* Hypothermia. *Anesthesiology*, 20 : 842, 1959.
14. *Collins V. J.:* Hypothermia—total body (refrigeration anesthesia). *Anesthesiology*. ed. 2. pp. 748—770. Philadelphia, Lea & Febiger, 1976.
15. *Dills D. B., Forbes W. H.:* Respiratory and metabolic effects of hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 132:685, 1941.
16. *Spurr G. B., Hutt B. K., Horwath S. M.:* Responses of dogs to hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 179:139, 1954.
17. *Lougheed W. H., et al.:* Use of hypothermia in surgical treatment of cerebral vascular lesions; Preliminary report. *J. Neurosurg.*, 12:240, 1955.
18. *Seuringhaus J. W., Stapfel M., Bradley A. F.:* Alveolar dead space and arterial to end-tidal carbon dioxide differences during hypothermia in dog and man. *J. Appl. Physiol.*, 10 : 349, 1957.
19. *Rosomoff H. L.:* Pathophysiology of the central nervous system during hypothermia. *Acta Neurochirurgica, Supp.*, XIII : 11, 1964. 20. *Blair E.:* Physiologic and metabolic effects of hypothermia in man. In Muschia X. J., Saunders J. F. (eds.): *Depressed Metabolism. Proceedings of the First International Conference on Depressed Metabolism*, Washington D. C., August 22—23, 1968. New York, American Elsevier, 1969.
21. *Wolff R. C.; Penrod K. E.:* Factors affecting the rate of cooling in immersion hypothermia in dogs. *Am. J. Physiol.*, 163 : 580, 1950.
22. *Hegnauer A. H., D'Amato H. E.:* Oxygen consumption and cardiac output in the hypothermic dog. *Am. J. Physiol.*, 178 : 138, 1954.
23. *Bay J., Nunn J. F., Prys-Roberts C.:* Factors influencing arterial PaO<sub>a</sub> during recovery from anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, 40 : 398, 1968.
24. *Rosomoff H. L.:* Effects of hypothermia on physiology of the nervous system. *Surgery*, 40:328, 1958.
25. *Albert S. N., Fazekas J. F.:* Cerebral hemodynamics and metabolism during induced hypothermia. *Anesth. Analg.*, 35 : 381, 1956.
26. *Michenfelder J. D., Theye R. A.:* Hypothermia: Effect on canine brain and whole-body metabolism. *Anesthesiology*, 29 : 1107, 1968.
27. *Lafferty J. J., Keykhah M. M., Shapiro H. M., et al.:* Cerebral hypometabolism obtained with deep pentobarbital anesthesia and hypothermia (30—°C). *Anesthesiology*, 49—159, 1978.
28. *Stone H. H., Donnelly C., Frobese A. S.:* Effect of lowered body Temperature on cerebral hemodynamics and metabolism of man. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 103 : 313, 1956.
29. *Rosomoff H. L., Holaday D. A.:* Cerebral blood flow and cerebral oxygen

- consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 179 : 85, 1954. SO. *Rosomoff H. L., Gilbert R.*: Brain volume and cerebrospinal.
31. *Scott J. W.*: The EEG during hypothermia. *EEG Clin. Neuro-Physiol.*, 7 : 466, 1955.
32. *Gasser H. S.*: Nerve activity as modified by temperature changes. *Am. J. Physiol.*, 97 : 254, 1931.
33. *Chatfield P. O., Battista A. F., Lyman C., et al.*: Effects of cooling on nerve conduction in hibernator and nonhibernator. *Am. J. Physiol.*, 155 : 179, 1948.
34. *Choh L. L.*: Effect of cooling on neuromuscular transmission in rat *Am. J. Physiol.*, 194 : 200, 1958.
35. *Hegnauer A. H., Shriber W. J., Haterias H. O.*: Cardiovascular response of the dog to immersion hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 161 : 455, 1950.
36. *Hook W. E., Stormont R. T.*: Effect of lowered body temperature on heart rate, blood pressure and electrocardiogram. *Am. J. Physiol.*, 133:334, 1941.
37. *Badeer H.*: Influence of temperature on S—A rate of dog's heart in dener-vated heart-lung preparation. *Am., J. Physiol.*, 167 : 76, 1951.
38. *Cookson B. A., DiPau, a K-R.*: Severe bradycardia of profound hypothermia in dog. *Am. J. Physiol.*, 182 : 447, 1955.
39. *Billiard R. W.*: Cardiac output of the hypothermic rat. *Am. J. Physiol.*, 196 : 415, 1959.
40. *Popovic V., Kent K. M.*: Cardiovascular responses in prolonged hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 209 : 1069, 1965.
41. *Jude J. R. Haroutunian L. M., Folsie R.*: Hypothermic myocardial oxygenation. *Am. J. Physiol.*, 190 : 57, 1957. -42. *Berne R. M.*: Effect of immersion hypothermia on coronary blood flow. *Circ. Res.*, 2 : 236, 1954.
43. *Edwards W. S; Tuluy S., Reber W. E. et al.*: Coronary blood flow and myocardial metabolism in hypothermia. *Ann. Surg.*, 139 : 275, 1954.
44. *Sabiston D. C., Theilen E. O., Gregg D. E.*: Relationship of coronary blood flow and cardiac output and other parameters in hypothermia. *Surgery*, 38 : 498, 1955.
45. *Mangiardi J. L., Aiken J. E., Behrer A., et al.*: Coronary blood flow during moderate and profound hypothermia. *J. Cardiovasc. Surg.*, 6 : 349, 1965.
46. *Eiseman B., Spencer F. C.*: Effect of hypothermia on the flow characteristics of blood. *Surgery*, 52 : 532, 1962.
47. *Wells R.*: Microdilation and the coronary blood flow. *Am. J. Cardiol*, 29 • 847, 1972.
48. *Prec C. R., Roseman K., Baun S., et al.*: The cardiovascular effects of acutely induced hypothermia. *J. Clin. Invest.*, 28 : 293, 1949.
49. *Gunton R. W., Scott J. W., Lungheed W. M., et al.*: Changes in cardiac rhythm and in the form of the electrocardiogram resulting from induced hypothermia in man. *Am., Heart J.*, 52 : 419, 1956.
50. *Johansson B., Biorck G., Heager K., et al.*: Electrocardiographic observations on patients operated upon in hypothermia. *Acta Med. Scand.*, 155 : 257, 1956.

51. Schwab R. H., Lewis D. W., Killough J. H., et al.: Electrocardiographic changes occurring in rapidly induced deep hypothermia. *Am. J. Med. Sci.*, 248 : 290, 1964.
52. Osborn J. J.; Experimental hypothermia. Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am. J. Physiol.*, 175 : 389, 1953.
53. Boda A.: Abnormal electrocardiographic pattern and its relation to ventricular fibrillation; observations during clinical and experimental hypothermia. *Am. Heart J.*, 57 : 255, 1959.
54. Fleming P. R., Muir F. H.: Electrocardiographic changes in induced hypothermia in man. *Br. Heart J.*, 19 : 59, 1957.
55. Emslie-Smith D., Sladden G. E., Stirling G. R.: The significance of change? in the electrocardiogram in hypothermia. *Br. Heart J.*, 21 : 343, 1959.
56. Abbott J. A., Chietlin M. D.: The nonspecific camelhump sign. *J. A. M. A.*... 235 : 413, 1976.
57. Lange K., Weiner D., Gold M. M. A.: Mechanism of cardiac injury in experimental hypothermia. *Ann. Intern. Med.*, 31 : 989, 1949.
58. Falk R. B., Jr., Denlinger J. K. O'Neill M. J.: Changes in the electrocardiogram associated with intraoperative epicardial hypothermia. *Anesthesiology*, 46 : 302, 1977.
59. Collins V. J., Granatelli A. F.: Controlled hypothermia during anesthesia in human adults. *Angiology*, 6 : 118, 1955.
60. Blair M., Austin R., Blount S. G., et al.: A study of the cardiovascular changes during cooling and rewarming in human subjects undergoing total circulatory occlusion. *J. Thorac. Surg.*, 33 : 707, 1957.
61. Lynch J. F., Adolph E. F.: Blood flow in small vessels during deep hypothermia. *J. Appl. Physiol.*, 11 : 192, 1957.
62. Keatinge W. R.: Mechanism of adrenergic stimulation of mammalian arteries and its failure at low temperatures. *J. Physiol.*, 174 : 184, 1964.
63. D'Amato H. E.: Thiocyanate space and distribution of water in musculature of hypothermic dog. *Am. J. Physiol.*, 178 : 143, 1954.
64. D'Amato H. E., Hegnauer A. H.: Blood volume in hypothermic dog. *Am. J. Physiol.*, 173 : 100, 1953.
65. Rose J. C., McDermott T. F., Lilienfeld L. S., et al.: Cardiovascular function in hypothermic anesthetized man. *Circulation*, 15 : 512, 1957.
66. Steen P. A., Michenfelder J. D.: Deterimental effects of prolonged hypothermia in cats and monkeys with and without regional cerebral ischemia-Stroke, 10 : 522, 1979.
67. Steen P. A., Michenfelder J. D.: The detrimental effects of prolonged hypothermia and rewarming in the dog. *Anesthesiology*, 52 : 224, 1980.
68. Bigelow W. G., Lindsay W. K., Harrison R. C., et al.: Oxygen transport' and utilization in dogs at low temperatures. *Am. J. Physiol.*, 160 : 125, 1950..
69. Rosenfeld J. B.: Acid-base and electrolyte disturbances in hypothermia. *Am. J. Cardiol.*, 12 : 678, 1963.

70. *Salzano J., Hall F. G.*: Effect of hypothermia on ventilatory responses to carbon dioxide inhalation and carbon infusion in dogs. *J. Appl. Physiol.*, 15 : 397, 1960.
71. *Regan M. J., Eger E. L., II*: Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia at normothermia and moderate hypothermia during constant-depth) halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 27 : 624, 1966.
72. *Sodipo I. O., Lee D. C.*: Comparison of ventilation responses to hypercapnia at normothermia and hypothermia during halothane anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 18 : 426, 1971.
73. *Severinghaus J. W., Stupfel M.*: Respiratory dead space increases following atropine in man, and atropine, vagal or ganglionic blockade and hypothermia in dogs. *J. Appl. Physiol.*, 8 : 81, 1955.
74. *Nisbet H. I. A.*: Acid-base disturbance in hypothermia *Int. Anesthesiol. Clin.*, 2 : 829, 1964.
75. *Miles B. E., Churchill-Davidson H. C.*: Effect of hypothermia on renal circulation of dog. *Anesthesiology*, 16 : 230, 1955.
76. *Page L. B.*: Effects of hypothermia on renal function. *Am. J. Physiol*, 181 : 171, 1955.
77. *Morales P., Carberry W., Morello A., et al.*: Alterations in renal function during hypothermia in man. *Ann. Surg.*, 145 : 488, 1957.
78. *Moyer J. H., Greenfield L., Heider C., et al.*: Hypothermia: Effect of agents which depress sympathetic nervous system on hypothermia induction time and on renal functional alterations time and on renal functional alterations due to hypothermia. *Ann. Surg.*, 146 : 12, 1957.
79. *Moyer J. H., Morris G. C., Jr., DeBakey M. E.*: Hypothermia: I. Effect on renal hemodynamics and on excretion of water and electrolytes in dog and man. *Ann. Surg.*, 145 : 26, 1957.
80. *Carlross H. W., Tavassoli M.*: Acute renal failure from precipitation of cryoglobulins in a cool operating room. *J. A. M. A.*, 244 : 1472, 1980.
81. *Hallet E. B.*: Effect of decreased body temperature on liver function and splanchnic blood flow in dogs. *Surg. Forum.*, 5 : 362, 1955.
82. *Brauer R. W., Holloway R. J., Krebs J. S., et al.*: The liver in hypothermia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 80 : 395, 1959.
83. *Curry D. L., Carry K. P.*: Hypothermia and insulin secretion. *Endocrinology*, 87 : 750, 1970.
84. *Blair E.*: *Clinical Hypothermia* p. 49. New York, McGraw-Hill Book Company, 1964.
85. *Bunker J. P., Goldstein R.*: Coagulation during hypothermia in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97 : 199, 1958.
86. *Anstall Я. B., Huntsman R. G.*: Influence of temperature upon blood coagulation in a cold- and a warmblooded animal. *Nature*, 186 : 726, 1960.
87. *Halinen M. O., Suhonen R. E., Sarajas H. S.*: Characteristics of blood clotting in hypothermia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 21 (suppl. 101): 65, 1968.
88. *Kopriva C. J; Sreenivasan N; Stefansson S., et al.*: Hypothermia can cause errors in activated coagulation time. *Anesthesiology*, 53 : 585, 1980.

89. *Helmsworth J. A., Stiles W. J., Elstun W.*: Changes in blood cellular elements in dogs during hypothermia. *Surgery*, 38 : 843, 1955.
90. *Wensel R. H., Bigelow W. G.*: Use of heparin to minimize thrombocytopenia and bleeding tendency during hypothermia. *Surgery*, 45 : 223, 1959.
91. *Von Kaalla K. N., Swan H.*: Clotting deviations in man associated with open-heart surgery during hypothermia. *J. Thorac. Surg.*, 36 : 857, 1958.
92. *Cooper K. E., Kenyon J. R.*: A comparison of temperatures measured in the rectum, oesophagus and on the surface of the aorta during hypothermia in man. *Br. J. Surg.*, 44 : 616, 1957.
93. *Whitby J. D., Dunkin L. J.*: Temperature differences in the oesophagus. The effects of intubation and ventilation. *Br. J. Anaesth.*, 41 : 615, 1969.
94. *Benzinger T. H.*: Clinical temperature: New physiological basis. *J. A. M. A.*, 209 : 1200, 1969.
95. *Benzinger M.*: Tympanic thermometry in surgery and anesthesia. *J. A. M. A.*, 209 : 1207, 1969.
96. *Webb G. E.*: Comparison of esophageal and tympanic temperature monitoring during cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.*, 52 : 729, 1973.
97. *Whitby J. D., Dunkin L. J.*: Cerebral, oesophageal and nasopharyngeal temperatures. *Br. J. Anaesth.*, 43 : 673, 1971.
98. *Boere L. A.*: Ventricular fibrillation in hypothermia. *Anaesthesia*, 12 : 299, 1957.
99. *Severinghaas J. W.*: Blood gas calculator. *J. Appl. Physiol.*, 21 : 1108, 1966
100. *Kelman G. R., Nunn J. F.*: Nomograms for correction of blood P<sub>O</sub><sub>2</sub>, P<sub>C</sub><sub>O</sub><sub>2</sub>, pH, and base excess for time and temperature. *J. Appl. Physiol.*, 21 : 1484, 1966.
101. *Rahn H., Reeves R. B., Howell B. J.*: Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. The 1975 J. Burns Amberson Lecture. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 112 : 165, 1975.
102. *Hansen J. E., Sue D. Y.*: Should blood gas measurements be corrected for the patient's temperature? *N. Engl. J. Med.*, 303 : 341, 1980.
103. *Vaughan M. S., Vaughan R. W., Cork R. C.*: Radiation vs. Conduction for postop rewarming of adults. *Anesthesiology*, 53 : S195, 1980.
104. *Westenskov D. R., Wong K. S., Johnson C. C., et al.*: Physiologic effects of deep hypothermia and microwave rewarming: Possible application for neonatal cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 58 : 297, 1979.
105. *Pflug A. E., Aasheim G. M., Foster C. et al.*: Prevention of post-anaesthesia shivering. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 25 : 43, 1978.
106. *Clayton L. E., Hirsh R. A.*: Meperidine arrests postanesthesia shivering. *Anesthesiology*, 53 : S180, 1980.
107. *Noback C. R., Tinker J. H.*: Hypothermia after cardiopulmonary bypass in man: Amelioration by nitroprusside-induced vasodilation during rewarming. *Anesthesiology*, 53 : 277, 1980.
108. *Cole A. F. D., Jacobs J. A.*: Propranolol in the management of cardiac arrhythmias during hypothermia. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 14 : 44, 1967.
109. *Finley W. E. I., Dykes W. S.*: Cardiac arrhythmias during hypothermia controlled by propranolol. *Anaesthesia*, 23 : 631, 1968.

110. *Gherkin A., Catchpoll J. F.*: Temperature dependence of anesthesia in goldfish. *Science*, 144 : 1460, 1964.
111. *Eger E. I., II, Saidman L. J., Brandstater B.*: Temperature dependence of halothane and cyclopropane anesthesia in dogs: Correlation with some theories of anesthetic action. *Anesthesiology*, 26 : 764, 1965.
112. *Regan M. J., Eger E. I., II*: The effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalation agents. *Anesthesiology*, 28 : 689, 1967.
113. *Munson E. S.*: Effect of hypothermia on anesthetic requirement in rats. *Lab. Anim. Sci.*, 20 : 1109, 1970.
114. *Rink R. A., Gray I., Rueckert R. R., et al.*: Effect of hypothermia on morphine metabolism in isolated perfused liver. *Anesthesiology*, 17 : 377, 1956.
115. *Ham J., Miller R. D., Benet L. Z., et al.*: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during hypothermia in the cat. *Anesthesiology*» 49 : 324, 1978.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Benazon D.*: Hypothermia. In Scurr C., Feldman S. (eds.): *Scientific Foundation? of Anaesthesia*, ed. 2. pp. 344—357. London, William Heinemann Medical Books, 1974.
- Little D. M., Jr.*: Hypothermia. *Anesthesiology*, 20 : 842, 1959.
- Maclean D., Emslie-Smith D.*: The abnormal physiology of hypothermia. *Accidental Hypothermia*, pp. 76—132. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1977.
- Popovic V., Popovic P.*: *Hypothermia in Biology and in Medicine*. New York, Grune & Stratton, 1974.

# ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВРЕДНОСТИ В РАБОТЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРСОНАЛА

## ГЛАВА 39

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ СРЕДИ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В ОПЕРАЦИОННОЙ

*Э. Мэтью, Дж. Л. Динстаг (A. Mathieu, J. L. Dienstag)*

До настоящего времени не удалось культивировать вирус гепатита человека *in vitro*, тем не менее за последние 10—15 лет достигнуты большие успехи в изучении таких вирусов. Серологические и вирусологические методы помогли выяснить природу этих вирусов, механизмы их распространения, статистические закономерности преобладания одних форм над другими, характер иммунной реакции в ответ на инфицирование вирусом. Вероятность заражения вирусным гепатитом уже давно причисляется к профессиональным вредным факторам работы в системе здравоохранения [1], но многие открытия последних лет в области изучения вирусного гепатита сделали очевидной повышенную опасность, которую представляет передача вируса от больного работникам медицинских учреждений. Вероятность заболевания гепатитом сотрудников-больниц возрастает в зависимости от степени контакта сотрудника при работе с кровью больного [2—5]; поэтому персонал клинических лабораторий и центров гемодиализа постоянно подвергается риску заболевания гепатитом. Контакт лиц, работающих в операционной, с потенциально содержащими вирус кровью, калом, слюной и другими выделениями человеческого организма не уступает по частоте и выраженности контакту лаборантов и сотрудников почечных центров, хотя в операционной контролировать его труднее и о нем чаще забывают. Повышенный риск заболевания гепатитом для хирургов хорошо установлен [6, 7], однако персонал, удаленный от операционного поля, в том числе и анестезиолог также подвергается повышенному риску заболевания гепатитом. Этот риск можно легко объяснить, исходя из современных представлений о вирусах гепатита и путях их передачи.

#### **Классификация вирусов гепатита**

Термины «инфекционный гепатит» и «сывороточный гепатит» использовались для характеристики заболеваний, которые в настоящее время называют гепатитом типа А и гепатитом типа В соответственно. Сейчас уже известно, что эпидемиологические и клинические картины инфицирования этими вирусами часто накладываются друг на друга, поэтому старые, описательные термины уже недостаточны и ошибочно дифференцируют родственные состояния. В наше время вирусный гепатит классифицируют по этиологиче-

скому агенту, если с помощью серологических проб удастся обнаружить один из рассмотренных ниже вирусов.

### *Вирус гепатита А*

Вирус гепатита А (HAV) представляет собой вирусную частицу размером 27 нм, чрезвычайно устойчивую к инаktivации высокой температурой, кислотами или эфиром. Для полной характеристики вируса А еще не хватает данных, но этот вирус проявляет свойства, объединяющие его с энтеровирусами. Инфицирование HAV вызывает острый гепатит с относительно мягким течением после инкубационного периода в 15—50 дней. При этой форме гепатита наблюдаются относительно короткий инкубационный период, сравнительно легкое течение острой стадии, заболевание редко продолжается более 2—4 нед, кроме того, частота его субклинических форм значительно превышает число случаев клинически выраженных. До недавнего времени большая часть сведений об этом вирусе была получена при эпидемиологических исследованиях или при экспериментальном переносе вируса здоровым лицам, как, например, в исследовании с использованием линии MS-1 вируса [8]. Идентификация вируса при иммунной электронной микроскопии [9], а также создание экспериментальных моделей заболевания у обезьян шимпанзе и мармозет ускорили дальнейшее исследование гепатита типа А.

### *Вирус гепатита В*

Со времени открытия австралийского антигена [10] получено много новых сведений о вирусе гепатита В (HBV). То, что в свое время назвали «австралийским антигеном», является на самом деле белковой оболочкой вируса, создающей антигенную специфичность на поверхности вириона размером 42 нм (частица Dane) и на поверхности сфер и трубочек размером 20 нм. Последние встречаются в избытке в плазме инфицированных лиц. Вирус гепатита представляет собой неклассифицированный ДНК-вирус, содержащий геном в виде кольца дважды скрученной нити ДНК и HBV-специфическую эндогенную ДНК-зависимую ДНК-полимеразу. Вирусный гепатит типа В составляет большую часть случаев заболевания, которое раньше называли «сывороточным гепатитом», кроме того, на основании современных серологических исследований его считают причиной примерно половины случаев заболевания, не связанных с чрескожным контактом с загрязненными продуктами чужеродной крови. Основным резервуаром инфекции являются бессимптомные хронические носители вируса, они составляют приблизительно 0,1% популяции США и Западной Европы. (В тропиках и слаборазвитых странах число носителей еще больше.) Заболевание возникает после длительного инкубационного периода, длящегося 30—180 дней, и нередко начинается с продромальных симптомов, напоминающих сывороточную болезнь в виде артрита, сыпи, лихорадки. Длительность заболевания весьма различна, но большинство больных обычно выздоравливают на протяжении 3—4 мес. Од-



новременно у небольшой части больных могут развиваться молниеносный гепатит, непрерывно рецидивирующий гепатит, хронический активный гепатит, а также состояние хронического носительства вируса гепатита В. Установлено несколько подтипов HBV, однако тяжесть заболевания или переход его в хроническое не зависят от подтипа вируса.

### *Вирус Эпштейна —Барра и цитомегаловирус*

У человека вирус Эпштейна—Барра (EBV) и цитомегаловирус (CMV) могут вызывать гепатит в качестве компонента генерализованного системного заболевания [11], но иногда эти вирусы связывают по данным серологических исследований с развитием отдельных случаев или небольших вспышек изолированного гепатита. CMV может оказаться важным патогенным фактором в развитии патологии печени после пересадки почки [12], но его редко считают причиной посттрансфузионного гепатита, несмотря на частую передачу его при гемотрансфузиях [13]. Действительно, вирусологические и серологические признаки переноса CMV с переливаемой кровью у больных без гепатита встречаются столь же часто, как и у больных с развившимся гепатитом. CMV можно также обнаружить у больных с посттрансфузионным инфицированием вирусом гепатита В [14]. Таким образом, при поисках этиологического агента развившегося острого гепатита не следует забывать об этих вирусах. Иногда причиной гепатита считают и другие вирусы, например вирус простого герпеса, однако вероятность такого гепатита еще меньше, чем гепатита на почве инфицирования CMV и EBV, поэтому в обычных условиях эту причину можно исключить, не забывая о ней только в исключительно необычных обстоятельствах.

**Таблица 3**

#### **Вирусы, вызывающие гепатит у человека**

Тип	Заболевание	Антигены и соответствующие им антитела		Инкубационный период	Путь переноса	Серологические пробы
А	Инфекционный гепатит, короткий инкубационный период Ms-1	Антиген вируса гепатита А (HAAg или HAV)	Анти-HAV	15—20 дней	Преимущественно фекально-оральный	1. Иммуная электронная микроскопия
						2. Фиксация комплемента
						3. Иммуноадгезия
						HBsAg 1, 2, 3, 4
В	Сывороточный гепатит, долгий инкубационный период Ms-2	Антиген поверхностный гепатита В (HBsAg)	Анти-HBs	30—480 дней	Черескожное проникновение, близкий контакт	5. Противозлектрофорез
						8. Диффузия в агаровом геле
		Стержневой антигеп гепатита В (HBcAg)	Анти-HBc		Кровь и ее продукты	Анти-HBs, 2, 3, 4, 5, 6
						7. Радиоиммунопреципитация

		Антиген гепатита В (HBeAg)	Анти-HBe		Вертикальный мать—плод	Анти-HBe, 2, 3, 4, 5, 7 HBoAg, анти-HBe, 5, 6
«Не-А, не-В» CMV		Не обнаружены		2—22 нед	Аналогичен гепатиту В	Нет
		CMV	Лпти-CMV	Различен, 2—13 нед (гепатит выявляется через 3—4 мес после трансплантации)	Новорожденные, близкий контакт, внутривенные вливания, трансплантация	Фиксация комплемента, флюоресцентные антитела, нейтрализация
		Антиген вирусного капсида (VCA)	Анти-VCA	2—8 нед	Близкий контакт, трансфузии	Гетерофильные антитела, иммунофлюоресценция, анти-VCA, анти-MA
		Антиген клеточной мембраны (MA)	Анти-MA			
EBV		Ранний антиген	Анти-EA			Анти-EA
		Ядерный антиген (EBNA)	Анти-EBNA			Фиксация комплемента, анти-EBNA

### Гепатит «не-А, не-В»

До недавнего времени было обнаружено только два вируса гепатита у человека, НАV и HBV, однако у многих больных гепатитом чувствительные серологические тесты не могут обнаружить ни НАV, ни HBV, ни EBV, ни CMV, что косвенно свидетельствует в пользу существования другого патогенетического агента или агентов. Для установления диагноза вирусного гепатита «не-А, не-В» требуются не только отрицательные результаты серологических анализов на наличие НАV и HBV, необходимо также исключить действие гепатотоксических препаратов и убедиться в том, что длительность инкубационного периода и предполагаемый способ переноса соответствуют эпидемиологически вирусному гепатиту. В настоящее время гепатит «не-А, не-В» обнаружили в качестве причины посттрансфузионных гепатитов, множественных вспышек гепатита у наркоманов и гепатита, возникающего после пересадки почки. Кроме того, случаи гепатита «не-А, не-В» зарегистрированы в отделениях гемодиализа, в отдельных семьях и производственных коллективах, а также у медицинского персонала, имеющего контакт с профессиональной вредностью. После чрескожного внедрения вируса описан короткий (2—4 нед) и длительный (1—3 мес) инкубационный период; на этом основании, а также вследствие наблюдавшихся иногда у одного больного двух отдельных вспышек гепатита «не-А, не-В» подозревают, что это за-

болевание может вызываться не одним, а несколькими типами вирусов. По клиническим и эпидемиологическим признакам гепатит «не-А, не-В» напоминает инфицирование HBV, он возникает после парентерального поступления возбудителя, высокоэндемичен для некоторых групп населения, но при этом с трудом передается просто от человека человеку; воспроизводство возбудителя, вероятно, происходит при участии людей хронических носителей; возможен переход заболевания в хронический гепатит. Все эти наблюдения сделаны на основании эпидемиологических данных, поскольку ни вирус, ни его (или их) серологические маркеры не обнаружены [15, 16].

## **Иммунологические особенности и диагностические пробы, отличающие отдельные вирусы гепатита**

### *Вирус гепатита А: иммунология и диагностика*

Обнаружен только один вирусный антиген гепатита А НАА (или HAV), он сцеплен с поверхностью вириона 27 нм. Серологические подтипы не описаны. Вирус и антитела к нему (анти-HAV) можно обнаружить *in vitro* при помощи нескольких методов (табл. 34). Поскольку возможности получения реагентов, содержащих HAV кала и печени инфицированных людей или обезьян, довольно ограничены, эти исследования выполняются только в нескольких научно-исследовательских лабораториях и недоступны для широкого использования. Данные, полученные в лабораториях, помогли выяснить эпидемиологические особенности и механизмы распространения гепатита А. С практической точки зрения важно знать, что HAV выделяется с калом в конце инкубационного периода, а после развития желтухи уже не выделяется; в крови HAV обнаружить трудно, хотя одновременно кровь может служить инфицирующим агентом; бессимптомного хронического носительства HAV, вероятно, не существует; анти-HAV определяется вскоре после острой стадии заболевания и сохраняется на протяжении многих лет; вероятность контакта с HAV увеличивается с возрастом, поэтому более 70% населения городов в возрасте старше 50 лет обладает иммунитетом к нему [17—19].

### *Вирус гепатита В: иммунология и диагностика*

Диагностические методы, выявляющие острое и хроническое инфицирование вирусом гепатита В, основаны на обнаружении иммунологических маркеров этого вируса. HBsAg встречается в сочетании с тремя морфологическими формами: сферами диаметром 20 нм, трубочками такого же диаметра, но различной длины и поверхностью вириона размером 42 нм (частица Dane). В частице Dane имеется внутренний стержень размером 27 нм, состоящий из стержневого антигена гепатита В (HBcAg), который иммунологически отличен от HBsAg, к нему организм хозяина вырабатывает специфическую иммунную реакцию.

Существует много серологических проб различной чувствительности, выявляющих указанные вирусные антигены и антитела к ним [20]. Из широко распространенных проб, обнаруживающих HBsAg, наиболее чувствительным является радиоиммунный метод, который чаще всего используется для контроля качества забранной у доноров крови. Несмотря на высокую чувствительность, радиоиммунный метод не выявляет HBsAg в крови при содержании в ней частиц антигена менее  $10^6$  /мл, поэтому не все случаи HBsAg-положительной сыворотки выявляются с помощью этого метода. К сожалению, еще более чувствительные способы пока не могут широко использоваться. Из других методов диагностики HBsAg, которые иногда используются в клинической практике, можно назвать в порядке убывающей чувствительности: метод иммуноадгерентной агглютинации, ингибирования пассивной гемагглютинации, фиксации комплемента, противозлектрофореза и диффузии в агаровом геле (см. табл. 34). Антитела к HBsAg можно обнаружить с помощью ряда методов (в порядке возрастающей чувствительности): диффузии в агаровом геле, противозлектрофореза, фиксации комплемента, иммуноадгерентной гемагглютинации, пассивной гемагглютинации, радиоиммунного исследования в твердой фазе, радиоиммунной преципитации. Из них чаще всего используют имеющиеся в продаже наборы для тестов пассивной гемагглютинации и радиоиммунных методик.

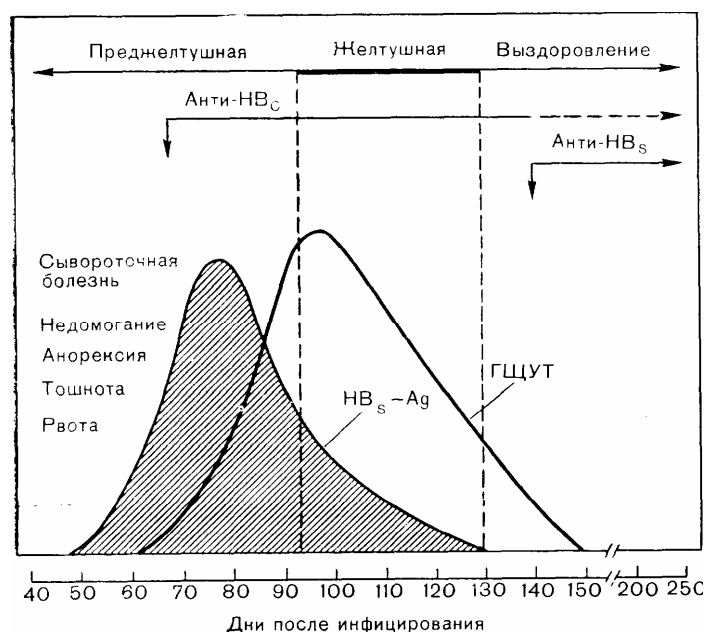


Рис. 98. Типичная последовательность и соотношение клинических симптомов, изменений концентрации глутамин-щавелевоуксусной трансаминазы (ГЩУТ), появления антигена и антител гепатита В.

Анти-HBc обычно определяется в период активной инфекции и коррелирует с наличием HBs—Ag в плазме. Анти-HBc появляется в различные сроки после выздоровления от острого гепатита В (Isselbacher K. J., B. Adams R. D., Braunwald E. et al. (eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. 9, p. 1462. New York, McGraw Hill. 1980).

Свободно циркулирующий HBsAg не обнаруживается в крови ни при острой, ни при хронической инфекции, но антитела к нему (анти-HBc) можно выявить с помощью различных иммунологических проб (см. табл. 34). Широкое применение этих методов ограничивается трудностью получения в достаточном количестве очищенного HBsAg, но наборы для радиоиммунной диагностики анти-HBc уже имеются в продаже (Abbott Laboratories, США).

Используя доступные диагностические методы, можно установить следующую последовательность серологических изменений в типичном случае острого вирусного гепатита типа В (рис. 98). Приблизительно через 1 мес после контакта с инфекцией в крови начинает определяться HBsAg, а еще через несколько недель развиваются клинические и биохимические симптомы гепатита. В период HBs-антигенемии, когда возникают клинические симптомы, начинает определяться в крови анти-HBc, зато анти-HBs появляется только после исчезновения из крови HBsAg (через 2—4 мес после первого появления HBsAg). На самом деле, конечно, анти-HBs вырабатываются раньше, но они циркулируют связанными с HBsAg, и стандартные серологические методы обнаруживают эти антитела только тогда, когда создается их избыток. Поэтому с практической точки зрения выявленный анти-HBs является серологическим маркером перенесенной инфекции HBV, обнаружена его связь с иммунитетом к реинфекции. Как упоминалось выше, антитела к HBsAg можно обнаружить в острой фазе заболевания, однако и они сохраняются долго и могут служить признаком перенесенного заболевания. Дифференцировать острую фазу заболевания и остаточный иммунитет можно по титру анти-HBc. В период острой инфекции активная репликация вируса вызывает выработку высокого титра анти-HBc, который поддается определению с помощью реакции фиксации комплемента; в отсутствие острой фазы, например при реконвалесценции после гепатита В, титр анти-HBc, ниже, он часто не достигает порога чувствительности реакции фиксации комплемента, но более чувствительные методы (например, иммуноадгерептная гемагглютинация, радиоиммунные пробы) его обнаруживают.

Описанная динамика серологических изменений может существенно отличаться у отдельных больных. Во-первых, длительность процесса может увеличиваться или сокращаться. Во-вторых, у больного может иногда вообще не возникать заметной HBs-антигенемии, в этом случае диагноз HBV ставят на основании первичной реакции HBc в острой фазе и реакции анти-HBs при выздоровлении. Третий, наиболее важный, вариант течения HBV наблюдается, когда больной не избавляется от HBsAg, а становится его хроническим носителем. Приблизительно у 5—10% лиц, перенесших острую инфекцию HBV, HBsAg сохраняется в кровообращении на срок от нескольких месяцев до года. Большинство таких больных обязательно становятся хроническими носителями HBsAg. У них в крови постоянно обнаруживается HBsAg, а титр анти-HBc сохраняется постоянно на высоком уровне, соответствующем состоянию непрерывной репликации вируса. Зато анти-HBs,

которые считают показателем иммунитета против HBV, у этих больных не определяются.

Заслуживает внимания и четвертый вариант реакции анти-HBs вторичного типа: например, у анти-HBs-положительного индивида при повторном контакте с HBV развивается «анамнестическое» повышение титра антител анти-HBs в плазме. При этом симптомов острого заболевания, антигенемии HBs и повышения титра анти-HBc не наблюдается.

Наряду с HBsAg и HBcAg при инфицировании HBV обнаружена еще одна, третья, система антигенов. Антиген e, сопровождающий гепатит В, HBeAg представляет собой группу антигенов, не имеющих пока известных нам морфологических форм, но иммунологически отличных от HBsAg и от HBcAg. Исследование этой антигенной системы затрудняется сложностью и недостаточной чувствительностью методов, обнаруживающих ее (диффузия в агаровом геле), а также недостаточным количеством мощных реагентов. Если при инфицировании HBV исследовать сыворотку на ранних стадиях острой фазы заболевания, то в большинстве случаев кратковременно удается обнаружить HBeAg, продолжительность его нахождения в крови коррелирует с другими признаками активной репликации вируса, зависит от вирулентности вируса и степени поражения печеночной ткани. По предварительным данным, прогноз HBeAg-положительных случаев хронического инфицирования HBV менее благоприятный по сравнению с HBeAg-отрицательными или анти-HBe-положительными случаями. Предстоит еще подробное исследование этого недавно обнаруженного иммунологического маркера вирусного гепатита. Безусловно, связь его с вероятностью хронической формы заболевания и тяжестью поражения печени не носит абсолютного характера, и исследование HBeAg не может заменить морфологического исследования при выяснении активности хронического заболевания печени, вызванного HBV.

Для того чтобы правильно понимать значения обнаруженного у больного HBsAg, следует запомнить, что HBs-антигенемия может наблюдаться в ряде клинических состояний. У больных с острыми и хроническими заболеваниями печени наличие HBsAg указывает на инфицирование HBV; HBsAg-положительные индивиды без патологических симптомов могут быть носителями вируса в продромальном периоде развития острого заболевания, в период выздоровления, когда антиген и вирус в организме еще сохраняются, в острый период при бессимптомном течении заболевания или хроническими носителями HBsAg. Среди хронических носителей можно обнаружить самую различную выраженность печеночной патологии, начиная с нормальной функции, к минимальной патологии печеночных клеток, к хроническому активному гепатиту, вплоть до цирроза печени. Имеются сообщения о связи между потенциальной контагиозностью хронических носителей и выраженностью у них печеночной патологии, однако многие исследователи отрицают эту связь. Действительно, например, HBsAg-положительный больной с нормальной функцией печени без признаков печеночной патологии может оказаться весьма контагиозным, если подвергается гемодиализу. С практической точки зрения всех больных с положительной реакцией HBsAg и все их выде-

ления следует считать всегда потенциально контагиозными, поскольку поверхностный вирусный антиген и целый инфицирующий вирион почти всегда встречаются вместе.

### ***Вирус Эпштейна — Барра и цитомегаловирус: иммунология и диагностика***

В противоположность вирусам гепатита оба эти вируса герпеса можно культивировать *in vitro*, поэтому диагноз можно поставить на основании вируса, изолированного в культуре клеток. Подобно вирусам гепатита, EBV и CMV можно обнаружить с помощью серологических методов. Выделено несколько линий CMV, они не совсем гомологичны по антигенному составу, тем не менее существует ряд серологических методов, обнаруживающих анти-CMV (см. табл. 34). Для различных лимфобластоидных линий EBV выявлен довольно сложный набор антигенов (см. табл. 34). Основными категориями являются четыре: антигены вирусного капсида, ранние и поздние антигены клеточной мембраны, диффузные и ограниченные ранние антигены, ядерные антигены — реактивный компонент растворимых комплексов фиксирующих антигенов. В период острой инфекции EBV нарастает титр антител к антигенам первых трех категорий, а антитела к ядерным антигенам образуются только спустя несколько недель или даже месяцев после острой стадии заболевания. Для определения первых трех типов иммунологических реакций применяют иммунофлюоресцентные методы, а для исследования реакций последнего, четвертого, типа — метод фиксации компонента (21). Детальное изложение подробностей сложных иммунологических реакций организма на инфицирование CMV и особенно EBV не входит в задачи авторов данного раздела книги.

У лиц, заболевших гепатитом после переливания крови или пересадки почки, можно выявить реакцию антител к EBV и CMV с помощью иммунофлюоресценции или фиксации компонента соответственно; однако подобные исследования не могут безусловно установить, является ли именно обнаруженный вирус причиной гепатита (см. табл. 34).

### ***Гепатит «не-А, не-В»: иммунология и диагностика***

Поскольку при заболевании гепатитом этой формы не выявлено ни возбудителя, ни его иммунологического маркера, сведения о гуморальной иммунной реакции в данном случае отсутствуют (см. табл. 34).

### **Перенос вирусного гепатита и его патогенетическое значение**

Использование новых серологических методов в эпидемиологических исследованиях распространения гепатита разрушило традиционные представления о фекально-оральном пути переноса «инфекционного» гепатита А и парентеральном пути переноса «сывороточного» гепатита В. Наиболее

примечательно то, что приблизительно у 50% больных гепатитом, не имевших видимой возможности чрескожного инфицирования, возбудителем гепатита, по данным серологического анализа, оказался HBV [22]. Благодаря высокому титру HBsAg в плазме при инфекции HBV и созданию высокочувствительных серологических методов, выявляющих инфекцию HBV, и широкой их доступности в последнее время получено много новых сведений, касающихся экологии этого вируса. Эти новые данные проливают также свет и на пути передачи HBV. Поверхностный антиген гепатита В был обнаружен практически в любой среде организма, включая слюну, мочу, сперму, спинномозговую жидкость и плевральную жидкость, пот, слезы. Предполагается наличие нескольких путей передачи HBV, не требующих повреждения кожи: оральный, половой, вертикальный (от матери плоду), контактный, воздушно-капельный, с бытовыми насекомыми. Хотя существование этих путей окончательно еще не доказано и несмотря на возможность во многих из описанных случаев «замаскированного», скрытого, чрескожного заражения, эпидемиологические доводы в пользу опасности любых выделений больного гепатитом В и возможности заражения, минуя чрескожный путь, становятся все более убедительными. Более того, HBV настолько устойчив, что сохраняет свою жизнеспособность на загрязненных поверхностях еще в течение долгого времени после того, как HBsAg-положительная кровь или жидкость высохла [23].

Таким образом, наряду с возможностью инфицирования при случайном уколе иглой или скальпелем, инфицированными HBsAg, персонал операционной подвергается многим другим возможностям заражения, поскольку часто контактирует с кровью и выделениями больного. Повышенный риск заболевания гепатитом подтверждается сообщениями о случаях гепатита В у членов хирургической бригады [6] и высокой вероятностью обнаружения анти-HBs (которые свидетельствуют о перенесенной инфекции HBV) у персонала, работающего в операционной. При серологическом обследовании медицинского персонала многие авторы отмечали самую высокую частоту серологических признаков инфицирования. Pattison выявил самую высокую частоту наличия анти-HBs (29%) у персонала, работающего в операционной [3]; в другом исследовании у персонала хирургических специальностей обнаружена более высокая частота признаков перенесенного инфицирования HBV по сравнению с персоналом терапевтических отделений (22,4% и 13,6% соответственно) [24]. При обследовании 70 анестезиологов в нашем учреждении оказалось, что 20% из них имели в анамнезе гепатит, у 12% обнаружены анти-HBs с помощью радиоиммунопреципитации, но ни один из них не оказался HBsAg-положительным [25]. Эти результаты не удивительны, если принять во внимание многие возможные пути инфицирования. Анестезиологи часто вводят внутривенные катетеры, делают инъекции, берут пробы артериальной крови, катетеризируют мочевого пузырь, выполняют спинномозговую анестезию, манипулируют в полости рта больного при интубации трахеи, присутствуют в операционной, где в воздухе присутствует аэрозоль крови. Более того, по данным нашего исследования, 96% опрошен-



ных [70] анестезиологов сообщали о том, что во время работы получили случайно уколы и порезы, которые могли быть потенциальными воротами внедрения инфекции.

Опасность переноса HBV существует не только и даже не столько, когда операции подвергают больного, известного как носителя HBsAg, но и при работе с любым больным, который может оказаться невыявленным носителем HBsAg. В последнем случае обычно не предпринимают никаких защитных и профилактических мер. При обследовании поступающих в больницы пациентов носительство HBsAg обнаружено в 0,8—1,5% случаев, что значительно превышает частоту носительства в популяции, составляющую 0,1—0,2% [5, 26, 27]. Более того, 90% выявленных носителей HBsAg поступали в больницу по поводам, абсолютно не связанным с гепатитом, поэтому если бы не проводилось обследование, почти все эти носители остались бы неизвестными для врачей. Некоторые из этих носителей обязательно подверглись бы операции и представили бы опасность для здоровья персонала. На основании рассмотренных данных, вероятно, целесообразно считать кровь и выделения любого больного потенциально инфицированными HBV. Более того, у больных возможно наличие возбудителей гепатита «не-А, не-В», которых невозможно обнаружить, поэтому следует как можно тщательнее защищать персонал от непосредственного контакта с кровью и выделениями больного.

Как упоминалось выше, гепатит «не-А, не-В» по механизмам переноса и эпидемиологическим особенностям значительно напоминает гепатит В. Важнее всего то, что инфекция «не-А, не-В» передается с переливанием крови (в настоящее время 90% случаев «трансфузионного» гепатита относятся к категории «не-А, не-В») [15]; кроме того, эпидемиологические данные свидетельствуют о возможном существовании хронического бессимптомного носительства предполагаемых возбудителей «не-А, не-В». Принимая во внимание, с одной стороны, установленную связь между контактом медицинского персонала с кровью больных и высокой вероятностью инфицирования HBV, с другой стороны, сходство гепатита В с гепатитом «не-А, не-В», можно достаточно обоснованно предположить, что медицинский персонал часто соприкасается с возбудителем или возбудителями гепатита «не-А, не-В». О распространенности этих болезнетворных агентов в условиях операционной судить трудно, поскольку нет серологических методов, обнаруживающих вирусный антиген или антитела к нему. EBV и CMV передаются при близком бытовом контакте и при переливании крови, поэтому теоретически они могут представлять опасность для больничного персонала, однако в практике случаи таких инфекций у медицинских работников редки. HAV передаются преимущественно фекально-оральным путем. Поскольку, вероятно, не существует хронического бессимптомного носительства этого вируса, а заражение им с кровью или чрескожным путем малореально, исключая экспериментальные условия преднамеренного инфицирования, то существование повышенного риска заражения персонала операционной этим вирусом не доказано. Таким образом, основным источником повышенного риска заболевания гепатитом для медицинского персонала, работающего в операционной, явля-

ется HBV; степень этого риска непосредственно связана с вероятностью и частотой контакта данного сотрудника с физиологическими жидкостями больного, особенно с кровью.

### **Профилактика заражения гепатитом в операционной**

С выделениями любого больного следует обращаться осторожно, но хирурги и анестезиологи должны знать, у каких категорий больных наиболее вероятно носительство HBsAg (табл. 35).

**Таблица 35**  
**Категории больных с высоким риском носительства**

---

Наркоманы
Больные, перенесшие пересадку почки или находящиеся на гемодиализе
Страдающие заболеваниями типа болезни Дауна, рака печени, полиартериита
Гомосексуалисты
Больные с иммуносупрессией (с иммунодефицитными заболеваниями, злокачественными опухолями)
Страдающие заболеваниями печени
Больные, перенесшие многочисленные переливания крови
Больные, длительно находящиеся в учреждениях закрытого типа (заключенные, психически больные, умственно неполноценные)
Иммигранты или приехавшие из тропиков

---

**Таблица 36**  
**Меры защиты персонала от инфицирования при работе в операционной с инфицированными больными или больными с высоким риском носительства гепатита**

---

Все, контактирующие с больным, должны надевать халаты, шапочки, перчатки, бахилы
Желательно максимально использовать предметы и материалы одноразового пользования: шприцы, белье, подушки, интубационные трубки
Движение в операционной ограничить до минимума
Все использованные одноразовые или загрязненные предметы замачивать в растворе гипохлорита натрия, добавляя его также в банку отсасывателя
Не следует пользоваться палатой введения в наркоз и палатой пробуждения
Операции HBsAg-положительным больным должны проводиться в последнюю очередь, чтобы избежать инфицирования других больных
Все предметы одноразового пользования необходимо сжигать
Особенно осторожно следует обращаться с загрязненными острыми инструментами
Хирургические препараты следует тщательно упаковывать и обозначать как опасные для здоровья

Предметы многоразового пользования (ларингоскопы, воздуховоды) и белье перед мытьем нужно автоклавировать или стерилизовать окисью этилена. Загрязненные поверхности и предметы, которые нельзя простерилизовать (стены, пол, наркозный аппарат, респиратор), надо мыть раствором гипохлорита, формалином или глутаральдегидом

---

Если операцию проводят у больного с доказанной положительной реакцией на HBsAg, то для уменьшения возможности инфицирования персонала и других больных следует принимать профилактические меры (табл. 36): все загрязненные предметы многократного пользования, включая ларингоскопы, воздуховоды, интубационные трубки, белье, следует проавтоклавировать или подвергнуть газовой стерилизации окисью этилена, одноразовые изделия следует автоклавировать перед ликвидацией.

Загрязненные поверхности, недоступные стерилизации, обрабатывают 0,5—1,0% гипохлоритом натрия, формалином или глутаральдегидом.

К коже, слизистым оболочкам и выделениям больного следует прикасаться только в перчатках.

Биопсийные препараты помещают в закупоренные емкости с надписью «опасно для здоровья». Допустима упаковка в двойные пластиковые пакеты. В идеальных условиях желательное регулярное обследование всех лиц, работающих в операционной, на HBsAg и анти-HBs, чтобы своевременно обнаружить повышение вероятности контакта персонала с возбудителем, установить причину и исключить ее [28,29].

## **Иммунопрофилактика вирусного гепатита**

В настоящее время проводятся экспериментальные и клинические исследования, выясняющие эффективность и безопасность вакцинации против HBV вакциной, изготовленной из HBsAg, выделенного из крови хронических носителей. Предварительные результаты обнадеживают, однако потребуются еще несколько лет исследований, прежде чем вакцинация против HBV будет разрешена для широкого клинического применения у людей. Пока активную иммунизацию можно заменить отчасти пассивной иммунизацией стандартным иммуноглобулином или гипериммунным глобулином гепатита В (содержащим очень высокий титр анти-HBs).

Введение стандартного плазменного иммуноглобулина рекомендуется в тех случаях, когда контакт с патогенным агентом происходит достаточно регулярно, например у сотрудников центра гемодиализа. Поскольку персонал операционный не столь часто и регулярно контактирует с патогеном, для него не рекомендуется в настоящее время массовое применение иммуноглобулина. Однако если человек, работающий в операционной с HBsAg-положительным больным, получит травму, если случайно кровь или любое выделение больного попадет ему в рот, ему следует ввести гипериммунный анти-HBc-глобулин (HBIG), разрешенный для такого применения в последнее время Комитетом по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств

США. Рекомендуется немедленное введение внутримышечно 0,06 мл/кг препарата, такую же дозу вводят через 1 мес [30].

Инфицирование НАV в условиях операционной маловероятно, но если обнаруживается, что контакт с НАV все же имел место, то иммунопрофилактика заключается во введении стандартного плазменного иммуноглобулина в дозе 0,02 мл/кг внутримышечно [30]. Сведений об иммунопрофилактике гепатита «не-А, не-В» пока нет, а диагностика этого заболевания слишком сложна, чтобы можно было рекомендовать пассивную иммунизацию. Практически применимых методов иммунопрофилактики инфекций EBV и CMV пока не существует.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Trumbull M. L., and Greiner D. J.*: Homologous serum jaundice: an occupational hazard to medical personnel. *J. A. M. A.*, 145 : 965, 1951.
2. *Williams S. V., Huff J. C., Feinglass E. J., et al.*: Epidemic viral hepatitis type B in hospital personnel. *Am. J. Med.*, 57 : 904, 1974.
3. *Pattison C. P., Maynard J. E., Berquist K. R., et al.*: Epidemiology of hepatitis B in hospital personnel. *Am. J. Epidemiol.*, 101 : 59, 1975.
4. *Leers W. D., and Kouroupis G. M.*: Prevalence of hepatitis B antibodies hospital personnel. *Can. Med. Assoc. J.*, 113 : 844, 1975.
5. *Center for Disease Control*. Hepatitis Surveillance Report-40, pp. 18—24. U. S. Department of Health, Education and Welfare Public Health Service, Atlanta, Georgia, 1977.
6. *Rosenberg J. L., Jones D. P., Lipitz L. R., et al.*: Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons. *J. A. M. A.*, 223 : 395, 1973.
7. *Jordan G. L.*: Hepatitis—the surgeons' disease. *Am. J. Surg.*, 127 : 629, 1974.
8. *Kragman S., Ward R., and Giles J. P.*: The natural history of infectious hepatitis. *Am. J. Med.*, 32 : 717, 1962.
9. *Veinstone S. M., Kapikian A. Z., and Purcell R. H.*: Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science*, 182 : 1026, 1973.
10. *Blumberg B. S., Alter H. J., and Visnich S.*: A "new" antigen in leukemia sera. *J. A. M. A.*, 191 : 541, 1965.
11. *Stern H.*: Cytomegalovirus and EB virus infections of the liver *Br. Med. Bull.*, 28 : 180, 1972.
12. *Giala M., Payne J. E; Berne T. V., et al.*: Epidemiology of cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression. *J. Infect. Dis.*, 132 : 421, 1975.
13. *Prince A. M., Szmiiness W., Million S. J., et al.*: A serologic study of cytomegalovirus infections associated with blood transfusions. *N. Engl. J. Med.*, 284 : 1125, 1971.
14. *Purcell R. H., Walsh J. H., Holland P. V., et al.*: Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis. *J. Infect. Dis.*, 123 : 406, 1971.

15. *Feinstone S. M., and Purcell R. H.*: Non-A, non-B hepatitis. *Annu. Rev. Med.*, 29 : 359, 1978.
16. *Blumberg B. S.*: Non-A, non-B hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 87 : 111, 1977.
17. *Dienstag J. L., Feinstone S. M., Kapikian A. Z., et al.*: Fecal shedding of hepatitis A antigen. *Lancet*, 1 : 765, 1975.
18. *Purcell R. H., Dienstag J. L., Feinstone S. M., et al.*: Relationship of hepatitis A antigen to viral hepatitis- *Am. J. Med. Sci.*, 270 : 61, 1975.
19. *Dienstag J. L., Szmuness W; Stevens C. E., et al.*: Hepatitis A virus infection: new insights from seroepidemiologic studies. *J. Infect. Dis.*, 137 : 328, 1978.
20. *Barker L. F. Gerety R. J., Hoofnagle J. H., et al.*: Viral hepatitis, type B: detection and prophylaxis. In Greenwalt, T. J., and Jamieson, G. A. (eds.): *Transmissible Disease and Blood Transfusion*, pp. 81—111. New York, Grune & Stratton, 1975.
21. *Henie W., Henie G., and Horwitz C. A.*: Epstein-Barr virus diagnostic tests in infectious mononucleosis. *Human Pathol.*, 5 : 551, 1974.
22. *Prince A. M., Hargrove R. L., Szmuness W; et al.*: Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 282 : 987, 1970, ,
23. *Favero M. S., Bond W. W., Petersen N. J., et al.*: Detection methods for study of the stability of hepatitis B antigen on surfaces. *J. Infect. Dis.*, 129 : 210, 1974.
24. *Smith J. L., Maynard J. E., Berquist K. R., et al.*: Comparative risk of hepatitis B among physicians and dentists. *J. Infect. Dis.*, 133 : 705, 1976.
25. *Mathieu, A., Battit G. E., Huggins C., et al.*: Viral hepatitis-hazard to anesthesiologists- a prospective study, pp. 85—86. *Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, Washington, D. C., 1974.*
26. *Linnenian C. C., Hegg M. E., Ramundo N., et al.*: Screening hospital patients for hepatitis B surface antigen. *Am. J. Clin. Pathol.*, 67 : 257, 1977.
27. *Feinman S. V., Krassnitzky O., Sinclair J. C., et al.*: Prevalence and significance of hepatitis B surface antigen in a general hospital. *Can. Med. Assoc. J.*, 112 : 43, 1973.
28. *Snydman D. R., Bryan J. A., and Dixon R. E.*: Prevention of nosocomial viral hepatitis, type B (hepatitis B). *Ann. Intern. Med.*, 83 : 838, 1975.
29. *Committee on Viral Hepatitis, Division of Medical Sciences, National Academy Science—National Research Council, Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices: perspectives on the control of viral hepatitis, type B.* *Morbid. Mortal. Weekly Rep.*, 25 (Suppl.) : 3, 1976.
30. *Immune globulins for protection against viral hepatitis.* *Morbid. Weekly Rep.*, 30 : 423, 1981.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Aach R. D.*: Viral Hepatitis—Update 1976. *Viewpoints Dig. Dis.*, 8 : 1, 1976.
- Byas G. N., Cohen S. N., and Schmid R. (eds.)*: *Viral Hepatitis*. Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978.

*Gerety R. J. (ed.): Non-A, Non-B Hepatitis. New York, Academic Press, 1981.*  
*Krugman S., and Gocke D. J.: Viral Hepatitis. Philadelphia, W. B. Saunders, Company, 1978.*  
*Melneck J. L., Dreesman G. R., and Hollinger F. B.: Viral Hepatitis. Sci. Am., 237 : 44, 1977.*  
*Proceedings of a Symposium on Viral Hepatitis. Am. J. Med. Sci., 270 : 1, 1975.*  
*WHO Expert Committee on Viral Hepatitis: Advances in viral hepatitis. WHO Technical Report Series 602 (WHO, Geneva, Switzerland), 1977.*

### ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ ПАНАРИЦИЙ

*Ф. К. Оркин (F. K. Orkin)*

Герпетический панариций — довольно редкое, но болезненное и временно лишающее трудоспособности инфекционное заболевание мягких тканей пальца, вызванное вирусом простого герпеса (HSV). Эта инфекция отличается довольно необычными свойствами, она встречается почти исключительно у анестезиологического персонала и у других медицинских работников, имеющих контакт с секретом верхних дыхательных путей. Клиника заболевания настолько напоминает гнойный панариций, что у больных обычно проводят попытку вскрытия, оказывающуюся безуспешной и лишь затягивающую заживление, которое обычно происходит самостоятельно, без лечения. В данном разделе рассмотрены эпидемиологические особенности, клинические проявления, лечение и профилактика этого профессионального заболевания анестезиологического персонала.

#### **Возбудитель**

Вирусом называют «предельно упрощенную форму внутриклеточного паразита, органиченную лишь структурами, необходимыми для размножения паразита» [1]. У вируса отсутствуют метаболические системы, поэтому при выполнении функций, отличающих живой организм, например функцию размножения, вирус полностью зависит от клетки хозяина, в которой он паразитирует. Вирус в сущности является небольшим набором генов, например HSV состоит из двойной спирали ДНК специфического строения, которая программирует метаболические системы клеток хозяина для репликации вируса. Таким образом, вирус является облигатным внутриклеточным паразитом.

Генетический материал содержится в плотном стержне вирусной частицы. Стержень окружен защитной оболочкой, состоящей из белковых молекул, расположенных в форме шестиугольника, напоминающего современную геодезическую сферу, эта оболочка называется капсидом. Она в свою очередь покрыта липопротеидной оболочкой. Небольшие особенности состава ДНК отличают тип 1 HSV-вируса от типа 2.

При соприкосновении с чувствительной к нему клеткой вирус подвергается фагоцитозу (виropексис) и, поступив в клетку, освобождается от капсида и липопротеидной оболочки вследствие переваривания их клеткой. Освобожденная вирусная ДНК поступает в клеточное ядро, где подвергается репликации, используя ферментные системы клетки-хозяина. Заново синтезированная вирусная ДНК покрывается вирусными белками, продуцируемыми цитоплазмой клетки-хозяина из ее разрушенных белков. Не более чем и

через 10 ч инфицированная клетка распадается, освобождая до 100 инфекционных вирусных частиц, повторяющих процесс заражения.

### **Патогенез герпетических инфекций**

HSV обладает сродством к клеткам эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки, глаза). Проявления первичного заболевания (высыпания на губах, гингивостоматит, кератоконъюнктивит, менингоэнцефалит, вульвовагинит, генерализованное поражение внутренних органов) определяются местом проникновения вируса в организм и особенностями организма хозяина. В соответствии со своим названием (по-гречески «герпес» означает «ползущий») вирус герпеса распространяется местно и обычно в поверхностных слоях тканей от клетки к клетке. В результате поражения вирусом образуются многоядерные гигантские клетки с пузырьковой дегенерацией ядер и внутриядерными включениями — тельцами Cowdry типа А. После лизиса инфицированной клетки к ее остаткам стягиваются лейкоциты, для их устранения возникает воспалительная реакция. В центре разрушенного участка образуется элемент, характерный для поверхностного герпетического поражения, имеющий вид тонкостенного пузырька на воспалительном основании.

По мере прогрессирования инфекции по лимфатическим путям инфицирующий агент и продукты разрушения клеток поступают в региональные лимфатические узлы. Для ограничения распространения инфекции начинают вырабатываться защитные антитела, интерферон и сенсibilизированные специфически лимфоциты — киллеры. В отсутствие полноценных иммунных механизмов вскоре наступает виремия и инфекция становится генерализованной. К патологическим состояниям [2], которые характеризуются снижением иммунитета и тенденцией к генерализации вирусной герпетической инфекции, относятся злокачественные процессы (особенно гематологические [3—5]), нарушения питания, вызванные другими причинами (квашиоркор [6, 7]), сопутствующие инфекции (например, корь [7, 8], грипп [9]), термические ожоги [10], нарушения клеточного иммунитета (синдром Вискотта—Элдрича [11], дисплазия вилочковой железы [12]), прием иммунодепрессантов (после трансплантации органов [13—14], при бронхиальной астме [15]), недоношенность [16], беременность [17]. Если вовремя не принять энергичных поддерживающих мер и не проводить специфической противовирусной гемотерапии, диссеминированные инфекции HSV обычно приводят к смерти. Состояния умеренного иммунодефицита могут вызвать хроническую герпетическую инфекцию [18, 19].

В нормальных условиях первичная инфекция разрешается и в ее очаге уже нельзя обнаружить HSV. Однако при этом HSV находится в латентном состоянии в ганглиях чувствительных нервов, иннервирующих место инфицирования [20—22]. В клетках ганглия в латентном состоянии определяется только вирусная ДНК, при появлении соответствующего стимула она мигрирует по чувствительному нерву к периферии. Для объяснения явлений ла-



тентности и реактивации HSV предложен ряд гипотез [23—27], однако ни одну из них пока не удалось проверить. К различным факторам, сопровождающимся реактивацией латентного HSV, относятся лихорадка [28]» менструация [29], введение кортикостероидов [30] и чужеродных белков [29], эмоциональное напряжение [31], инсоляция. Кроме того, провоцирующим фактором, впервые описанным Кушнгом [35], может быть хирургическое вмешательство на ветвях тройничного нерва [32—34]. Реактивация HSV приводит к рецидиву инфицирования поблизости от очага первичной инфекции. Обычно рецидив протекает легче, чем первичная инфекция.

На рис. 99 показаны возможные пути развития инфекции HSV.

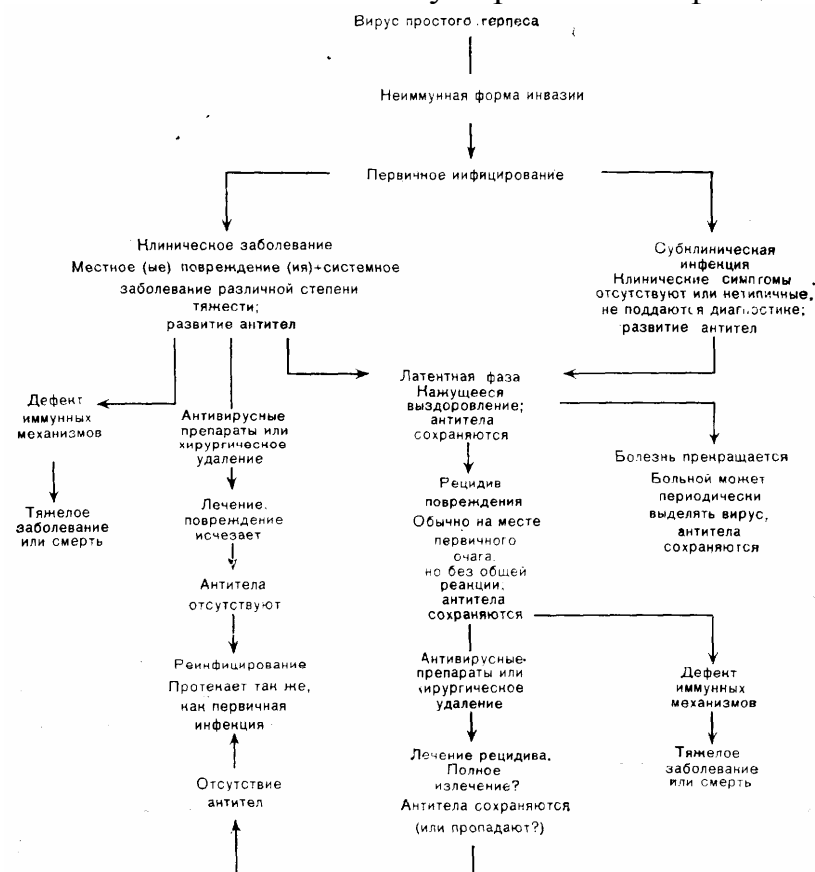


Рис. 99. Схема вариантов клинического течения болезни при заражении вирусом простого герпеса.

(Juel-Jensen B. E., MacCallum F. O.: Herpes Simplex, Varicella and Zoster. Clinical Manifestations and Treatment. p. Philadelphia. J. B. Lippincott Company, 1972).

## Эпидемиология герпетической инфекции

HSV распространен в мире повсеместно. Им можно инфицировать экспериментальных животных, но единственным известным природным резервуаром вируса является человек. Основным путем передачи вируса является прямой контакт с инфицированным секретом. HSV типа 1 распространяется преимущественно путем контакта со слюной и секретом дыхательных путей, HSV типа 2 распространяется при контакте с выделениями половых органов.

До недавнего времени полагали, что HSV типа 1 вызывает инфицирование «выше пояса», а тип 2 — «ниже пояса», однако в настоящее время выявили, что столь четких границ не существует [36—38]. Инфекции пальцев могут вызываться вирусами любого типа [36, 40, 41]. Инкубационный период для обоих типов вируса колеблется от 2 до 12 дней, симптомы заболевания обычно появляются через 3—9 дней после инфицирования.

Плод и младенцы до 6-месячного возраста защищены от герпеса трансплацентарно переданными матерью антителами. В возрасте от 6 мес до 5 лет инфицирование и образование антител к HSV типа 1 встречаются у детей часто. К возрасту 15 лет до 96% популяции в зависимости от социально-экономических условий уже имеют типоспецифические антитела к HSV [42]. В малообеспеченных слоях общества 80—100% взрослых имеют антитела к вирусу типа 1, а в состоятельных слоях антитела обнаруживаются только у 30—50% взрослых [36]<sup>1</sup>. Инфицирование HSV типа 2 также связано с возрастом и социальным положением больных. Частота инфицирования и выработки антител резко возрастает, начиная с 14 лет, типоспецифические антитела обнаруживаются у 10% взрослых в состоятельных слоях общества и у 20—60% взрослых из малообеспеченных слоев [36]. Таким образом, только у 10—15% людей с клиническими симптомами заболевания герпесом он является результатом первичной инфекции [28]. В большинстве случаев первичное инфицирование герпесом протекает субклинически, поэтому установить, имел ли данный человек контакт с HSV, без определения уровня антител невозможно. Поскольку HSV сохраняется в латентной форме в течение нескольких месяцев после клинического выздоровления, также невозможно с уверенностью утверждать, что данное лицо не может быть носителем HSV.

---

<sup>1</sup> В США. (Примеч. пер.)

## **Герпетический панариций**

Герпетическая инфекция тканей пальцев, вероятно, встречается не столь уж редко, просто ее могут неправильно диагностировать. Клиническая картина этого заболевания была описана многие десятилетия назад, но только в течение последних 20 лет его стали считать профессиональной патологией некоторых групп медицинских работников. В типичных случаях, когда у медицинского работника на пальце есть заметная или незаметная травма, в нее затем во время работы попадает секрет носоглотки или ротовой полости обследуемого больного. В одном из первых исследований описаны 4 детей, у которых на кончиках пальцев имели место пузырьки размером с булавочную головку, напоминающие герпетические пузырьки («лихорадку»), возникающие на губах. У 2 из этих детей имелись высыпания на нижней губе, что свидетельствовало о самозаражении, у остальных в анамнезе также были указания на перенесенные высыпания на губах [43]. В последующих клинических наблюдениях были описаны другие варианты течения герпетического панариция. У парикмахера на фоне ожога пальца щипцами для завивки волос вначале появились характерные мелкие пузырьки, затем после их слияния

образовался болезненный волдырь, напоминающий бактериальную инфекцию, после вскрытия которого не было получено гноя. Волдырь несколько раз рецидивировал, иногда в сочетании с продромальной невралгией верхней конечности, из отделяемого язвы был выделен вирус [44]. Аналогичный очаг описан у ребенка, сосавшего палец в период заболевания герпетическим гингивостоматитом [45]. В другом клиническом наблюдении описан случай высыпаний на руке ребенка после травмы, вызванных загрязнением ранки слюной самого ребенка или одного из родителей, поцеловавшего, «чтоб не болело», место травмы [46].

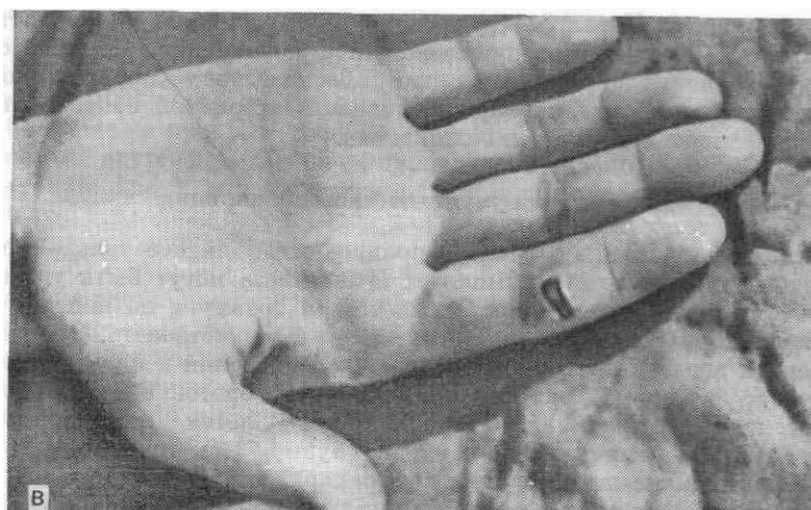
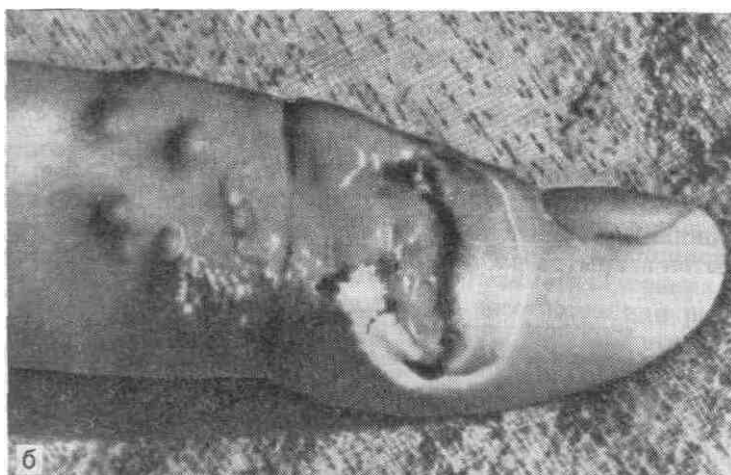
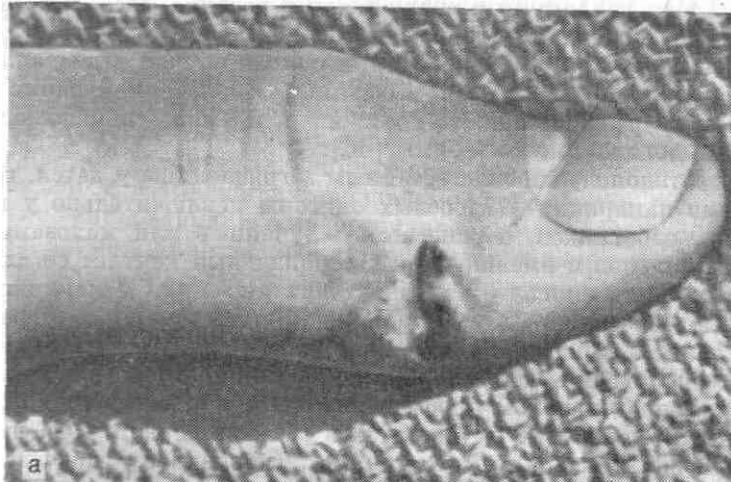
В противоположность случайным загрязнениям у детей, герпетические панариции у взрослых описаны исключительно у медицинских работников, перенесших случайные или малозаметные травмы пальцев и имевших профессиональный контакт со слюной больных. Stern описал 54 случая таких инфекций у медицинских сестер в возрасте 18—29 лет, он первым указал на связь инфекции с выполняемой работой [47]. Около половины этих медицинских сестер происходили из довольно обеспеченных слоев населения, поэтому перед началом профессиональной деятельности у них не было антител к HSV, у  $\frac{1}{3}$  из них в течение первого года работы появились характерные высыпания (первичное заболевание). У других медицинских сестер с относительно невысокими титрами антител также обнаружилось высыпание (рецидив). Большая часть высыпаний развилась при уходе за больными, не имевшими клинических проявлений инфекции HSV. Stern выделил HSV у 1,2% взрослых без патологических симптомов и у 6,5% послеоперационных нейрохирургических больных, многие из которых находились в коме, требовавшей чистой эвакуации секрета из ротоглотки. У 7 медицинских сестер наблюдались рецидивы высыпаний.

Stern назвал обнаруженные высыпания «панариций», чтобы подчеркнуть их сходство с банальными гнойными инфекциями типа паронихия. Герпетические высыпания на пальцах независимо от попыток вскрытия часто осложняются вторичной бактериальной инфекцией, но остаются резистентными к антибиотикам, даже при обнаруженной *in vitro* чувствительности к ним. У большинства больных наблюдаются в начале заболевания характерные мелкие пузырьки, позволяющие поставить диагноз, но иногда больных осматривают уже на стадии крупных болезненных высыпаний.



**Рис. 100.** Внешний вид герпетического поражения на II пальце кисти у медсестры отделения реанимации на 5-й день после заражения, когда за счет

слияния пузырьков образовался крупный пузырь с эритемой. Следует отметить сравнительную распространенность поражения, несмотря на незначительную первичную травму эпидермиса.



*Рис. 101.* Случай герметического поражения I пальца у врача-анестезиолога. Пузырь был вскрыт и дренирован (а), через неделю присоединилась бактериальная инфекция (б) с изъязвлением дефекта, к этому времени пузырьки появились проксимальнее первичного очага. Через 2 нед продолжалось распространение процесса иа 1 пальце, однако очаги появились и на соседнем, ука-

зательном, пальце (в). Обратите внимание на многочисленные травмы на остальных пальцах врача.

Общесоматические симптомы типа лихорадки или увеличения лимфатических узлов встречаются редко, но из-за выраженной болезненности и длительности течения заболевания медицинская сестра теряет трудоспособность в среднем на 3 нед.

В последнее время многими авторами описаны аналогичные случаи высыпаний у хирургов [48—51], медицинских сестер [41, 48—50, 52—55], стоматологов [41, 55—57], анестезиологов [58, 59], т.е. у всех, контактирующих по роду своей работы с выделениями ротоглотки. Обычно у больных описывают определенные общесоматические симптомы, которых не наблюдал Stern: лихорадка, лимфангит, лимфаденит, недомогание. Отличие симптоматики от картины, описанной Stern, вероятно мнимое: в указанных работах обследованы больные, которые обращались за помощью, а Stern изучал определенную группу медицинских работников, как больных, так и здоровых. Высыпание на пальцах может быть источником самозаражения в области глаз [60] и ротоглотки [59, 61, 62].

Травма пальца может быть незаметной, но с прогрессированием высыпания обычно появляются клинические симптомы. В месте микротравмы близ кончика пальца вначале появляется пузырек с окружающей эритемой, через сутки обычно развиваются интенсивный зуд и боль (рис. 100). В течение следующих 7—10 дней появляются соседние пузырьки, они часто сливаются, образуя желтый волдырь, напоминающий соты. Вначале пузырек наполнен желтоватой прозрачной жидкостью, через неделю она мутнеет, пузырек приобретает сероватый цвет (рис. 101). Дистальная часть пораженного пальца отекает, приобретает красный или фиолетовый цвет, появляются резкие, «дергающие» боли. В течение 3-й недели заболевания боль уменьшается, пузырек покрывается корочкой. Через 3 нед происходят слушивание поверхностных слоев кожи и последующее полное заживление. Многие исследователи подчеркивают, что бесполезное хирургическое вскрытие только увеличивает вероятность вторичной бактериальной инфекции и замедляет заживление.

### **Диагностика герпетического панариция**

Обычно удается поставить правильный диагноз только при осмотре характерного высыпания. В анамнезе могут быть указания на перенесенную в месте высыпаний травму и на контакт с источником HSV, хотя эти данные могут и отсутствовать. Окончательный диагноз ставится на основании выделения и идентификации HSV с помощью вирусспецифических сывороток, обнаружения многоядерных гигантских эпителиальных клеток или ядерных включений в мазках, взятых со дна пузырька (метод предложил Tzank), а также на основании четырехкратного повышения титра антител к HSV в плазме выздоравливающих. Если предполагаемый диагноз герпетического панариция

не подтверждается, следует заподозрить бактериальный паронихий, вызванный стафилококками или стрептококками, грибковое поражение (кандидомикоз) или глубокую грибковую инфекцию типа гистоплазмоза, бластомикоза или кокцидиомикоза.

## Лечение герпетического панариция

**Общие методы.** Лечение должно быть консервативным и включать иммобилизацию, возвышенное положение конечности и обезболивание. Чрезвычайно напряженные и поэтому болезненные пузыри можно вскрывать, но глубокие вскрытия противопоказаны. В случае, если у больного появляется лимфангит, необходимо назначить пенициллин.

**Специфическое лечение.** Предполагаемые методы специфической терапии герпетического панариция основаны на клиническом опыте и исследовании эффективности лечения более распространенных и тяжелых форм герпетической инфекции типа кератита, менингоэнцефалита, поражения вирусом внутренних органов. При указанных заболеваниях проводили клинические контролируемые исследования эффективности средств специфической терапии, а при герпетическом панариции столь строгих и тщательных исследований не было. Кроме того, в начале заболевания, когда можно облегчить или даже прекратить его, больные с герпетическим панарицием обычно к врачу не обращаются [63].

**Антивирусная химиотерапия.** К этой категории средств относятся производные нуклеозидов, нарушающих репликацию ДНК-вируса. Местное применение идоксуридина (IDU, 5-йодо-2<sup>1</sup>-деоксиуридин) оказалось эффективным при лечении герпетического кератита [64], однако в чистом виде, без носителя, облегчающего проникновение в кожу, препарат для лечения герпетического панариция, вероятно, малоприменим. Зато он оказался эффективным в 5% растворе в диметилсульфоксиде (ДМСО) [65], к сожалению, в США ДМСО к клиническому применению не разрешен. При герпетическом кератите [66, 67], менингоэнцефалите [68] и даже при IDU-резистентных инфекциях оказалось эффективным другое производное нуклеозидов, аденинарабинозид (видарабин Ара-А, 9-В-В-арабинофураносиладенин). В виде имеющихся в продаже препаратов для местного применения аденинарабинозид неэффективен для лечения герпетического панариция [69, 70], возможно, вследствие низкой растворимости в использованном растворителе. Обнаружена эффективность аналога глюкозы, 2-деокси-В-глюкозы, используемой в виде крема при герпетических поражениях кожи половых органов [71]. Другие препараты, эффективные, по последним данным, при лечении герпетического кератита, ацикловир (9,2[2-гидроксиэтоксиметил] гуанин) [72] и трифлюридин, не использовались при кожных герпетических поражениях. Эти аналоги нуклеозидов активируются вирусспецифическим ферментом (тимидинкиназой), поэтому их роль как субстратов для нормальных клеток невелика, они для них менее токсичны, зато они избирательно цитотоксичны для инфицированных клеток, содержащих вирус. В последнее время

ацикловир стали выпускать в виде мази, эффективность которой при кожных герпетических поражениях предстоит испытать.

**Интерферон.** Этот белок вырабатывается стимулированными лейкоцитами и повышает антивирусный иммунитет. Обнаружена его эффективность при местном применении по поводу герпетического кератита [73], а при внутримышечном введении он предотвращает рецидивы кожных герпетических высыпаний при операциях на ветвях тройничного нерва [74]. Ограниченные резервы интерферона не позволяют использовать его при герпетических панарициях.

**Хирургическое лечение.** Поверхностное иссечение в пределах эпидермиса рецидивных высыпаний герпетического панариция, вероятно, почти всегда предотвращает рецидивы высыпаний данной локализации [75].

В последние годы доказана неэффективность многих предложенных методов лечения герпетического панариция: местное применение диэтилового эфира [76, 77], хлороформа [78], предположительно растворяющих липидосодержащую оболочку вируса, парентеральное введение неспецифических иммуноактиваторов типа бациллы Кальметта—Герена (БЦЖ) [79] и левамизола [80], наложение гетероциклических красителей с последующим ультрафиолетовым облучением (фотодинамическая инактивация) [81].

## **Профилактика герпетического панариция**

Учитывая повсеместное распространение HSV и высокую вероятность микротравм пальцев у медицинского персонала, невозможно предупредить поражение герпетическим панарицием молодых, не имеющих противогерпетического иммунитета медицинских работников, если не заставить их всегда носить резиновые перчатки при работе с выделениями изо рта и носоглотки больных. Такая практика нереальна, исходя из экономических соображений. Можно попытаться предотвратить большую часть потенциальных заражений вирусом герпеса, обязав персонал носить перчатки при работе с определенными группами больных, наиболее подверженных носительству HSV (табл. 37).

### **Таблица 37**

#### **Состояния, способствующие клиническому носительству вируса простого герпеса**

---

Злокачественные заболевания, особенно гематологические

Истощение (квашиоркор)

Инфекции (корь или грипп)

Дефекты клеточного иммунитета

Термические ожоги

Фармакологическая иммуносупрессия (состояния после пересадки органов, лечение бронхиальной астмы)

Скрытая герпетическая инфекция

Выздоровление после герпетической инфекции

В настоящее время, когда в нашем распоряжении имеется потенциально эффективный противовирусный препарат, ацикловир, особенно важным становится своевременное начало лечения панариция как можно раньше, когда еще можно прервать развитие поражения и предотвратить возможность рецидива [63]. Кроме того, во избежание дополнительных осложнений и удлинения сроков болезни необходимо воздерживаться от попыток вскрытия и дренирования пузырей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fenwick M. L.*: Viruses and viral infection. I. The nature of viruses and their growth. In Florey, L. (ed.): General Pathology, ed. 4. pp. 898—913. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1970.
2. *Buss D. H., and Scharyj M.*: Herpes virus infection of the esophagus and other visceral organs in adults: Incidence and clinical significance. *Am. J. - Med.*, 66 : 457, 1979.
3. *Muller S. A., Herrmann E. C., Jr., and Winkelmann R. K.*: Herpes simplex infections in hemotologic malisnancies. *Am. J. Med.*, 52 : 102, 1972.
4. *Castle-man B., Scully R. E., and McNeely B. U.*: Case 37—1975. *N. Engl. J. Med.*, 293 : 598, 1975.
5. *Castleman B., Scully R. E., and McNeely B. U.*: Case 12—1976. *N. Engl. J. Med.*, 294 : 658, 1976.
6. *McKenzie D., Hansen J. D. L., and Becker W.*: Herpes simplex virus infection: Dissemination in association with malnutrition. *Arch. Dis. Child.*, 34: 250, 1959.
7. *Becker W. B., Kipps A., and McKenzie D.*: Disseminated herpes simplex virus infection: Its pathogenesis based upon virological and pathological studies in 33 cases. *Am. J. Dis. Child.*, 115 : 1, 1968.
8. *Kipps A., Becker W., Wainwright J., et al.*: Fatal disseminated primary herpes infection n children: Epidemiology bases upon 93 non-neonatal cases. *S. Afr. Med. J.*, 41 : 647, 1967.
9. *Jaworski M. A., Moffatt M. E. K., and Ahronheim G. A.*: Disseminated herpes simplex associated with H. influenzae infection in a previously healthy child. *J. Pediatr.*, 96 : 426, 1980.
10. *Foley F. D., Green wald K. A., Nash G., et al.*: Herpesvirus infection in burned patients. *N. Engl. J. Med.*, 282 : 652, 1970.
11. *St. Geme J. W., Jr., Prince J. T., and Burke B. A.*: Impaired cellular resistance to herpes-simplex virus in Wiskott-Aldrich syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 273 : 229, 1965.
12. *Sutton A. L., Smithwick E. M., Seligman S. J., et al.*: Fatal disseminated herpesvirus hominis type 2 infection in an adult with associated thymic dysplasia. *Am. J. Med.*, 56 : 545, 1974.



13. *Montgomerie J. X., Becroft D. M. O., Croxson M. C., et al.*: Herpes-simplex-virus infection after renal transplantation. *Lancet*, 2 : 867, 1967.
14. *Rand K. H., Rasmussen L. E., Pollard R. B., et al.*: Cellular immunity and herpesvirus infections in cardiactransplant patients. *N. Engl. J. Med.*, 296: 1372, 1976.
15. *Diderholm H., Stenram U. Tegner K. B., et al.*: Herpes simplex hepatitis in an adult. *Acta Med. Scand.*, 186 : 151, 1969.
16. *Nahmias A. J.; Alford C. A., and Korones S. B.*: Infection of the newborn with herpesvirus hominus. *Adv. Pediatr.*, 17 : 185, 1970.
17. *Goyette R. E., Donowho E. M., Jr., Hieger L. R., et al.*: Fulminant herpes-virus hominis hepatitis during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 43 : 191, 1974.
18. *Arora K. K., Karalakulasingam R., Raff M. J., et al.*: Cutaneous herpesvirus hominus (Type 2) infection after renal transplantation. *J. A. M. A.*, 230 : 1174, 1974.
19. *Shneidman D. W., Barr R. J., and Graham J. H.*: Chronic cutaneous herpes simplex. *J. A. M. A.*, 241 : 592, 1979.
20. *Baringer J R., and Swoveland P.*: Recovery of herpes-simplex virus from human trigeminal ganglions. *N. Engl. J. Med.*, 288 : 648, 1973.
21. *Cook M. L., Bastone V. B., and Stevens J. G.*: Evidence that neurons harbor latent herpes simplex virus. *Infect. Immunity*, 9 : 946, 1974.
22. *Warren K. G; Brown S. M., Wroblewska Z., et al.*: Isolation of latent herpes simplex virus from the superior cervical and vagus ganglions of human beings. *N. Engl. J. Med.*, 298 : 1068, 1978.
23. *Chang T. W.*: Recurrent viral infection (reinfection). *N. Engl. J. Med.*, 284 : 765, 1971.
24. *Roizman B.*: Herpesvirus, latency and cancer: A biochemical approach. *J. Reticuloendo. Soc.*, 15 : 312, 1974.
25. *Lehner T., Walton J. M. A., and Shillitoe E. J.*: Immunological bases for latency, recurrences and putative oncogenicity of herpes simplex virus. *Lancet*, 2 : 60,1975.
26. *Bierman S. M.*: The mechanism of recurrent infection by Herpesvirus hominis. *Arch. Dermatol.*, 112 : 1459, 1976.
27. *Openshaw H; Paga A., and Notkins A. L.*: Herpes simplex virus infection in sensory ganglia: Immune control, latency, and reactivation. *Fed. Proc.*, 38(10):2660, 1979.
28. *Warren S. L., Carpenter C. M., and Book R. A.*: Symptomatic herpes, a sequela of artificially induced fever: Incidence and clinical aspects; recovery of virus from herpetic vesicles, and comparison w<sup>h</sup> a known strain of herpes virus. *J. Exp. Med.*, 71 : 155, 1940.
29. *Scott T. F.*: Epidemiology of herpetic infections. *Am. J. Ophthalmol.*, 43 : 134, 1957.
30. *Thygeson P., Hogan M. J., and Kumura S. J.*: Cortisone and hydrocortisone in ocular infections. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol Otolaryngol.*, 57 : 64, 1953.
31. *Blank H., and Brody M. W.*: Recurrent herpes simplex: A psychiatric and laboratory study. *Psychosom. Med.*, 12 : 254, 1950.

32. *Carton C. A., and KUbourne E. D.*: Activation of latent herpes simplex by trigeminal sensory-root section. *N. Engl. J. Med.*, 246 : 172, 1952.
33. *Carton C. A.*: Effect of previous sensory loss on the appearance of herpes simplex: Following trigeminal sensory root section. *J. Neurosurg.*, 10 : 463, 1953.
34. *Ellison S. A., Carton C. A., and Rose H. M.*: Studies of recurrent herpes simplex infections following section of the trigeminal nerve. *J. Infect. Dis.*» 105 : 161, 1959.
35. *Cushing H.*: The surgical aspects of major neuralgia of the trigeminal nerve: A report of twenty cases of operations on the Gasserian ganglion, with anatomic and physiologic notes on the consequence of its removal. *J. A. M. A.*, 44 : 773, 860, 920, and 1002, 1905.
36. *Nahmias A. J., and Roizman B.* Infection with herpes simplex virus types: 1 and 2. *N. Engl. J. Med.*, 289 : 667, 719, and 781, 1973.
37. *Morrison R. R., Miller M. H., Lyon L. W., et al.*: Adult meningoencephalitis caused by herpesvirus hominis type 2. *Am. J. Med.*, 56 : 540, 1974.
39. *Young E. J., Vainrub B., Musher D. M; et al.*: Acute pharyngotonsffitis caused by herpesvirus type 2. *J. A. M. A.*, 239 : 1885, 1978.
40. *Wolontis S., and Jeanson S. S.*: Correlation of herpes simplex virus types 1 and 2 with clinical features of infection. *J. Infect. Dis.*, 135 : 28, 1977.
41. *Giacobetti R.*: Herpetic whitlow. *Dermatology*, 18 : 55, 1979.
42. *Buddingh G. J., Schrum D. J., Lanier J. C., et al.*: Studies of the natural history of herpes simplex infections. *Pediatrics*, 11 : 595, 1952.
43. *Adamson H. G.*: Herpes febrilis attacking the fingers. *Br. J. Dermatol.*, 21 : 323, 1909.
44. *Nicolaa S., and Poincloux P.*: Etude clinique et experimentale d'um cas-d'herpes recidivant du doigt. *Ann. Inst. Pasteur*, 38 : 977, 1924.
45. *Burnet F. M., and Williams S. W.*: Herpes simplex: A new point of view. *Med. J. Austral.*, 1 : 637, 1939.
46. *Findlay G. M., and Mac Call-am F. O.*: Recurrent traumatic herpes. *Lancet.*, 1 : 249, 1940.
47. *Stern H., Eiek S. D., Millar D. M., et al.*: Herpetic whitlow: A form of cross-infection in hospitals. *Lancet*, 2 : 871, 1959.
48. *Hambrick G. W., Cox R. P., and Senior J. R.*: Primary herpes simplex infection of fingers of medical personnel. *Arch. Dermatol.*, 85 : 583, 1962.
49. *Rosato F. E., Rosato E. F., and Plotkin S. A.*: Herpetic paronychia an occupational hazard of personnel. *N. Engl. J. Med.*, 283 : 804, 1970.
50. *Berkowitz R. L., and Hentz V. R.*: Herpetic whitlow—a non-surgical infection of the hand. *Plast. Reconstr. Surg.*, 60 : 125, 1977.
51. *LaRossa D., and Hamilton R.*: Herpes simplex Infections of the digit. *Arch. Surg.*, 102 : 600, 1971.
52. *Ward J. Д., and Clark L.*: Primary herpes simplex virus infection of the fingers. *J. A. M. A.*, 17 : 226, 1961.
53. *Gavelin G. E., and Knight C. R.*: Herpes simplex infection of the finger. *Can. Med. Assoc.*, 93 : 366, 1965.

54. *Kanaar P.*: Primary herpes simplex infection of fingers in nurses. *Dermatologica*, 134 : 346, 1967.
55. *Chang T. W., and Gorbach S. L.*: Primary and recurrent herpetic whitlow. *Int. J. Dermatol.*, 16 : 752, 1977.
56. *Bart B. J., and Fisher I.*: Primary herpes simplex infection of the hand: Report of case. *J. A. D. A.*, 71 : 74, 1965.
57. *Brightman V. J., and Guggenheimer J. G.*: Herpetic paronychia-primary herpes simplex infection of the finger. *J. A. D. A.*, 80 : 112, 1970.
58. *DeYoung G. G., Harrison A. W., and Shapley J. M.*: Herpes simplex cross infection in the operating room. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 15 : 394, 1968.
59. *Orkin F. K.*: Herpetic whitlow-occupational hazard to the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 33 : 671, 1970.
60. *Eiferman R. A., Adams G., Stover B., et al.*: Herpetic whitlow and keratitis. *Arch. Ophthalmol.*, 97 : 1079, 1979.
61. *Mailer S. A., and Herrmann E. C., Jr.*: Association of stomatitis and paronychias due to herpes simplex. *Arch. Dermatol.*, 101 : 396, 1970.
62. *Green L. H., and Levin M. P.*: An unusual primary infection with herpes simplex virus: A case report. *J. Periodontol.*, 42:170, 1971.
63. *Spotswood S. L., Overall f. C., Jr., Kern EE. R., et al.*: The natural history of recurrent herpes simplex labialis. *N. Engl. J. Med.*, 297:69, 1977.
64. *Kaufman H. E.*: Ocular antiviral therapy in perspective. *J. Infect. Dis.* 133 (suppl.):96, 1976.
65. *Mac Callum F. O; and Juel-Jensen B. E.*: Herpes simplex virus skin infection in man treated with idoxuridine in dimethyl sulphoxide. Results of double-blind controlled trial. *Br. Med. J.*, 2 : 805, 1966.
66. *Pavan-Langston D., and Dohlman C. A.*: A double-blind clinical study of adenine arabinoside therapy of viral keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 73 : 932, 1972.
67. *Pavan-Langston D., and Buchanan R. A.*: Vidarabine therapy of simple and IDU-complicated herpetic keratitis. *Trans. Acad. Ophthalmol Otolaryngol.*, 81 : 813,1976.
68. *Whitley R. J., Soong S. J., Dolin R., et al.*: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N. Engl. J. Med.*, 297 : 189, 1977.
69. *Goodman E. L., Luby J. P., and Johnson M. T.*: Prospective doubleblind evaluation of topical adenine arabinoside in male herpes progeneralis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 8 : 693, 1975.
70. *Adams H. G., Benson E. A., and Alexander E. R.*: Genital herpetic infection in men and women: Clinical course and effect of topical application of adenine arabinoside. *J. Infect. Dis.*, 133 (suppl.) : 151, 1976.
71. *Blough H. A., and Guintoli R. L.*: Successful treatment of human genital herpes infections with 2-deoxy-D-glucose. *J. A. M. A.*, 241 : 2798, 1979.
72. *Jones B. R., Coster D. J., Fison P. N., et al.*: Efficacy of acycloguanosine (Wellcome 248U) against herpes-simplex corneal ulcers. *Lancet*, 1 : 243, 1979.
73. *Jones B. R., Coster D. J., Falcon M. G., et al.*: Topical therapy of ulcerative herpetic keratitis with human interferon. *Lancet*, 2 : 128, 1976.

74. *Pazin G. J., Armstrong J. A., Lam M. T., et al.*: Prevention of reactivated herpes simplex infection by human leukocyte interferon after operation on the trigeminal root. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 225, 1979.
75. *Shelley W. B.*: Surgical treatment for recurrent herpes simplex. *Lancet*, 2 : 1021, 1978.
76. *Corey L., Reeves W. C., Chiang W. T., et al.*: Ineffectiveness of topical ether for the treatment of genital herpes simplex virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 299 : 237, 1978.
77. *Gainan M. E., MacCalman J., Kern E. R., et al.*: Topical ether and herpes simplex labialis. *J. A. M. A.*, 243 : 1059, 1980.
78. *Taylor C. A., Hendley J. O., Greer K. E., et al.*: Topical treatment of herpes labialis with chloroform. *Arch. Dermatol.*, 113 : 1550, 1977.
79. *Bierman S. M.*: BCG immunoprophylaxis of recurrent herpes progeneralis. *Arch. Dermatol.*, 112 : 410, 1976.
80. *Chang T. W., and Fiumara N.*: Treatment with levamisole of recurrent herpes genitalis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 13 : 809, 1978.
81. *Myers M. G., Oxman M. N., Clark J. E., et al.*: Failure of neutral-red photodynamic inactivation in recurrent herpes simplex virus infections. *N. Engl. J. Med.*, 293 : 945, 1975.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Hirsch M. S.*: Herpes simplex virus. In Mandell, G. L., Douglas R. G., Jr., and Bennett J. E. (eds.): *Principles and Practice of Infectious Disease*, pp. 1283—1294. New York, John Wiley & Sons, 1979.
- Iuel-Jensen B. E., and MacCallum F. O.*: Herpes Simplex, Varicella and Zoster: Clinical Manifestations and Treatment, pp. 1—76 and 117—159. Philadelphia, JB Lippincott, 1972.

### ПРОБЛЕМА СЛЕДОВЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ АНЕСТЕТИКОВ

*Дж. Г. Лети (J. H. Lecky)*

Уже довольно давно известно, что работа на некоторых производствах связана с определенными профессиональными вредностями. Вызванные ими профессиональные заболевания могут быть самыми различными, начиная с асбестоза вследствие вдыхания взвешенных частиц до ангиосаркомы печени, вызванной хронической ингаляцией следов винилхлоридмономера. У врачей, медицинских сестер и другого медицинского персонала довольно часто встречается заболевание гепатитом, его тоже можно считать профессиональным заболеванием. Только в последние 10 лет появились сообщения, позволившие предположить, что следовые концентрации ингаляционных анестетиков в воздухе операционной тоже могут представлять опасность для здоровья медицинских работников.

В настоящем разделе рассмотрено несколько аспектов этой проблемы. Проанализированы данные, свидетельствующие об опасности следов анестетиков в операционной для здоровья персонала, работающего в операционной. Обсуждаются практические аспекты проблемы, в том числе вопросы, как обнаружить места утечки анестетиков, какими методами можно контролировать и устранять эту утечку, чем опасно выведение излишков анестетических газов вне операционной, какими методами можно подтвердить и как документировать безвредность наличия анестетиков в низких концентрациях в воздухе операционной?

Большое влияние на обсуждаемую проблему могут оказать центральные директивы, нормирующие содержание следовых концентраций анестетиков в операционной. В настоящее время Национальной комиссией по технике безопасности и профпатологии США рассматривается документ, разработанный Национальным институтом по технике безопасности и профпатологии, нормирующий допустимые концентрации ингаляционных анестетиков в воздухе операционной [1]. Принятие его в качестве директивной инструкции повлечет за собой далеко идущие изменения в практике американской анестезиологии.

#### **Опасность воздействия следовых концентраций анестетиков**

Сообщения о возможном отрицательном действии хронической ингаляции следовых концентраций анестетиков на здоровье медицинского персонала вызвали всеобщий интерес. Это стало темой, волнующей многих работников здравоохранения в связи с понятным стремлением заботиться о собственном здоровье, а также в связи с сознанием нарастающего общего загрязнения окружающей среды. Это волнение представляется вполне понятным и разумным, особенно если сравнить его со многими отвлеченными темами,

интересующими людей не меньше. К сожалению, большинство фактических данных по этой проблеме, касающихся людей, получено только при ретроспективных исследованиях и опросах. Поэтому видимая простота проблемы осложняется неполнотой и несовершенством доказательств ее значения. При экспериментальных исследованиях на различных видах животных удалось получить патологию, соответствующую ожидаемой при вдыхании следов анестетика у человека, но по необходимости во многих лабораторных исследованиях использовали концентрации анестетиков, значительно превышающие обычные следовые концентрации в операционной и воздействующие на медицинских работников. Несмотря на указанные несовершенства и ограничения, полученные в результате исследований данные довольно убедительно свидетельствуют о возможности вредного действия на здоровье хронической ингаляции ингаляционных анестетиков в следовых концентрациях.

### *Токсическое действие хронической ингаляции анестетиков на человека*

В 1920 г. Hamilton сообщил о случаях «эфирного отравления», характеризующегося расстройствами желудочно-кишечного тракта и ЦНС, у рабочих, хронически вдыхавших эфир при изготовлении пороха во время первой мировой войны [2]. В 1949 г. появилось сообщение о том, что хирург, операционная сестра и анестезиолог избавились от разнообразных симптомов, включая психическую депрессию, головную боль, анорексию, потерю памяти, периодонтит, патологические изменения ЭКГ, когда на длительный срок прекратили работу в операционной [3]. Они подвергались хроническому воздействию эфира в высоких, но не измеренных концентрациях. После обеспечения лучших условий вентиляции операционной они вернулись к работе, патологические симптомы не рецидивировали. До недавнего времени, исключая редкие описания отдельных клинических наблюдений, профессиональную патологию анестезиологов и другого персонала операционной практически не изучали.

В начале 1960-х годов несколько исследователей изучали токсическое действие анестетиков на различные ткани человека, за исключением нервной. Хроническое воздействие закиси азота в анальгетических дозах приводило к пропорциональному дозе угнетению костного мозга [4, 5]. В 1968 г. был опубликован обзор причин смерти анестезиологов в период 1948—1967 гг., обнаружено повышение по сравнению со среднестатистическими показателями летальности от злокачественных опухолей лимфоидной ткани и ретикулоэндотелиальной системы, а также в результате самоубийств [6].

В том же году А. И. Вайсман провел обследование 303 советских анестезиологов (36% из них были женщины, 91% были моложе 40 лет) [7]. Проведение ими анестезии на протяжении более 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч в день сопровождалось головной болью у 96% обследованных, повышенной раздражительностью у 85%, нарушениями сна у 51%, снижением аппетита у 48%, уменьшением толерантности к алкоголю у 33%. Из анестетиков чаще всего использовались

эфир, закись азота, галотан. Вентиляция операционных отсутствовала или была недостаточной, анестезиологическое оборудование было несовершенным. В результате этого утечка газов, безусловно, была значительной, кроме того, анестезиологам приходилось часто «нюхать» газовую смесь, чтобы проконтролировать полученную концентрацию анестетика.

А. И. Вайсман выявил и более серьезную патологию в виде учащения самопроизвольных выкидышей у женщин-анестезиологов. Из 31 беременности у обследованных женщин 18 закончились самопроизвольными выкидышами и только 7 — родами в срок. Почти все женщины, у которых произошли выкидыши, за исключением четырех, раньше работали с эфиром в плохо вентилируемых операционных. Женщины, у которых произошли выкидыши, работали в неделю 25 ч и более, а 5 и 7 женщин, у которых роды были нормальными, работали менее 15 ч в неделю. Впоследствии Askrog выявил 20% частоту самопроизвольных выкидышей у работающих датских анестезиологов-женщин [8]. До работы в операционной частота выкидышей у них составила 10%. Более того, автор высказал предположение о повышенном риске выкидышей у жен анестезиологов.

Основным слабым местом этих исследований является отсутствие контрольной группы. Вероятность самопроизвольного выкидыша увеличивается с возрастом матери. В описанных исследованиях частота выкидышей у женщин, которые какое-то время работали в операционной, т.е. стали старше, сравнивалась с частотой у тех же женщин, когда они были моложе, поэтому истинная причина повышения частоты выкидышей осталась невыясненной. Впрочем описанное увеличение частоты выкидышей, вероятно, превышает естественное повышение, вызываемое возрастом. Coheo сравнил акушерский анамнез женщин-анестезиологов в Калифорнии с анамнезом женщин-врачей других специальностей, операционных сестер и медицинских сестер-дежурантов в отделениях общего профиля. У анестезиологов частота выкидышей составила 38%, у операционных сестер — 30%, в контрольных группах — 10% [9].

Knill-Jones также обнаружил повышение частоты выкидышей у женского персонала, работающего в операционной, в Великобритании [10], 563 замужних женщин-анестезиологов сравнивали с 828 замужними женщинами-врачами, чья работа не была связана с анестетиками. Частота самопроизвольных выкидышей составила 18,2% у работающих анестезиологов и 13,7% у неработающих к моменту обследования анестезиологов. В контрольной группе частота выкидышей составила 14,7%. Дополнительное беспокойство вызывает факт повышенной вероятности врожденных аномалий у детей, родившихся у женщин-анестезиологов, продолжавших работу во время беременности (6,5% по сравнению с 2,5% у женщин-анестезиологов, прекративших работу во время беременности). В другом исследовании потомства британских анестезиологов также была обнаружена повышенная вероятность врожденных аномалий и пороков развития (93% по сравнению с 4,3% у детей анестезиологов, не работавших во время беременности) [10a].

Американское общество анестезиологов (АОА) в сотрудничестве с Национальным институтом техники безопасности и профпатологии США провело обследование 73496 лиц, «подверженных» или «не подверженных» действию анестетиков, различив эти группы по наличию в воздухе помещений, где они работают, следов летучих анестетиков [11]. «Подверженные» действию анестетиков лица были членами АОА, Американского общества медицинских сестер-анестезистов (АОМА), Общества операционных сестер (ООС), Общества медицинских техников, работающих в операционной (ОМТО). Авторы исследования сочли, что на примере членов этих обществ можно составить представление о различной степени воздействия анестетиков в следовых концентрациях, причем на членов АОА и АОМА действуют анестетики в более высоких концентрациях, а члены ОМТО в наименьшей степени испытывают это влияние. С помощью дополнительных вопросов были выявлены члены обществ, которые в период 1963—1972 гг. не работали или занимали административные посты, не связанные с работой в операционной.

Чрезвычайно важным вопросом был выбор контрольной группы. Она должна была быть аналогичной по возрастному составу и полу. Образование и режим работы в ней должны были отличаться от группы обследуемых только отсутствием фактора операционной. В контрольной группе должно быть достаточное число женщин, так как предметом исследования являлся акушерский анамнез. В конце концов в качестве контрольной группы были выбраны члены Американской академии педиатров (ААП), численность которой близка к таковой в АОА (7024 мужчин и 886 женщин в ААП и 9793 мужчин и 1399 женщин в АОА). Кроме того, по методу случайной выборки были выделены 15681 женщина и 320 мужчин — членов Американского общества медицинских сестер (АОМ) - в качестве контрольной группы для сравнения с результатами обследования членов АОМА, ООС и ОМТО. При анализе полученных данных была обнаружена более высокая частота самопроизвольных абортов у персонала, работающего в операционной (табл. 38). Частота выкидышей у врачей-анестезиологов в 2 раза-превышала таковую у врачей контрольной группы, но различия в группах медицинских сестер оказались гораздо менее выраженными, так как в контрольной группе АОМ частота самопроизвольных выкидышей оказалась достаточно высокой. Может быть члены контрольной группы неправильно считали выкидышами нарушения менструального цикла? Ответить на такие вопросы при проведении подобного типа исследований нелегко. При изолированном сравнении частоты выкидышей у неработающих, т.е. фактически не подвергающихся действию анестетиков, членов АОМА с частотой выкидышей у работающих членов АОМА обнаружено (табл. 39), что у неработающих анестезисток частота выкидышей довольно высока, но все же достоверно ниже частоты у работающих анестезисток. Аналогичное сравнение женщин-анестезиологов выявило такую же, но статистически не достоверную тенденцию. Причиной этого отчасти может быть небольшое число неработающих женщин-анестезиологов в АОА. В исследовании АОА изучали также частоту выкидышей у жен, чьи



мужья подвергаются действию анестетиков. Достоверное повышение частоты выкидышей выявлено только в группе ООС+ОМТО, в контрольных группах также было слишком мало беременностей, для того чтобы получить достоверные результаты. Данные исследования подтверждают повышение вероятности самопроизвольных выкидышей у женщин, подвергающихся действию анестетиков в следовых концентрациях, но для жен, чьи мужья подвергаются действию анестетиков, достоверного повышения риска все же не обнаружено.

**Таблица 38**

**Частота самопроизвольных выкидышей у женщин — членов медицинских профессиональных обществ**

Находящиеся под действием анестетиков	Не находящиеся под действием анестетиков	Статистическая достоверность
Сотрудники: АОА 17,1 ± 2,0	ААП 8,9±1,8	p<0,01
АОМА 17,0±0,9	АОМ 15,1±0,9	p=0,07
ООС+ОМТО 19,5 ± 0,9		p<0,01

Примечание. Частота выкидышей рассчитана на 100 беременностей, стандартизованных по показателям возраста и курения матерей.

**Таблица 39**

**Частота самопроизвольных выкидышей у работающих и неработающих женщин, профессионально связанных с работой в операционной**

	АОМА	ООС+ОМТО
Работающие матери, подвергающиеся воздействию анестетиков	17,0 ± 0,9	19,5 ± 0,9
Неработающие матери, не подвергающиеся воздействию анестетиков	14,4±1,4	15,1±1,2
Достоверность различий	p=0,06	p<0,01

Примечание то же, что к табл. 38.

Данные проведенного исследования свидетельствуют также о связанном с дозой анестетиков повышении вероятности врожденных аномалий у живорожденных детей женщин, подвергающихся действию анестетиков в 3 обследованных группах (табл. 40).

**Таблица 40**

**Частота врожденных аномалий<sup>1</sup> у детей, рожденных женщинами – членами медицинских обществ**

Подвергающиеся действию анестетиков	Не подвергающиеся действию анестетиков	Статистическая достоверность
АОА 5,9±1,4	ААП 3,0 ± 1,1	p=0,07
АОМА 9,6 ± 0,8	АОМ 7,6 ± 0,7	p<0,05
ООС+ОМТО 7,7 ± 0,6		p=0,47

Примечание то же, что к табл. 38.<sup>1</sup> Аномалии кожи не включены.

У детей женщин-анестезиологов и медицинских сестер-анестезистов отмечается самое большое повышение числа аномалий, а у детей членов ООС и ОМТО частота аномалий почти такая же, как у детей медицинских сестер общего профиля. Врожденные аномалии у детей женщин-анестезиологов встречаются в 2 раза чаще, чем у детей педиатров. Это повышение статистически недостоверно. Зато обнаружено статистически достоверное возрастание вероятности аномалий у детей, чьи отцы были членами АОА, по сравнению с таковым у детей отцов-педиатров (табл. 41). Кроме того, при сравнении потомства работающих и неработающих анестезистов обнаружено, что частота врожденных аномалий у детей, чьи матери во время беременности работали в операционной, на 60% выше, чем у живорожденных детей неработающих матерей.

При сопоставлении результатов исследования АОА и 2 ретроспективных исследований, проведенных в Великобритании, заметно статистически достоверное увеличение частоты самопроизвольных выкидышей и врожденных аномалий у детей женщин-врачей, работающих в операционной [12]. Кроме того, у детей, чьи отцы работают в операционной, повышается вероятность заболеваний печени и врожденных аномалий. Частота рака у мужчин, работающих в операционной, и выкидышей у их жен не отличается от показателей контрольной группы.

**Таблица 41**  
**Частота врожденных аномалий<sup>1</sup> у детей,**  
**рожденных от мужчин — членов медицинских обществ**

Подвергающиеся действию анестетиков	Не подвергающиеся действию анестетиков	Статистическая достоверность
АОА 5,4 ± 0,4	ААП 4,2 ± 0,5	p<0,05
АОМА 8,2 ± 0,9	АОМ 3,7 ± 2,5	p=0,13
ООС+ОМТО 6,4±2,5		p=0,22

Примечание то же, что к табл. 38.

<sup>1</sup>Аномалии кожи не включены.

Американское общество стоматологов провело собственное исследование, подобное исследованию АОА, и обнаружило, что у дантистов, применяющих анестезию преимущественно закисью азота в течение не менее 3 ч в неделю, статистически достоверно по сравнению с дантистами, не применяющими общую анестезию, повышается частота заболеваний печени (5,9% по сравнению с 2,3%), а у их жен увеличивается частота выкидышей (16% по сравнению с 9%) [13].

Методика и ограниченный объем многих из проведенных по этой проблеме эпидемиологических исследований препятствуют получению статистически достоверных результатов. Частые акушерские осложнения, относящиеся при опросах к числу самопроизвольных выкидышей или врожденных аномалий, увеличивая частоту патологии у лиц, работающих с анестетиками, обнаруживаются при анализе практически любого из опубликованных эпидемиологических исследований. Эти находки подкрепляют недоверие к обнаруженным закономерностям.

Анкеты, использованные для получения сведений у членов АОА, содержали вопросы, касающиеся заболеваний печени и почек, поскольку предметом исследования были и токсичность галогенсодержащих анестетиков. У женщин в каждой из подвергающихся действию анестетиков групп частота заболеваний печени оказалась статистически достоверно выше по сравнению с таковой в соответствующей контрольной группе. У мужчин подобная закономерность обнаружена только при сравнении показателей у врачей-анестезиологов и педиатров. Эти данные с трудом поддаются анализу из-за неточности диагностики патологии печени, любой участник обследования, подчеркнувший графу «гепатит» в анкете, мог перенести сывороточный гепатит. Поэтому в данном исследовании не удалось установить, вызывают ли анестетики в следовых концентрациях патологию печени.

**Таблица 42**

**Частота раковых заболеваний<sup>1</sup> по данным опроса у женщин — членов медицинских обществ**

Подвергающиеся действию анестетиков	Не подвергающиеся действию анестетиков	Статистическая достоверность
АОА 3,0±0,6	ААП 1,6 ± 0,5	p=0,05
АОМА 2,6 ± 0,2	АОМ 1,8±0,2	p<0,01
ООС+ОМТО 2,3±0,2		p=0,07

Примечание. Частота случаев на 100 человек на протяжении 10 лет, стандартизация по возрастному составу и частоте курения.

<sup>1</sup>Рак кожи не описан.

**Таблица 43**

**Частота раковых заболеваний<sup>1</sup> по данным опроса у мужчин — членов медицинских обществ**

Подвергающиеся действию анестетиков	Не подвергающиеся действию анестетиков	Статистическая достоверность
АОА 0,7±0,1	ААП 0,7 ± 0,2	p=0,49
АОМА 1,5±0,5	АОМ 0,0	p=0,13
ООС+ОМТО 0,3±0,2		p=0,27

Примечание то же, что к табл. 42.

' Рак кожи не включен.

Повышение частоты почечной патологии было выявлено только у медицинских сестер-анестезистов и членов ООС+ОМТО по сравнению с женщинами — членами АОМ. Учащение заболеваний почек у американских врачей можно объяснить диетой или другими культуральными факторами [12]. Проведенное АОА исследование «причин смерти анестезиологов» [6] и обследование медицинских сестер в штате Мичиган [14] показали повышение частоты раковых заболеваний у персонала анестезиологов. Как видно из табл. 42, частота раковых заболеваний у женщин, работающих в присутствии анестетиков, выше, но у мужчин она достоверно не отличается от контрольной (табл. 43). Продолжение исследования АОА в области причин смерти анестезиологов за 5 лет [15] не подтвердило выводов предшествующего исследования о повышении частоты смерти от опухолей лимфоидной ткани у анестезиологов. Кроме того, по данным обследования Американского онкологического общества оказалось, что анестезиологи живут дольше, чем врачи других специальностей, и частота смерти от раковых опухолей у них ниже. Таким образом, возможно, раковые заболевания не являются профессиональной патологией для анестезиологов. Впрочем, соблюдая осторожность, следует указать, что «задержка действия» промышленных канцерогенов считается равной 20 годам. Этот срок для галогенсодержащих анестетиков еще не истек, поэтому их потенциальное канцерогенное действие могло еще не проявиться. Кроме того, достижения медицины увеличивают число случаев излечения рака, поэтому повышение заболеваемости раком может не отражаться в цифрах смертности от него.

### *Исследование психологического эффекта ингаляционных анестетиков в следовых концентрациях*

Если анестезиолог вдыхает 0,001 МАК анестетика, развивается ли у него соответствующая степень анестезии? Для ответа на этот вопрос было проведено несколько исследований, в ходе которых здоровые обследуемые вдыхали анестетики в следовых концентрациях и затем выполняли определенные психологические тесты. По этим тестам оценивали категории поведения, имеющие особенно важное значение для работы анестезиолога, например узнавание (восприятие), принятие решения (познание), действие (двигательная активность).

Достоверное снижение показателей этих тестов происходит при действии 500 чнм закиси азота или такой же концентрации закиси азота в смеси с 15 чнм галотана или эфлурана. Вдыхание закиси азота и галотана даже в низких концентрациях, 50 чнм и 1 чнм соответственно, также сопровождается достоверным ухудшением зрительного восприятия, кратковременной памяти, показателей аудиовизуальных тестов на «раздвоение» внимания. Только эти исследования дают убедительные доказательства причинной связи между вдыханием анестетиков в следовых концентрациях и развитием нежелательных психических явлений у человека. Эти признаки не проявляются при концентрациях закиси азота порядка 25 чнм и галотана 0,5 чнм, которых при существующем уровне технологии легко добиться в стандартной операционной [16—18]. Другие исследователи, правда, не смогли воспроизвести эти результаты [19—21]. Причиной этого могут быть различия в методике эксперимента. К настоящему моменту эти исследования являются единственными, проведенными в лабораторных условиях у человека. Разброс результатов можно отчасти объяснить минимальным воздействием анестетиков в следовых концентрациях на функцию ЦНС и относительно небольшой разрешающей способностью использованных тестов. Субъективные жалобы персонала на снижение настроения, утомляемость, раздражительность оценить объективно еще труднее, чем данные тестов.

### *Исследование хронического воздействия на животных анестетиков в следовых концентрациях*

Многочисленные экспериментальные исследования на животных подтверждают мнение о существовании связи между хроническим вдыханием ингаляционных анестетиков в следовых концентрациях и рядом патологических состояний. Эти исследования проводили с использованием анестетиков в различных концентрациях, начиная с клинических и до следовых. Как ни странно, оказалось, что в некоторых исследованиях для демонстрации отрицательного действия анестетика понадобились довольно высокие его концентрации. Впрочем при изучении промышленных токсинов нередко заменяют длительное воздействие предполагаемого токсина в малых концентрациях более кратковременным воздействием его в более высоких концентрациях, считая такую методику эквивалентной. Многие ингаляционные анестетики в различных концентрациях оказывают тератогенное действие у различных видов животных [22]. После воздействия анестетика у животных также могут отмечаться уменьшение выживаемости [20], ультраструктурные изменения ЦНС [23], ухудшение результатов пробы с лабиринтом после воздействия анестетика на плод [24], повреждение семенников [25, 25a], снижение эффективности овуляции и имплантации яйцеклетки [25a]. Эти эффекты очень близки к акушерским осложнениям, предполагаемым на основании эпидемиологических обследований людей. Однако хроническое воздействие ва крыс галотана и закиси азота в следовых концентрациях не сопровождалось повышением частоты злокачественных опухолей [25b].

Несмотря на то что эпидемиологические и экспериментальные данные подтверждают мнение о причинной связи работы в атмосфере следов анестетика с повышенной вероятностью развития ряда патологических состояний, многие исследователи подходят очень осторожно к заключениям о том, что именно следы анестетика являются источником патологии [26—28]. Они указывают на возможность влияния других факторов, например психического и эмоционального напряжения, связанного с работой в операционной, курения, возраста, на частоту акушерских осложнений и на развитие и скорость роста злокачественных опухолей. Они относятся также скептически к результатам эпидемиологических исследований у человека. Данные, полученные при ретроспективном опросе, отличаются тенденциозностью в нескольких направлениях. Для определения любой степени статистической достоверности обычно требуются изощренная статистическая обработка и анализ. Последние исследования, основанные на изучении историй болезни и амбулаторных карт, а не на письменных анкетах и телефонных опросах, которые вносят тенденциозность в ответы, не обнаружили ни усиления угрозы выкидыша, ни учащения врожденных аномалий у детей, рожденных женщинами, работающими в операционной [28а].

Планируется проведение 2 исследований, призванных разрешить эти противоречия. Американское общество анестезиологов в начале 80-х годов проводит ретроспективное исследование, стараясь выяснить, изменились ли показатели заболеваемости персонала после повсеместного установления систем, выводящих из операционной анестетические газы, и сопутствующего этому значительного снижения уровня ингаляционных анестетиков в воздухе американских операционных. Проводится широкое обследование американских стоматологов с целью выяснения вопроса о том, вредны ли следовые концентрации закиси азота. В данной работе будет использована контрольная группа мужчин-стоматологов, тщательно подобранная по аналогичному исходному фону и условиям работы.

В настоящее время результаты исследований, хотя они и неоднозначны, довольно убедительно свидетельствуют о существовании причинной связи между работой в атмосфере, содержащей следы анестетиков, и риском для здоровья. Аргументы в пользу такой точки зрения следующие. Хотя индивидуальные наблюдения в данном случае не доказательны, но в различных массовых обследованиях наблюдаются одинаковые тенденции к учащению одних и тех же патологических состояний. Кроме того, подобная патология выявляется и в лабораторных исследованиях на животных. Поэтому мы считаем, что до тех пор, пока не будут получены данные, позволяющие полностью отвергнуть вредное влияние следов анестетиков на здоровье персонала, необходимо пытаться снижать концентрацию анестетиков в воздухе рабочих помещений.

## **Условия работы в операционной**

Для многих веществ гигиенистами установлены «предельно допустимые концентрации» (ПДК) [29]. ПДК представляют собой верхнюю границу концентрации летучего вещества, при которой разрешается выполнять работу в течение рабочего дня, предположительно без вредных последствий для организма. Например, ПДК для диэтилового эфира составляет 400 чнм (0,04%) с «разрешенным фактором колебания» 1,25, т.е. допустимы случайные «пики» концентрации до 500 чнм. Обычно ПДК основаны на данных о «безопасности» этих концентраций для животных. До настоящего времени закись азота по гигиеническим нормам считается «простым асфиксическим газом», поэтому ПДК для него не установлена. Концентрация закиси азота в рабочих помещениях ограничивается только наличием необходимого для дыхания количества кислорода в воздухе, которое не может снижаться менее 18%.

В 1929 г. в воздухе операционных, где проводился масочный наркоз эфиром капельным методом, обнаруживался эфир в концентрации 20—500 чнм [30]. Следующее сообщение по этой проблеме было опубликовано через 40 лет, в 1969 г., когда в воздухе операционной были обнаружены в средних концентрациях галотав и закись азота, равные соответственно 10 и 130 чнм [31]. В последующих исследованиях было показано, что при отсутствии систем выведения анестетических газов и любых приспособлений, уменьшающих концентрацию следов анестетиков в воздухе, концентрация закиси азота в операционной составляет 300—500 чнм, а галогенсодержащих анестетиков — 5—15 чнм [32, 33]. При использовании высоких газотоков в наркозных системах, расположенных в плохо вентилируемых помещениях, следовые концентрации могут быть еще больше.

В сообщении из Дании показано, что при использовании полуоткрытой системы наркоза концентрация закиси азота в воздухе операционной достигает 7000 чнм, а галотана — 85 чнм, [34], сообщено также, что при стоматологических операциях концентрация закиси азота в кабинете может достигать 10000 чнм [35—38].

### *Поглощение следовых концентраций анестетиков организмом персонала*

Наиболее важно количество анестетика, поступающее в организм персонала при проведении анестезии. Показателем этого количества является концентрация анестетика в конце выдоха, легко определяемая для галогенсодержащих анестетиков при помощи газовой хроматографии [31, 39—42].

Linde, Bruce обнаружили, что концентрация галотана в конце выдоха у анестезиолога достигает 0—12,2 чнм, в среднем 1,8 чнм. Подобные результаты были получены и другими исследователями. Corbett обнаружил в выдыхаемом анестезиологом воздухе концентрацию метоксифлурана, равную 0,1—0,7 чнм. При серийном исследовании выдыхаемого воздуха в незагрязненной атмосфере можно зарегистрировать «кривую вымывания анестетика» из организма анестезиолога. Период «вымывания» до 0 составляет для ме-

токсифлурана 10—29 ч, для галотана — 7—64 ч, для закиси азота — 3—7 ч [39]. Относительно жирорастворимых галогенсодержащих препаратов вывод напрашивается сам. В случаях, если анестезиолог в течение 8 ч применяет эти вещества, то между экспозициями вредного фактора остается только 16 ч. В тех случаях, когда выделение препарата из организма продолжается более этих 16 ч, то препарат неизбежно накапливается в организме анестезиолога.

Таким образом, ясно, что в атмосфере операционной присутствуют в определенном количестве газообразные и парообразные анестетики, которые поступают в организм анестезиолога при дыхании и задерживаются там на некоторое время, если скорость выделения из организма определенных анестетиков достаточно медленна, то данное вещество в следовых концентрациях изо дня в день накапливается в организме анестезиолога. Механизм или механизмы вредного действия веществ в следовых концентрациях на организм пока еще неизвестны, но обнаружено, что у работающих анестезиологов развивается состояние индукции печеночных ферментов, поэтому их организм быстрее и более полно метаболизирует данное количество галотана, чем организм фармацевтов, составивших контрольную группу [43].

### **Методы, применяющиеся для уменьшения следовых концентраций анестетиков в воздухе операционной**

Для снижения и поддержания на низком уровне концентрации ингаляционных анестетиков в воздухе операционной необходимо улавливать отработанные излишки анестетических газов и выводить их из операционной, соблюдать систему правил, предупреждающих утечку анестетика из наркозного оборудования, не использовать методики анестезии, загрязняющие атмосферу операционной.

Разработанный Национальным институтом техники безопасности и профпатологии проект документа предлагает предельно допустимый уровень закиси азота, равный 25 чнм, и уровень галогенсодержащих анестетиков, равный 0,5 при использовании вместе с закисью азота и 2 чнм при использовании без закиси азота<sup>1</sup>. В операционной при отсутствии системы выведения отработанных газов и специальных мер, предупреждающих утечку анестетиков из аппаратуры, уровень закиси азота в зоне дыхания анестезиолога составляет 300—500 чнм, а уровень галогенсодержащих анестетиков равен 5—15 чнм; эти концентрации значительно превышают допустимые, предложенные проектом инструкции, и находятся в пределах концентраций, нарушающих психомоторные функции у здоровых обследуемых.

**Удаление излишков отработанных анестетических газов.** Наиболее важным фактором, уменьшающим следовую концентрацию анестетиков в операционной, является установка эффективной системы, удаляющей излишки отработанных анестетических газов. С помощью этой системы можно уменьшить концентрацию анестетиков в операционной приблизительно на 90% в зависимости от газотока в результате выведения отработанных паров и газов. Анестетические газы тяжелее воздуха, поэтому распространено оши-



бочное мнение о том, что они «стекают» на пол и выводятся из операционной при ее вентиляции. На самом деле в результате действия вентиляционного оборудования и движению персонала воздух в операционной эффективно перемешивается, создавая довольно равномерную концентрацию анестетических газов [44]. Система удаления газов состоит из трех основных частей: газо-улавливающего устройства, или шланга, промежуточной емкости и системы выведения или поглощения [44а].

### *Газоулавливающее устройство*

Избыток отработанных газов, поступающий из дыхательного контура, респиратора или оксигенатора аппарата искусственного кровообращения, подается в газоулавливающее устройство, представляющее собой систему шлангов, и переносится ими к системе выведения. Основными параметрами, определяющими качество системы, являются ее герметичность и производительность, т.е. способность переносить газ в больших объемах. Одноходовой клапан со шлангом или другие конструкции, предназначенные для улавливания отработанных газов, не должны существенно влиять на работу респиратора и оксигенатора, на динамику газотока в наркозном контуре и на выдыхаемую концентрацию анестетика.

Механические респираторы, используемые во время анестезии, должны быть снабжены устройствами, улавливающими отработанные газы. Респираторы некоторых образцов за каждый дыхательный цикл сбрасывают не только выдыхаемый газ, но и сжатый воздух, приводящий в действие пневматическую систему аппарата [45] в определенном объеме. Это необходимо учитывать при выборе емкости газоулавливающих шлангов. Фирма-изготовитель респиратора должна указывать параметры системы удаления газов, необходимой для работы с данным респиратором. Изготовитель фабричных систем, предназначенных для удаления газов из операционной, также должен указывать оптимальные условия работы системы, в том числе и максимальный газоток (в л/мин), а также максимальную емкость системы.

---

<sup>1</sup> Это — допустимые уровни усредненных по времени проб воздуха в зоне дыхания анестезиолога. (Примеч. авт.)

При проведении анестезии во время искусственного кровообращения отработанные газы, выбрасываемые из оксигенатора, также необходимо удалять. Пока еще системы для удаления газов из оксигенатора находятся на стадии разработки и многие врачи пользуются самодельными конструкциями [46—48].

Значительные колебания положительного или отрицательного давления в системе, удаляющей газы, могут существенно нарушить работу аппарата, к которому она присоединена. Поэтому необходима возможность регулирования давления в системе удаления газов, чтобы колебания его были минимальными. Регулирование давления является основной функцией промежуточной емкости.

В качестве альтернативы системам, удаляющим газы, часто предлагают более экономный способ снижения загрязнения атмосферы в операционной, использование закрытого контура наркоза. Поскольку применение циклопропана значительно сокращается, то для безопасного использования закрытых систем необходимо применять анализатор содержания кислорода в анестетической смеси. Во время наркоза потери газов, действительно, минимальны, однако после окончания наркоза контур наркозного аппарата все-таки следует опорожнять, поэтому система удаления отработанных газов, наверное, все-таки нужна. Даже при использовании наркоза по закрытому контуру возможно загрязнение атмосферы операционной из других источников, об этом не следует забывать. Следует отметить также, что наркозные контуры с малым притоком свежего газа экономически выгодны, но эффективные системы, удаляющие отработанные газы, могут предупреждать загрязнение воздуха практически при любых используемых в практике стандартных скоростях газового потока.

### ***Системы выведения и поглощения отработанных анестетических газов***

Существует несколько путей удаления из операционной отработанных газов, в том числе: выброс в вытяжное колено вентиляционной системы, если вентиляция операционной однонаправленная, сброс в центральную систему вакуума, сброс в атмосферу с помощью специального вакуумного отсасывателя или вентилятора, пассивный сброс в атмосферу, применение адсорберов с поглотителем.

В операционных с приточно-вытяжной вентиляцией, если в операционную поступает только свежий внешний воздух, удаляемые газы можно выпускать через трубку, введенную в решетку вытяжного канала, при этом поток газа в канале увлекает выпускаемый газ. По возможности шланг, выводящий газы к вентиляционной решетке, должен быть проведен по потолку, чтобы избежать случайного пережатия. Если сделать это нельзя, следует использовать жесткие шланги, чтобы их нельзя было перекрыть колесом передвижаемого аппарата или наступить на них. Дополнительную безопасность системы обеспечивает включение в нее проксимальнее дыхательного контура промежуточной эластичной емкости, устраняющей положительное давление.

Если в операционной имеется система вентиляции циркуляционного или полциркуляционного типа, т.е. в помещение поступает только небольшая часть свежего воздуха, то выброс отработанных газов в систему вентиляции может привести к загрязнению многих помещений сразу. В этом случае можно выводить газы в систему центрального вакуума. Следует, правда, отметить, что противопожарные правила запрещают сброс в систему центрального вакуума горючих веществ [49]. При выведении отработанных веществ в систему центрального вакуума необходимо включить в нее промежуточную емкость или устройство, препятствующие проведению отрицательного давления в контур дыхательного аппарата.

Если в операционной нет ни центральной системы вакуума, ни проточной вентиляции, необходим специальный канал для удаления отработанных газов. При проектировании новых операционных или при реконструкции старых всегда следует предусматривать канал для независимого выведения анестетических газов. Этот канал должен легко соединяться с наркозным аппаратом и пропускать большой поток газа (30—40 л/мин) при малом давлении. Отработанные газы должны выводиться системой в место, где невозможно воздействие газов на персонал. Этим требованиям удовлетворяют и каналы, пассивно выводящие отработанные газы наружу здания, правда, при этом нужно следить, чтобы отверстие в наружной стене не закупоривалось грязью, льдом или насекомыми [50]. Если для удаления отработанных смесей используется система центрального вакуума, или независимая система отсасывания, то необходимо согласовать с подразделениями медицинской техники в больнице производительность насосов и выяснить устойчивость оборудования к коррозионному действию паров анестетиков. Адсорберы с активированным углем могут эффективно удалять галогенсодержащие анестетики из потока газа в течение короткого (6—10 ч) периода времени. Правда, они не выводят закись азота, поэтому представляют собой дорогостоящее, но лишь частичное решение проблемы удаления следов анестетиков.

### *Промежуточная емкость*

Применение систем, удаляющих отработанные газы, усложняет проведение анестезии и поэтому увеличивает ее опасность для здоровья больного. По существу за счет присоединения систем, удаляющих газы, контур наркозного аппарата увеличивается до точки, в которой газы покидают операционную. Изменения давления, возникающие в системе при ее пережатии или присоединении неконтролируемого вакуума, могут непосредственно передаваться в контур наркозного аппарата, респиратора или оксигенатора, значительно нарушать их работу с возможными опасными последствиями для больного. Поэтому с точки зрения безопасности необходимо включение в систему удаления отработанных газов компонента, нивелирующего колебания давления, который становится самой важной деталью системы. Это устройство должно устранять положительное давление при пережатии системы (максимально + 10 см вод. ст.) и отрицательное давление (максимально —0,5 см вод. ст.), возникающее при присоединении системы к какому-либо источнику вакуума. Сконструировать такую промежуточную емкость, демпфирующую колебания давления, довольно легко.

Кроме того, иногда во время анестезии объемная скорость потока отработанных газов может превышать производительность вакуумной системы или вентилятора, выводящих отработанную смесь. Например, при потоке газов в контур в 5 л/мин и 10 дыхательных циклах в минуту за каждый цикл контур должно покидать 500 мл газа. Если в систему удаления газов поступает 500 мл газа за 1 с, то за 1 мин система должна выводить 30 л газа. Если производительность вакуумной системы составляет всего 20 л/мин, наступа-

ет временное переполнение системы, удаляющей газы, с возможностью утечки. В подобных случаях промежуточная емкость накапливает излишки газа до тех пор, пока они не будут выведены. Существует несколько вариантов конструкции промежуточной емкости в виде мешка-резервуара или коаксиальной системы (трубка в трубке). Целью при конструировании промежуточной емкости являются защита больного от колебаний положительного и отрицательного давлений в системе и запасная емкость, обеспечивающая накопление избытка газов при временном неисполнении системы.

### *Предотвращение утечки газов из анестезиологической аппаратуры*

Проводя мероприятия, направленные на снижение загрязнения воздуха в операционной, наряду со снижением концентрации следов анестетиков за счет выведения отработанной смеси следует обратить внимание на предотвращение утечки газов в системе наркозного аппарата.

Наркозный аппарат должен подвергаться регулярной, раз в 4—6 мес, профилактике, проводимой представителем фирмы-изготовителя. Кроме обычных профилактических мер, необходимо проверять герметичность аппарата при высоком газотоке (максимум показателей ротаметров) и при низком давлении (минимум показателей ротаметров) и устранять все обнаруженные утечки.

Тем не менее мы на основании собственного опыта пришли к выводу, что стандартное обслуживание представителем фирмы не обеспечивает полного выявления и устранения всех утечек в условиях высокого и низкого давлений. При контрольной проверке аппаратуры после одной из стандартных профилактик в клинике Пенсильванского университета утечки в системах низкого давления были обнаружены у 20% аппаратов и в 25% систем высокого давления [52]. Поэтому необходимы текущие осмотры силами персонала отделения анестезиологии для надежного исключения возможных утечек. Трудно рассчитывать, исходя из факторов времени и стоимости, что силами производителя удастся поддерживать постоянную полную герметичность аппаратов, тем более что в некоторых участках контура утечки возникают довольно часто.

### *Утечки газа в системе высокого давления*

Система высокого давления состоит из шлангов, штуцеров или редукторов, соединяющих баллоны или гнезда центральной подачи, закиси азота с наркозным аппаратом, а также из шлангов подачи сжатого газа к ротаметрам наркозного аппарата.

В операционных клиники Пеннсильванского университета, прежде чем приступить к герметизации оборудования, провели контрольные замеры содержания закиси азота в воздухе операционных. Пробы воздуха брали в понедельник в 5-00 утра, когда не проводилось ни одной операции, и вероятность перекрестного загрязнения воздуха и оставшегося после наркоза за-

грязнения была наименьшей. Как ни странно, обнаружили, что средняя концентрация закиси азота в воздухе 20 операционных составляет 19 чнм с разбросом от 0 до 66 чнм (указаны средние данные заборов воздуха, которые проводили в каждой операционной на протяжении 8 понедельников). Средний показатель не превышал предложенного предельно допустимого уровня в 25 чнм, но в условиях, когда не проводили вообще никакого наркоза! А в некоторых операционных даже без анестезии концентрация закиси азота превышала допустимые пределы.

Причиной «фонового» загрязнения воздуха операционной закисью азота являются утечки в системе высокого давления и неспособность системы вентиляции эффективно удалять эти загрязнения.

**Методика выявления утечек.** При погружении в воду установлено, что 50% штуцеров центральной системы подачи закиси азота негерметичные. Места утечек (ослабевшие гайки, перекошенные трубки, изношенные прокладки) были легко установлены и устранены.

Проводился также контроль герметичности наркозного аппарата по его способности удерживать высокое давление. Для этого аппарат при закрытых ротаметрах отключали от центральной системы подачи закиси азота, открывали, а затем закрывали имеющийся на аппарате баллон с закисью азота и наблюдали изменение давления на манометре аппарата. Вначале у 53% аппаратов давление падало до нуля за 1 час. Чаще всего местом утечки было соединение редуктора с баллоном закиси азота, в одном случае отмечена негерметичность регулятора давления. Обычно удавалось устранить утечку заменой прокладки или просто затягиванием гайки.

### Больница Пенсильванского университета Проверка утечки сжатых газов

- 1) проводить проверку в первую неделю каждого месяца
- 2) оценить герметичность штуцеров закиси азота
- 3) записать показатели манометров наркозного аппарата Техник

Дата	Помещение N-	Аппарат N'-	Штуцер NO2		Показание манометра		Примечания
			серед.	конеч.	начальное	через 1 ч	

*Рис. 102.* Форма отчета о проверке утечки сжатых газов.  
(Lecky J. H.: The mechanical aspects of Anesthetic pollution control. Anesth Analg., 56 : 769. 1977).

Утечки в системе высокого давления возникают постепенно и существуют постоянно до их устранения. В нашем учреждении техник по наркозной аппаратуре ежемесячно проверяет системы высокого давления в наркозных аппаратах и составляет отчет для ответственного врача по форме, приведенной на рис. 102. Благодаря такой системе контроля герметичности «фоновый» уровень следов закиси азота в операционной за 38 мес снизился в среднем до 0,2 чнм с разбросом от 0 до 2 чнм.

В случаях, если штуцеры подачи закиси азота и шланги высокого давления в наркозном аппарате герметичны, то фоновая концентрация закиси азота в операционной ничтожна, если же при погружении штуцера в воду обнаруживается утечка, а система высокого давления наркозного аппарата не удерживает давление в течение часа, то в воздухе операционной обязательно обнаружится высокий «фон» следов закиси азота.

### *Утечки газа в системе низкого давления*

Система низкого давления наркозного аппарата (давление в которой редко превышает 30 см вод. ст.) распространяется от ротаметров до дыхательных путей больного. Утечки в ней могут свести к нулю все достоинства системы удаления отработанных газов. Только при утечках из системы низкого давления концентрация закиси азота в воздухе может достигнуть 200—300 чнм. Этот фактор может сыграть важную роль при проведении наркоза по закрытому контуру. Даже при закрытом выпускном клапане контура в результате утечек концентрация закиси азота в воздухе может превысить рекомендуемые пределы.

**Методика выявления утечек.** Утечки в системе низкого давления определяют, закрыв выпускной клапан, сняв дыхательный мешок и заткнув его гнездо и тройник подвода к больному рукой или резиновыми пробками. После этого поток свежего кислорода регулируют так, чтобы он обеспечивал в контуре постоянное давление 40 см вод. ст. При этом поток кислорода укажет на скорость утечки при 40 см вод. ст. Скорость такой утечки не может превышать 200 мл/мин<sup>1</sup>. Наиболее частые источники утечек указаны в табл. 44. Техники, обслуживающие наркозные аппараты, проверяют эти участки контура еженедельно и каждый раз при смене натронной извести. Благодаря такой профилактике удается поддерживать объем утечек в допустимых пределах. Форма регистрации результатов проверок, используемая в клинике Пенсильванского университета, указана на рис. 103. В указанных участках контура утечки возникают настолько часто, что анестезиологи контролируют герметичность контура перед каждым наркозом, проверяя исправность наркозного аппарата.

### **Таблица 44**

#### **Типичные места утечки газов в системе низкого давления наркозного аппарата**

Неплотное соединение шлангов контура
Неплотно завинченные крышки клапанных коробок
Деформированный штуцер подачи газа в контур
Утечка в трубке подачи свежего газа
Негерметичность присоединения коннектора и тройника подвода к больному
Негерметично закрытый абсорбер
Изогнутые, треснутые или покрытые крошками извести края абсорбера
Утечка через шланг экстренной подачи кислорода
Неполностью закрытый предохранительный клапан

**Вентиляция операционных.** Загрязнения воздуха в операционной, возникающие в результате утечек в аппаратуре, технических ошибок, поломок систем, удаляющих отработанные газы, должны удаляться при помощи системы вентиляции операционных. Эффективность вентиляции оценивается по числу полных замещений воздуха в помещении за час. Эту величину получают с помощью следующего уравнения [33]:

$$\frac{\text{Обмен в час}}{\text{Скорость притока (м/мин)} \times \text{Эффективная площадь вентиляционной решетки (м}^2\text{)}} = \text{Объем помещения (м}^3\text{)}$$

' При такой утечке при обычных концентрациях анестетиков и обычного давления в контуре содержание закиси азота в воздухе составляет менее 4 чнм. (Примеч. авт.)

Больница Пенсильванского университета  
 Проверка утечки газов из контура аппарата  
 Оценивают утечку O<sub>2</sub> в см<sup>3</sup>/мин при давлении в контуре 40 см вод.ст.

Техник					
Дата	Помещение №	Аппарат N'-	Начальная утечка	Утечка после регулировки	Место утечки

Рис. 108. Форма отчета о проверке утечки газовой смеси из контура аппарата.

/Lecky J. H.: The mechanical aspects of anesthetic pollution control. Anesth. Analg. 56 : 769. 1977).

Скорость притока измеряется чувствительным ротаметром. Минимально допустимым, вероятно, является десятикратный обмен за час. Существенное влияние оказывает на эффективность вентиляции и объем помещения. Одно и то же количество загрязняющего агента создаст в маленьком

помещении с 10-кратным обменом более высокую концентрацию, чем в обширном помещении с таким же обменом воздуха. Примечательно, что при сравнении кратности обмена воздуха (измеренной вблизи вентиляционной решетки) со следовой концентрацией анестетика, полученной при стандартной стрессовой пробе, не обнаружено убедительной корреляции [53]. Проба заключается в выпуске из наркозного аппарата закиси азота со скоростью 3 л/мин. После периода эквilibрации измеряют концентрацию анестетика перед аппаратом. Причиной недостаточной корреляции, вероятно, была неравномерность вентиляции с одновременным образованием высоких газовых потоков и зон застоя.

Таким образом, принимая во внимание большой объем выбрасываемых аппаратом отработанных газов и тенденцию их опускаться к полу, а затем распространяться по всему помещению, вентиляции операционной обычно бывает недостаточно для поддержания допустимых следовых концентраций анестетиков. Поэтому необходимо использовать системы, выводящие отработанные газы, и контролировать аппаратуру, устраняя места утечек. Циркуляционные системы вентиляции значительно экономнее, так как не требуют подогревания или охлаждения поступающего в помещение воздуха. Поэтому в странах очень холодного или очень горячего климата предпочитают циркуляционные системы вентиляции, так как они экономичнее, а современные бактериальные фильтры устраняют опасность бактериального загрязнения. Тем не менее такие системы разносят следы анестетиков по всем помещениям, снабжаемым данной магистралью, даже туда, где не проводят наркоза. Usubiaga показал, что в полночь концентрация анестетиков в ординаторской хирургов почти достигает уровня, обнаруживаемого утром в операционных [41].

Система вентиляции помещения дополняет эффективное удаление отработанных газов и меры, устраняющие утечки газов. Инженеры больницы должны следить за исправностью системы вентиляции, чистотой фильтров, регулировкой вентиляторов и проходимостью каналов. При возможности наркозный аппарат следует устанавливать вблизи вытяжной решетки, чтобы туда легче попадали газы утечки. Если система вентиляции в операционной создает неравномерности воздухообмена, наркозный аппарат необходимо располагать не в зоне застоя, а в зоне высоких потоков воздуха.

**Влияние техники наркоза на загрязнение воздуха операционной.** Ошибки анестезиолога также могут значительно способствовать повышению следовых концентраций анестетиков.

Загрязнения, вызванные беспечностью анестезиолога, обычно продолжаются недолго, но зато бывают массивными. При плохом прилегании маски к лицу больного высокие загрязнения могут сохраняться в течение всей операции. Свободный выброс анестетических газов из наркозного аппарата в атмосферу быстро приводит к высокой степени загрязнения.

Вполне возможно применять такие методики проведения наркоза, которые не мешают проведению анестезии, но при этом уменьшают загрязнение воздуха операционной.



1. Не следует включать подачу закиси азота или испаритель до тех пор, пока на лице больного не будет закреплена маска или пока интубационная трубка не будет присоединена к контуру аппарата. Благодаря этому предупреждаются потери анестетиков в воздух операционной.
2. Перед интубацией трахеи или отсасыванием слизи желаттельно отключить подачу анестетиков и опорожнить дыхательный мешок.
3. В конце анестезии, перед экстубацией или снятием маски следует как можно дольше «вентилировать» больного чистым кислородом. При этом система, удаляющая отработанные газы, эвакуирует вымываемые из организма больного пары анестетика. Этот метод полезен для больного и сводит загрязнение воздуха к минимуму.
4. Следует избегать расплескивания анестетика при заполнении испарителя. При расплескивании существенно загрязняется воздух операционной (при испарении 1 мл жидкого галотана образуется около 200 мл паров, концентрация которых составляет 1000000 чнм!). Порог ощущения запаха галотана превышает 50 чнм, таким образом, если в воздухе ощущается запах галотана, то анестезиолог подвергается действию галотана в концентрации, по крайней мере в 100 раз превышающей предельно рекомендуемую [54].
5. Чрезвычайно важно плотное прилегание маски к лицу больного. При использовании маски в сочетании со вспомогательной или искусственной вентиляцией легких можно добиться полной герметичности контура. Недостаточное прилегание маски приводит к значительной утечке анестетиков и к выраженному повышению концентрации их в воздухе. Часто даже при небольшом изменении угла прилегания маски наступает значительная разгерметизация контура. Молодым анестезиологам полезно примерить маску себе на лицо, чтобы убедиться, насколько небольшим изменением давления на маску и угла прилегания ее к лицу можно добиться герметичности.

Соблюдение этих правил при проведении анестезии может существенно уменьшить загрязнение атмосферы анестетиками. Предлагаемые меры являются не более чем рекомендацией. При необходимости в случае опасности для больного от них (и от всех остальных соображений относительно загрязнения воздуха) можно отказаться. Тем не менее на основании собственного опыта мы убедились в том, что в большинстве случаев эти правила удается соблюдать, не подвергая больного дополнительной опасности и не загрязняя воздух операционной.

Добиться уменьшения уровня загрязнения воздуха операционной с помощью механических средств нетрудно ни с экономической, ни с административной точки зрения. В нашем учреждении были приняты указанные выше меры, соблюдение их потребовало минимум затрат и усилий. Ни одна из них не помешала безопасному проведению анестезии. Результатом этих мер явилось огромное снижение как «фоновых», так и интраоперационных следовых концентраций анестетиков. В любой больнице можно добиться таких же результатов, применяя описанные выше методы. Они обеспечивают снижение интраоперационных следовых концентраций анестетиков значительно ниже

максимально рекомендуемого уровня и поддерживают низкий уровень загрязнения.

**Контроль следовых концентраций анестетиков.** Окончательная оценка эффективности принятых мер по снижению загрязнения воздуха в операционных проводится с помощью интраоперационного определения следовых концентраций анестетиков в воздухе операционной.

Полученные концентрации отражают ряд факторов: степень утечки из систем высокого и низкого давления, ошибки в методике анестезии, нарушения работы системы, удаляющей анестетические газы, эффективность вентиляции операционной. Провести интраоперационный контроль следует по двум причинам: во-первых, чтобы узнать, насколько устранены указанные выше факторы; во-вторых, чтобы доказать сохранение низких концентраций анестетиков в воздухе операционной во время операции.

В настоящем разделе обсуждается выбор методов, с помощью которых можно контролировать концентрацию газов в воздухе.

Каждый из существующих и предлагаемых методов имеет свои достоинства и недостатки. Проводить ли анализ на месте или отсылать пробы в центральную лабораторию, выбор этих возможностей обусловлен прежде всего финансовыми соображениями.

Существуют три различных метода забора проб воздуха, содержащего загрязнения. При однократном заборе воздухом наполняют шприц или другую герметичную емкость. Затем пробу анализируют с помощью хроматографии или инфракрасной спектрометрии. Если анализ проводят вскоре после забора пробы, то для забора пригодны плотно притертые стеклянные шприцы; если же пробы предстоит направлять в центральную лабораторию, то необходимо применять специальные абсолютно герметичные емкости, изготовленные из инертных материалов, не впитывающих и не осаждающих загрязняющий агент. «Однократный» забор используют при анализе уравновешенных состояний, например для определения «фоновой» концентрации закиси азота перед началом проведения наркоза, чтобы выявить утечку из систем высокого давления. В данной ситуации имеется относительное равновесие между скоростью утечки и удалением загрязнения путем вентиляции помещения. В начале наркоза начинается постепенное повышение следовых концентраций, затем наступает период относительной эквilibрации утечки анестетика, потока вентиляции помещения, притока свежей наркозной смеси, эффективного удаления отработанной смеси, колебаний концентрации, вызванных движениями персонала. В этих условиях однократный забор пробы воздуха целесообразен только в случае, если рассчитывают получить данные, мало отличающиеся от дооперационных. В плохо вентилируемых операционных, при небрежном проведении наркоза и отсутствии попыток ограничить загрязнение воздуха результаты однократной пробы совершенно не информативны.

В санитарно-гигиенических исследованиях и контрольных обследованиях, проводимых правительственными органами на предприятиях, используют усредненный по времени метод забора проб воздуха. Предполагаемая хроническая токсичность следовых концентраций анестетиков явля-

ется, вероятно, производным не только дозы, но и длительности воздействия вредного фактора; поэтому пробы, отражающие суммарное воздействие вредного фактора за какое-то определенное время, представляются более информативными (они напоминают счетчики радиоактивности, контролирующие воздействие в целом). Забор усредненных по времени проб происходит путем накачивания с небольшой объемной скоростью на протяжении рабочего дня окружающего воздуха в мешок, предложенный Mylar, или другую герметичную емкость, изготовленную из инертного материала. В собранном воздухе содержится концентрация анестетика, в среднем воздействующая на персонал на протяжении рабочего дня (в чнм). Если планируется исследование только концентрации галогенсодержащих препаратов, то воздух можно перекачивать через трубку с активированным углем, поглощающим галогенсодержащие углеводороды. После этого выделяют галогенсодержащее вещество из угля с помощью нагревания, промывания сернистым углеродом или другим растворителем, получении раствора анализируют хроматографически и определяют усредненную концентрацию галогенсодержащего анестетика. Закись азота не поглощается активированным углем, поэтому ее нельзя определять по этому методу. Таким образом, усредненный забор проб исключает ошибки, свойственные одномоментным пробам, особенно если пытаться использовать их во время наркоза» когда уровень анестетиков в воздухе значительно колеблется.

В продаже имеются анализаторы, определяющие в мониторинг-режиме концентрацию анестетиков в воздухе. Они довольно дороги, очень удобны для немедленного обнаружения утечек и для демонстрации загрязняющего влияния технических ошибок на атмосферу операционной. Покупка таких анализаторов выгодна; для больниц с большим числом операционных или для учреждений, где производят обучение анестезиологов. Для малых больниц, имеющих менее 6—7 операционных, или для стоматологических учреждений, вероятно, нецелесообразно приобретать собственное аналитическое оборудование (газовый хроматограф или инфракрасный анализатор), выделяя для анализов деньги, время и штаты, в этих случаях для анализа воздуха из операционных выгоднее направлять в централизованные лаборатории. С помощью газовой хроматографии можно достоверно определить уровень галогенсодержащего препарата в воздухе. Зато концентрацию закиси азота определить с помощью газовой хроматографии труднее, для многих учреждений это просто невозможно. Инфракрасные анализаторы; легко обнаруживают закись азота, а некоторые из них одновременно могут определять и концентрацию галогенсодержащих анестетиков.

**Дополнительные пути использования анализа следовых концентраций анестетиков.** Проверка герметичности систем низкого и высокого давлений. Наличие «фоновой» (в отсутствие анестезии) концентрации закиси азота в воздухе-операционной свидетельствует об утечке в системе высокого давления. Таким образом, анализ «фоновой» концентрации анестетика может выявить утечку. Правда, столь же эффективно и гораздо дешевле помогают выявить утечку простые приемы, описанные выше, — погружение

штуцеров в воду и проверка наркозного аппарата на «удерживание» давления. Таким образом, с финансовой точки зрения исследование фоновой концентрации анестетиков необязательно. Инфракрасные анализаторы также можно использовать для поиска мест утечки, однако проще сделать это с помощью погружения в воду или смазывания мыльным раствором.

Интраоперационный контроль концентрации анестетиков в воздухе. Рекомендованные Национальным-институтом техники безопасности нормы ограничивают концентрацию закиси азота в операционной пределом 25 чнм и галогенсодержащих анестетиков— 0,5 чнм в сочетании с закисью азота и 2 чнм при мононаркозе, контрольные исследования призваны проверять соответствие воздуха операционных этим нормам. Для этого в зонедыхания анестезиолога в период проведения наркоза проводят забор усредненной или эквивалентной ей пробы крови. Такие контрольные измерения следует проводить в каждой операционной с интервалом в 3 мес, а также при крупном перемещении или переделке оборудования.

Если получены показатели, превышающие рекомендуемые нормы, необходимо устранить утечку или дефект и повторить исследование. В связи с этим возникают некоторые практические вопросы: как следует анализировать данные усредненных по времени анализов воздуха при совместном применении двух препаратов, нужно ли определять уровень каждого из них, нужно ли контролировать воздух у каждого рабочего места или же анализ воздуха рабочей зоны анестезиолога отражает максимально возможную концентрацию анестетиков, воздействующую на персонал? Многие из этих вопросов, оказывающие существенное влияние на охрану здоровья медицинских работников и на экономические стороны охраны труда, требуют ответа.

Ответ на них дают рекомендации Национального института охраны труда, техники безопасности и профзаболеваний. По данным больших серий анализов установлено, что если один из имеющихся в пробе двух анестетиков не превышает рекомендуемого предела, то и другой с вероятностью 85—90% его не превышает [55]. Для подтверждения этих данных требуются дальнейшие исследования. Если использовать для анализа только один газ в качестве «маркера», стоимость анализа значительно уменьшится. Интраоперационный контроль в клинике Пенсильванского университета проводится ежеквартально, результаты анализов регистрируются формой, показанной на рис. 104.

### Больница Пенсильванского университета

#### Отчет о проверке содержания анестетических средств в воздухе операционной во время работы

Дата----Операционная №----- Аппарат № ----- Техник -----

Марка ----- Скорость утечки из контура -----Проверка устройств, сбрасывающих-----  
 вентилятора отработанную смесь

Одномоментный забор

Время	PPM NO <sub>2</sub>	PPM...	PPM...

Усредненный по времени забор

Место забора	Длительность забора воздуха	PPM NO <sub>2</sub>	PPM...	PPM...

- 1 Присоедините к отчету наркозную карту за обследованным период
2. При уровне записи азота выше 30 PPM

Рис. 104. Форма отчета о проверке концентрации анестетических средств в воздухе операционной во время операции.

### Дополнительные выводы из рекомендаций Национального института профпатологии

Рекомендации, подготовленные Национальным институтом, все еще рассматриваются Национальным комитетом по охране труда и здоровья работающих США. Если этот документ будет одобрен целиком, то профилактические и контрольные меры, описанные выше, станут обязательными для учреждений здравоохранения. Кроме того, медицинские работники, потенциально подверженные действию анестетиков, должны будут получать периодическое письменное извещение о существовании в их работе потенциальной опасности для здоровья. Они должны будут перед оформлением на работу и ежегодно подвергаться медицинским осмотрам и контрольным исследованиям. Их амбулаторные карты должны будут храниться на протяжении 20 лет после прекращения работы. Так соблюдаются правила в отраслях производства, связанные с профессиональной вредностью. В настоящее время всем женщинам, работающим в отделении реанимации в детородном возрасте, мы сообщаем о повышенной опасности в связи с воздействием анестетиков. В беседе мы указываем, что безопасные границы концентраций нам неизвестны, но что мы делаем все возможное, чтобы уменьшить воздействие на сотрудников анестетиков в следовых концентрациях. На время беременности мы предоставляем по желанию сотрудницы работу, не связанную с вдыханием анестетиков, в следовых концентрациях.

Судьба рекомендаций Национального института пока неизвестна. Они могут быть приняты целиком и, став официальной директивой, добавят много забот администрации больниц в работе с анестезиологическим персона-

лом. Однако проект, возможно, будет в чем-то изменен. Американское общество анестезиологов имеет большой авторитет в области изучения опасности воздействия следов анестетиков на персонал, его мнение учитывают при регламентации вопросов, связанных с работой членов общества. Поэтому, может быть, по согласованию с АОО будут смягчены некоторые очень жесткие требования предложенного проекта.

Короче говоря, фактические данные убедительно свидетельствуют в пользу опасности, которую может представлять для здоровья медицинского персонала вдыхание анестетиков в следовых концентрациях. Для окончательного доказательства прямой причинной связи хронического воздействия в следовых концентрациях анестетика и определенных патологических состояний еще предстоит провести много исследований, пока еще существует основа для скептических оценок предполагаемой вредности. Однако меры, призванные уменьшить следовые концентрации анестетиков в воздухе операционной, очень просты: требуется установка несложного оборудования, удаляющего отработанные газы, и небольшое усилив для проведения в жизнь программы мер, поддерживающих достигнутое снижение вредных факторов. Требуется обучение персонала с целью убедить его в том, что небольшое изменение техники наркоза значительно предотвращает загрязнение операционной. Анализ усредненных проб воздуха, взятых во время операции, может быть важным фактором оценки эффективности принятых мер.

Важно правильно представлять себе проблему контроля загрязнения воздуха в операционной на фоне остальных врачебных задач. Ни одно из мероприятий, описанных в настоящем разделе, не должно проводиться с ущербом для безопасности больного.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Criteria for a recommended Occupational Exposure to Waste Anesthetic Cases and Vapors. DHEW Pub. No. (NIOSH) 77—140.*
2. *Hamilton A., and Minot G. R.: Ether poisoning in the manufacture of smokeless powder. J. Indust. Hyg., 2 : 41, 1920.*
3. *Wertham H.: Beitrag zur chronischen ather intoxication der chirurgen. Beitr. Klin. Chir., 178 : 149, 1949.*
4. *Eastwood D. W., Green C. D., Lambdin M. A., et al.: Effect of nitrous oxide on the white-cell count in leukemia. N. Engl. J. Med., 268 : 297, 1963.*
5. *Green C. D., and Eastwood D. W.: Effects of nitrous oxide-halothane on hemopoiesis in rats. Anesthesiology, 24 : 341, 1963.*
6. *Bruce D. L., Eide K. A., Linde H. W., et al.: Causes of death among anesthesiologists: a 20-year survey. Anesthesiology, 29 : 565, 1968.*
7. *Vaisman A. I.: Work in surgical theatre" and its influence on the health of anesthesiologists. Eksp. Khir. Anestheziol., 3 : 44, 1967.*
8. *Askrog V., and Harvald B.: Teratogen effekt af inhalations anestetika. Nord. Med., 83 : 498, 1970.*

9. *Cohen E. N., Bellville J. W., and Brown B. W.*: Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. *Anesthesiology*, 35 : 343, 1971.

10. *Knill-Jones R. P., Moir D. B., Rodrigues I. V., et al.*: Anaesthetic practice and pregnancy: a controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet*, 2 : 1326, 1972.

10a. *Tomlin P. J.*: Health problems of anaesthetists and their families in the West Midlands. *Br. Med. J.*, 1 : 779, 1979.

11. *American Society of Anesthesiologists Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel*: Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology*, 41 : 321, 1974.

12. *Spence A. H., Cohen E. N., Brown B. W., et al.*: Occupational hazard for operating room-based physician. Analysis of data from the United States and the United Kingdom. *J. A. M. A.*, 238 : 955, 1977.

13. *A survey of anesthetic health hazards among dentists*. Report of ad hoc committee on the effects of trace anesthetics on the health of operating room personnel. *J. Am. Dent. Assoc.*, 90 : 1291, 1975.

14. *Corbett T. H., Cornell R. G., Lieding K., et al.*: Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. *Anesthesiology*, 38 : 260, 1973.

15. *Bruce D. L., Eide K. A., Smith N. J., et al.*: A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967—1971. *Anesthesiology*, 41 : 71, 1974.

16. *Brace D. L., Bach M. J., and Arbit J.*: Trace anesthetic effects on perceptual, cognitive and motor skills. *Anesthesiology*, 40 : 453, 1974.

17. *Brace D. L., and Bach M. J.*: Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 42 : 194, 1975.

18. *Bruce D. L., and Bach M. J.*: Effects of trace anaesthetic gases on behavioral performance of volunteers. *Br. J. Anaesth.*, 48 : 871, 1976.

19. *Smith G., and Shirley A. W.*: Failure to demonstrate effect of trace concentrations of nitrous oxide and halothane on psychomotor performance. *Br. J. Anaesth.*, 49 : 65, 1977.

20. *Stevens W. C., Eger E. I., II, White A., et al.*: Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyl ether at sub-anesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology*, 42 : 408, 1975.

21. *Frankhuizen J. L., Viek C. A. 3., Burm A. G. L., et al.*: Failure to replicate negative effects of trace anaesthetics on mental performance. *Br. J. Anaesth.*, 50 : 229, 1978.

22. *Fink B. R.*: Toxicity of anesthetics. Part IV teratogenic effects, p. 259 Baltimore, Williams & Wilkins, 1968.

23. *Chang W. C., Dudley A. W., Jr., Lee Y. K., et al.*: Ultrastructural changes in the nervous system after chronic exposure to halothane. *Exp. Neurol.*, 45 : 209, 1974.

24. *Qiumby K. L., Katzz J., and Bowman R. E.*: Behavioral consequences in rats from chronic exposure to 10 ppm halothane during early development. *Anesth. Analg.* 54 : 628, 1975.
25. *Kripke B. J., Kelman A. D., Shah N. K., et al.*: Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology*, 44 : 104, 1976.
- 25a. *Coate W. B., Kapp R. W., Jr., and Lewis T. R.*: Chronic exposure to low concentrations of halothane-nitrous oxide. *Anesthesiology*, 50 : 310, 1979.
- 25b. *Ulland B. M., and Lewis T. R.*: Chronic exposure to low concentrations of halothane-nitrous oxide: lack of carcinogenic effect in the rat. *Anesthesiology*, 50 : 306, 1979.
26. *Fink B. R., and Cullen B. P.*: Anesthetic pollution: What is happening to us? *Anesthesiology*, 45 : 79, 1976.
27. *Ferstandig L. L.*: Trace concentrations of anesthetic gases: a critical review of their disease potential. *Anesth. Analg.*, 57 : 328, 1978.
28. *Vessey M. P.*: Epidemiological studies of the occupational hazards of anaesthesia - a review. *Anaesthesia*, 33 : 430, 1978.
- 28a. *Ericson A., and Kaleen B.*: Survey of infants born to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth. Analg.*, 58:302, 1979.
29. *International Labour Office*. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. vol. 2. p. 1539. New York, McGraw Hill, 1974.
30. *Hirsch J., and Kappas A. L.*: Uber die mengen des narkoseathers in der luft von operationssalen. *Z. Hyg.*, 110 : 391, 1929.
31. *Linde H. W., and Bruce D. L.*: Occupational exposure of anesthetists to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology*, 30 : 363, 1969.
32. *Whitcher C. E., Cohen E. N., and Trudell J. R.*: Chronic exposure to anesthetic gases in the operating room. *Anesthesiology*, 35 : 348, 1971.
33. *Whitcher C., Piziali R., et al.*: Development and evaluation of methods for the elimination of waste anesthetic gases and vapors in hospitals. DHEW Pub. (NIOSH) No. 75—137.
34. *Nikki P., Pfaffli P., Ahlman K., et al.*: Chronic exposure to anaesthetic gases in the operating theatre and recovery room. *Ann. Clin. Res.*, 4 : 266, 1972.
35. *Swenson R. D.*: Scavenging of dental anesthetic gases. *J. Oral. Surg.*, 34 : 207. 1976.
36. *Millard R. I., and Corbett T. H.*: Nitrous oxide concentrations in the dental operatory. *J. Oral. Surg.*, 32 : 593, 1974.
37. *Strunin L., Strunin J. M., and Mallos C. C.*: Atmospheric pollution with halothane during outpatient dental anaesthesia. *Br. Med. J.*, 4 : 459, 1973.
38. *Whitcher C. E., Zimmerman D. C., and Piziali R. L.*: Control of occupational exposure to N<sub>2</sub>O in the dental operatory. Final report. Contract No. CDC 210—75—0007. Cincinnati, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Field Studies and Clinical Investigation, 1977.
39. *Corbett T. H.*: Retention of anesthetic agents following occupational exposure. *Anesth. Analg.*, 52 : 614, 1973.



40. *Pfaffli P., Nikki P., and Ahlman K.*: Halothane and nitrous oxide in end-tidal air and venous blood of surgical personnel. *Ann. Clin. Res.*, 4 : 273, 1972.
41. *Usubiaga L., Aldrete J. A., and Fiserova-Bergerova V.*: Influence of gas flows and operating room ventilation on the daily exposure of anesthetists to halothane. *Anesth. Analg.*, 51 : 968, 1972.
42. *Corbett T. H., and Ball G. L.*: Chronic exposure to methoxyflurane: a possible occupational hazard to anesthesiologists. *Anesthesiology*, 34 : 532, 1971.
43. *Cascorbi H. P., Blake D. A., and Helrich M.*: Differences in the biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology*, 32 : 119, 1970.
44. *Piziali R. L., Witcher C., Sher R., et al.*: Distribution of waste anesthetic gases in the operating room air. *Anesthesiology*, 45 : 487, 1976. 44a. *Lecky J. H.*: The mechanical aspects of anesthetic pollution control. *Anesth. Analg.*, 56 : 769, 1977.
45. *Bruce D. L.*: Venting overflow gases from the Air Shields (Ventimeter) ventilator. *Anesthesiology*, 41 : 292, 1974.
46. *Murav chick S.*: Scavenging enflurane from extracorporeal pump oxygenators, *Anesthesiology*, 47 : 468, 1977.
47. *Annis J. P., Carlson D. A., and Simmons D. H.*: Scavenging system for the Harvey blood oxygenator. *Anesthesiology*, 45 : 359, 1976.
48. *Miller J. D.*: A device for the removal of waste anesthetic gases from the extracorporeal oxygenator. *Anesthesiology*, 44 : 181, 1976.
49. *Publication No. 56A* (Standard for use of inhalational anesthetics), National Fire Protection Association, Boston, Mass. 02210.
50. *Hdgerdal M., and Lecky J. H.*: Anesthesia death in an experimental animal related to a scavenging system malfunction. *Anesthesiology*, 47 : 522. 1977.
51. *Lecky J. Я. (Chairman)*: American National Standards Institute (ANSI) Draft Standard For Anesthetic Gas Scavenging Equipment. Z79, SC-4.
52. *Lecky J. H., Springstead J. M., and Andrews R. A.*: Reduction of operating room anesthetic contamination: the time requirement and effectiveness of a two year program, p. 551. Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, 1977.
53. *Neufeld G. R., Flemming D. C., and Lecky J. H.*: Evaluation of operating room clearance of trace anesthetic gases, p. 371. Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, 1975.
54. *Flemming D. C., and Johnstone Д. E.*: Recognition thresholds for diethyl ether and halothane. *Anesthesiology*, 46 : 68, 1977.
55. *Lecky J. H., and Andrews R.*: Anesthetic trace levels in 161 hospitals: a presentation of data obtained over a four year period, p. 481. Abstracts of Scientific Papers, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, 1976.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

*American Society of Anesthesiologists Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel: Occupational dis-*

ease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology*, 41 : 321, 1974.

*Ferstandig L. L.*: Trace concentrations of anesthetic gases: a critical review of their disease potential. *Anesth. Analg.*, 57 : 328, 1978.

*Vessey M. P.*: Epidemiological studies of the occupational hazards of anaesthesia—a review. *Anaesthesia*, 33 : 430, 1978.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Алкалоз дыхательный при гипотермии, профилактика 341
- Аллергическая реакция при переливании крови 91
- Альдостерон, роль в регуляции натриевого баланса 12
  - секреция, повышение, роль анестезии 18
- Анемия серповидно-клеточная, нарушения функции легких 106
  - — — — почек 107
  - — — — сердца 106
  - — осложнения 99, 107
  - — подготовка больных предоперационная 110
- Анестезиологи, заболеваемость вирусным гепатитом 349
- Анестезия, влияние на гемодинамику 17
  - — — — плод 197
  - — — — — анестетиков ингаляционных 199
  - — — — — — барбитуратов 199
  - — — — — — закиси азота 200
  - — — — — — кетамина 200
  - — — — — — наркотиков 199
  - — — — — — транквилизаторов 199
  - — — — — — оценка 203
  - — — — — — причины 199
  - — — — — — противоопухолевую сопротивляемость организма 125
  - — — — — — развитие анафилаксии 125
  - — — — — — систему нервную симптоматическую 17
  - — — — — — трансплантат 124
  - — — — — — функцию почек 16
  - — — — — — эндокринные 18
  - — — — — — осложнения при анемии серповидно-клеточной 107
  - — — — — — операции на сердце 282
  - — — — — — проведение, клинические рекомендации 126
  - — — — — — проводниковая, применение для обезболивания родов 200
  - — — — — — эффекты эндокринные 18
  - — — — — — — роль альдостерона 18
  - — — — — — — — гормона антидиуретического 18
  - — — — — — — — — ренин-ангиотензина 18
- Анестетики, воздействие на клетки 119
  - — — — — — тератогенное 168
  - — — — — — — предотвращение 181
  - — — — — — — концентрации следовые 378
  - — — — — — — — в воздухе операционной 389
  - — — — — — — — — способы уменьшения 389
  - — — — — — — — — воздействие, опасность 378
  - — — — — — — — — для персонала 389
  - — — — — — — — — хроническое на животных 386

- — — эффект психологический 386
- способность проникать через плаценту 198
- Антидиурез послеоперационный 28
- Аорта восходящая, разрыв при кровообращении экстракорпоральном 288
- расслоение ретроградное при кровообращении экстракорпоральном 288
- Апноэ у новорожденных 209
- — — диагностика 216
- — — лечение 215, 216
- — — механизм возникновения 214
- Аорта восходящая, разрыв при операции на сердце 288
- расслоение при операции на сердце 288
- Аритмии при гипотермии 343
- Артерия бедренная, окклюзия при кровообращении экстракорпоральном 288
- — — — операции на сердце 288
- Баланс водно-электролитный 6
- — в норме 15
- — динамика 15
- — нарушения 18
- — — лечение 21
- — — профилактика 21
- — при нарушении функции почек 16
- — — недостаточности сердечной 16
- — — циррозе печени 16
- — регуляция, механизмы почечные 10
- — кислотно-основной при гипо-термии 341
- — — переливание крови 86
- натриевый, регуляция, роль альдостерона 12
- — и функция почек 6
- Барокамера, лечение, ограничения 268
- — осложнения, баротравма 260
- — — — при декомпрессии 263
- — — — компрессии 261
- — — болезнь декомпрессии 264
- — — взрыв 259
- — — передозировка анестетиков 271
- — — пожар 259
- Баротравма 260
- при декомпрессии 260
- — компрессии 261
- Болезнь декомпрессии 264
- Вирус (ы) гепатита 352
- — А 350
- — — диагностика 353
- — — иммунология 353
- — В 350
- — — диагностика 354

- — — иммунология 354
- — классификация 349
- Эпштейна — Барра 351
- — диагностика 357
- — иммунология 357
- Галламин, влияние на систему сердечно-сосудистую 238
- Гем, структура 130
- Гемодинамика, изменение при анестезии 17
- Гепатит А 350
- В 350
- вирусный иммунопрофилактика 362
- — перенос 358
- — — значение патогенетическое 358
- заражение в операционной, профилактика 361
- «не-А, не-В» 351
- — диагностика 358
- — иммунология 358
- при переливании крови 95
- Гипербарическая оксигенация, осложнения 257
- Гиперкалиемия после введения сукцинилхолина 218
- послеоперационная 32
- — лечение 34
- — профилактика 34
- при кровообращении искусственном 299
- Гипернатриемия 31
- лечение 32
- профилактика 32
- Гиповентиляция у новорожденных 209
- — — диагностика 210
- — — лечение 210
- — — патофизиология 209
- — — причины 210
- — — — блок нейромышечный остаточный 212
- — — — закупорка дыхательных путей 210, 211
- — — — синдром дыхательной недостаточности 211
- — — — угнетение ЦНС 212
- Гипокалиемия 32
- лечение 33
- при интоксикации цитратом 88
- — кровообращении искусственном 298
- профилактика 33
- Гипокальциемия при интоксикации цитратом 88
- Гипонатриемия послеоперационная 25
- при кровообращении искусственном 299
- профилактика 27
- тяжелая 26

- Гипотензия при передозировке натрия нитропруссид 319
  - управляемая, влияние на нервную систему 312
  - — — органы брюшной полости 317
  - — — почки 318
  - — — функцию легких 317
  - — — — сердца 315
  - — — — — осложнения 311
  - — — — — причины 319
  - — — — — арфонад 319
  - — — — — натрия нитропруссид 319
  - — — — — нитроглицерин 319
  - — — — — триметафан 319
- Гипотермия, влияние на кровообращение периферическое 336
  - — — свертываемость крови 339
  - — — систему дыхательную 337
  - — — — нервную периферическую 334
  - — — — — центральную 333
  - — — — — пищеварительную 339
  - — — — — сердечно-сосудистую 334
  - — — — функцию кишечника 339
  - — — — — крови 337
  - — — — — легких 337
  - — — — — печени 339
  - — — — — почек 338
  - — — — — сердца 334
  - — — — — зоны 329
  - — — — — искусственная 331
  - — — — — клинические проявления 329
  - — — — — нарушения в организме, лечение 340
  - — — — — осложнения, аритмии 343
  - — — — — — дрожь 342
  - — — — — — передозировка анестетика 343
  - — — — — — при переливании крови 90
  - — — — — — случайная 330
  - — — — — — управляемая, влияние на метаболизм 329
  - — — — — — — изменения клинко-физиологические 332
  - — — — — — — нарушения физиологические 329
  - — — — — — — ятрогенная непреднамеренная 330
- Гипофосфатемия при кровообращении искусственном 299
- Гистамин, выделение после введения сукцинилхолина 236
  - — — — — тубокурарина 236
- Гломерулярная фильтрация, изменение, роль в регуляции натриевого баланса 13
- Гомеостаз в норме, механизм 10
- Гормон антидиуретический, секреция, нарушение послеоперационное 28

- — — — — лечение 28
- — — — — профилактика 28
- — — регуляция неосмотическая 14
- — уровень, повышение при анестезии 18
- натрийуретический, роль в регуляции натриевого обмена 13
- Давление артериальное, прямое измерение при операциях на сердце 283
- венозное центральное при операции на сердце 284
- в легочной артерии при операциях на сердце 286
- вокруг канальца гидростатическое 13
- — — онкотическое 13
- коллоидно-осмотическое 110
- онкотическое 10
- осмотическое 8
- Диабет несахарный нефрогенный, причины 63
- — центральный, причины 62
- Дыхательная недостаточность острая, лечение 279
- — — профилактика 280, 295
- — — этиология 279 Дыхательные пути новорожденных, закупорка 210
- Жидкие среды организма, состав 6
- Жидкость, введение внутривенное при гипотермии 342
- внеклеточная, объем, нарушения 19
- — — уменьшение при операции 19
- — — — — возмещение 22
- — — — — лечение 21
- — — — — профилактика 21
- — — функциональный избыточный 22
- — — — — лечение 23
- — — — — профилактика 23
- — — — — недостаточность
- — — — — поддержание 12
- — — — — регуляция водная 13
- — — — — натриевая 12
- — состав 8
- внутриклеточная, состав 8
- организма, объем 6
- — — внеклеточный 7
- — — — — внутриклеточный 6
- — осмоляльность, нарушения при операции 24
- — распределение 6
- Заболевания серповидно-клеточные, нарушения реологических свойств крови 104
- — осложнения анестезии 107
- — — — — лечение 110
- — — — — профилактика 110
- — патофизиология 102

- — симптомы 100
- — частота 100
- Иммунитет неспецифический, механизмы 116
  - специфический, механизмы 117
  - угнетение 115
- Иммуноглобулины 118
- Иммуносупрессия, вызываемая анестетиком 120
- Интоксикация водная 26
  - — лечение 27
  - — профилактика 27
  - цитратом, гиперкалиемия 88
- Калий, потребление суточное 15
  - секреция канальцевая, регуляция 15
- Кислород, токсичность 268
- Копрпорфирия врожденная 151
  - — диагностика 161
  - — распространение 153
- Кровообращение искусственное, осложнения 274
  - — — гиперкалиемия 299
  - — — гипокалиемия 298
  - — — гипонатриемия 299
  - — — гипофосфатемия 299
  - — — дыхательная недостаточность острая 279
  - — — — предотвращение 295
  - — — кровотечения послеперфузионные 300
  - — — недостаточность дыхательная 295 :
    - — — — почечная 295
    - — — — — диагностика 296
    - — — — — лечение 297
    - — — — — профилактика 298
    - — — — — этиология 295
  - — — патология мозга 291
    - — — — — диагностика дифференциальная 291
    - — — — — лечение 292
    - — — — — предотвращение 292
    - — — — — этиология 291
  - — — эмболия газовая 289
  - — — — твердыми частицами 290
- периферическое при гипотермии 336
- экстракорпоральное 275, 287
  - — осложнения 275, 287
    - — — аритмии 276
    - — — гиперперфузия мозга 288
    - — — закупорка коронарных сосудов 289
    - — — инфаркт миокарда 277



- — — окклюзия бедренной артерии 288
- — — повреждения сосудов 287
- — — расслоение аорты ретроградное 288
- Кровоток внутривисочечный, перераспределение, роль в регуляции натриевого баланса 13
- Кровь артериальная, состав газовый, контроль 341
  - консервированная, влияние на нарушение оксигенации тканей 80
  - — побочные эффекты, профилактика 81
  - — свойства 79
  - переливание, влияние на функцию легких 91
  - — изменения метаболические 86
  - — осложнения 77
  - — — гепатит 95
  - — — гипотермия 90
  - — — реакция (и) аллергическая 91
  - — — — гомолитические 94
  - — — — трансфузионные 94
  - — — шоковое легкое 91
  - — рекомендации клинические 96
  - свертываемость, нарушения, причины 81
  - — — — свертывание внутрисосудистое диссеминированное 83
  - — — — тромбоцитопения разведения 82
  - — — — факторы V, VIII, концентрация низкая 81
  - свойства реологические, нарушения при серповидно-клеточных заболеваниях 105
  - функция при гипотермии 337
  - цельная, состав в норме 86
  - — — при консервации цитратом 86
- Легкие, отек при переливании крови 91
  - функция при анемии серповидно-клеточной 106
  - — — гипотермии 337
- Матка, атония 192
  - — диагностика дифференциальная 194
  - — — — анатомические дефекты 194
  - — — — задержка послета 195
  - — — — нарушения свертываемости крови 195
  - — лечение 195
  - — профилактика 195
  - — этиология 192
  - сдавление аорты 185
  - — полых вен нижней 185
- Метгемоглобинемия врожденная 134
  - значение клиническое 139
  - приобретенная 130
  - — диагностика 139

- — лечение 140
- — причины, применение амилнит-рита 136
- — — — анестетиков местного действия 136
- — — — antimикробных препаратов 136
- — — — антисептиков 136
- — — — ацетаминофена 135
- — — — бепзокаина 137
- — — — вазодилататоров 136
- — — — веществ поверхностно-активных 138
- — — — красителей анилиновых 139
- — — — лидокаина 137
- — — — мафенида ацетата 138
- — — — нитропруссид натрия 136
- — — — прилокаина 136
- — — — серебра нитрата 138
- развитие, основы физические 130
- этиология 134
- Миоглобинурия, развитие, роль сук-цинилхолина 225
- Миорелаксанты, применение беременными, осложнения 232
- Мозг, функция, нарушение при искусственном кровообращении 291
- Моча, задержка 72
- — послеоперационная, диагностика дифференциальная 75
- — — клинические признаки 74
- — — лечение 75
- — — патофизиология 73
- — — профилактика 76
- концентрация, механизмы 39
- — — почечные 60
- — — противоточное умножение 39
- — — противоточный обмен 41
- разведение, механизмы почечные 60
- состав при некрозе канальцевом остром 47
- — — олигурии 47
- Мочевой пузырь, анатомия функциональная 72
- Наркоз азотный ограничение при гипербаротерапии 270
- проведение 112
- Натрий, потребление суточное 15
- экскреция, регуляция, влияние альдостерона 12
- — — — гормона натрийуретического 13
- — — — давления гидростатического 13
- — — — онкотического 13
- — — — кровотока внутрпочечного 13
- — — — фильтрации гломерулярной 13
- Натрия нитропруссид, передозировка 319
- — — предупреждение 323

- — токсичность 323
- Недостаточность дыхательная острая после операции на сердце 279
- почечная 38
- Неостигмин, действие побочное, несостоятельность анастомозов толстой кишки 241
- Новорожденные, апноэ 209
- гиповентиляция 209
- дыхательные пути, закупорка 210
- состояние, оценка по шкале Апгар 204
- центральная нервная система, угнетение 212
- Обезболивание родов, анестезия проводниковая 200
- Обмен водно-электролитный, норма 6
- натриевый, регуляция, механизмы 12
- Оксигемоглобин, кривая диссоциации 78
- Олигурия 37
- диагностика дифференциальная 45
- классификация 45
- постренальная 48
- — лечение 49
- — причины 48
- почечная первичная 56
- — — лечение 57
- преренальная 51
- — лечение 55
- — причины 51
- — состав мочи 47
- причины 46
- проявления клинические 44
- Операции на сердце, анестезия, осложнения 282
- — — контроль мониторный, давление артериальное 283
- — — — — венозное центральное 2»4
- — — — — в легочной артерии 286
- — — — — электрокардиограмма 283
- — — — — осложнения, аорта, разрыв 288
- — — — — расслоение 288
- — — — — аритмии 276
- — — — — артерия бедренная, окклюзия 288
- — — — — гиперкалиемия 299
- — — — — гиперфункция мозга 289
- — — — — гипокалиемия 298
- — — — — гипонатриемия 299
- — — — — гипофосфатемия 299
- — — — — инфаркт миокарда 277
- — — — — кровотечение послеперфузионное 300

- — — легкое послеперфузионно» 293
- — — мозг, повреждение 291
- — — недостаточность дыхательная острая 279
- — — — почечная 297
- — — ошибка хирургическая 281
- — — перикард, тампонада 281
- — — расстройства электролитные 298
- — — синдром низкого сердечного выброса 293
- — — — послеперфузионный 301
- — — сосуды, повреждение 287» 289
- — — эмболия(и) газовая 289
- — — — системные 289
- — — — твердыми частицами 290'

Организм, среды жидкие, состав 6

Осмоляльность 9

- нарушения при операции 24
- поддержание 13 Осмотическое давление 8

Панариций герпетический 365

- — возбудитель 365
- — диагностика 372
- — клиническая картина 368
- — лечение 372
- — — интерферон 373
- — — химиотерапия 372
- — — хирургическое 373
- — патогенез 365
- — профилактика 373
- — эпидемиология 367

Панкуроний, влияние на систему сердечно-сосудистую 239

Переливание крови, осложнения, гепатит 95

- — — гипотермия 90
- — — метаболизм, нарушения 86
- — — отек легких 91
- — — реакция (и) аллергическая 91
- — — — гемолитические 94
- — — — трансфузионные 94
- — — рекомендации клинические 96
- — — шоковое легкое 91

Печень, функция при гипотермии 339

Плод, кровообращение 198

- угнетающее действие анестезии 197
- — — — лечение 205
- — — — причины 199
- — — — профилактика 207
- — — — степень, оценка 203

## Полиурия 60

- во время операции 65
- — — — — причины 65
- — — — — введение воды парентеральное чрезмерное 65
- — — — — — диуретиков 66
- — — — — — гипофиз, травма операционная 66
- до операции 64
- клинические проявления 62
- после операции, причины 66
- — — — — недостаточность почечная 69
- — — — — нефротоксичность метоксифлурана 66
- Порфирия(и) 143
- вариетатная 151
- — диагностика 161
- — распространение 153
- индуцируемые 145, 160
- — диагностика 160
- — лечение 161
- — — общие мероприятия 161
- — — терапия специфическая 162s
- — нарушение метаболизма 150
- — патогенез 145
- — — биосинтез гема 145
- — — — — регуляция 147
- — профилактика 162
- — распространение 152
- — синдром неврологический 152'
- — фотосенсибилизация 152
- классификация 144
- кожная поздняя 145
- неиндуцируемые 145
- обострение 143
- — влияние алтезина 158
- — — анальгетиков 157
- — — анестетиков ингаляционных 157
- — — — — местного действия 157
- — — антихолинэстеразных средств 157
- — — барбитуратов 155
- — — голодания 158
- — — инфекции 158
- — — кетамина 156
- — — стероидов 157
- — — этомидата 156
- — симптомы 158
- — — нарушение баланса жидкост-но-электролитного 160

- — — нестабильность вегетативной регуляции 159
- — — паралич 159
- — — расстройства психические 160
- — — этиология 153
- острая перемежающаяся 151
- — — диагностика 161
- — — распространение 153
- признаки клинические 146
- лабораторные 146
- симптомы, происхождение 151
- Почки, функция, влияние анестезии 16
- — нарушение, баланс водно-электролитный 16
- — — электролитный 6
- — — при анемии серповидно-клеточ" вой 107
- — — гипотермии 338
- Прозерин, действие побочное, несостоятельность анастомоза толстой кишки 241
- Простатэктомия трансуретральная, перегрузка жидкостью гипоосмолярная 28
- «Противоточное умножение» 11
- «Противоточный обмен» 11
- Протопорфирия 145
- Профессиональные вредности в работе анестезиологов 349
- Псевдохолинэстераза, активность, снижение при ожогах 224
- Релаксанты мышечные, применение, осложнения 218
- Ренин-ангиотензин, роль в изменении функции почек при наркозе 18
- Свертываемость крови, нарушения, причины 81
- — — — свертывание внутрисосу-дистое диссеминированное 83
- — — — тромбоцитопения разведения 82
- — — — факторы V, VIII, концентрация низкая 81
- Сердце, оперативное вмешательство, анестезия, осложнения 282
- — — контроль давления артериального 283
- — — — венозного 284
- — — — в легочной артерии 286
- — — — электрокардиографический 283
- — — хирургическое 274
- — — кровообращение искусственное 275
- — — — экстракорпоральное 275
- — — — осложнения 275
- — — осложнения, аорта восходящая, разрыв 288
- — — — расслоение 288
- — — — аритмии 276
- — — — артерия бедренная, окклюзия 288
- — — — гиперкалиемия 299
- — — — гиперфункция мозга 288

- — — — гипокалиемия 298
- — — — гипонатриемия 299
- — — — дыхательная недостаточность острая 279
- — — — инфаркт миокарда 277
- — — — мозг, повреждение 291
- — — — ошибка хирургическая 281
- — — — перикард, тампонада 281
- — — — сосуды, повреждение 287, 289
- эмболия (и) газовая 289
- — — — — системные 289
- — — — — твердыми частицами 290
- Сердце, функция при анемии серповидно-клеточной 106
- — — введении галламина 238
- — — — панкурония 239
- — — — сукцинилхолина 235
- — — — тубокурарина 240
- — — гипотензин 315
- — — гипотермии 334
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания 83
- дыхательной недостаточности у новорожденных 211
- низкого сердечного выброса 293
- послеперфузионного легкого 293
- послеперфузионных 301
- сдавления аорты 185
- — — лечение 188
- — — — — полых вен нижней 185
- — — — — лечение 188
- Система дыхательная при гипотермии 337
- нервная периферическая при гипотермии 334
- — — симптоматическая при анестезии 17
- — — — центральная при гипотермии 333
- — — — — у новорожденных, угнетение 212
- пищеварительная при гипотермии 339
- свертывания крови при гипотермии 339
- сердечно-сосудистая, изменения, роль галламина 238
- — — — — панкурония 239
- — — — — сукцинилхолина 235
- — — — — тубокурарина 240
- — — — — при гипотермии 334
- Сосуды коронарные, закупорка при кровообращении экстракорпоральном 289
- повреждение при кровообращении экстракорпоральном 287
- — — — — операции на сердце 287
- Сукцинилхолин, введение, боли мышечные 242
- — — — — значение 247

- — — — механизмы развития 243
- — — — предупреждение 245
- — — — частота возникновения 242
- — реакция миотоническая 241
- влияние на повышение давления внутриглазного 227
- — — — — — — — механизм действия 228
- — — — — — — — предотвращение повышения давления 229
- — — — — — — — внутрижелудочного 230
- — — — выделение гистамина 234
- — — — систему сердечно-сосудистую 237
- роль в развитии гиперкалиемии, механизм действия 223
- — — — — — — — предотвращение 224
- — — — — — — — при ожогах 218
- — — — — — — — патологии почек 221
- — — — — — — — травмах 219
- — — — — — — — при заболеваниях неврологических 219
- — — — — — — — миоглобинурии 225
- Сульфгемоглобинемия, значение клиническое 139
- приобретенная 130
- — диагностика 139
- — — — лечение 140
- — — — развитие, основы физические 130
- — — — — — — — этиология 134
- Температура, контроль при искусственной гипотермии 341
- Тератогенность анестетиков 168
- — ингаляционных 174
- — — — — — — — механизмы 171
- — — — — — — — неингаляционных 176
- — — — — — — — следовых концентраций 176
- — — — — — — — исследования клинические 179
- — — — — — — — экспериментальные 177
- — — — — — — — предотвращение 181
- Тромбоцитопения разведения, влияние на нарушение свертываемости крови 82
- Тубокурарин, влияние на систему сердечно-сосудистую 240
- Факторы V, VIII, влияние на нарушение свертываемости крови 83
- Фибринолиз вторичный 83
- — — — — — — — первичный 83
- Хирургия сердечно-сосудистая 274
- — — — — — — — анестезия, осложнения 282
- — — — — — — — кровообращение искусственное 275
- — — — — — — — экстракорпоральное 275
- — — — — — — — осложнения 275
- — — — — — — — осложнения, аорта, разрыв 288-
- — — — — — — — расслоение 288



- — — аритмии 276
- — — артерия бедренная, окклюзия 288
- — — гиперкалиемия 299
- — — гиперфункция мозга 288
- — — гипокалиемия 298
- — — гипонатриемия 299
- — — гипофосфатемия 299
- — — инфаркт миокарда 277
- — — кровотечение послеперфузионное 300
- мозг, повреждение 291
- — — недостаточность дыхательная острая 279
- — — — почечная 297
- — — ошибка хирургическая 281
- перикард, тампонада 281
- — — расстройства электролитные 298
- — — синдром послеперфузионный 301
- — — сосуды, повреждение 287, 289
- эмболия (и) газовая 289
- — — — системные 289
- — — — твердыми частицами 290
- Хлориды, потребление суточное 5
- Цитомегаловирус 351
- диагностика 357
- иммунология 357
- Шоковое легкое при переливании крови 91
- Электрокардиограмма при операциях на сердце 283
- Электролиты 8
- Эмболии после искусственного кровообращения 289
- Эпштейна — Барра вирус 351
- — диагностика 357
- — иммунология 357

# ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ АНЕСТЕЗИИ

Том 2

Зав. редакцией *В. С. Залевский*  
Редактор *Я. Н. Павлова*  
Художественный редактор *О. С. Шанецкий*  
Переплет художника *А. Д. Суима*  
Технический редактор *В. П. Сорокина*  
Корректор *Т. Л. Григорьева*

**ИБ № 4043**

Сдано в набор 17.01.85. Подписано к печати 11.03.85. Формат бумаги 60x90<sup>1/16</sup>. Бум. тип. № 1. Обыкн. нов. гарнитура. Печать высокая. Усл. печ. л. 26,0. Усл. кр. отт. 26,0. Уч.-изд. л. 31,17. Тираж 7000 экз. Заказ № 760. Цена 2 р. 90 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.